

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-095880- -00010-0000

Fecha: 2011-11-17 16:05:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 82

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 06.095.880

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Composición farmacéutica sinérgica, que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina, con otro agente utilizado para el tratamiento de SIDA o infección de VIH".

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 320
DEL 26 DE AGOSTO DE 2011, OFICIO NO. 13183 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador

1.1. Reivindicaciones

Considera su Despacho que la reivindicación 1 no es clara por cuanto el

término "*al menos uno de otro agente*" no define si es uno o más agentes. Además se considera que la referencia a EC₅₀ es un resultado a alcanzar y por lo tanto no define la invención.

1.2. Unidad de Invención

De otro lado su Despacho considera que se quieren proteger cinco (5) diferentes grupos inventivos en la misma solicitud por lo que no habría unidad de invención. Se sugiere, por lo tanto, presentar las solicitudes divisionales que se considere pertinente.

1.3 Novedad y nivel inventivo

Considera su Despacho que la invención posee tanto novedad como nivel inventivo.

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Reivindicaciones y unidad de invención

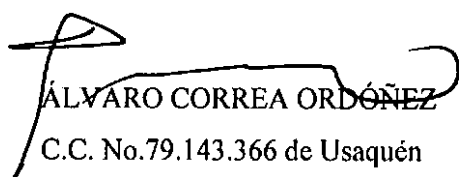
En respuesta a la observación de su Despacho el solicitante ha decidido presente un nuevo capítulo reivindicatorio en donde se a eliminado la expresión "*al menos uno de*" tanto de la reivindicación 1 como del título y también se ha eliminado la referencia a EC₅₀. De esta forma se deben dar por superada la observación de claridad.

Por otra parte el nuevo capítulo reivindicatorio se ha limitado al segundo grupo inventivo (de acuerdo a como su Despacho lo calificó en la acción oficial), es decir al compuesto 1 + inhibidores de transcriptasa inversa diferentes del nucleósido, es decir, efavirenz y delavirdina.

Por otro lado el solicitante ha decidido presentar dos solicitudes divisionales. La primera dirigida el grupo inventivo 1, es decir, Compuesto 1 + inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido (zalcitabina, emtricitabina, didanosina, tenofovir y estavudina). La otra solicitud divisional esta dirigida la grupo inventivo 3, es decir, compuesto 1 + inhibidores de proteasa (ritonavir y saquinavir).

De acuerdo con las anteriores modificaciones y teniendo en cuenta que su Despacho acepta la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, solicito que se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,


ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos:

Capítulo reivindicatorio modificado
Dos solicitudes divisionales
Recibos de pago por dos solicitudes divisionales

RAC/BOGDMS-877786-V1-P2006_095880-0820.DOC

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol-2-il]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil-piperazina, o una sal o hidrato de la misma farmacéuticamente aceptable, con otro agente utilizado para el tratamiento de SIDA o infección de VIH seleccionado del Efavirenz, Delavirdina o una sal o hidrato de la misma farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

5

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE
SOLICITUDES
2000-14

①

SOLICITUD DE

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de trazado para Circuitos Integrados

②

SOLICITANTE

Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: P.O BOX 4000, Route 206 and Provincelline
Road, Princeton, NJ 08543-4000

Teléfono: _____ Fax: _____

E-Mail: _____

Domicilio: _____

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Alvaro Correa Ordoñez

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6
Bogotá, Colombia

Teléfono: 6341500 Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 79143366 TP 28281

④

CONVERSION

Expediente No. _____

De: _____

A: _____

⑤

DIVISION

Expediente No. 06.095.880

No. De divisionales 2

⑥

FUSION

Expediente No. _____

Expediente No. _____

⑦

Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____

⑧

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa

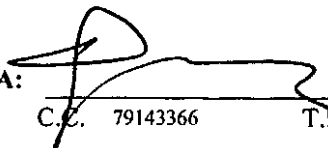
☒ Poderes, si fuere el caso

☐ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒ Copia de la solicitud divisional

⑨

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: 

C.C. 79143366

T.P. 28281

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 104085

Bogotá D.C., Octubre 24 de 2011 - 16:26:54

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	410784006	24/10/2011	109.520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-095880- -00010-0000

Fecha: 2011-11-17 16:05:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 82

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

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

, Octubre 24 de 2011 - 16:27:13

2011/017

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 104086

Bogotá D.C., Octubre 24 de 2011 - 16:26:54

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	410784006	24/10/2011	109.520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-095880- -00010-0000

Fecha: 2011-11-17 16:05:26
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 82

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910185 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 24 de 2011 - 16:27:13

