



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
Division de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-70211

21 EXPEDIENTE No _____

54 TITULO _____
USO DE UNA ASOCIACION QUE CONTIENE UN INHIBIDOR NO NUCLEOSIDO
DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NNRT) CON UN INHIBIDOR DE CITO-
CROMO P450, TALES COMO LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL _____ A61K31/55, A61K31/4271
A61P31/18

71 SOLICITANTE _____ BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO _____ Ingelheim, República Federal de Alemania.

74 APODERADO _____ EMILIO FERRERO
C.C. 438,019 de Usaquén,

22 BOGOTA, D C , _____ 15/07/2005

f

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 05870211 00000000

Folios: 74

Fecha (AMB): 2005-07-15 17:44:06

Trámite: B11 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 16-07-05

SOLICITUD DE

1

☒ Patente de Invención
☐ Capítulo I

☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de Alemania

Dirección **Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
República Federal de Alemania**
Domicilio **Ingelheim
República Federal de Alemania**

IDENTIFICACIÓN

CC ☐ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre **EMILIO FERRERO**
Dirección **Carrera 4ª No 72-35**
Teléfono **347 38 11**
Fax **211 88 50**
E mail **clientes@camyo.com.**
Domicilio **Bogotá Colombia**

IDENTIFICACIÓN

CC ☒ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐
Cual _____
Número **438 019 T P 31 929**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Michael Graham CORDINGLEY
320 rue Robert Ouel.
Rosemere Québec J7A 1C9
Canadá

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No **PCT/EP2003/014224**

Fecha **15 de Diciembre de 2003**

Publicación Internacional No **WO 2004/054586 A1**

Fecha **1 de Julio de 2004**

6

Título (54)

**USO DE UNA ASOCIACIÓN QUE CONTIENE UN INHIBIDOR NO NUCLEÓSIDO
DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NNRTI) CON UN INHIBIDOR DE
CITOCROMO P450, TALES COMO LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/55

**A61K31/427
A61P31/18**

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

16 de Diciembre de 2002

(31) Número de Solicitud

60/433 690

9

Comprobante de pago No 05 - 46.095

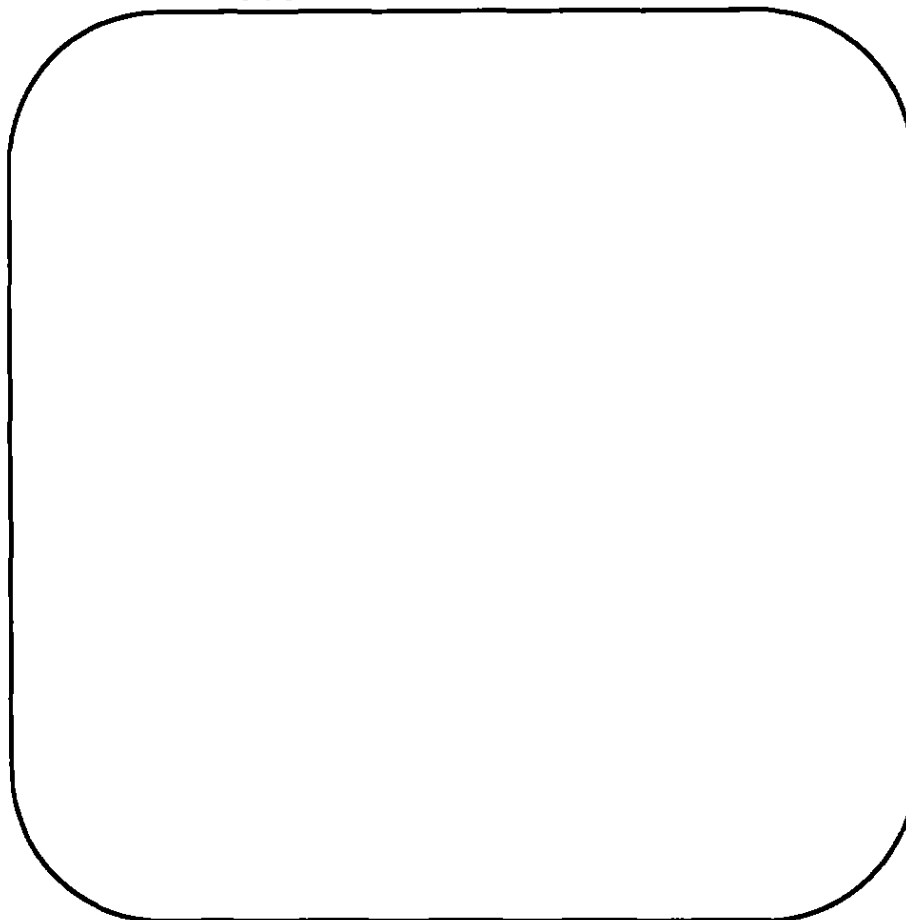
Fecha 21 de Junio de 2005

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

PRP



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tuttenberg ----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD HUBER

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior

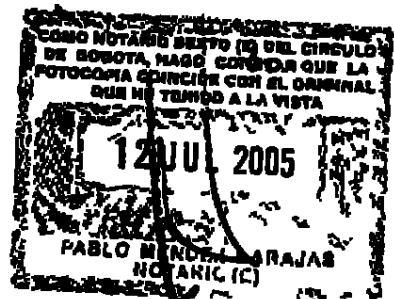
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$ 6 -
Fondo Rotatorio	US \$ 100 -
Tasa consular	US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169 60

PAGADO





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

BOE N 212 62-1
12621421

[Handwritten signature]

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TITULO
DE ENLACE - 4 A 11 44
DE LEGALIZACIONES
EN ATE DE ADOTACION D C

NOTARIO PUBLICO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 JUL 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

[Handwritten signature]

1-045133-027
12621421



For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names trade emblems slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we) the undersigned / Yo (nosotros) abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO, tpa 31929 y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio el primero como principal y los demás como suplentes en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero o segundo suplente en su caso o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público o Cónsul de Colombia, en el extranjero y si se tratare de impedimento con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal o de su primero o segundo suplentes en su caso podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero segundo o tercer suplente en su caso.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa. 831 EMILIO FERRERO tpa 31929 and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 domiciled at Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases the principal representative or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents utility models and industrial designs, the registration of trademarks collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal, assignment -change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights, b) Actions of unfair competition, protection to the consumer oppositions or observations administrative or Court cancellation, nullity infringement granting of licenses, the action for writ mandamus the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative matters relating to the rights actions and suits instituted by the said attorneys (us). And that in all the above matters they may exercise the Power of Attorney compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, resign and ratify acts done by representatives with the power of attorney.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo contencioso-administrativo y judicial así como tribunales de arbitramento en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica colectivas, defensivas, de servicio lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso cambio de nombre o domicilio cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos, b) Las acciones de competencia desleal protección del consumidor oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este mandato transigir conciliar admitir los hechos del proceso desistir cancelar recibir renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

Dr Dieter Laudien

Signature

Dr Gerhard Huber

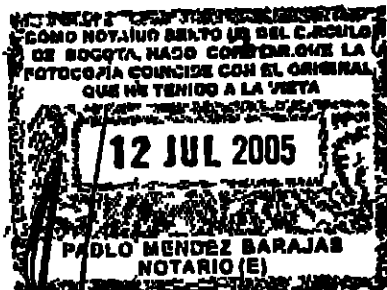
Firma

LEGALIZATION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney (2) that it is in actual exercise of company purposes and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect please show the Consul the evidence to prove the above facts (1) (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Según los artículos 65 del C de P C y 480 del C de Co, si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante

Vorseitige vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren

1 Dr Dieter L a u d i e n Dipl -Chemiker wohnhaft in 55127 Mainz

2 Dr Gerhard H u b e r Rechtsanwalt wohnhaft in 55411 Bingen

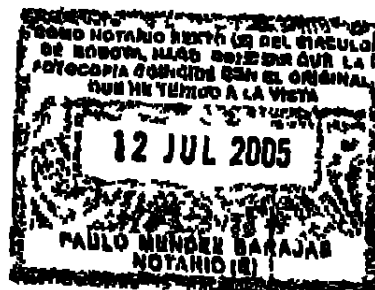
mir bekannt

beglaubige ich hiermit

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregi-
ster des Amtsgerichts Bingen daß die Firma Boehringer Ingelheim International
GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen
unter HR B 1083 eingetragen ist und daß die Herren Dr Laudien und Dr Huber als
Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind

Ingelheim am Rhein den 12. Dezember 1995/hün

Dr. Weirich
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof Dr Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors
Dr Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars
Prof Dr Weirich in Ingelheim und die Echtheit des bei-
gedruckten Dienst - ~~schreibens~~ - siegels werden hierdurch
bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte
zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hans Paul Tüllberg
(Hans Paul Tüllberg)

Kostenberechnung

Gebühr für Legalisa-
tion

(Wert DM 500,-)

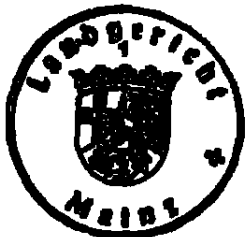
JVKostO v 20.7.1987

BGBI I S. 881

DM 20,-

13. DEZ. 1995

Mainz, den



TRADUCCION OFICIAL No 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente -

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa 832; GONZALO PERDOMO, tpa 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4 No 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs Dr Dieter Laudien y Dr Gerhard Huber)

Legalización

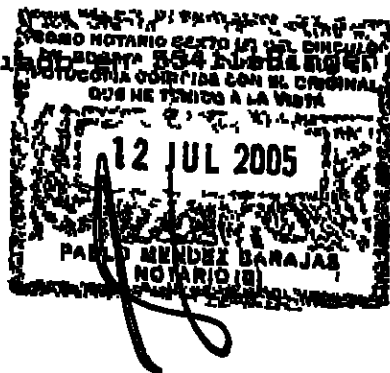
Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1 Dr Dieter Laudien, Dipl Chim , domiciliado en 55127 Mainz,

2 Dr Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Wiesbaden,

a quienes conozco en persona



Iguualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr Laudien y Dr Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hun

Fdo : firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

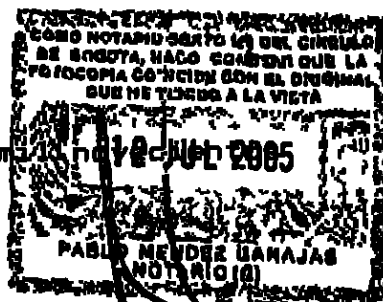
Prof Dr Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr Peter Wirth, como notario suplente del Prof Dr Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña Iguualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo : firma ilegible

(Dr Hanns Paul Tutenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor DM 5 000,-)

JVKostD del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo : firma ilegible

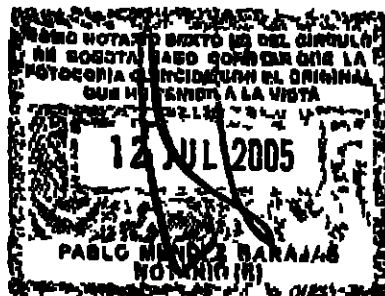
Inspector

EN ESPAÑOL La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No 129 del 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No 051606 del 4 de enero de 1996
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996

LUZ APPIA
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
PABLO MENDEZ BARAJAS
1549 Minutario



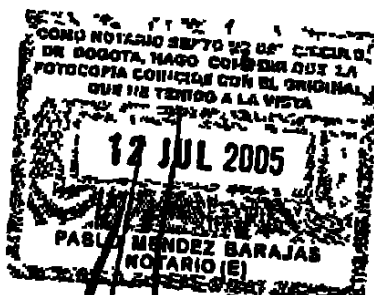
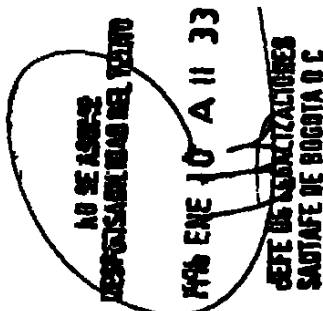
COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Firma manuscrita]

C. C. _____
CONCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE D° BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE HACIENDAS
ESTERIO

[Firma manuscrita]
CUIVA FUR...
REGISTRO...
LAS FUNCION...

TELEFAX (57) (1) 3-1850
TELEX 45679 CAVÉ CO
13317407378 CAVÉ UC

1
CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª No 72 35
BOGOTÁ 8 COLOMBIA

9
CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVÉ
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

4
Poderdante BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el 12-12-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T P A No 832

C C No 2 877 924 de Bogotá

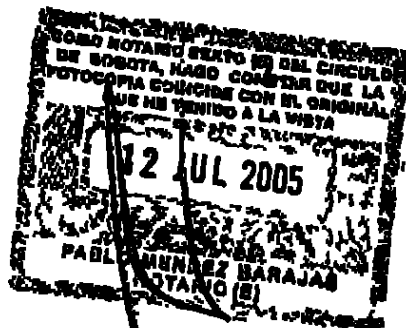
Acepto



EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquén



2e-780-2

CAVELIER ABOGADOS NIT 860.041.367 3

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C. 11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS

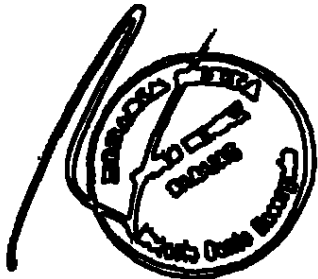
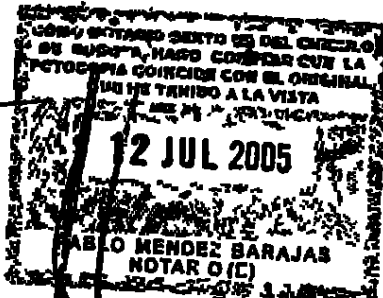
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron)

quien(es) es (son) a(s)

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declararon que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta Diligencia.





