

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-171897- -00006-0000

Fecha: 2014-03-07 16:55:29
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 14

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Santiago Uribe
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 12-171.897

Solicitud de Patente de Invención titulada: "INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS
DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA"

Solicitante: MERCK CANADA INC.

Nuestra Ref.: P2012/000111

RESPUESTA AL OFICIO No. 19882, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 043
DE FECHA 29 DE OCTUBRE DE 2013
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 04 de febrero de 2013.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 1-13;
- se introdujeron las nuevas Reivindicaciones 1 y 3, que encuentran soporte en los Ejemplos 1 y 1A del Capítulo Descriptivo;

- se introdujeron las nuevas Reivindicaciones 2 y 4 que encuentran soporte en la antigua Reivindicación 24 y en la página 8 del Capítulo Descriptivo.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación a la materia reivindicada.

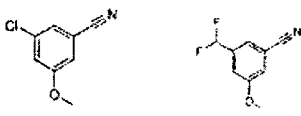
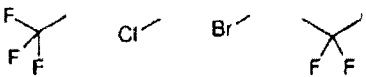
2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 25-26 reclaman materia no patentable.

b- En primer lugar, con respecto a dicha objeción, me permito señalar que las Reivindicaciones 25 y 26 ya habían sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 04 de febrero de 2013, el cual fue pasado por alto por el Despacho al momento de realizar el examen de fondo de la presente invención.

Sin embargo, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial tampoco contiene dichas reivindicaciones ni tampoco reivindicaciones que reclamen materia no patentable (usos o métodos de tratamiento), por lo que considero superada dicha objeción.

3. a- El Examinador presenta las siguientes observaciones frente al capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 2 no son claras ni concisas debido a que tienen un gran número de superíndices que las hacen demasiado complejas y esto dificulta la comprensión del objeto reclamado;
- las Reivindicaciones 24 y 25 no están soportadas por el Capítulo Descriptivo, toda vez que una composición se define por sus ingredientes y proporciones;
- las Reivindicaciones 1-10, 13-14 y 16 no son concisas, ni se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo, puesto que las definiciones de algunos sustituyentes se dan en forma de géneros funcionales, lo cual no es conciso. El Examinador sugiere realizar una razonable generalización a lo que encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, como se muestra en la siguiente Tabla:

Sustituyentes	Preferencia del solicitante
R1	
R2	
R3	H, Br.
R4	H
R5	CH3, -CH2CH3

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio adjunto, tal como se explican en el punto 1 anterior. En particular, y siguiendo las amables sugerencias del Examinador, se eliminaron las Reivindicaciones 1-13 (hago referencia al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 04 de febrero de 2013), por lo que considero superadas las objeciones presentadas frente a estas reivindicaciones.

De otra parte, vale la pena resaltar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se introdujeron las nuevas Reivindicaciones 1 y 3, las cuales reclaman específicamente el compuesto del Ejemplo 1 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, lo cual corresponde a una razonable y franca limitación del alcance reclamado en la presente solicitud.

ii) Ahora bien, respecto a las nuevas Reivindicaciones 2 y 4 (antigua Reivindicación 25), me permito resaltar que la Guía de la SIC establece que “Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto”¹ (negrilla y subrayado fuera de texto). Por lo tanto, la patentabilidad de estas composiciones recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de los compuestos que se encuentran en éstas, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que puedan contener. En otros términos, las nuevas Reivindicaciones 2 y 4 reclaman una composición farmacéutica (cualquier composición) cuya característica técnica principal es

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, 2012, sección 2.7.3 (disponible en: http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

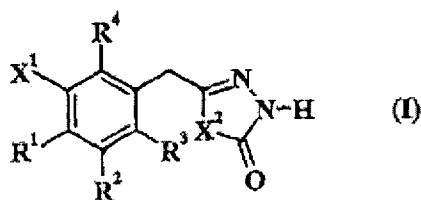
que contiene los compuestos de la presente invención, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación.