3X

1

**COMBINACIONES PARA TRATAMIENTO DE INFECCION DE VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La infección de VIH-1 (virus de inmunodeficiencia
5 humana-1) permanece como un problema médico mayor, con un
estimado de 42 millones de personas infectadas en todo el
mundo al final del 2002. El número de casos de VIH y SIDA
(síndrome de inmunodeficiencia adquirida) se ha elevado
rápidamente. En el 2002, aproximadamente 5 millones de nuevas
10 infecciones fueron reportadas y 3.1 millones de personas
murieron de SIDA. Los fármacos disponibles actualmente para
el tratamiento de VIH incluyen diez inhibidores de
transcriptasa inversa (RT) (por sus siglas en inglés) del
nucleósido o combinaciones de píldoras únicas aprobadas:
15 zidovudina o AZT (o Retrovir®), didanosina o DDI (o Videx®),
estavudina o D4T (o Zerit®), lamivudina o 3TC (o Epivir®),
zalcitabina o DDC (o Hivid®), succinato de abacavir (o
Ziagen®), sal de fumarato de disoproxilo tenofovir (o
Viread®), emtricitabina (o Emtriva®), Combivir® (contiene
20 3TC y AZT), Trizivir® (contiene abacavir, 3TC y AZT); tres
inhibidores de transcriptasa inversa diferentes del
nucleósido: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o
Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), ocho inhibidores de
proteasa peptidomimética o formulaciones: aprobadas:
25 saquinavir (o Invirase® o Fortovase®), indinavir (o

38

6

Crixivan®), ritonavir (o Norvir®), nelfinavir (o Viracept®),
amprenavir (o Agenerase®), atazanavir (Reyataz®),
fosamprenavir (o Lexiva), Kaletra®) (contiene lopinavir o
ritonavir), y una enfuvirtida inhibidora de la fusión (o T-20
5 o Fuzeon®).

Cada uno de estos fármacos solo puede restringir
temporalmente la replicación viral si se utilizan solos. Sin
embargo, cuando se utilizan en combinación, estos fármacos
tienen un efecto profundo sobre la viremia y la progresión de
10 la enfermedad. En efecto, reducciones significativas en las
tasas de mortalidad entre los pacientes de SIDA han sido
documentados recientemente como una consecuencia de la
aplicación de uso extendido de la terapia combinada. A pesar
de estos resultados impresionantes, al 30% a 50% de los
15 pacientes últimamente les fallaron las terapias de fármacos
combinados. La insuficiente potencia del fármaco, el no
acatamiento, la penetración restringida del tejido y las
limitaciones específicas del fármaco dentro de ciertos tipos
de células (por ejemplo la mayoría de los análogos de
20 nucleósidos no pueden ser fosforilados en las células en
reposo) pueden tomarse en cuenta para la supresión incompleta
de virus sensibles. Además, la tasa elevada de replicación y
el cambio rápido de VIH-1 combinado con la incorporación
frecuente de mutaciones, conduce a la aparición de variantes
25 resistentes a los fármacos y fallas del tratamiento cuando

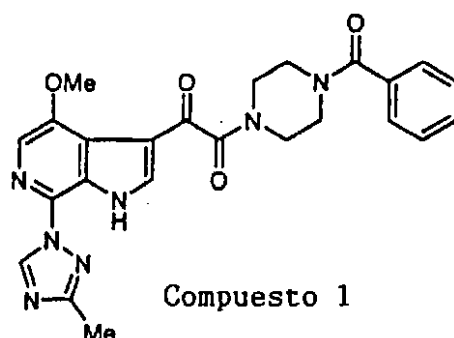
39

p

las concentraciones sub-óptimas del fármaco están presentes (Larder y Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones et al; Schinazi et al; Vacca y Condra; Flexner; Berkhout y Ren et al; (Ref. 6-14)). Por consiguiente, existe una necesidad
5 continua de nuevos compuestos y métodos de tratamiento para la infección de VIH.

La 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-
piperazina (Compuesto 1) es un inhibidor de la fijación de
10 VIH-1 que demuestra la actividad antiviral potente contra una variedad de cepas clínicas y de laboratorio del VIH-1 (véase la solicitud de patente U.S. US 2003 0207910, publicada el 6 de noviembre del 2003).

15



Compuesto 1

El compuesto 1 actúa previniendo selectivamente la
20 fijación de la proteína de envoltura viral exterior gp120 a su receptor celular CD4. La unión de gp120 a CD4 es la primera etapa en la entrada viral y es distinta de la interacción consecutiva con un receptor de quimiocina (CCR5 o CXCR4) o el evento de fusión del virus-célula. Por la
25 inhibición de esta interacción, el Compuesto 1 bloquea la

11
UP
4
entrada viral en las células.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención abarca las composiciones farmacéuticas y los métodos para el tratamiento de la infección de VIH y SIDA.

Un aspecto de la invención es un método para el tratamiento de la infección de VIH en un paciente humano que comprende la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina (Compuesto 1). O una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente utilizado para el tratamiento del SIDA o VIH seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de fijación de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la maduración o gemación de VIH, e inhibidores de integrasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el

41

inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido es
seleccionado del grupo que consiste de abacavir, didanosina,
emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir,
zalcitabina, y zidovudina, o una sal o solvato de las mismas
5 farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH
diferente del nucleósido.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
10 inhibidor de transcriptasa inversa de VIH diferente del
nucleósido es seleccionado del grupo que consiste de
delavirdina, efavirenz, y nevirapina, o una sal o solvato de
la misma farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
15 agente es un inhibidor de proteasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
inhibidor de proteasa de VIH es seleccionado del grupo que
consiste de amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir,
nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal
20 o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
agente es un inhibidor de la fusión de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
inhibidor de fusión de VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal
25 o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

42

Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de la fijación de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de CCR5.