**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MONTREAL, CANADA**

AUTENTICACIÓN No. 00438

El suscrito Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que MICHEL POULIN quien certifica el presente documento ejercía legalmente en la fecha allí expresada el cargo **SECRETARIO DE LA CAMARA DE NOTARIOS DE LA PROVINCIA DE QUEBEC CANADA**, jurisdicción de este Consulado General, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales

El Cónsul no asume ninguna responsabilidad por el contenido del documento

Montreal 08 de Mayo de 2005

**Derechos Pagados. US\$24.00
Fondo Rotatorio US\$15.00
Impuesto de Timbre US\$9.00**

**EDUARDO SAMACHO BARCO
Cónsul General de Colombia
Montreal, Canadá**

CONSULADO GA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Excmo 112761
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEDIA
LAS FUNCIONES INDECAJAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY 20 P 1 35

WCS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

**CANADA
PROVINCE OF QUEBEC**



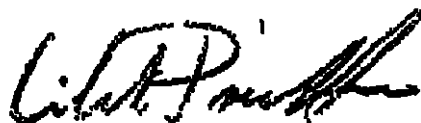
I, the undersigned, Michel Poulin, Secretary of the *Chambre des notaires du Québec*, a professional order duly constituted in virtue of the *Notarial Act* and the *Professional Code*, having its Head Office at Montreal, do hereby certify under my oath of office

THAT Mtre Jean Yves Lacasse , Notary at Montreal , is a member of the *Ordre des notaires du Québec* since the 2nd day of July 1986 , date of his entry on the Roll of the Order ,

That since that date, Mtre Lacasse has always been entered on the Roll of the *Chambre des notaires du Québec* ,

THAT his signature affixed to the attached document corresponds to that filed in my office in accordance with the *Notarial Act*

IN WITNESS WHEREOF, I have signed the present certificate at Montreal on this Friday, May 6, 2005



Michel Poulin, Notary
Secretary



Membre de l'Union Internationale du Notariat Latin



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-38
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

374



CESSION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1 Michael G CORDINGLEY

Domiciliado(s)

en

1 320 rue Robert Oues., Rosemere,
Quebec J7A 1C9, Canada

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención

USO DE UNA COMBINACION QUE CONTIENE UN INHIBIDOR
NO NUCLEOSIDO DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA
NNRTI CON UN INHIBIDOR DE CITO CROMO P450,
TALES COMO LOS INHIBIDORES DE PROTEASA

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), sin
limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

I (we), the undersigned

1 Michael G CORDINGLEY

of

1 320 rue Robert Oues., Rosemere,
Quebec J7A 1C9, Canada

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention

"Use of a combination containing a non-nucleoside
reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) with an
inhibitor of cytochrome P450,
such as protease inhibitors"

state as well that assign, without reservations or limitations in favour
of Boehringer Ingelheim International GmbH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Germany

domiciled in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

25th DAY OF APRIL 2005

en/in

COLOMBIA, QUEBEC, CANADA

Firma/Signature

Michael G. CORDINGLEY

SWORN BEFORE ME
IN MONTREAL, QC, CANADA
ON THIS

APR 29 2005

JEAN-YVES LACASSE
NOTAIRE

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-374



1213

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días _____ mes de _____
de 200 ____ Ante mí Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 29th day of APRIL
200 5 before me a Notary Public of

MONTREAL, QUEBEC CANADA

personally appeared MICHAEL G. CORDINGLEY

to me known and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIO PUBLICO-NOTARY PUBLIC

SWORN BEFORE ME
IN MONTREAL, QC, CANADA
ON THIS

[Signature]
JEAN-YVES LACASSE
NOTARY

APR 29 2005

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country
This public document
- 2 has been signed by
- 3 acting in the capacity of
- 4 bears the seal/stamp of

Certified

- 5 at 6 the
- 7 by
- 8 No
- 9 Seal/stamp 10 Signature

CAVELIER ABOGADOS

WPP0DE01 374

1314

TRADUCCIÓN OFICIAL No 06 02/04c realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución N 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión mediante el cual 1 Michael G CORDINGLEY domiciliado en 1 320 rue Robert Oues t , Rosemere, Quebec J7A 1C9, Canadá, declara bajo juramento ser único y verdadero inventor de la invención

"Uso de una combinación que contiene un inhibidor no nucleosid de la transcriptasa inversa (NNRTI) con un inhibidor de citocromo P450, tales como los inhibidores de proteasa"

y declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania y domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

Dado y firmado el 25 de abril de 2005 en Quebec, Canadá

Firma Ilegible
Michael G CONRDINGLEY

Sello JURAMENTADO ANTE MÍ
EN MONTREAL QC CANADÁ
HOY 29 DE ABR DE 2005

Firma Ilegible
JEAN-YVES LACASSE
NOTARIO

AUTENTICACIÓN NOTARIAL(INDIVIDUO) del 29 de abril de 2005 expedida por el Señor Jean-Yves Lacasse, Notario de Québec, Canadá, certificando la firma del Señ r Michael G CORDINGLEY en el anteri r documento y su capacidad legal para otorgar el mismo

Notario Público Firma Ilegible
JEAN-YVES LACASSE
NOTARIO

15

Sello JURAMENTADO ANTE MÍ
EN MONTREAL QC CANADÁ
HOY 29 DE ABR DE 2005

CANADÁ
PROVINCIA DE QUÉBEC

Yo, el suscrito, Michel Poulin, Secretario de la *Chambre des notaires du Québec*, (Cámara de Notarios de Québec) una asociación profesional debidamente constituida en virtud de la *Ley Notarial* y del *Código Profesional*, cuya Oficina Principal está ubicada en Montreal, por el presente certifico bajo mi juramento de oficio

QUE el Señor Jean-Yves Lacasse, Notario de Montreal, es un miembro de la *Ordre des notaires du Québec* (Asociación de Notarios de Québec) desde el 2 de julio de 1986, fecha de su inscripción en la Lista de la Asociación

QUE desde ese día, el Señor Jean-Yves Lacasse siempre ha permanecido inscrito en la Lista de la *Chambre des notaires du Québec*,

QUE la firma que fue fijada en el documento adjunto corresponde a la suya presentada ante mi oficina en concordancia con la Ley de Notarios

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado el presente certificado en Montreal hoy Viernes 6 de Mayo de 2005

Firma Ilegible

Michael Poulin, Notario
Secretario

73159

Sellos parciales del Consulado de Colombia de Montreal Canadá

16

Se anexa autenticación No 00435 del Consulado de Colombia en Montreal, Canadá, con fecha del 06 de mayo de 2005, en donde se autentica la firma anterior del Señor MICHEL POULIN y de su cargo como SECRETARIO DE LA CÁMARA DE NOTARIOS DE LA PROVINCIA DE QUÉBEC - CANADÁ

Pagado el Impuesto de Timbre y Fondo de Rotatorio

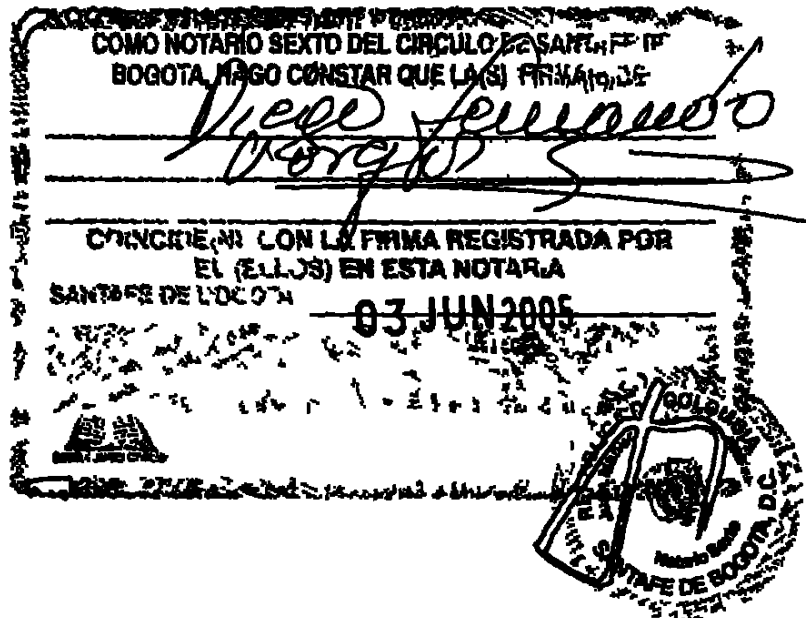
Firmado por Eduardo Camacho Barco, Cónsul General de Colombia en Montreal, Canadá

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá D C bajo el número 112761 con fecha del 20 de mayo de 2005

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación

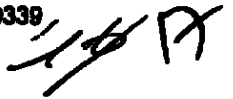
DVZ/ID-6774/WPCL002G/COLO 09255-841-017-8


DIEGO F. VARGAS Z
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL INGLES - INGLES ESPAÑOL
RES 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA



SE ASUME
AUTENTICIDAD DEL TEXTO
208
DIEGO VERGARA
Jefe de Legalizaciones
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
COMERCIO EXTERIORES
27357
Diego Vergara
Jefe de Legalizaciones
BOGOTA D.C.

**DOCUMENTOS ANEXOS**

- 1 ☒ **Publicación Internacional WO 2004/054586 A1**

Descripción

Páginas 1-14 en el idioma original

Páginas 1-12 en español

Reivindicaciones Número (s) 1-25

Figuras Número (s) 1/1

- 2 ☒ **Forma PCT/RO/101 PCT Request**
- 3 ☐ **Forma PCT/RO/106 Invitation to Correct Defects**
- 4 ☒ **Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional**
- 5 ☐ **Forma PCT/ISA/220 Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional O De La Declaración**
- 6 ☐ **Forma PCT/ISA/237 Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional**
- 7 ☒ **Forma PCT/IB/304. Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document**
- 8 ☐ **Forma PCT/IB/306 Notification Of The Recoding Of A Change**
Descripción De Modificación
- 9 ☒ **Forma PCT/IB/308 Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices**
- 10 ☒ **Forma PCT/IB/332 Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election**
- 11 ☐ **Forma PCT/IPEA/401 PCT Demand**
- 12 ☒ **Forma PCT/IPEA/402 Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority**
- 13 ☒ **Forma PCT/IPEA/408 Written Opinion**
- 14 ☐ **Forma PCT/IPEA/416 Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.**
- 15 ☐ **Forma PCT/IPEA/409 Informe Del Examen Preliminar Internacional**
- 16 ☐ **Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional**
- 17 ☐ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional**

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 July 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/054586 A1

- (51) International Patent Classification⁷ A61K 31/55 (74) Common Representative: BOEHRINGER INC. EL-HEIM INTERNATIONAL (MBH) Binger Strasse 173 55216 INGERHEIM (DE)
- (21) International Application Number: PCT/JP2003/014234 (81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (22) International Filing Date: 15 December 2003 (15.12.2003) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, CH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/433,690 16 December 2002 (16.12.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): BOEHRINGER INGEHEIM INTERNATIONAL (MBH) [DE/DE] Binger Strasse 173 55216 INGERHEIM (DE).
- (72) Inventor: and
- (73) Inventor/Applicant (for US only): CORDINGLEY Michael Graham (GB/CA) 320 rue Robert Ouellet, Roumieres, Québec J7A 1C9 (CA)
- Published
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: USE OF A COMBINATION CONTAINING A NON NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR (NNRTI) WITH AN INHIBITOR OF CYTOCHROME P450, SUCH AS PROTEASE INHIBITORS

(57) Abstract: An improved method for using a NNRTI in the treatment of HIV 1 infection, comprising administering to a human needing treatment for HIV 1 infection a therapeutically effective amount of said NNRTI or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an amount of an inhibitor of the cytochromes P450 that is sufficient to elevate, enhance, or extend plasma concentrations of said NNRTI

WO 2004/054586 A1

219

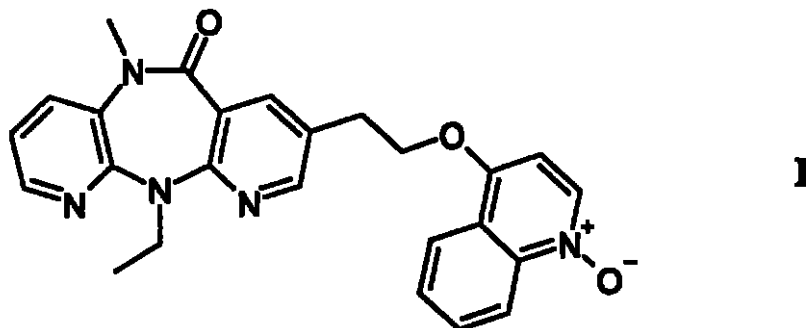
USE OF A COMBINATION CONTAINING A NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR (NNRTI) WITH AN INHIBITOR OF CYTOCHROME P450 SUCH AS PROTEASE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to an improved method for using the compound of the formula I in the treatment of HIV-1 infection

BACKGROUND OF THE INVENTION

The compound of the formula I is a non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor. Its chemical name is 5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-c][1,4]diazepin-6-one and its chemical structure is as depicted below



The synthesis and use of the compound of the formula I for the treatment of HIV infection is described in U S Patent 6,420,359

Up until now there has been little understanding of the metabolism in humans of the compound of the formula I and of the impact which this metabolism may have upon its pharmacokinetics and, by extension its practical use as a pharmaceutical

CONFIRMATION COPY



- 2 -

DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has now discovered that the compound of the formula I is subject to surprisingly rapid metabolism by the cytochromes P450 especially the CYP3A4 isoform. The fact that the compound of the formula I is so rapidly metabolized by cytochromes P450 has hitherto
5 been unknown and this fact poses a problem that has until now not been appreciated. Metabolism of the compound of the formula I by cytochromes P450 is so rapid as to render it difficult to maintain therapeutically effective blood levels of the compound of the formula I.