Así las cosas, vale la pena mencionar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

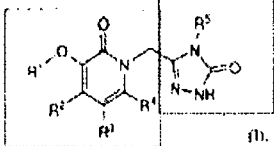
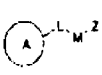
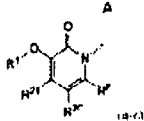
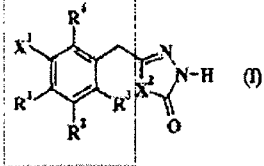
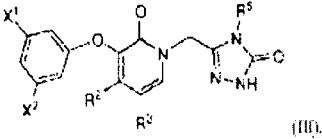
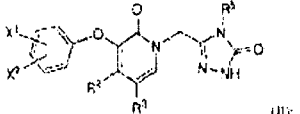
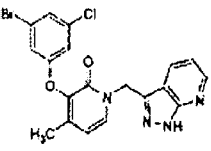
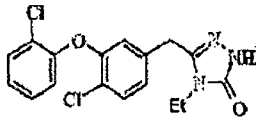
iii) Así, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El Examinador afirma que las patentes WO2009/067166 (D1) y CA2518437 (D2 - equivalente a la solicitud WO2004/085411) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

i) El Examinador sostiene que D1 divulga compuestos con actividad inhibidora sobre la transcriptasa inversa, para inhibir la replicación del VIH que presentan el anillo pirimidínico y piridinilo, los cuales presentan valores de inhibición de propagación viral CIC₉₅ entre 2 a 638 nM. A su vez, D2 enseña compuestos que inhiben a la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido de fórmula (I).



Adicionalmente, el Examinador presenta el siguiente cuadro comparando las características esenciales de la presente solicitud frente al arte previo:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto (I)  (I).	Fórmula 1 (Pág.2-3), A   (A-1) I puede ser un anillo simple entre A y M, O, N (RA), SSO), SPO), CH2, CH(CH3) o C(CH3)3 (Pág.10 Línea 20-29) M puede ser un sustituyente CH2, CH(CH3), CH(OH) o C(OH)(R6) (Pág.10 Línea 30) y Z puede ser G1, G2 o G3 (Pág.10-11) entre ellos 	(Pág.3 Fórmula 1) y XI R5O (Pág.31.línea 23)  (I)
R5 es Hidrógeno o alquilo	No se menciona	X1 Puede ser R7 (Pág.3 Línea 23) y R7 es H o alquilo sustituido o no y
R1 es alquilo, cicloalquilo, arilo	R1 es alquilo, cicloalquilo, arilo con o fenilo (Pág.5-7)	R5 fenilo, natrio, piridinilo, pirazinilo, alquilo, cicloalquilo (Pág.4 Líneas 5-7)
R2 y R3 hidrógeno, haloalquilo, halógeno, CN	R2 y R3 hidrógeno, haloalquilo, halógeno, CN, NO2, RA, Cicloalquilo (Pág.8-9)	R1 y R2 hidrógeno, haloalquilo, halógeno, CN (Pág.3 Líneas 24-31)
R4 Puede ser hidrógeno, alquilo, halógeno, CN	R4 Puede ser hidrógeno, alquilo, halógeno, CN (Pág.10 Línea.9)	R3 puede ser hidrógeno, alquilo, halógeno, CN (Pág.3 Líneas 33-35)
Reivindicación 16 y 19  (III).  (III).	Ejemplo 11-6 	Ejemplo 20  43

El Examinador establece que la diferencia entre la presente invención y D1 es que el anillo unido al núcleo piridin-2-ona es triazolil-2-ona, mientras que la diferencia entre la presente invención y D2 radica en que el anillo de triazolil-2-ona se encuentra unido a un anillo de benceno, es decir un benzofusionado. El Examinador sostiene que el efecto técnico de incluir un anillo triazolil-2-ona en la posición 1 del anillo de 2-piridin-2-ona es obtener compuestos inhibidores de la transcriptasa inversa alternativos con valores de CIC₉₅ entre 10 y 19 nM.

De acuerdo con lo anterior, el Examinador afirma que una persona medianamente versada en la materia produciría modificaciones estructurales a los compuestos divulgados por D1, incluyendo anillos heterocíclicos, específicamente una triazolil-ona de acuerdo con D2, esperando obtener compuestos alternativos que inhiban a la transcriptasa inversa, derivando de manera obvia la presente invención.

Dicho lo anterior, el Examinador anota que de acuerdo con las relaciones estructura-actividad, es obvio para una persona medianamente versada en la materia plantear modificaciones a los