5 Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de CCR5 es seleccionado del grupo que consiste de Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, y UK-427,857, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de CXCR4.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de la gemación o maduración de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de la gemación o maduración es PA-457, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de integrasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de la integrasa de VIH es el ácido 3-[(4-fluorobencil)metoxycarbamoil]-2-hidroxiacrílico o 2-(2,2)-dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ilideno)-N-(4-fluorobencil)-N-metoxiacetamida, o una sal o solvato del mismo.

25

47

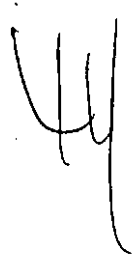
7

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, con al menos otro agente utilizado para el tratamiento de SIDA o infección de VIH seleccionado del grupo que consiste inhibidores de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de fijación de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la maduración o gemación de VIH, e inhibidores de integrasa de VIH, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido es seleccionado de abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, y zidovudina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH



diferente del nucleósido.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido es seleccionado del grupo que consiste de
5 delavirdina, efavirenz, y nevirapina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de proteasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde
10 el inhibidor de proteasa de VIH es seleccionado del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde
15 el agente es un inhibidor de la fusión de VIH.

Otro aspecto de la invención es el método de la composición en donde el inhibidor de fusión de VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la fijación de VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de CCR5.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde
25 el inhibidor de CCR5 es seleccionado del grupo que consiste

45

9

de Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, y UK-427,857, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de CXCR4.

5 Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la gemación o maduración de VIH.

10 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de la gemación o maduración es PA-457, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de integrasa de VIH.

15 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de la integrasa de VIH es el ácido 3-[(4-fluorobencil)metoxycarbamoil]-2-hidroxiacrílico o 2-(2,2)-dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ilideno)-N-(4-fluorobencil)-N-metoxiacetamida, o una sal o solvato del mismo.

20 "Combinación", "coadministración", "concurrente", y términos semejantes que se refieren a la administración del compuesto 1 con al menos un agente anti-VIH significa que los componentes son parte de una combinación de terapia anti-retroviral o terapia anti-retroviral altamente activa (HAART)

25 como es entendida por los practicantes en el campo del SIDA y

la infección de VIH.

"Terapéuticamente efectivo" significa la cantidad de agente que es requerida para proporcionar un beneficio significativo para el paciente como es entendido por los practicantes en el campo del SIDA y la infección de VIH. En general, las metas de tratamiento son la supresión de la carga viral, el restablecimiento y la preservación de la función inmunológica, la calidad mejorada de vida, y la reducción de la mortalidad y morbilidad relacionadas con VIH.

"Paciente" significa una persona infectada con el virus de VIH y adecuada para terapia como es entendido por los practicantes en el campo del SIDA y la infección de VIH.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección de VIH", "ARC", "SIDA" y términos relacionados son utilizados como es entendido por los practicantes en el campo del SIDA y la infección de VIH.

La invención incluye todas las formas de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 1. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las cuales los contra iones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y como tal funciona como equivalentes farmacológicos. En muchos casos, las sales tienen propiedades físicas que las hacen deseables para la formulación, tales como la solubilidad o cristalinidad. Las sales se pueden hacer de acuerdo con las técnicas orgánicas

47

n

comunes empleando reactivos disponibles comercialmente. Las formas de sal aniónica adecuada incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato, y xinofoato.

La invención también incluye todas las formas solvatadas del Compuesto 1, particularmente los hidratos. Los solvatos no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y como tales funcionan como equivalentes farmacológicos. Los solvatos pueden formarse en cantidades estequiométricas o pueden formarse de un solvente fortuito o una combinación de ambos. Un tipo del solvato es el hidrato. Algunas formas hidratadas incluyen monohidrato, semihidrato, y dihidrato.

Métodos Biológicos

El compuesto 1 demostró la actividad antiviral de VIH sinérgica o aditiva-sinérgica cuando se utiliza en conjunción con una variedad de otros agentes antivirales, como se describe posteriormente.

Virus y líneas celulares. Las líneas de células T, MT-2 y PM-1 fueron obtenidas a través del AIDS Research y Reference Reagent Program, NIAID, y fueron contribuidas por el Dr. D. Richman y Dr. R. Gallo, respectivamente. Ambas líneas celulares fueron cultivadas en el medio RPMI 1640

U8

12

suplementado con 10% de suero de bovino fetal, L-glutamina 2 mM y sub-cultivadas dos veces una semana. La cepa LAI de VIH-1 fue obtenida del Fred Hutchinson Cancer Research Center, y la cepa Bal fue de NIH. Ambas cepas del virus fueron
5 amplificadas y concentradas en células MT-2 (LAI) y células PM-1 (Bal) utilizando un ensayo de capacidad de infección por el virus.