The invention provides a solution to this newly recognized problem. It is has been
10 discovered that the pharmacokinetics of the compound of the formula I may be substantially improved by the co-administration of an inhibitor of the cytochromes P450 especially an inhibitor of CYP3A4. It has been found that when co-administered with an inhibitor of the cytochromes P450, especially an inhibitor of CYP3A4 therapeutically effective blood levels of the compound of the formula I may readily be achieved.
15 Inhibition of the enzymatic activity of the cytochromes P450 especially inhibition of CYP3A4, serves to reduce the metabolism of the compound of the formula I and to thereby substantially improve the pharmacokinetics of the drug so that less must be administered to attain therapeutic effect. Higher blood levels are also obtained.

Thus, the invention provides an improved method for using the compound of the formula I
20 in the treatment of HIV-1 infection. In its broadest aspect, this method comprises co-administering to a human needing treatment for HIV-1 infection, an amount of the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an amount of at least one pharmaceutically acceptable inhibitor of the cytochromes P450, especially an inhibitor of CYP3A4, which is sufficient to significantly inhibit the enzymatic activity of
25 the cytochromes P450, especially CYP3A4, and to thereby render the amount of the compound of the formula I administered therapeutically effective. Therapeutic effect is deemed to be attained when there is a reduction in the rate of viral replication.

The present invention also provides a method for increasing human blood levels of the compound of the formula I, which comprises co administering, to a human needing

25
21

- 3 -

treatment for HIV-1 infection an amount of the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an amount of at least one pharmaceutically acceptable inhibitor of the cytochromes P450, especially an inhibitor of CYP3A4, which is sufficient to significantly inhibit the enzymatic activity of the cytochromes P450, especially CYP3A4 to thereby inhibit drug metabolism and boost and extend exposure to the compound of the formula I

Consequently the invention provides the use of a combination as described hereinbefore and hereinafter for the manufacture of a medicament for improving the pharmacokinetics of the compound of the formula I

10 In addition the invention provides the use of a combination as described hereinbefore and hereinafter for the manufacture of a medicament for increasing the human blood levels of the compound of the formula I

Furthermore, the invention provides a combination of a therapeutically effective amount of the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an amount of an inhibitor of the cytochromes P450, which is effective to improve the pharmacokinetics of the compound of the formula I

The invention also provides a pharmaceutical composition comprising a combination as described hereinbefore and hereinafter and a pharmaceutically acceptable carrier

In addition the invention provides a kit of parts comprising a combination as described hereinbefore and hereinafter characterized in that

- 20 (a) a first containment contains the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier, and
(b) a second containment contains the inhibitor of the cytochromes P450 and at least one pharmaceutically acceptable carrier

25 The invention also provides a method for the prophylaxis or treatment of HIV infection in a human comprising co-administering to the human in need of such treatment a combination as described hereinbefore and hereinafter

- 4 -

Thus the invention also provides the use of a combination as described hereinbefore and hereinafter for the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of HIV infection in a human

5

In addition the present invention provides the use of the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament comprising a combination as described hereinbefore and hereinafter for the prophylaxis or treatment of HIV infection in a human

10 The invention also provides the use of an inhibitor of the cytochromes P450 in the manufacture of a medicament comprising a combination as described hereinbefore and hereinafter for the prophylaxis or treatment of HIV infection in a human.

In addition the invention provides the use of the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the
15 prophylaxis or treatment of HIV infection in a human in combination with an inhibitor of the cytochromes P450

Consequently, the invention also provides the use of an inhibitor of the cytochromes P450 in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of HIV infection in a human in combination with the compound of the formula I or a pharmaceutically
20 acceptable salt thereof

In the context of the invention, it is preferred to inhibit the enzymatic activity of the cytochromes P450, especially CYP3A4 so that this activity is at least halved. To gain the maximum amount of pharmacokinetic improvement possible, it is, however, more preferred to inhibit substantially all of this enzymatic activity

25 As used herein the term 'pharmaceutically acceptable' refers to those properties and/or substances which are acceptable to the patient from a pharmacological/toxicological point of view and to the manufacturing pharmaceutical chemist from a physical/chemical point

2/2
23

- 5 -

of view regarding composition, formulation stability, patient acceptance and bioavailability

As used herein the terms "inhibitor of the cytochromes P450" or "inhibitor of CYP3A4" or "CYP 450 inhibitor" refer to any member of the class of pharmaceuticals and/or natural products which inhibit at least the CYP3A4 isoform of the cytochromes P450. The class includes but is not limited to amprenavir, atazanavir, clarithromycin, cyclosporin, diltiazem, erythromycin, itraconazole, indinavir, ketoconazole, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, vitamin E, bergamottin, dihydroxybergamottin and grapefruit juice. See GK Dresser et al. Clin Pharmacokinetics 2000 Jan 38(1) 41-57 for a review of clinically-relevant CYP3A4 inhibitors. In the context of the present invention the preferred inhibitor of CYP3A4 is ritonavir.

As used herein, the term "treatment" means the administration of the antivirally active compounds according to this invention in combination or alternation according to the present invention to alleviate or eliminate symptoms of the viral infection and/or to reduce viral load in a patient.

As used herein, the term "prevention" or "prophylaxis" means the administration of the antivirally active compounds according to this invention in combination or alternation according to the present invention post-exposure of the individual to the virus but before the appearance of symptoms of the disease, and/or prior to the detection of the virus in the blood. The terms "prevention" and "prophylaxis" encompass the prevention of mother-to-child transmission whereby the mother is treated perinatally (just prior to the birthing process) and optionally during lactation.

It is possible to practice the invention by administering either a single CYP 450 inhibitor or more than one CYP 450 inhibitor. The invention embraces both alternatives.

As used in the context of the present invention, the term "co-administration" refers to the administration of both the compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, and the CYP 450 inhibitor or inhibitors within the same 24 hour period. These drug

23/4

- 6 -

agents may be administered by means of separate dosage forms or they may be combined into a single dosage form.

Thus the combination according to this invention may comprise the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the inhibitor of the cytochromes P450 formulated either as a single composition or as a separate composition

An example of a separate composition is a kit of parts comprising

- (a) a first containment which contains the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier and
- (b) a second containment which contains the inhibitor of the cytochromes P450 and at least one pharmaceutically acceptable carrier

In the context of the combinations, methods and uses according to this invention the preferred amount of the compound of the formula I or of a pharmaceutically acceptable salt thereof is a therapeutically effective amount, whereby "therapeutically effective" is to be understood in the context of this invention, i.e. when the compound of the formula I is co-administered with the inhibitor of the cytochromes P450. The preferred amount of the compound of the formula I or of a pharmaceutically acceptable salt thereof is in the range from 50 mg to 3000 mg, in particular in the range from 50 mg to 500 mg, most preferably in the range from 50 mg to 300 mg. In particular a range from 100 mg to 300 is most preferred.

In the context of the combinations, methods and uses according to this invention the preferred amount of the inhibitor of the cytochromes P450 is such that the pharmacokinetics of the compound of the formula I is improved. In the context of this invention the pharmacokinetics of the compound of the formula I is improved when the plasma concentration of said compound of the formula I is elevated, enhanced or extended compared with an administration of said compound of the formula I not in combination with an inhibitor of the cytochromes P450. Alternatively, it can be said in the context of this invention an improvement of the pharmacokinetics of the compound of the formula I is obtained when the metabolism of the compound of the formula I by the cytochromes P450



is reduced, preferably reduced by at least one third, more preferably reduced by at least one half, most preferably by at least two thirds, compared to the metabolism of the compound of the formula I administered not in combination with an inhibitor of the cytochromes P450

- 5 Furthermore a preferred amount of the inhibitor of the cytochromes P450 is such that the enzymatic activity of the cytochromes P450, especially of the isoform CYP3A4, is reduced, preferably at least halved, in order to improve the pharmacokinetics of the compound of the formula I. Most preferably an amount is chosen such as to inhibit substantially all of this enzymatic activity to gain the maximum amount of
- 10 pharmacokinetic improvement possible

- In the case where ritonavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof is chosen as the inhibitor of the cytochromes P450, the preferred amount of the compound of the formula I or its salt is in the range from 30 mg to 1000 mg, in particular in the range from 30 mg to 500 mg, most preferably in the range from 30 mg to 300 mg. In particular a range from 30
- 15 mg to 200 mg is most preferred.

Procedures by which the compound of the formula I may be prepared, pharmaceutical compositions comprising the compound of the formula I and its use in the treatment of HIV-1 infection are described in U S Patent 6,420,359

- As is described below in Examples 1 and 2, the compound of the formula I coadministered with a sub-therapeutic dose of ritonavir increases the amount of exposure and the length of exposure of the compound of the formula I plasma levels. Coadministration of ritonavir and the compound of the formula I, although resulting in a low blood level of ritonavir, results in the elevation of the compound of the formula I plasma concentration to such an extent that a low dose of the compound of the formula I has a greater therapeutic effect as a
- 20 much higher dose of the compound of the formula I alone. This is a result of not only boosting the plasma concentration of the compound of the formula I but also retarding the elimination of the compound of the formula I
- 25

25
26

- 8 -

Procedures by which ritonavir ((2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-Methyl-N-((2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl)amino)carbonyl)-L-valinyl)amino)-2-(N-((5-thiazolyl)methoxycarbonyl)amino)-1,6-diphenyl-3-hydroxyhexane) may be prepared are described in PCT Patent Application No WO94/14436 published Jul 7 1994 and U S patent application Ser No 08/469 965 filed Jun 6, 1995

The compound of the formula I and inhibitor of the cytochromes P450 used in the methods of the present invention may be in either free form or in protected form at one or more of the remaining (not previously protected) carboxyl, amino, hydroxy or other reactive groups. The protecting groups may be any of those known in the art. Examples of nitrogen and oxygen protecting groups are set forth in T W Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley, N Y, (1981), J F W McOmme, ed. *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press (1973) and J Fuhrhop and G Benzlin, *Organic Synthesis*, Verlag Chemie (1983). Included among the nitrogen protective groups are t-butoxycarbonyl (BOC) benzyloxycarbonyl, acetyl, allyl, phthalyl, benzyl, benzoyl, trityl and the like

The methods of the present invention provide for the use of pharmacologically acceptable salts and/or hydrates of the compound of the formula I and the inhibitor of the cytochromes P450. Pharmacologically acceptable salts refers to those salts which would be readily apparent to a manufacturing pharmaceutical chemist to be equivalent to the parent compound in properties such as formulation, stability, patient acceptance and bioavailability. Salts of the inhibitor of the cytochromes P450 and the compound of the formula I may include the bis-salts such as the bis-sodium, bis-potassium and bis-calcium salts with the bis-sodium salt being most preferred

The methods of the present invention are useful for treating patients infected with strain 1 of human immunodeficiency virus (HIV-1) which results in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and related diseases. For this indication, the compound of the formula I and ritonavir may be administered by oral, intranasal, transdermal, subcutaneous and

- 9 -

parenteral (including intramuscular and intravenous) routes in doses as described below

Although a broad range of inhibitors of the cytochromes P450 may be used in the practice of the present invention, ritonavir is, as noted above, the preferred inhibitor. Thus the invention will now be further illustrated by describing experiments which show, in greater detail, how it may be practiced by the co-administration of the compound of the formula I and ritonavir.

A sub-therapeutic dose of ritonavir of 100 mg, administered 12 hours preceding and co-administered with the compound of the formula I, were investigated in clinical drug-drug interaction studies of ritonavir and the compound of the formula I. The dose of ritonavir studied was shown to have substantial and significant effects on the compound of the formula I by elevating, or enhancing, and extending plasma concentrations of the compound of the formula I. Additionally, plasma concentrations of the compound of the formula I could also be altered by altering the dose of the compound of the formula I, but the extension of plasma concentrations could not be achieved by altering the dose of the compound of the formula I. These results indicate that a target plasma concentration of the compound of the formula I can be achieved and maintained through various but well-defined dose combinations of ritonavir. This pharmacokinetic drug interaction is potentially of great clinical importance for a number of reasons, which include:

- greater antiviral activity of the compound of the formula I, since antiviral activity is dependent on the magnitude and duration of plasma drug levels
- possibility of reducing the administered dose of the compound of the formula I, which may enhance patient compliance to antiviral therapy,
- possibly improved safety profile since less of the compound of the formula I may be needed to elicit the desired antiviral effect.