6

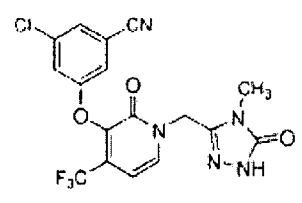
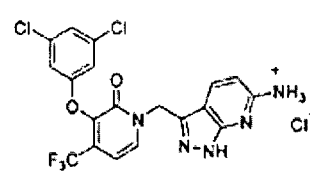
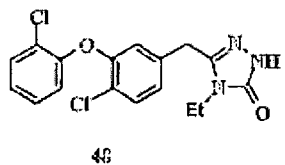
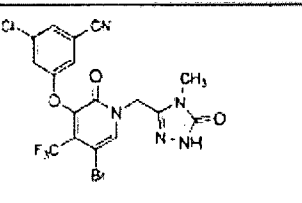
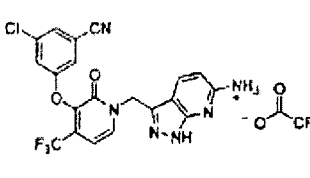
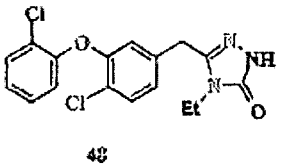
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

compuestos ya conocidos, que conlleven a cambios en la actividad de dichas moléculas. Sin embargo, de acuerdo con los valores de inhibición mostrados por los compuestos de la presente (10-19 nM), el Examinador sostiene que no hay una mejora frente a los valores divulgados por D1 (2-638 nM).

Adicionalmente, el Examinador afirma que una persona medianamente versada en la materia, buscaría compuestos con estructuras similares a los ya conocidos, teniendo en cuenta las características de los sustituyentes como: efectos estéricos, conformacionales, electrónicos y lipofílicos, para plantear alteraciones de sustituyentes sin alterar al grupo farmacofórico, lo cual hace obvia a la presente invención.

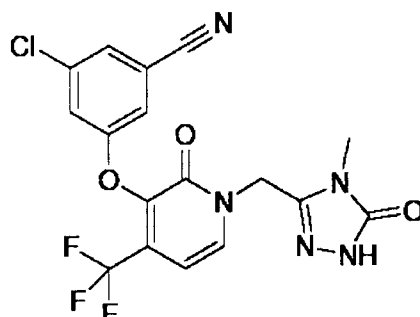
ii) De otra parte, el Examinador presenta el siguiente cuadro comparativo entre compuestos específicos divulgados en el arte previo, frente a los de la presente invención:

Compuestos de la invención	D1	D2
	Ejemplo 20-3 	Ejemplo 20  46
		 48

b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto de la presente invención, el cual ahora reclama específicamente el compuesto representado en los Ejemplos 1 y 1A, las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto y composiciones farmacéuticas que los contienen, así:

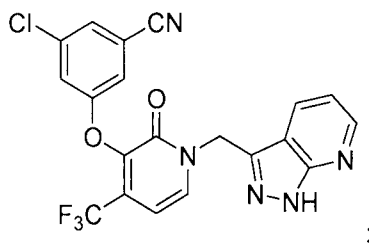
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



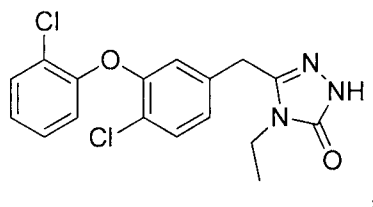
De acuerdo con esto, me permito señalar que la presente invención reclama un compuesto novedoso (tal como lo reconoce el Despacho) que posee una excelente y excepcional biodisponibilidad oral, además de otras propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una baja depuración (clearance) en las especies evaluadas preclínicamente y una alta potencia frente a otros inhibidores de la transcriptasa reversa en virus de tipo silvestre y mutantes. Evidentemente, dichas propiedades no hubiesen sido fácilmente predecibles a partir de las enseñanzas del arte previo, en función a lo siguiente:

ii) D1 divulga compuestos inhibidores de la transcriptasa reversa de tipo piridin y pirimidin ariloxi-, cicloalquiloxi- y heterocicloloxi-, entre los cuales D1 específicamente divulga compuestos de tipo fenil piridonil éter, tal como se muestra en el Ejemplo 13 de dicho documento:



Ejemplo 13 de D1

A su vez, D2 enseña compuestos heterocíclicos de fórmula (I), que tienen un núcleo de difenil éter como se muestra en el Compuesto 48 de D2:



Compuesto 48 (Ejemplo 21) de D2

No obstante, la Tabla 2 en la página 59 de D2 no divulga valor de CI₅₀ alguno para el compuesto anteriormente mencionado. De hecho, D2 no menciona ni mucho menos sugiere una fracción 4-

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

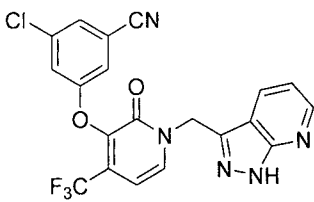
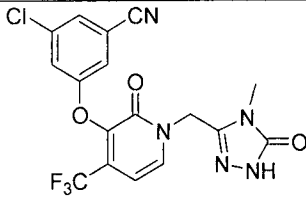
metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazolil-3-il en la posición 1 del anillo 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo, que define al compuesto de la presente invención.