Substancias Químicas. El compuesto 1, atazanavir, didanosina, estavudina, efavirenz, enfuvirtida (T-20), T-
10 1249, AMD-3100, Sch-C, Sch-D y UK-427,857 fueron sintetizados utilizando reacciones publicadas o conocidas. Amprenavir, indinavir, nelfinavir, nevirapina, lopinavir, lamivudina, ritonavir, tenofovir, saquinavir, delavirdina y abacavir fueron extraídos de las formulaciones comerciales de los
15 fármacos prescritos y purificados utilizando técnicas publicadas o comunes. Tenofovir fue probado como tenovir disopoxil fumerato. La zalcitabina fue obtenida del Nacional Institutes of Health. La zidovudina fue comprada de Sigma y la emtricitabina de Moravek Biochemicals. El ácido 3-[(4-
20 fluorobencil)metoxycarbamoil]-2-hidroxiacrílico (Compuesto 2) y 2-(2,2)-dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ilideno)-N-(4-fluorobencil)-N-metoxiacetamida (Compuesto 3) son descritos en la patente US 6,777,440. Las purezas de los agentes anti-VIH son mayores que 95% excepto para AMD-3100 (> 90%), Sch-D

49

18

(80%), y UK-427,857 (> 90%).

Ensayos de Susceptibilidad y Citotoxicidad del Fármaco.

Para los ensayos de susceptibilidad del fármaco, las células MT-2 fueron infectadas con VIH-1 LAI (o células PM-1 con VIH-1 Bal) en un MOI de 0.005, y sembradas en placas de microtitulación de 96 cavidades (0.1×10^6 células/ml) que contienen diluciones en serie de los compuestos de prueba. Las combinaciones del fármaco fueron establecidas utilizando relaciones de los dos fármacos de 1:1, 1:2.5 y 2.5:1 veces el valor de EC_{50} determinado para cada fármaco en experimentos múltiples previos. Cada relación del fármaco consistió de un arreglo de diluciones en serie de 3 veces, y se efectuó por cuadruplicado. Las placas fueron incubadas a 37 °C/5% CO_2 . Las células de MT-2 infectadas con VIH-1 LAI fueron incubadas durante 5 días. En la post-infección de cinco días, 20 μ l de cada cavidad fueron colectados y cuantificados por un ensayo de transcriptasa inversa (RT), o en las muestras que involucran inhibidores de RT diferentes del nucleósido, un ensayo de MTS. Las células de PM-1 infectadas con VIH-1 Bal y utilizadas para estudiar las combinaciones con los inhibidores de CCR5 fueron incubadas durante seis días. En la post-infección de seis días, 20 μ l de cada cavidad fueron colectados, se diluyeron 20 y 50 veces y se cuantificaron por ensayo p24. Los ensayos de citotoxicidad fueron efectuados utilizando células no infectadas, expuestas a las

[Handwritten signature]

5 mismas combinaciones del fármaco, y se incubaron durante seis días. La viabilidad celular fue determinada por un ensayo de MTS. Los valores de CC₅₀ fueron calculados utilizando la forma exponencial de la ecuación de efecto promedio como se menciona posteriormente para el cálculo de EC₅₀.

Análisis de los efectos de la Combinación de Fármacos.
Para la determinación de los valores de CI, los fármacos fueron diluidos en una relación fija y las relaciones múltiples fueron analizadas. Las diluciones en serie del
10 fármaco se extendieron sobre una gama de concentraciones cercana al valor de EC₅₀ de cada compuesto, de modo que las actividades antivirales equivalentes pudieran ser comparadas. Las curvas de concentración-respuesta fueron estimadas para cada fármaco individual y cada combinación utilizando la ecuación del efecto promedio. La ecuación fue
15 ajustada utilizando una rutina de regresión no lineal (Proc Nlin) en la versión 8.01 de PC SAS (SAS Institute Inc., SAS Versión 8.01, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1990).

Los valores de EC₅₀ para cada fármaco fueron determinados de los experimentos de un solo fármaco, utilizando la
20 ecuación de efecto promedio, $F_a = 1/[1 + (ED_{50}/\text{concentración del fármaco})^m]$. En esta ecuación, F_a significa la "fracción afectada", y representa la fracción de la carga viral que ha sido inactivada. Por ejemplo, F_a de 0.75 indica que la replicación viral ha sido inhibida en el 75%, con relación a
25 los controles sin fármaco. ED_{50} es la concentración del

51

1/5

fármaco que se espera para reducir la cantidad del virus en 50%, y m es un parámetro que refleja la pendiente de la curva de respuesta-concentración.