10 -

The lowest dose of ritonavir tested, 100 mg administered twice daily, was selected on the basis that this is the only available tablet strength of ritonavir commercially available. At this dose level, ritonavir increased plasma concentrations of the compound of the formula I nearly 40-fold as measured by area under the curve.

5

The half-life of the compound of the formula I without ritonavir was approximately 2 hours over the single dose range of 1-100 mg, making clinical use of this entity sub-optimal. Upon co-administration with ritonavir 100 mg, the half-life was extended to 15 hours, making the compound of the formula I and low dose ritonavir an attractive drug combination for AIDS therapy.

10

Those skilled in the art would know how to formulate the compounds of this invention into appropriate pharmaceutical dosage forms. Examples of the dosage forms include oral formulations, such as tablets or capsules, or parenteral formulations, such as sterile solutions.

15

Either solid or fluid dosage forms can be prepared for oral administration. Solid compositions are prepared by mixing the compounds of this invention with conventional ingredients such as talc, magnesium stearate, dicalcium phosphate, magnesium aluminum silicate, calcium sulfate, starch, lactose, acacia, methyl cellulose, or functionally similar pharmaceutical diluents and carriers. Capsules are prepared by mixing the compounds of this invention with an inert pharmaceutical diluent and placing the mixture into an appropriately sized hard gelatin capsule. Soft gelatin capsules are prepared by machine encapsulation of a slurry of the compounds of this invention with an acceptable inert oil such as vegetable oil or light liquid petrolatum. Syrups are prepared by dissolving the compounds of this invention in an aqueous vehicle and adding sugar, aromatic flavoring agents and preservatives. Elixirs are prepared using a hydroalcoholic vehicle such as ethanol, suitable sweeteners such as sugar or saccharin and an aromatic flavoring agent. Suspensions are prepared with an aqueous vehicle and a suspending agent such as acacia, tragacanth or methyl cellulose.

20

25

30

28
29

- 11 -

The increase in bioavailability coupled with the extension of half-life has the potential of effectively reducing, by a factor of 30-fold the number of dosing units of the compound of the formula I that are required

- 5 When the compounds of this invention are administered parenterally they can be given by injection or by intravenous infusion. Parenteral solutions are prepared by dissolving the compounds of this invention in aqueous vehicle and filter sterilizing the solution before placing in a suitable sealable vial or ampule. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same way except a sterile suspension vehicle is used and the compounds
10 of this invention are sterilized with ethylene oxide or suitable gas before it is suspended in the vehicle

- The exact route of administration, dose, or frequency of administration would be readily determined by those skilled in the art and is dependant on the age, weight, general physical
15 condition, or other clinical symptoms specific to the patient to be treated

- Having generally described the invention, the same will be more readily understood by reference to the following examples, which are provided by way of illustration and are not intended as limiting.

20

EXAMPLE

Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of the compound of the formula I and Ritonavir

25 Materials and Methods

- A single-dose, single treatment group was studied to assess the pharmacokinetic drug-drug interaction potential between the protease inhibitors the compound of the formula I and ritonavir. The compound of the formula I was administered as a solution containing 5 or
30 12.5 mg of the compound of the formula I with excipients and ritonavir was administered as the 100-mg marketed product (Norvir) 12 hours preceding and co-administration with

- 12 -

the compound of the formula I. Baseline pharmacokinetic data for the compound of the formula I was obtained as single doses up through 100 mg. The co-administered drugs were compared with baseline data. The study was conducted in healthy volunteers. Pharmacokinetic analyses were based on the results obtained in these subjects.

5

Pharmacokinetic and Statistical Methods

Pharmacokinetic parameters such as AUC, C_{max}, t_{max}, oral clearance, and terminal half-life were determined using standard noncompartmental techniques.

10

Results

Effects of Ritonavir on the compound of the formula I

15 Mean (SD) plasma concentrations of the compound of the formula I following administration of the compound of the formula I alone and in combination with ritonavir (RTV) are shown in TABLE 1 and FIGURE 1. The pharmacokinetic estimates of the compound of the formula I up through 100 mg oral dosing is presented in TABLE 2. The mean C_{max} value of the compound of the formula I increased approximately 5-6-fold in
20 the presence of ritonavir, whereas mean the compound of the formula I AUC values increased nearly 40-fold because of the prolongation of the half-life from 2 hours to 15 hours (illustrated in FIGURE 1).

Discussion

25

The results of this study revealed a substantial pharmacokinetic interaction involving both the compound of the formula I and ritonavir. Ritonavir has been shown to both inhibit the metabolism of drugs which are cytochromes P450 3A (CYP3A) substrates (CYP3A is the major P450 isoform for Phase I metabolism of the compound of the formula I), and to
30 influence absorption through P-glycoprotein inhibition. Likewise, plasma ritonavir concentrations have been shown to be reduced by compounds (such as rifampin) known to

32
31

induce metabolism.

Lower doses of ritonavir than employed in this study are expected to be sufficient to substantially increase plasma concentrations of the compound of the formula I

5

Table 1 Effect of Ritonavir on the Pharmacokinetics of the Compound of the Formula I

PK Parameters	the compound of the formula I + RTV		the compound of the formula I alone	
	Mean	SD	Mean	SD
5 mg + RTV				
AUC 0-t (hr*ng/mL)	577.83	121.14	13.56	10.13
Cmax (ng/mL)	22.79	3.70	3.64	2.23
Tmax (hr)	4.00	1.63	1.50	0.71
half-life (hr)	15.30	3.25	.*	-
12.5 mg + RTV				
AUC 0-t (hr*ng/mL)	1703.6	332.6	57.1	60.8
Cmax (ng/mL)	74.11	14.56	14.82	14.42
Tmax (hr)	3.59	2.42	1.0	0
half-life (hr)	15.89	3.32	4.10	1.91

* insufficient data above assay limit to assign a half-life

3/32

- 14 -

Table 2 Pharmacokinetics of the Compound of the Formula I Alone

Dose		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (hr*ng/mL)	Half- life (hr)	CL/F (mL/min)	% Renally eliminated as unchanged drug
12.5 mg	mean	14.82	1.00	63.15	4.10	243495.99	0.21
	SD	14.42	0.00	68.30	1.91	118873.29	0.12
25 mg	mean	41.63	0.83	139.36	3.44	200752.61	0.41
	SD	29.09	0.26	71.41	1.38	80507.44	0.32
50 mg	mean	163.81	0.67	437.37	2.50	124815.56	0.48
	SD	39.97	0.26	122.40	0.27	39809.58	0.30
75 mg	mean	347.68	0.67	816.70	2.21	263277.68	0.60
	SD	222.74	0.26	550.20	0.26	400589.38	0.43
100 mg	mean	937.23	0.55	1385.01	1.86	75634.54	0.81
	SD	141.66	0.21	277.01	0.24	15029.80	0.56

- 15 -

Claims

- 1 A combination of a therapeutically effective amount of the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an amount of an inhibitor of the cytochromes P450 which is effective to improve the pharmacokinetics of the compound of the formula I
- 2 A combination according to claim 1 characterized in that the inhibitor of the cytochromes P450 is an inhibitor of the CYP3A.
- 3 A combination according to claim 2 characterized in that the inhibitor of the cytochromes P450 is selected from the group consisting of amprenavir, atazanavir, clarithromycin, cyclosporin, diltiazem, erythromycin, itraconazole, indinavir, ketoconazole, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, vitamin E, bergamottin, dihydroxybergamottin, grapefruit juice and the pharmaceutically acceptable salts thereof
- 4 A combination according to claim 3 characterized in that the inhibitor of the cytochromes P450 is ritonavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 5 A combination according to one or more of the previous claims characterized by an amount of from 50 mg to 3000 mg of the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 6 A combination according to claim 4 or 5 characterized by an amount of from 30 mg to 500 mg of ritonavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 7 A combination according to one or more of the claims 1 to 6 characterized in that the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the inhibitor of the cytochromes P450 are formulated as a single composition

334

- 16 -

- 8 A combination according to one or more of the claims 1 to 6 characterized in that the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the inhibitor of the cytochromes P450 are formulated as separate compositions
- 5 9 A pharmaceutical composition comprising a combination according to one or more of the claims 1 to 8 and at least one pharmaceutically acceptable carrier
- 10 10 A kit of parts comprising a combination according to one or more of the claims 1 to 8 characterized in that
- 10 (a) a first containment contains the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier, and
- (b) a second containment contains the inhibitor of the cytochromes P450 and at least one pharmaceutically acceptable carrier
- 15 11 A method for the prophylaxis or treatment of HIV infection in a human comprising co administering to the human in need of such treatment a combination according to one or more of the claims 1 to 8
- 12 Use of a combination according to one or more of the claims 1 to 8 for the
- 20 manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of HIV infection in a human
- 13 Use of the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament comprising a combination according to one or more of
- 25 the claims 1 to 8 for the prophylaxis or treatment of HIV infection in a human.
- 14 Use of an inhibitor of the cytochromes P450 in the manufacture of a medicament comprising a combination according to one or more of the claims 1 to 8 for the prophylaxis or treatment of HIV infection in a human

3/8/35

- 17 -

- 15 Use of the compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof
in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of HIV infection in a
human in combination with an inhibitor of the cytochromes P450
- 5 16 Use of an inhibitor of the cytochromes P450 in the manufacture of a medicament
for the prophylaxis or treatment of HIV infection in a human in combination with the
compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 10 17 A method for improving the pharmacokinetics of the compound of the formula I ,
comprising co-administering to a human in need of such treatment a combination
according to one or more of the claims 1 to 8
- 15 18 Use of a combination according to one or more of the claims 1 to 8 for the
manufacture of a medicament for improving the pharmacokinetics of the compound of the
formula I
- 20 19 A method for increasing the human blood levels of the compound of the formula I
comprising co-administering to a human in need of such treatment a combination
according to one or more of the claims 1 to 8
- 20 20 Use of a combination according to one or more of the claims 1 to 8 for the
manufacture of a medicament for increasing the human blood levels of the compound of
the formula I
- 25 21 A method for treating HIV-1 infection in a human suffering from HIV-1 infection,
which method comprises co-administering a compound of the formula I and one or more
inhibitors of CYP-450, the latter being administered in an amount which is sufficient to
reduce the metabolism of the compound of the formula I by CYP 450 by at least half.

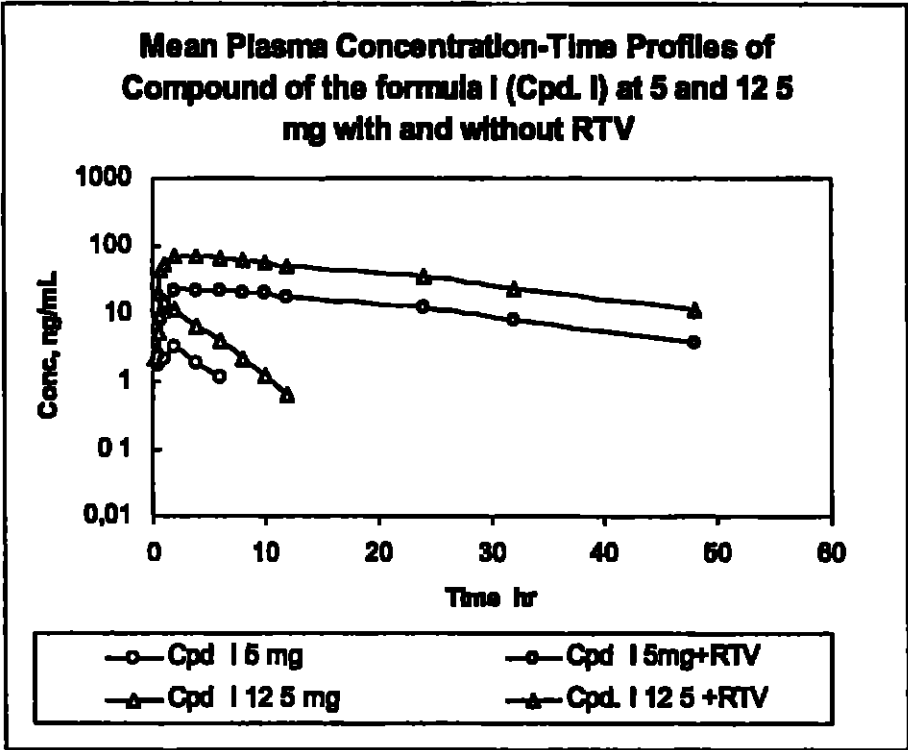
3/30

- 18 -

- 22 The method of claim 21 wherein the amount of the compound of the formula I administered is rendered therapeutically effective by the co-administration of the inhibitor or inhibitors of CYP450
- 5 23 The method of claim 21 wherein the metabolism by CYP 450 of the compound of the formula I administered is reduced by at least half by the co-administration of the inhibitor of CYP 450
- 24 The method of claim 21, 22 or 23 wherein the inhibitor of CYP 450 is selected
10 from the group consisting of amprenavir, atazanavir, clarithromycin, cyclosporin diltiazem, erythromycin, itraconazole, indinavir, ketoconazole, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, vitamin E, bergamottin, dihydroxybergamottin and grapefruit juice
- 25 The method of claim 21, 22 or 23 wherein the inhibitor of CYP 450 is ritonavir
15