En adición a lo anterior, y teniendo en cuenta las enseñanzas del arte previo, me permito resaltar que el compuesto reclamado por la presente invención posee un núcleo de fenoxi-piridonil con una fracción de triazolinona sobre el nitrógeno de la piridona, lo cual hace al compuesto de la presente invención completamente diferente de las series estructurales divulgadas y sugeridas por D1 y D2.

En este sentido, el Examinador sostiene que hubiese sido obvio para una persona medianamente versada en la materia sustituir la fracción de heterociclo en los compuestos de D1 (en el compuesto del Ejemplo 13), con un grupo triazolinona para obtener el compuesto reclamado por la presente invención. Sin embargo, considero oportuno aclarar que es bien conocido en el campo de la química, que una alteración estructural en una molécula, por más insignificante que pueda parecer, puede desencadenar variaciones significativas en la actividad biológica de dicha molécula (en términos de incrementar o disminuir dicha actividad). De acuerdo con esto, una persona medianamente versada en la materia no hubiese podido predecir que la sustitución de las moléculas divulgadas en el arte previo para incluir los sustituyentes que tiene el compuesto de la presente invención, pudiese retener la actividad y mucho menos mostrar las propiedades mejoradas, como lo hace el compuesto reclamado. Es decir, ninguna de las enseñanzas de D1 o D2 hubiera podido motivar a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar específica e inequívocamente el compuesto de la presente invención y mucho menos sus efectos biológicos sorprendentes e inesperados.

Ahora bien, en contraste con los compuestos sugeridos por D1 del tipo piridona, que presentan en general una baja y pobre biodisponibilidad oral (13% en ratas y 9% en perros para el compuesto del Ejemplo 13), el compuesto reclamado por la presente invención presenta una biodisponibilidad oral del 57% y del 90% para ratas y perros respectivamente.

De hecho, me permito mostrar a continuación un cuadro comparativo de la efectividad, así como de algunos parámetros farmacocinéticos del compuesto reclamado en la presente invención, frente al compuesto del Ejemplo 13 sugerido por D1:

Compuesto IC95 Propagación del 50% NHS	 Ejemplo 13 de D1		 Ejemplo 1 y 1A de la presente invención	
	Tipo Silvestre		19 nM	
	K103N		42 nM	
	Y181C		25 nM	
	K103N/Y181C (IC95)		52 nM	
Parámetros farmacocinéticos	Rata	Perro	Rata	Perro
Dosis (mpk, IV/PO)	1/5	0.5/1	1/5	0.5/1
Vida media (hr)	6	10	4.4	25
Biodisponibilidad (%)	13	9	57	90
nAUC PO (mM*hr/mpk)	0.3	1.7	4	33

Como se desprende de la tabla anterior, es evidente que **el incremento de la biodisponibilidad** del compuesto de la presente invención consiste en un efecto sorprendente e inesperado, toda vez que este efecto supone la necesidad de una dosis menor del compuesto de la presente solicitud para obtener el efecto terapéutico deseado en un paciente que lo requiera y no hubiese sido predecible en absoluto a partir de las enseñanzas del arte previo. Es decir, esta excepcionalmente buena biodisponibilidad oral del compuesto reclamado, junto con otras propiedades farmacocinéticas favorables, tales como la baja depuración (clearance) en las especies evaluadas preclínicamente y una alta potencia frente a otros inhibidores de la transcriptasa reversa en virus de tipo silvestre y mutantes), conduce a una sorprendente e inesperada predicción de baja dosis en humanos para el Ejemplo 1 y 1A.

Adicionalmente, llamo la atención sobre el documento *In vitro* Characterization of MK-1439 (Anexo 1) en donde se avierte que el compuesto reclamado por la presente invención (MK-1439):

- no mostró citotoxicidad en 10 tipos diferentes de células (con una CC₅₀ >100µM);
- tiene un potencial bajo de generar interacciones fármaco-fármaco debido a que:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

-no es un inhibidor de P450

no activa a la PXR y no induce a la CYP3A en hepatocitos humanos; y

Es principalmente metabolizado por la CYP3A4;

tiene un bajo potencial de unión a proteínas frente a otros inhibidores de tipo no nucleosídico de la transcriptasa reversa.