Para evaluar los efectos antivirales de diferentes
5 tratamientos combinados de los fármacos, los índices de combinación (CIs) fueron calculados de acuerdo con Chou y Rideout. El índice de combinación fue calculado como

$$CI = [D]_1/[Dm]_1 + [D]_2/[Dm]_2$$

En esta ecuación [Dm]1 y [Dm]2 son las concentraciones
10 de los fármacos que podrían producir individualmente un nivel específico de efecto, mientras que [D]1 y [D]2 son las concentraciones de los fármacos en combinación que podrían producir el mismo nivel de efecto.

Teóricamente, la capacidad de adición está implicada si
15 el CI es igual a uno, la sinergia si el CI es menor que uno, y antagonismo si el CI es mayor que uno. Sin embargo, la experiencia extensiva con estudios combinados indica que existen variables inherentes de laboratorio que deben ser tomadas en cuenta en la interpretación del CIs. En el mejor
20 de los casos, se puede construir un intervalo que contenga los valores probables para el CI, dada la interferencia en los datos. En este reporte, estos intervalos son reportados entre paréntesis a continuación de cada punto estimado del CI. Por ejemplo, cuando se reporta un CI de "0.53 (0.46, 0.60)" esto significa que el mejor
25 estimado de la invención del CI es 0.53, pero debido a la interferencia

52

en los datos, los valores desde 0.46 hasta 0.60 son también valores razonables para el CI. Este intervalo, 0.46 a 0.60 cae completamente abajo del valor de 1.0, y por consiguiente todos los valores probables para el CI son menores que 1.0.

5 Por lo tanto, se puede inferir el comportamiento sinérgico para este caso. Si el intervalo estuviera completamente arriba de 1.0, se podría inferir comportamiento antagonista. Si el intervalo fuera para incluir 1.0, se podría inferir capacidad aditiva.

10 Para llevar a cabo los experimentos combinados posteriores, la EC₅₀ para el Compuesto 1 y cada compuesto comparado fue determinada durante el curso de cada estudio, y utilizado en el análisis de los datos consecutivos. Los valores determinados son consistentes con los datos publicados previamente y son mostrados en la Tabla 1.

15

Tabla 1. Actividad anti-VIH de los Compuestos Utilizados en los Estudios Combinados de Dos Fármacos

Compuesto	EC ₅₀ (µM)	Concentración Más Elevada Utilizada (µM)
Compuesto 1	0.0001-0.0003	0.15
Abacavir	0.326	90
Tenofovir	0.008	6.0
Zalcitabina	0.034	15
Didanosina	0.652	300
Estavudina	0.072	90
Zidovudina	0.001	0.9
Lamivudina	0.030	12
Emtricitabina	0.025	30
Efavirenz	0.001	0.15
Nevirapina	0.107	9.0
Delavirdina	0.025	0.5
Indinavir	0.003	3.0

20

25

53

Tabla 1. Actividad anti-VIH de los Compuestos Utilizados en los Estudios Combinados de Dos Fármacos

	Compuesto	EC ₅₀ (μM)	Concentración Más Elevada Utilizada (μM)
5	Atazinavir	0.0007	0.15
	Lopinavir	0.004	3.0
	Nelfinavir	0.003	0.9
	Amprenavir	0.011	3.0
	Saquinavir	0.005	3.0
	Ritonavir	0.007	3.0
	Enfuvirtida	0.001	0.9
	T-1249		
	AMD-3100	0.005	0.8
10	SchC	0.0009	0.9
	SchD		
	UK-427,857		
	Compuesto 2	0.079	4.0

Combinaciones de Dos Fármacos del Compuesto 1 con Inhibidores de Transcriptasa Inversa del Nucleósido. Los inhibidores de RT del nucleósido fueron combinados con el Compuesto 1 en una gama de concentraciones cerca del valor EC₅₀ de cada compuesto, de modo que las actividades antivirales equivalente podrían ser comparadas. Todos los estimados fueron calculados utilizando SAS Proc NLIN, y una logística de dos parámetros. Los datos son presentados en la Tabla 2 como los índices de combinación y los intervalos de confianza asintótica para los inhibidores de RT en diferentes relaciones molares (véanse los Materiales y Métodos). Los inhibidores de RT del nucleósido muestran efectos antivirales sinérgicos hasta aditivos-sinérgicos en combinación con

58

1/8

el Compuesto 1. Ningún antagonismo significativo de anti-VIH es observado. Ninguna citotoxicidad mejorada fue encontrada a las concentraciones más elevadas probadas con cualquiera de las combinaciones del fármaco, como se mide por el ensayo de reducción de MTS.