3/6
37

FIGURE 1 Mean Plasma Concentrations of the Compound of the Formula I Following Single Doses of 5 or 12.5 mg With and Without Ritonavir (RTV)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/14224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/55 A61K31/00 A61K31/427 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal CHEM ABS Data BIOSIS PAJ WPI Data SCISEARCH, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/96338 A (BOEHRINGER INGELHEIM CA LTD, SIMONEAU BRUNO (CA)) 20 December 2001 (2001-12-20) cited in the application page 1, line 6 - line 9	1-25
Y	WO 98/44913 A (BARRY DAVID, MOXHAM CAREY P (US), DOROTO ESODO KATYNA (US), FURMAN P) 15 October 1998 (1998-10-15) page 2, line 10 - line 11, claims 1-7, 17-22	1-25
Y	US 6 391 919 B1 (KALTENBACH ROBERT F ET AL) 21 May 2002 (2002-05-21) claims 21-23	1-25

-/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- & document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2004

Date of mailing of the international search report

05/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 5818 Patentien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Uiber, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

3879

International Application No

PCT/EP 03/14224

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MALATY L I ET AL "DRUG INTERACTIONS OF HIV PROTEASE INHIBITORS" DRUG SAFETY, ADIS PRESS, AUCKLAND, NZ, vol 20 no 2, February 1999 (1999-02), pages 147-169, XP001010179 ISSN 0114-5916 tables v-vii	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14224

3/40

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0196338	A	20-12-2001	AU 7037001 A	24-12-2001
			BR 0102377 A	19-02-2002
			WO 0196338 A1	20-12-2001
			CA 2411766 A1	20-12-2001
			CN 1436189 T	13-08-2003
			CZ 20024114 A3	16-04-2003
			EP 1294720 A1	26-03-2003
			HU 0301105 A2	28-08-2003
			JP 2004502787 T	29-01-2004
			NO 20025844 A	05-12-2002
			SK 17722002 A3	03-06-2003
			US 2002028807 A1	07-03-2002
WO 9844913	A	15-10-1998	AU 6898498 A	30-10-1998
			CA 2285577 A1	15-10-1998
			EP 0986375 A2	22-03-2000
			JP 2001518899 T	16-10-2001
			US 6410546 B1	25-06-2002
			WO 9844913 A2	15-10-1998
			US 2002002166 A1	03-01-2002
US 6391919	B1	21-05-2002	NONE	

PCT REQUEST

9/270

Original (for SUBMISSION) printed on 15.12.2003 01:14:38 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and PCT International Application	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2 92 (updated 01 11 2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	9/270
I	Title of invention	METHOD FOR IMPROVING THE PHARMACOKINETICS OF A NNRTI
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
II-5	Address	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No	07351-54-7219
II-9	Facsimile No.	07351-54-4377
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1 1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III 1-4	Name (LAST First)	CORDINGLEY, Michael, Graham
III 1-5	Address:	320 rue Robert Oues Rosemere, Québec J7A 1C9 Canada
III-1-6	State of nationality	GB
III-1 7	State of residence	CA

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) printed on 15 12 2003 01 14 39 PM

IV-1	Agent or common representative or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as	common representative
IV 1 1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
IV-1-2	Address.	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Germany
IV 1-3	Telephone No.	07351-54-7219
IV 1-4	Facsimile No.	07351-54-4377
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: BW GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

423

V-8	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V 1 V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4 9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-8	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI 1 1	Filing date	16 December 2002 (16 12 2002)	
VI 1-2	Number	60/433,690	
VI-1-3	Country	US	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII 2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
IX-2	Description	14	-
IX-3	Claims	4	-
IX-4	Abstract	1	EXABST00 TXT
IX-5	Drawings	1	-
IX-7	TOTAL	24	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

43/44

PCT REQUEST

4/4

9/270

Original (for SUBMISSION) printed on 15.12.2003 01:14:39 PM

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1.1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
X-1.2	Name of signatory	Dr Reinfried ROTHERMEL
X-1.3	Capacity	i v <i>Rothermel</i>
X-2	Signature of applicant, agent or common representative	<i>D Krause</i>
X-2.1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
X-2.2	Name of signatory	Dietmar KRAUSE
X-2.3	Capacity	i v

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings.	
10-2.1	Received	
10-2.2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

needing treatment for HIV-1 infection a therapeutically effective amount of said NNRTI or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an amount of an inhibitor of the cytochromes P450 that is sufficient to elevate enhance or extend plasma concentrations of said NNRTI

44 AS

✓
46

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request)

Michael Graham CORDINGLEY
320 rue Robert Ouesl
Rosemere Quebec
J7A 1C9 Canada

hereby appoints (appoint) the following person as

☐

agent

☒

common representative

Name and address

(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str 173 55216 Ingelheim Germany

to represent the undersigned before

☒

all the competent International Authorities

☐

the International Searching Authority only

☐

the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below

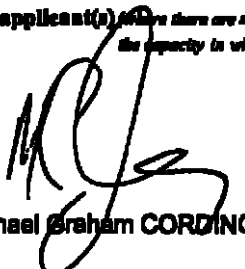
Title of the invention

Applicant's or agent's file reference: Case 9/270

International application number (if already available).

filed with the following Office European Patent Office as receiving Office
and to make or receive payments on behalf of the undersigned

Signature of the applicant(s) (If there are several applicants, each of them must sign, and in each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power)


Michael Graham CORDINGLEY

Date:

26 November 2003

467



EPA / EPO / OEB
D 80298 München
☎ 089 / 23693 0
Tx 523 858 apmu d
Fax 089 / 23693 4465

Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

EPA/EPO/OEB D 80298 München

Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents

D 55216 Ingelheim am Rhein

Nr. der Anmeldung / Application No. / Demande de brevet n°	
Tag des Eingangs / Date of receipt / Date de réception	
Zeichen des Anmelders / Vertreters - Applicant / Representative ref. No. - Référence du demandeur ou du mandataire	
9/270- PCT easy	DK/pry

Anmelder / Applicant / Demandeur **Boehringer Ingelheim International GmbH** Datum / Date **15. Dezember 2003**

Empfangsbescheinigung / Receipt for documents / Récépissé de documents

Das Europäische Patentamt bescheinigt hiermit den Empfang folgender Dokumente
The European Patent Office hereby acknowledges the receipt of the following
L'Office européen des brevets accuse réception des documents indiqués ci-dessous

A Internationale Anmeldung / International application / Demande internationale	Stückzahl / No. of copies / Nombre d'exemplaires	☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht Copy of general power of attorney Copie du pouvoir général
☒ Antrag / Request / Requête	1	☐ Prioritätsbeleg(e) Priority document(s) Document(s) de priorité
☒ Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) Description (excluding sequence listing part) Description (sauf partie réservée au listage des séquences)	3	☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material Separate indications concerning deposited micro-organism or other biological material Indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposé
☒ Patentansprüche / Claim(s) / Revendication(s)	3	☐ Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerisierbarer Form Nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form Listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés sous forme déchiffable par ordinateur
☒ Zusammenfassung / Abstract / Abrégé	3	☒ Abbuchungsauftrag Debit order Ordre de débit
☒ Zeichnung(en) / Drawing(s) / Dessin(s)	3	☐ Scheck Cheque Chèque
☐ Sequenzprotokollteil der Beschreibung Sequence listing part of description Partie de la description réservée au listage des séquences		☐ Sonstige Unterlagen (einzeln auführen) Other documents (specify) Autres documents (préciser)
☐ Beigefügte Unterlagen / Accompanying items / Éléments joints		☐ 1 Diakette PCT-easy
B Beigefügte Dokumente / Accompanying documents / Documents joints		
☒ Blatt für die Gebührenberechnung Fee calculation sheet Feuille de calcul des taxes		
☒ Gesonderte unterzeichnete Vollmacht Separate signed power of attorney Pouvoir distinct signé		

Die genannten Unterlagen sind am oben genannten Tag eingegangen. Die in der Kontrollliste (Feld VIII) des PCT Antragsformulars RO/101 angegebenen Blattzahlen wurden bei Eingang nicht geprüft. Die Anmeldung hat die ebenfalls oben angeführte Anmeldenummer erhalten. / The said items were received on the date indicated above. No check was made on receipt that the number of sheets indicated in the check list (box VIII) of the PCT Request Form RO/101 was correct. The application has been assigned the above-indicated application number. / Les documents mentionnés ont été reçus à la date indiquée. L'exactitude du nombre de feuilles indiqué au bordereau (cadre VIII) du formulaire de requête PCT RO/101 n'a pas été contrôlée lors du dépôt. Le numéro figurant ci-dessus a été attribué à la demande de brevet.

EP/PO/EBO Form 1001 1 01.99

Unterschrift / Amtsstempel / Signature / Official Stamp / Signature / Cachet officiel



**Boehringer
Ingelheim**

48
718

Boehringer Ingelheim GmbH 55216 Ingelheim am Rhein

**Europäisches Patentamt
Erhardtstraße 27**

80298 München

Boehringer Ingelheim GmbH

CD Patents

15. Dezember 2003

Telefonische Eingangsbestätigung

Wir bitten Sie, den Eingang beiliegender PCT-Anmeldung

Case 9/270 – PCT

**Titel METHOD FOR IMPROVING THE PHARMACOKINETICS
OF A NNRTI**

**Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH
D-55216 Ingelheim**

bei Anruf unsererseits zu bestätigen

Unser Zeichen Case 9/270
DK/pry

Dietmar Krause
Telefon 0 73 51/54-72 19
Telefax 0 73 51/54-43 77
E-Mail dietmar.krause@
bc.boehringer-ingelheim.com

Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Telefon 0 61 32/77 0
Telefax 0 61 32/72-0

Unternehmensleitung
Prof. Dr. Dr. h.c. Rolf Krebs
(Sprecher)
Dr. Alessandro Bianchi
Dr. Dr. Andreas Bamer
Dr. Hans-Jürgen Leuchs
Prof. Dr. Marbod Muff

Vorsitzender des Aufsichtsrates
Dr. Heribert Johann

Sitz Ingelheim am Rhein
Registergericht
Bingen HR B 1005

Deutsche Bank AG
BLZ 550 700 40
Konto 0247 650
Swift: DEUTDE33

PATENT COOPERATION TREATY

✓ 8-16

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions Section 411)

To

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

Date of mailing (day/month/year)

09 March 2004 (09 03.2004)

Applicant's or agent's file reference

9/270

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2003/014224

International filing date (day/month/year)

15 December 2003 (15 12 2003)

International publication date (day/month/year)

Not yet published

Priority date (day/month/year)

16 December 2002 (16 12 2002)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al

- 1 By means of this Form which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR" in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17 1(a) or (b). Where under Rule 17 1(a) the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(a) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17 1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17 1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17 1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17 1(a) or (b) the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17 1(a) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority datePriority application No.Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

16 Dec 2002 (16 12.2002)

60/433,690

US

25 Febr 2004 (25 02 2004)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 28, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.75

Authorized officer

A. ZOLTANSKI (Fax 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8808

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47 1(c), first sentence)

To

BOEHRINGER INGELHEIM
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents

05. Juli 2004

SB	gesehen	erledigt
DL		

Date of mailing (day/month/year) 01 July 2004 (01.07.2004)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's fil. reference 9/270			
International application No. PCT/EP2003/014224	International filing date (day/month/year) 15 December 2003 (15.12.2003)	Priority date (day/month/year) 16 December 2002 (16.12.2002)	
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al		ERFASST	

- 1 Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice

AU AZ, BY CH CN CO, DZ, EP HU JP KG KP KR MD MK MZ, RU TM US

In accordance with Rule 47 1(c) third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s)

- 2 The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time.

AE AG AL, AM AP AT BA BB, BG BR BW BZ CA CH CU CZ, DE DK DM EA, EC EE EG, ES, FI GB GD
GE GH GM HR, ID IL, IN IS KE KZ, LC LK LR LS LT LU LV MA, MG MN MW MX NI NO, NZ, OA, OM PG
PH PL, PT RO SC SD SE SG SK, SL, SY TJ TN TR TT TZ, UA, UG UZ, VC, VN YU ZA ZM ZW

The communication will be made in those Offices only upon their request. Furthermore those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49 1(a-bis))

- 3 Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 01 July 2004 (01.07.2004) under No. WO 2004/054586

- 4 TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will subject to what is said in the following paragraph be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001 pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit) Office by Office, refer to the PCT Gazette, the PCT Newsletter and the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination see the PCT Applicant's Guide Volume I/A Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ellen Moyse
Facsimile No. +41 22 740 14 35	Facsimile No. +41 22 338 89 75

07 Sep. 2004

PATENT COOPERATION TREATY

SB	gesehen	erledigt
		PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

EINGEGANGEN

08 Sep 2004

Erled

Date of mailing (day/month/year)

26 August 2004 (26 08 2004)

Applicant's or agent's file reference

9/270

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/EP2003/014224

International filing date (day/month/year)

15 December 2003 (15 12 2003)

Priority date (day/month/year)

16 December 2002 (16 12 2002)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has according to Article 31(7) notified each of the following Offices of its election

EP AT BE BG CH CY,CZ,DE,DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU,MC,NL,PT,RO,SE,
SI SK TR
National BG CA,CN CZ,DE,JP KP KR MN NO PL,RO RU SK US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request

AP BW GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ,UG ZM ZW
EA AM,AZ BY KG KZ,MD RU,TJ TM
OA BF,BJ,CF,CG CI CM,GA,GN,GQ,GW ML,MR,NE SN TD,TG
National AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ BA,BB BR BW,BY,BZ,CH CO,CR CU DK DM,DZ,EC
EE EG ES FI,GB,GD,GE GH,GM HR,HU ID IL IN IS KE KG KZ LC LK LR,LS LT LU
LV,MA,MD MG,MK MW MX,MZ,NI NZ,OM PG PH PT,SC,SD,SE,SG,SL,SY,TJ,TM,TN,TR
TT TZ,UA,UG UZ,VC VN YU,ZA,ZM,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing if prescribed a translation of the international application (Article 39(1)(a)) as well as where applicable by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41 22) 338.89.75

Authorized officer

David MALEK

Telephone No. (41-22) 338 8888

PATENT COOPERATION TREATY

Receiving Office Patents

12 Juli 2004

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
ALLEMAGNE

SB	gesehen	erledigt
DA	DL	

NOTIFICATION OF RECEIPT OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions Section 601(a))

Date of mailing
(day/month/year)

09-07-2004

Applicant's or agent's file reference

1 9/270

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP03/14224

International filing date (day/month/year)

15/12/2003

Priority date (day/month/year)

16/12/2002

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application.