En particular, una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, de ninguna manera habría estado en la capacidad de predecir las propiedades ventajosas del compuesto reivindicado y sobre todo cuando el compuesto sugerido en D2 contiene la fracción de triazolinona sobre un núcleo completamente diferente al núcleo reclamado en la presente invención. Como el Examinador debe saberlo y como ya lo había mencionado, las técnicas en el campo de la química medicinal son altamente impredecibles, hasta tal punto que con pequeñas modificaciones en la estructura química se obtienen impactos significativos sobre las propiedades biológicas de un compuesto. Así, la persona medianamente versada en la materia no podría tener expectativa razonable de éxito alguna de que la introducción de la fracción de triazolinona en un núcleo diferente, es decir, piridona, daría lugar a un compuesto que tiene las ventajas significativas que se demostraron anteriormente, como lo es mejorar la biodisponibilidad oral y poscer una alta potencia *in vitro*. En otras palabras, dichos efectos sorprendentes e inesperados no podrían haberse derivado a partir de las enseñanzas del arte previo.

En este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos². Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³.

En conclusión, y a la luz de las diferencias estructurales señaladas, una persona medianamente versada en la materia no solo no habría podido predecir las propiedades ventajosas del compuesto aquí reclamado, ni mucho menos habría esperado que la introducción de una fracción triazolinona en un núcleo de tipo piridona resultase en una biodisponibilidad mejorada frente a

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

los compuestos divulgados por el arte previo, lo cual demuestra que la presente invención reviste nivel inventivo.

5. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, me permito destacar que esta solicitud de patente se encuentra concedida en las Oficinas de Patentes de Estados Unidos (US 8486975) y Japón. De hecho, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a las reivindicaciones concedidas en Estados Unidos.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión similar, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de las solicitudes de patente, son análogos globalmente, y las concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar el nivel inventivo resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

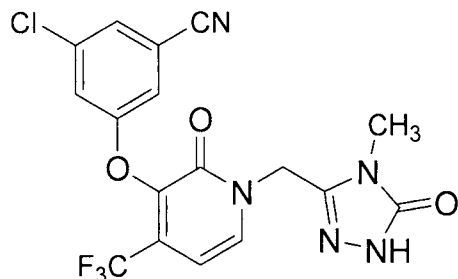
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- ANEXO 1: *In vitro* Characterization of MK-1439

12

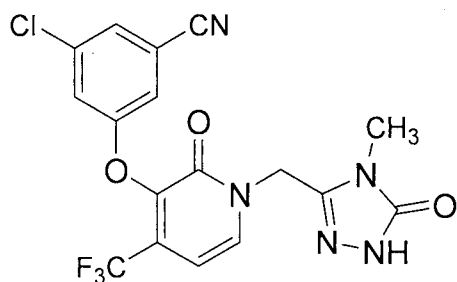
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. El compuesto



2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

In Vitro Characterization of MK-1439

- Was additive or synergistic with each of 18 FDA-approved HIV-1 antiviral drugs in different classes, with no evidence of antagonism
- Did not show cytotoxicity in 10 different cell types with $CC_{50} > 100 \mu M$
- Exhibited similar antiviral activities when tested against a total of 93 viruses from 10 different HIV-1 subtypes (Subtypes A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, and H)
- Has low potential of off-target activity: in 116 binding assays, only one showed $IC_{50} < 10 \mu M$ compared to RPV (20/120) and EFV (8/119)
- Is negative in a battery of genotoxicity assays
- Has no effect on cardiac ion channels with $IC_{50} > 30 \mu M$
- Is highly permeable and a substrate for human Pgp
- Has low potential to be a perpetrator of CYP-mediated drug-drug interactions
 - Not a P450 inhibitor
 - Does not activate PXR and is not a CYP3A inducer in human hepatocytes
 - Mainly metabolized by CYP3A4
- Preclinical data support low once-daily dose in human

Summary

- Very good potency in *in vitro* antiviral assays against a broad panel of HIV isolates from different subtypes
- Less than 3-fold potency shift against most prevalent transmitted NNRTI-resistant viruses (K103N, Y181C, G190A)
- Activity against a broad panel of NNRTI-resistant viruses is comparable to ETR and RPV, and is superior to EFV
- Lower level of protein binding compared to other NNRTIs
- Low potential for off-target activity and CNS effects
- Distinct mutation development pathway
- Low potential for drug-drug interactions
- No adverse test article-related findings in pre-clinical safety studies
- Preclinical data support low once-daily dose in human

 MERCK
Bewell