Tabla 2. Combinaciones de Dos Fármacos utilizando el Compuesto 1 e Inhibidores de Transcriptasa Inversa del Nucleósido

	Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Indices de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (intervalo de Confianza)			Resultados Totales
		50%	75%	90%	
10	Zalcitabina				
	1:100 (1:1)	0.58 (0.46, 0.69)	0.61 (0.43, 0.78)	0.69 (0.39, 1.00)	Sinérgicos
	1:250 (1:2.5)	0.55 (0.47, 0.63)	0.56 (0.44, 0.68)	0.65 (0.43, 0.86)	
	1:40 (2.5:1)	0.24 (0.22, 0.26)	0.18 (0.16, 0.20)	0.14 (0.12, 0.17)	
	Emtricitabina				
	1:200 (1:1)	0.42 (0.35, 0.50)	0.49 (0.37, 0.61)	0.60 (0.38, 0.83)	Sinérgicos
15	1:500 (1:2.5)	0.19 (0.15, 0.22)	0.35 (0.26, 0.44)	0.67 (0.36, 0.99)	
	1:80 (2.5:1)	0.11 (0.09, 0.12)	0.26 (0.21, 0.31)	0.67 (0.44, 0.89)	
	Didanosina				
	1:2000 (1:1)	0.31 (0.29, 0.32)	0.16 (0.15, 0.17)	0.08 (0.08, 0.09)	Sinérgicos
	1:5000 (1:2.5)	0.27 (0.23, 0.31)	0.31 (0.24, 0.38)	0.35 (0.23, 0.48)	
	1: 800 (2.5: 1)	0.15 (0.11, 0.19)	0.31 (0.22, 0.40)	0.65 (0.31, 0.98)	
20	Tenofovir				
	1:40 (1:1)	0.09 (0.07, 0.11)	0.17 (0.12, 0.22)	0.34 (0.18, 0.49)	Sinérgicos Moderados
	1:100 (1:2.5)	0.18 (0.13, 0.22)	0.37 (0.23, 0.50)	0.79 (0.30, 1.28)	
	1:16 (2.5:1)	0.37 (0.31, 0.44)	0.60 (0.46, 0.73)	0.97 (0.62, 1.33)	
	Estavudina				
	1:600 (1:1)	0.52 (0.40, 0.64)	0.60 (0.41, 0.80)	0.75 (0.36, 1.14)	Sinérgicos Moderados
25	1:1500 (1:2.5)	0.38 (0.31, 0.45)	0.37 (0.28, 0.46)	0.40 (0.23, 0.56)	
	1:240 (2.5:1)	0.69 (0.51, 0.88)	0.78 (0.49, 1.07)	0.92 (0.36, 1.48)	
	Zidovudina				
	1:6 (1:1)	0.25 (0.17, 0.34)	0.53 (0.29, 0.78)	1.13 (0.24, 2.02)	Aditivos- Sinérgicos
	1:15 (1:2.5)	0.46 (0.36, 0.56)	0.52 (0.36, 0.68)	0.59 (0.29, 0.89)	
	1:2.4 (2.5:1)	0.37 (0.28, 0.47)	0.49 (0.32, 0.67)	0.66 (0.28, 1.05)	
25	Lamivudina				
	1:80 (1:1)	0.75 (0.45, 1.05)	0.79 (0.35, 1.23)	0.90 (0.11, 1.69)	Aditivos- Sinérgicos
	1:200 (1:2.5)	0.13 (0.10, 0.16)	0.21 (0.16, 0.27)	0.39 (0.21, 0.58)	
	1:32 (2.5:1)	0.14 (0.10, 0.17)	0.26 (0.18, 0.33)	0.49 (0.22, 0.75)	
	Abacavir				
	1:1000 (1:1)	0.69 (0.49, 0.89)	0.77 (0.46, 1.09)	0.87 (0.30, 1.44)	Aditivos- Sinérgicos
25	1:2500 (1:2.5)	0.56 (0.45, 0.67)	0.51 (0.37, 0.65)	0.48 (0.27, 0.68)	
	1:400 (2.5:1)	0.10 (0.05, 0.14)	0.27 (0.16, 0.39)	0.76 (0.14, 1.37)	

[Handwritten marks: a large 'X' and the number '55']

a relación del compuesto I con respecto al compuesto comparador.

b Un límite inferior del intervalo de confianza
5 asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinergismo, y un valor de 1 que está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva. Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de
10 los datos.

Combinaciones de Dos Fármacos del Compuesto 1 con Inhibidores de transcriptasa Inversa diferente del nucleósido. Los resultados presentados en la Tabla 3 muestran que el efecto combinado del Compuesto 1 con efavirenz y
15 delavirdina es sinérgico mientras que el efecto con nevirapiradina es aditivo-sinérgico. Ninguna citotoxicidad mejorada fue observada a las concentraciones más elevadas probadas con alguna de las combinaciones del fármaco.

Tabla 3. Combinaciones de Dos Fármacos que utilizan el
20 Compuesto 1 e Inhibidores de Transcriptasa Inversa diferentes del nucleósido.