29/06/2004

EINGEGANGEN

13. Juli 2004

Erled

- 2 This date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
☐ the date on which this Authority has in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

- 3 ☐ **ATTENTION** That date of receipt is after the expiration of 19 months from the priority date. Consequently in respect of some Offices, the demand does not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) and the acts for entry into the national phase must therefore be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices). However in respect of some other Offices the time limit of 30 months (or later) may nevertheless apply. See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits Office by Office, see the PCT Applicant's Guide Volume II National Chapters and the WIPO Internet site.

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone facsimile transmission or in person on.

- 4 Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0 Tx 523656 opmu d
Fax. (+49-89) 2399-4465

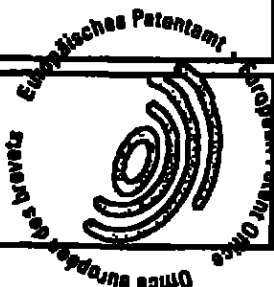
Authorized officer

FERRO VASCONCELOS M

Tel. (+49-89) 2399 7905

Form PCT/IPEA/402 (April 2002 reprint January 2004)

(06/07/2004)



PATENT COOPERATION TREATY

12
5253

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

ETINCE NIGER
20 JUL 2004
PCT

To BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH Binger Strasse 173 55216 INGELHEIM ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 23 Juli 2004		WRITTEN OPINION (PCT Rule 66) 24-6, MS 233	
SB	gesehen	erledigt	Date of mailing (day/month/year) 22 07 2004		
Applicant's or agent's file reference 1 9/270			REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing		
International application No PCT/EP 03/14224		International filing date (day/month/year) 15 12 2003		Priority date (day/month/year) 16 12 2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/55				73 Patents Enst. 22 10 2004 Termin not 22.8.04.	
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al					

- This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority
- This opinion contains indications relating to the following items
 - ☒ Basis of the opinion
 - ☐ Priority
 - ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty Inventive step and Industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Rule 66 2(a)(II) with regard to novelty Inventive step or Industrial applicability citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the International application
 - ☐ Certain observations on the International application
- The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply accompanied where appropriate by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments see Rules 66.6 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis. For an informal communication with the examiner see Rule 66.8.

If no reply is filed the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion
- The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66 2 la, 16 04.2005

Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 apmu d Fax +49 89 2399 4485	Authorized Officer Ulber P Formalities officer (incl. extension of time limits) Senkel H Telephone No +49 89 2399-8071
---	--



54
53

WRITTEN OPINION

International application No

PCT/EP 03/14224

I Basis of the opinion

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as originally filed*)

Description, Pages

1 14 as originally filed

Claims, Numbers

1 25 as originally filed

Drawings, Sheets

1 as originally filed

- 2 With regard to the language all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b))
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
- ☐ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings sheets

- 5 ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

- 6 Additional observations if necessary

17/55

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1 The questions whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step (to be non-obvious) or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☐ claims Nos
because
- ☒ the said international application or the said claims Nos 11 17 19 21-25 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)

see separate sheet
- ☐ the description claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)
- ☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos

2 A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard

V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Claims	
Inventive step (IS)	Claims	1-25
Industrial applicability (IA)	Claims	11 17 19,21 25

2 Citations and explanations

see separate sheet

56
✓

SECTION III

- 1) Claims 11,17,19,21-25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT)

SECTION V

- 2) For the assessment of the present claims 11,17 19 21 25 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.
- 3) The following documents (D1-D4) are referred to in this written opinion, the numbering results from the order of citations found in the Search Report and it will be adhered to in the rest of the procedure. It will be made reference to the cited passage(s) for each citation unless otherwise specified.
- 4) a) In view of the available cited prior art (D1-D4), it seems that the combination of claim 1 is novel (Art. 33(2) PCT). The derivative of formula (I) is already known in AIDS therapy (see D1), but not in combination with said inhibitors of CYP 450.
- b) This also applies to dependent claim 2-7 as well as to the pharmaceutical composition of claim 8 or the kit of part of claim 9.
- c) Previous item 4 a) also applies to claims 10-25 (see also item 4 c)).
- d) Regarding the use of grapefruit juice, assuming that a patient is taking said NNRTI of formula (I) in the morning, he may well drink some grapefruit juice and therefore, affect the scope of claim 21-25 (see also D4, Table V).
- 5) The problem posed in the present application was the provision of a medicament effective in the treatment of AIDS or HIV infections. The solution, according to the Applicant, was the use of the derivative of formula (I) in combination with an inhibitor of CYP450, especially those listed in claim 3.

5/16

Combinations of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) with additional anti-viral agents, such as protease inhibitors are also well known in the art (see D2 or D3). In addition, the derivative of formula (I) is a known NNRTI already known in AIDS therapy alone or in combination with an additional agent (see D1). Therefore, it appears that the present application is can be easily derived from the teaching of either D2 or D3, already reporting the effective combination of a NNRTI in combination with additional anti viral agents, such as protease inhibitors. Finally, there appears to be no surprising or unexpected effect said combinations achieved over those of the prior art. The mere substitution of a NNRTI over known one cannot account for inventive step. Accordingly, the subject matter of claim 1 does not involve an inventive step (Art. 33(2) PCT). This applies for the remaining claims.

6) For further processing, the following shall receive careful attention:

a) Any information the Applicant may wish to submit concerning the subject-matter of the invention, for example further details of its advantages or of the problem it solves, and for which there is no basis in the application as filed, should be confined to the letter of reply and not be incorporated into the application (Article 34(2)(b) PCT).

b) In the event that new claims are submitted and in order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 34(2)(b) PCT, the Applicant is requested to clearly identify the amendments carried out, no matter whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based (see also Rule 86.8(a) PCT). These indications should be preferably submitted in handwritten form on a copy of the relevant parts of the application as filed.

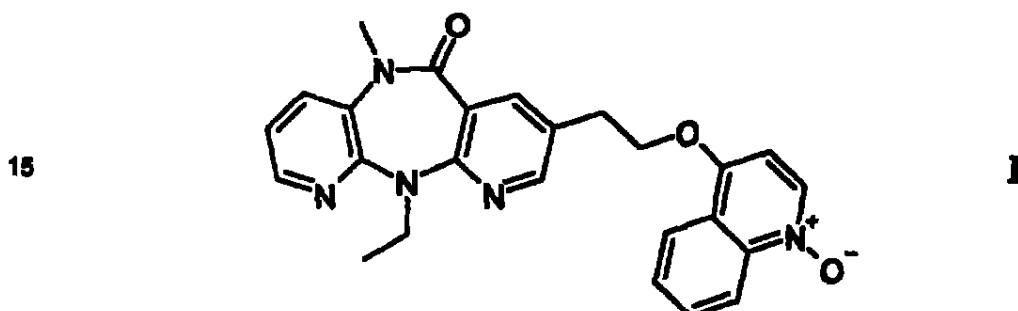
USO DE UNA ASOCIACIÓN QUE CONTIENE UN INHIBIDOR NO NUCLEÓSIDO DE LA
TRANSCRIPTASA INVERSA (NNRTI) CON UN INHIBIDOR DE CITOCROMO P450, TALES
COMO LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un método mejorado para usar el compuesto de la fórmula I en el tratamiento de infección por VIH-1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto de la fórmula I es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa
inversa de VIH-1. Su nombre químico es 5,11-Dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-oxido-4-
10 quinolinil)oxi]etil}-6H-dipindo[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona y su estructura química es como se representa a continuación



La síntesis y el uso del compuesto de la fórmula I para el tratamiento de la
20 infección por VIH se describen en la patente de EE UU 6 420 359

Hasta ahora ha habido pocos conocimientos del metabolismo en los seres
humanos del compuesto de la fórmula I y del impacto que este metabolismo puede tener
en su farmacocinética y por extensión su uso práctico como producto farmacéutico

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

25 Ahora se ha descubierto que el compuesto de la fórmula I está sometido a un
metabolismo sorprendentemente rápido por los citocromos P450 especialmente la
isoforma CYP3A4. El hecho de que el compuesto de la fórmula I se metabolice tan
rápidamente por los citocromos P450 ha sido desconocido hasta ahora y este hecho
plantea un problema que, hasta ahora no se ha apreciado. El metabolismo del
30 compuesto de la fórmula I por los citocromos P450 es tan rápido como para hacer difícil
que se mantengan concentraciones sanguíneas terapéuticamente eficaces del
compuesto de la fórmula I.

La invención proporciona una solución a este problema recién reconocido. Es
que se ha descubierto que se puede mejorar sustancialmente la farmacocinética del
35 compuesto de la fórmula I, por la administración conjunta de un inhibidor de los

cytochromos P450, especialmente un inhibidor de CYP3A4 Se ha encontrado que cuando se administra conjuntamente con un inhibidor de los citocromos P450 especialmente un inhibidor de CYP3A4 se pueden conseguir fácilmente concentraciones sanguíneas terapéuticamente eficaces del compuesto de la fórmula I

5 La inhibición de la actividad enzimática de los citocromos P450 especialmente la inhibición de CYP3A4 sirve para reducir el metabolismo del compuesto de la fórmula I y para mejorar de ese modo sustancialmente la farmacocinética del fármaco a fin de que se deba administrar menos para lograr efecto terapéutico También se obtienen concentraciones sanguíneas mayores

10 Por lo tanto la invención proporciona un método mejorado para usar el compuesto de la fórmula I en el tratamiento de infección por VIH-1 En su aspecto más amplio este método comprende administrar conjuntamente a un ser humano con necesidad de tratamiento para infección por VIH-1 una cantidad del compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de al menos
15 un inhibidor farmacéuticamente aceptable de los citocromos P450 especialmente un inhibidor de CYP3A4 que es suficiente para inhibir significativamente la actividad enzimática de los citocromos P450 especialmente CYP3A4 y hacer de ese modo la cantidad del compuesto de la fórmula I administrada terapéuticamente eficaz Se estima que se tiene que lograr efecto terapéutico donde haya una reducción en la velocidad de
20 replicación vírica

La presente invención también proporciona un método para aumentar las concentraciones sanguíneas en el ser humano del compuesto de la fórmula I que comprende administrar conjuntamente a un ser humano que necesite tratamiento por infección por VIH-1 una cantidad del compuesto de la fórmula I o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de al menos un inhibidor farmacéuticamente aceptable de los citocromos P450, especialmente un inhibidor de CYP3A4 que sea suficiente para inhibir significativamente la actividad enzimática de los citocromos P450, especialmente CYP3A4 para inhibir de ese modo el metabolismo de los fármacos y reforzar y prolongar la exposición al compuesto de la
30 fórmula I

Por consiguiente la invención proporciona el uso de una asociación como se describió anteriormente y se describe de ahora en adelante para la fabricación de un medicamento para mejorar la farmacocinética del compuesto de la fórmula I

Además la invención proporciona el uso de una asociación como se describió
35 anteriormente y se describe de ahora en adelante para la fabricación de un

✓ 60

medicamento para aumentar las concentraciones sanguíneas en los seres humanos del compuesto de la fórmula I

Además la invención proporciona una asociación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de un inhibidor de los citocromos P450, que es eficaz para mejorar la farmacocinética del compuesto de la fórmula I

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una asociación como se describió anteriormente y se describe de ahora en adelante y un excipiente farmacéuticamente aceptable

Además la invención proporciona un estuche de partes que comprende una asociación como se describió anteriormente y se describe de ahora en adelante caracterizado por que

(a) un primer recipiente contiene el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y

(b) un segundo recipiente contiene el inhibidor de los citocromos P450 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable

La invención también proporciona un método para la profilaxis o el tratamiento de infección por VIH en un ser humano que comprende la administración conjunta al ser humano con necesidad de tal tratamiento de una asociación como se describió anteriormente y se describe de ahora en adelante

Por lo tanto la invención también proporciona el uso de una asociación como se describió anteriormente y se describe de ahora en adelante para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de infección por VIH en un ser humano