20

Relación Molar (Relación EC ₃₀) ^a	Indices de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (intervalo de Confianza)			Resultados Totales
	50%	75%	90%	
Efavirenz				
1:2.5 (1:1)	0.70 (0.50, 0.89)	0.47 (0.30, 0.64)	0.32 (0.13, 0.50)	Sinérgicos
1:6.25 (1:2.5)	0.47 (0.28, 0.65)	0.46 (0.21, 0.70)	0.45 (0.06, 0.83)	
1:1 (2.5:1)	0.52 (0.36, 0.69)	0.39 (0.21, 0.57)	0.30 (0.08, 0.51)	
Delavirdina				
1:8.33 (1:1)	0.90 (0.75, 1.06)	0.49 (0.38, 0.61)	0.28 (0.18, 0.39)	Sinérgicos
1:20.8 (1:2.5)	0.57 (0.42, 0.71)	0.55 (0.36, 0.75)	0.57 (0.26, 0.89)	
1:3.33 (2.5:1)	0.64 (0.49, 0.78)	0.46 (0.31, 0.60)	0.34 (0.17, 0.50)	
Nevirapina				
1:150 (1:1)	0.19 (0.15, 0.23)	0.22 (0.16, 0.28)	0.26 (0.15, 0.38)	Aditivos- Sinérgicos
1:375 (1:2.5)	0.48 (0.35, 0.62)	0.66 (0.40, 0.92)	0.92 (0.35, 1.49)	
1:60 (2.5:1)	0.58 (0.48, 0.67)	0.99 (0.76, 1.22)	1.71 (1.09, 2.33)	

10 a Relación del Compuesto 1 con respecto al compuesto comparador.

b Un límite inferior del intervalo de confianza asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinérgismo, y un valor de 1 que
15 está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva. Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de los datos.

Combinaciones de Dos Fármacos que Involucran el
20 Compuesto 1 e Inhibidores de Proteasa de VIH. En general, las combinaciones de proteasa con el Compuesto 1 son sinérgicas hasta aditivas-sinérgicas. Ninguna citotoxicidad fue observada a las concentraciones más elevadas utilizadas en cualquiera de estos ensayos
25 antivirales combinados. Los resultados de este estudio

57

21

combinado de dos fármacos es resumida en la Tabla 4.

Tabla 4. Combinación de Dos Fármacos que utiliza el compuesto 1 e Inhibidores de Proteasa.

5	Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Indices de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (Intervalo de Confianza)			Resultados Totales
		50%	75%	90%	
	Ritonavir				
	1:33.3 (1:1)	0.60 (0.49, 0.72)	0.61 (0.45, 0.77)	0.70 (0.41, 0.99)	Sinérgicos
	1:83.3 (1:2.5)	0.54 (0.45, 0.63)	0.58 (0.44, 0.71)	0.73 (0.46, 1.00)	
	1:13.3 (2.5:1)	0.23 (0.20, 0.26)	0.20 (0.17, 0.24)	0.19 (0.14, 0.24)	
	Saquinavir				
	1:33.3 (1:1)	0.31 (0.28, 0.33)	0.31 (0.28, 0.35)	0.32 (0.26, 0.38)	Sinérgicos
	1:83.3 (1:2.5)	0.60 (0.52, 0.67)	0.67 (0.56, 0.79)	0.77 (0.56, 0.97)	
	1:13.3 (2.5:1)	0.39 (0.33, 0.45)	0.59 (0.46, 0.72)	0.90 (0.58, 1.22)	
10	Atazanavir				
	1:1 (1:1)	0.53 (0.46, 0.60)	0.67 (0.54, 0.79)	0.90 (0.64, 1.17)	Aditivos- Sinérgicos
	1:2.5 (1:2.5)	0.23 (0.16, 0.30)	0.49 (0.29, 0.69)	1.17 (0.38, 1.95)	
	1:0.4 (2.5:1)	0.34 (0.26, 0.42)	0.56 (0.38, 0.74)	0.97 (0.46, 1.48)	
	Lopinavir				
	1:20 (1:1)	0.47 (0.38, 0.56)	0.66 (0.48, 0.84)	1.02 (0.58, 1.46)	Aditivos- Sinérgicos
	1:50 (1:2.5)	0.89 (0.73, 1.05)	0.90 (0.67, 1.13)	1.00 (0.60, 1.40)	
	1:8 (2.5:1)	0.29 (0.25, 0.33)	0.37 (0.30, 0.44)	0.51 (0.37, 0.65)	
	Nelfinavir				
	1:6 (1:1)	0.39 (0.34, 0.44)	0.47 (0.39, 0.56)	0.58 (0.41, 0.74)	Aditivos- Sinérgicos
	1:15 (1:2.5)	0.41 (0.32, 0.50)	0.81 (0.57, 1.05)	1.61 (0.84, 2.37)	
15	1:2.4 (2.5:1)	0.12 (0.09, 0.15)	0.32 (0.22, 0.42)	0.87 (0.38, 1.35)	
	Amprenavir				
	1:33.3 (1:1)	0.14 (0.11, 0.17)	0.35 (0.26, 0.45)	0.87 (0.46, 1.28)	Aditivos Sinérgicos
	1:83.3 (1:2.5)	0.13 (0.09, 0.17)	0.27 (0.17, 0.38)	0.58 (0.19, 0.97)	
	1:13.3 (2.5:1)	0.46 (0.32, 0.60)	0.79 (0.46, 1.11)	1.33 (0.42, 2.25)	
	Indinavir				
	1:20 (1:1)	0.41 (0.26, 0.56)	0.69 (0.34, 1.04)	1.59 (0.29, 2.90)	Aditivos- Sinérgicos
	1:50 (1:2.5)	0.30 (0.18, 0.41)	0.62 (0.32, 0.92)	1.96 (0.29, 3.64)	
	1:8 (2.5:1)	0.05 (0.03, 0.06)	0.16 (0.13, 0.20)	0.68 (0.39, 0.98)	