Además la presente invención proporciona el uso del compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento que comprende una asociación como se describió anteriormente y se describe de ahora en adelante para la profilaxis o el tratamiento de infección por VIH en un ser humano

La invención también proporciona el uso de un inhibidor de los citocromos P450 en la fabricación de un medicamento que comprende una asociación como se describió anteriormente y se describe de ahora en adelante para la profilaxis o el tratamiento de infección por VIH en un ser humano

Además la invención proporciona el uso del compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la

profilaxis o el tratamiento de infección por VIH en un ser humano en asociación con un inhibidor de los citocromos P450

Por consiguiente la invención también proporciona el uso de un inhibidor de los citocromos P450 en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de infección por VIH en un ser humano en asociación con el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

En el contexto de la invención se prefiere inhibir la actividad enzimática de los citocromos P450 especialmente CYP3A4 a fin de que esta actividad se reduzca al menos en un 50%. Para lograr la cantidad máxima de mejora farmacocinética posible se prefiere más sin embargo inhibir sustancialmente toda esta actividad enzimática

Como se usa en la presente memoria la terminología "farmacéuticamente aceptable" se refiere a las propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y para el químico farmacéutico fabricante desde un punto de vista físico/químico considerando composición formulación estabilidad aceptación del paciente y biodisponibilidad

Como se usa en la presente memoria las terminologías "inhibidor de los citocromos P450" o "inhibidor de CYP3A4" o "inhibidor de CYP 450" se refiere a cualquier miembro de la clase de productos farmacéuticos y/o productos naturales que inhiben al menos la isoforma CYP3A4 de los citocromos P450. La clase incluye pero no se limita a amprenavir atazanavir, clantromicina ciclosporina diltiazem eritromicina itraconazol indinavir cetoconazol mibefradil nefazodona nelfinavir, ritonavir vitamina E bergamotina dihidroxibergamotina y zumo de pomelo. Véase GK Dresser et al Clin Pharmacokinetics En 2000, 38(1) 41-57 para una revisión de inhibidores de CYP3A4 clínicamente pertinentes. En el contexto de la presente invención el inhibidor de CYP3A4 preferido es ritonavir

Como se usa en la presente memoria la terminología "tratamiento" quiere decir la administración de los compuestos antivíricamente activos de acuerdo con esta invención en asociación o alternación de acuerdo con la presente invención para atenuar o eliminar síntomas de la infección vírica y/o para reducir carga vírica en un paciente

Como se usa en la presente memoria la terminología "prevención" o "profilaxis" quiere decir la administración de los compuestos antivíricamente activos de acuerdo con esta invención en asociación o alternación de acuerdo con la presente invención post-exposición del individuo al virus pero antes de la presentación de los síntomas de la enfermedad y/o previamente a la detección del virus en la sangre. Las terminologías

"prevención" y "profilaxis" incluyen la prevención de la transmisión madre a hijo según lo cual la madre se trata perinatalmente (justo antes del procedimiento del parto) y opcionalmente durante la lactancia

Es posible practicar la invención por la administración de bien un único inhibidor de CYP 450 o más de un inhibidor de CYP 450 La invención incluye ambas alternativas

Como se usa en el contexto de la presente invención la terminología "administración conjunta" se refiere a la administración de tanto el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable como el inhibidor o inhibidores de CYP 450 dentro del mismo periodo de 24 horas Estos fármacos se pueden administrar por medio de formas farmacéuticas independientes o se pueden combinar en una única forma farmacéutica

Por lo tanto, la asociación de acuerdo con esta invención puede comprender el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de los citocromos P450 formulados bien como una única composición o como una composición independiente

Un ejemplo de una composición independiente es un estuche de partes que comprende

- (a) un primer recipiente que contiene el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y
- (b) un segundo recipiente que contiene el inhibidor de los citocromos P450 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable

En el contexto de las asociaciones métodos y usos de acuerdo con esta invención la cantidad preferida del compuesto de la fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una cantidad terapéuticamente eficaz, según lo cual "terapéuticamente eficaz" se tiene que entender en el contexto de esta invención es decir, cuando el compuesto de la fórmula I se administra conjuntamente con el inhibidor de los citocromos P450 La cantidad preferida del compuesto de la fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en el intervalo de 50 mg a 3 000 mg en particular en el intervalo de 50 mg a 500 mg lo más preferiblemente en el intervalo de 50 mg a 300 mg En particular un intervalo de 100 mg a 300 es lo más preferido

En el contexto de las asociaciones métodos y usos de acuerdo con esta invención la cantidad preferida del inhibidor de los citocromos P450 es de manera que

6/27/07

se mejore la farmacocinética del compuesto de la fórmula I. En el contexto de esta invención la farmacocinética del compuesto de la fórmula I se mejora cuando se eleva, exalta o prolonga la concentración en plasma de dicho compuesto de la fórmula I comparado con una administración de dicho compuesto de la fórmula I no en asociación con un inhibidor de los citocromos P450. Alternativamente se puede decir en el contexto de esta invención que se obtiene una mejora de la farmacocinética del compuesto de la fórmula I cuando se reduce el metabolismo del compuesto de la fórmula I por los citocromos P450 reducido preferiblemente por al menos un tercio reducido más preferiblemente por al menos la mitad lo más preferiblemente por al menos dos tercios comparado con el metabolismo del compuesto de la fórmula I no administrado en asociación con un inhibidor de los citocromos P450.

Además una cantidad preferida del inhibidor de los citocromos P450 es de manera que la actividad enzimática de los citocromos P450 especialmente de la isoforma CYP3A4 se reduzca preferiblemente al menos en un 50% para mejorar la farmacocinética del compuesto de la fórmula I. Lo más preferiblemente se elige una cantidad tal como para inhibir sustancialmente toda esta actividad enzimática para lograr la cantidad máxima de mejora farmacocinética posible.

En el caso en el que se elija ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el inhibidor de los citocromos P450 la cantidad preferida del compuesto de la fórmula I o su sal está en el intervalo de 30 mg a 1 000 mg en particular en el intervalo de 30 mg a 500 mg lo más preferiblemente en el intervalo de 30 mg a 300 mg. En particular un intervalo de 30 mg a 200 mg es lo más preferido.

Se describen procedimientos por los que se puede preparar el compuesto de la fórmula I composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la fórmula I y su uso en el tratamiento de infección por VIH-1 en la patente de EE UU 6 420 359.

Como se describe a continuación en los Ejemplos 1 y 2 el compuesto de la fórmula I administrado conjuntamente con una dosis subterapéutica de ritonavir aumenta la cantidad de exposición y la extensión de la exposición de las concentraciones en plasma del compuesto de la fórmula I. La administración conjunta de ritonavir y el compuesto de la fórmula I aunque da como resultado una concentración sanguínea baja de ritonavir da como resultado la elevación de la concentración en plasma del compuesto de la fórmula I hasta tal punto que una dosis baja del compuesto de la fórmula I tiene un efecto terapéutico mayor como una dosis mucho mayor del compuesto de la fórmula I sólo. Esto es un resultado no sólo de reforzar la concentración en plasma del

compuesto de la fórmula I sino también de retrasar la eliminación del compuesto de la fórmula I

Los procedimientos por los que se puede preparar ritonavir ((2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino)-2-(N-((5-tiazolil)metoxycarbonil) amino)-1,6-difenil-3-hidroxihexano) se describen en la solicitud de patente PCT No. WO 94/14436 publicada el 7 de julio de 1994 y la solicitud de patente de EE. UU. N° de Serie 08/489 965 presentada el 6 de junio de 1995

El compuesto de la fórmula I y el inhibidor de los citocromos P450 usado en los métodos de la presente invención pueden estar bien en forma libre o en forma protegida en uno o más de los grupos reactivos restantes (no protegidos previamente) carboxilo amino, hidroxilo u otros. Los grupos protectores pueden ser cualquiera de los conocidos en la técnica. Ejemplos de grupos protectores de nitrógeno y oxígeno se explican en T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley, N. Y. (1981); J. F. W. McOmie, ed. Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973); y J. Fuhrhop y G. Benzin, Organic Synthesis, Verlag Chemie (1983). Están incluidos entre los grupos protectores de nitrógeno: *tert*-butoxycarbonilo (BOC), benzyloxycarbonilo, acetilo, alilo, *tert*-butilo, benzilo, *tert*-butilo y similares.

Los métodos de la presente invención proporcionan el uso de sales y/o hidratos farmacológicamente aceptables del compuesto de la fórmula I y el inhibidor de los citocromos P450. Sales farmacológicamente aceptables se refieren a esas sales que será fácilmente evidente para un químico farmacéutico fabricante que son equivalentes al compuesto precursor en propiedades tales como formulación, estabilidad, aceptación del paciente y biodisponibilidad. Las sales del inhibidor de los citocromos P450 y el compuesto de la fórmula I pueden incluir las sales bis tales como las sales bis de sodio, bis de potasio y bis de calcio, siendo la más preferida la sal bis de sodio.

Los métodos de la presente invención son útiles para tratar pacientes infectados con la cepa 1 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) que da como resultado síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y enfermedades relacionadas. Para esta indicación se puede administrar el compuesto de la fórmula I y ritonavir por vías bucal, intranasal, transdérmica, subcutánea y parenteral (incluyendo intramuscular e intravenosa) en dosis como se describe a continuación.

Aunque se puede usar un amplio intervalo de inhibidores de los citocromos P450 en la práctica de la presente invención, ritonavir es como se indicó anteriormente, el inhibidor preferido. Por lo tanto, la invención se ilustrará ahora

además describiendo experimentos que muestren en mayor detalle cómo se puede practicar por la administración conjunta del compuesto de la fórmula I y ritonavir

Una dosis subterapéutica de ritonavir de 100 mg administrada 12 horas precedentes y administrada conjuntamente con el compuesto de la fórmula I, se investigó en estudios de interacción clínica fármaco-fármaco de ritonavir y el compuesto de la fórmula I. Se mostró que la dosis de ritonavir estudiada tenía efectos sustanciales y significativos sobre el compuesto de la fórmula I elevando o exaltando y prolongando concentraciones en plasma del compuesto de la fórmula I. Adicionalmente las concentraciones en plasma del compuesto de la fórmula I también se podían modificar por modificación de la dosis del compuesto de la fórmula I pero no se podía conseguir la prolongación de las concentraciones en plasma por modificación de la dosis del compuesto de la fórmula I. Estos resultados indican que se puede conseguir y mantener un plasma objeto de estudio el compuesto de la fórmula I por diversas pero bien definidas asociaciones de dosis de ritonavir. Esta interacción farmacocinética de los fármacos es potencialmente de gran importancia clínica por una serie de razones que incluyen

- mayor actividad antiviral del compuesto de la fórmula I puesto que la actividad antiviral depende de la magnitud y la duración de las concentraciones de fármaco en plasma
- posibilidad de reducir la dosis administrada del compuesto de la fórmula I que puede exaltar la adhesión al tratamiento del paciente para tratamiento antiviral
- posiblemente perfil de seguridad mejorado puesto que se puede necesitar menos del compuesto de la fórmula I para provocar el efecto antiviral deseado

La dosis más baja de ritonavir ensayada 100 mg administrados dos veces al día se seleccionó sobre la base de que ésta era la única concentración disponible en comprimido de ritonavir comercialmente disponible. A este nivel de dosis ritonavir aumentó las concentraciones en plasma del compuesto de la fórmula I casi 40 veces cuando se midió por área bajo la curva

La semivida del compuesto de la fórmula I sin ritonavir fue aproximadamente 2 horas durante el intervalo de dosis única de 1-100 mg haciendo uso clínico de esta entidad subóptima. En la administración conjunta con 100 mg de ritonavir la semivida se prolongó a 15 horas haciendo el compuesto de la fórmula I y la baja dosis de ritonavir una asociación de fármacos atractiva para tratamiento de SIDA.

Los expertos en la materia sabrían cómo formular los compuestos de esta invención en formas farmacéuticas apropiadas. Ejemplos de las formas farmacéuticas incluyen formulaciones bucales tales como comprimidos o cápsulas o formulaciones parenterales tales como soluciones estériles.

- 5 Se pueden preparar formas farmacéuticas bien sólidas o fluidas para administración bucal. Las composiciones sólidas se preparan mezclando los compuestos de esta invención con ingredientes convencionales tales como talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, silicato de aluminio y magnesio, sulfato de calcio, almidón, lactosa, goma arábiga, metilcelulosa o diluyentes y excipientes farmacéuticos funcionalmente similares. Las cápsulas se preparan mezclando los compuestos de esta invención con un diluyente farmacéutico inerte y poniendo la mezcla en una cápsula de gelatina dura de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda se preparan por encapsulación a máquina de una suspensión de los compuestos de esta invención con un aceite inerte aceptable tal como aceite vegetal o vaselina líquida ligera. Los jarabes se preparan disolviendo los compuestos de esta invención en un vehículo acuoso y añadiendo azúcar, agentes aromatizantes aromáticos y conservantes. Los elixires se preparan usando un vehículo hidroalcohólico tal como etanol, edulcorantes adecuados, tales como azúcar o sacarina y un agente aromatizante aromático. Las suspensiones se preparan con un vehículo acuoso y un agente de suspensión tal como goma arábiga, tragacanto o metilcelulosa.
- 10
- 15
- 20

El aumento en biodisponibilidad junto con la prolongación de la semivida tiene el potencial de reducir eficazmente por un factor de 30 veces el número de unidades de dosificación del compuesto de la fórmula I que se requiere.

- Cuando los compuestos de esta invención se administran por vía parenteral, se pueden dar por inyección o por infusión intravenosa. Las soluciones parenterales se preparan disolviendo los compuestos de esta invención en un vehículo acuoso y esterilizando por filtración la solución antes de ponerla en un vial o ampolla sellable, adecuado/a. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera salvo que se usa un vehículo de suspensión estéril y se esterilizan los compuestos de esta invención con óxido de etileno o gas adecuado antes de que se suspendan en el vehículo.
- 25
- 30

- La vía de administración exacta, la dosis o la frecuencia de administración se determinaría fácilmente por los expertos en la materia y depende de la edad, el peso, el estado físico general u otros síntomas clínicos específicos para el paciente que se tiene que tratar.
- 35

66X

Habiendo descrito en general la invención lo mismo se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos que se proporcionan por medio de ilustración y no se desean como limitantes

EJEMPLO

6 Interacción Farmacocinética Fármaco-Fármaco del compuesto de la fórmula I y Ritonavir Materiales y Métodos

Se estudió un grupo de tratamiento único de dosis única para evaluar el potencial de la interacción farmacocinética fármaco-fármaco entre los inhibidores de la proteasa el compuesto de la fórmula I y ritonavir. Se administró el compuesto de la
10 fórmula I como una solución que contenía 5 ó 12.5 mg del compuesto de la fórmula I con excipientes y se administró ritonavir como el producto comercializado de 100-mg (Norvir) precediendo 12 horas y administración conjunta con el compuesto de la fórmula I. Se obtuvieron datos farmacocinéticos de la línea de referencia para el compuesto de la fórmula I como dosis únicas hasta 100 mg. Los fármacos administrados
15 conjuntamente se compararon con los datos de la línea de referencia. Se llevó a cabo el estudio en voluntarios sanos. Los análisis farmacocinéticos se basaron en los resultados obtenidos en estos individuos.

Métodos Farmacocinéticos y Estadísticos

Los parámetros farmacocinéticos tales como AUC, C_{max}, t_{max}, aclaramiento
20 bucal y semivida terminal, se determinaron usando técnicas no compartimentales clásicas.

Resultados

Efectos de Ritonavir sobre el compuesto de la fórmula I

Las concentraciones medias en plasma (SD) del compuesto de la fórmula I
25 siguiendo la administración del compuesto de la fórmula I sólo y en asociación con ritonavir (RTV) se muestran en la TABLA 1 y la FIGURA 1. Las estimaciones farmacocinéticas del compuesto de la fórmula I hasta 100 mg de dosificación bucal se presenta en la TABLA 2. El valor C_{max} medio del compuesto de la fórmula I aumentó aproximadamente 5-6 veces en presencia de ritonavir mientras la media de valores
30 AUC del compuesto de la fórmula I aumentó casi 40 veces debido a la prolongación de la semivida de 2 horas a 15 horas (ilustrado en la FIGURA 1).

6/80

Discusión

Los resultados de este estudio revelaron una interacción farmacocinética sustancial que implicaba tanto al compuesto de la fórmula I como a rtonavir. Se ha mostrado que rtonavir tanto Inhibe el metabolismo de fármacos que son citocromos P450 3A sustratos (CYP3A) (CYP3A es la principal isoforma P450 para el metabolismo de la Fase 1 del compuesto de la fórmula I) como influye en la absorción por inhibición de la glicoproteína P. Asimismo, se ha mostrado que las concentraciones en plasma de rtonavir se reducen por compuestos (tales como rifampina) que se sabe que inducen metabolismo.

Se espera que dosis menores de rtonavir que las empleadas en este estudio sean suficientes para aumentar sustancialmente las concentraciones en plasma del compuesto de la fórmula I.

Tabla 1 Efecto de Rtonavir en la Farmacocinética del Compuesto de la Fórmula I

Parámetros FC	el compuesto de la fórmula I + RTV		el compuesto de la fórmula I sólo	
	media	SD	media	SD
5 mg +RTV				
AUC 0-t (h* ng/ml)	577,83	121,14	13,56	10,13
Cmax (ng/ml)	22,79	3,70	3,64	2,23
Tmax (h)	4,00	1,63	1,50	0,71
semivida (h)	15,30	3,25	-*	
12,5 mg + RTV				
AUC 0-t (h* ng/ml)	1 703,8	332,8	57,1	80,8
Cmax (ng/ml)	74,11	14,56	14,82	14,42
Tmax (h)	3,59	2,42	1,0	0
Semivida (h)	15,89	3,32	4,10	1,91

* datos insuficientes sobre ensayo limitan a asignar una semivida.

Tabla 2 Farmacocinética del Compuesto de la Fórmula I Sólo

Dosis		C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC (h*ng/ml)	semivida (h)	CL/F (ml/min)	% Eliminado renalmente como farmaco no cambiado
12.5 mg	SD	14.82	1.00	63,15	4,10	243495.98	0.21
	media	14.42	0.00	68.30	1.91	118873.29	0.12
25 mg	SD	41.83	0.83	139.38	3.44	200752.81	0.41
	media	29.09	0.28	71.41	1.38	80507.44	0.32
50 mg	SD	183.81	0.67	437.37	2.50	124815.58	0.48
	media	39.97	0.28	122.40	0.27	39809.58	0.30
75 mg	SD	347.88	0.67	816,70	2,21	283277.68	0.60
	media	222.74	0.28	550.20	0.28	400589.38	0.43
100 mg	SD	937.23	0.55	1385.01	1,86	75834.54	0.81
	media	141.88	0.21	277.01	0.24	15029.80	0.58

REIVINDICACIONES

- 1 Una asociación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de un inhibidor de los citocromos P450 que es eficaz para mejorar la farmacocinética del compuesto de la fórmula I
- 2 Una asociación de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada por que el inhibidor de los citocromos P450 es un inhibidor de la CYP3A.
- 3 Una asociación de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizada por que el inhibidor de los citocromos P450 se selecciona del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, claritromicina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, itraconazol, indinavir, cetoconazol, mibefradil, nefazodona, nefinavir, ritonavir, vitamina E, bergamotina, dihidroxi-bergamotina, zumo de pomelo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
- 4 Una asociación de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizada por que el inhibidor de los citocromos P450 es ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos
- 5 Una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones previas caracterizada por una cantidad de 50 mg a 3 000 mg del compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 6 Una asociación de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, caracterizada por una cantidad de 30 mg a 500 mg de ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 7 Una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizada por que el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de los citocromos P450 se formulan como una composición única
- 8 Una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizada por que el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de los citocromos P450 se formulan como composiciones independientes
- 9 Una composición farmacéutica que comprende una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable
- 10 Un estuche de partes que comprende una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado por que

- (a) un primer recipiente contiene el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
- (b) un segundo recipiente contiene el inhibidor de los citocromos P450 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable
- 5
- 11 Un método para la profilaxis o el tratamiento de infección por VIH en un ser humano que comprende la administración conjunta al ser humano con necesidad de tal tratamiento de una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8
- 10 12 Uso de una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de infección por VIH en un ser humano
- 13 Uso del compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento que comprende una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 para la profilaxis o el tratamiento de infección por VIH en un ser humano
- 15
- 14 Uso de un inhibidor de los citocromos P450 en la fabricación de un medicamento que comprende una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 para la profilaxis o el tratamiento de infección por VIH en un ser humano
- 20
- 15 Uso del compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de infección por VIH en un ser humano en asociación con un inhibidor de los citocromos P450
- 25 16 Uso de un inhibidor de los citocromos P450 en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de infección por VIH en un ser humano en asociación con el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 30 17 Un método para mejorar la farmacocinética del compuesto de la fórmula I que comprende la administración conjunta a un ser humano con necesidad de tal tratamiento de una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8
- 18 Uso de una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para mejorar la farmacocinética del compuesto de la fórmula I
- 35

352

- 19 Un método para aumentar las concentraciones sanguíneas en los seres humanos del compuesto de la fórmula I que comprende la administración conjunta a un ser humano con necesidad de tal tratamiento de una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8
- 5 20 Uso de una asociación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para aumentar las concentraciones sanguíneas en los seres humanos del compuesto de la fórmula I
- 21 Un método para tratar infección por VIH 1 en un ser humano que padece de infección por VIH 1 método que comprende la administración conjunta de un compuesto de la fórmula I y uno o más inhibidores de CYP 450 administrándose esto último en una cantidad que es suficiente para reducir el metabolismo del compuesto de la fórmula I por CYP 450 por al menos la mitad
- 10 22 El método según la reivindicación 21 en el que la cantidad del compuesto de la fórmula I administrada se hace terapéuticamente eficaz por la administración conjunta del inhibidor o los inhibidores de CYP450
- 15 23. El método según la reivindicación 21 en el que el metabolismo por CYP 450 del compuesto de la fórmula I administrado se reduce por al menos la mitad por la administración conjunta del inhibidor de CYP 450
- 24 El método según la reivindicación 21 22 ó 23 en el que el inhibidor de CYP 450 se selecciona del grupo que consiste en amprenavir atazanavir claritromicina ciclospolina diltiazem eritromicina itraconazol indinavir ketoconazol milbetradi nefazodona nelfinavir, ritonavir vitamina E bergamotina dihidroxibergamotina y zumo de pomelo
- 20 25 El método según la reivindicación 21 22 ó 23 en el que el inhibidor de CYP 450 es ntonavir
- 25

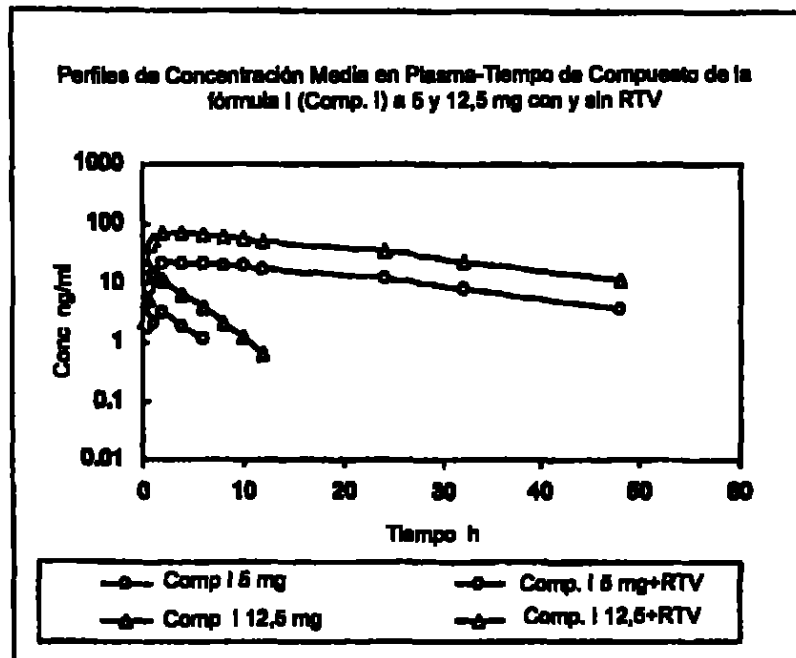
WPC19255/ID-301

Resumen

Un método mejorado para utilizar una NNRTI en el tratamiento de Infección por VIH-1 comprende administrar a un ser humano que necesita tratamiento para una
5 infección por VIH-1 una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha NNRTI o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad de un inhibidor de los citocromos P450 que es suficiente para elevar reforzar o ampliar las concentraciones en plasma de dicha NNRTI

2374

FIGURA 1 Concentraciones Medias en Plasma del Compuesto de la Fórmula I Siguiendo Dosis Unica de 5 ó 12,5 mg Con y Sin Ritonavir (RTV)



2/25
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 82070211 0000000

Folios: 74

Fecha (MM/AA): 2005-07-15 17:06:06

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia : 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 05 - 46,093
FECHA JUNIO 21 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40117916	21/06/2005	62,639,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443,000 00
		TOTAL :	\$ 443,000 00

SON CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

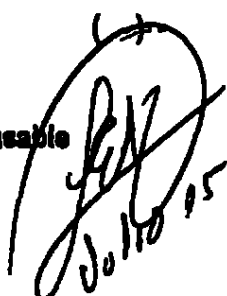
Cblo 09255-841-017-8

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()	()
- Descripción de la invención		()	()
- Dibujos de serios pertinentes		()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		()	()
- Representación gráfica o fotografías del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		

Firma Responsable

Fecha


 15 de mayo

39
76

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

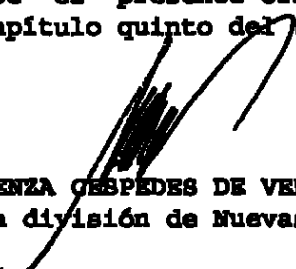
REFERENCIA	Radicación No	5 70211
	Solicitud internacional	EP2003/014224
	Fecha inicio fase nacional	16/07/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	9206

Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

1 Si fuere el caso el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art 36 2 b) del tratado PCT

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486 se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio complete los requisitos anteriormente enunciados En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5 2 literal e) del capítulo quinto del Título primero de la Circular Unica No 10 de 2001


ALIX CARMENZA GISPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 07 OCT 2020
adpal

~~1000/100~~
1000/100