20 a Relación del Compuesto 1 con respecto al compuesto comparador.

b Un límite inferior del intervalo de confianza asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinérgismo, y un valor de 1 que está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva.

18

2

Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de los datos.

Combinación de Dos Fármacos del Compuesto 1 con Inhibidores de Entrada. Los resultados presentados en la Tabla 5 indican que la combinación del Compuesto 1 con AMD-3100 es fuertemente sinérgica a los niveles de inhibición del 50 y 75%, con tendencia a la capacidad aditiva al 90%. Por lo tanto, la misma es clasificada como sinérgica moderada. Ninguna citotoxicidad significativa fue observada a la concentración más elevada de los fármacos combinados.

Tabla 5. Actividad anti-VIH de una Combinación de Dos Fármacos que utilizan el Compuesto 1 y los Inhibidores de Entrada

15

Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Indíces de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (intervalo de Confianza)			Resultados Totales
	50%	75%	90%	
Enfuvirtida				
1:10 (1:1)	0.47 (0.40, 0.54)	0.53 (0.42, 0.65)	0.60 (0.39, 0.81)	Sinérgicos
1:25 (1:2.5)	0.48 (0.37, 0.60)	0.60 (0.40, 0.80)	0.75 (0.35, 1.15)	
1:4 (2.5:1)	0.35 (0.29, 0.40)	0.47 (0.37, 0.57)	0.63 (0.40, 0.86)	
T-1249				
AMD-3 100				
1:16 (1:1)	0.44 (0.29, 0.60)	0.62 (0.31, 0.92)	0.98 (0.21, 1.76)	Sinérgicos- Moderados
1:40 (1:2.5)	0.56 (0.42, 0.70)	0.54 (0.35, 0.73)	0.66 (0.29, 1.02)	
1:6.4 (2.5:1)	0.52 (0.36, 0.68)	0.61 (0.35, 0.88)	0.77 (0.24, 1.31)	
SchC				
1:10 (1:1)	0.19 (0.14, 0.25)	0.46 (0.29, 0.63)	1.12 (0.4, 1.83)	Aditivos- Sinérgicos
1:25 (1:2.5)	0.50 (0.38, 0.61)	0.92 (0.64, 1.21)	1.74 (0.83, 2.65)	
1:4 (2.5:1)	0.08 (0.05, 0.11)	0.21 (0.14, 0.28)	0.54 (0.21, 0.88)	
SchD				

20

UK-427,857

2b

a Relación del Compuesto 1 con respecto al compuesto comparador.

b Un límite inferior del intervalo de confianza asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinergismo, y un valor de 1 que está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva. Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de los datos.

10 Combinación de Dos Fármacos del Compuesto 1 con un inhibidor de integrasa de VIH. Los resultados presentados en la Tabla 6 indican que la combinación del Compuesto 1 con el Compuesto 1 es sinérgica moderada. Ninguna toxicidad significativa fue observada a la concentración más elevada de los fármacos combinados.

Tabla 6. Actividad anti-VIH de una Combinación de Dos Fármacos que utilizan el Compuesto 1 y el Compuesto 2.

20

Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Índices de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (intervalo de Confianza)			Resultados Totales
	50%	75%	90%	
BMS-538203				
1:80 (1:1)	0.48 (0.39, 0.58)	0.51 (0.37, 0.65)	0.54 (0.31, 0.76)	Sinérgicos Moderados
1:200 (1:2.5)	0.44 (0.36, 0.53)	0.51 (0.37, 0.65)	0.59 (0.34, 0.85)	
1:32 (2.5: 1)	0.50 (0.36, 0.63)	0.70 (0.44, 0.97)	1.00 (0.41, 1.59)	

a Relación del Compuesto 1 con respecto al compuesto comparador.

25 b Un límite inferior del intervalo de confianza

24

asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinergismo, y un valor de 1 que está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva. Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre
5 paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de los datos.

Composiciones Farmacéuticas y Métodos de Uso

El compuesto 1 inhibe la fijación de VIH, una etapa esencial en la replicación de VIH, y puede ser útil para el
10 tratamiento de la infección de VIH y las condiciones patológicas consecuentes tales como SIDA o ARC. Como se muestra anteriormente, el Compuesto 1 es activo en conjunción con una amplia variedad de otros agentes y pueden ser particularmente benéficos en HAART y otras nuevas
15 composiciones y terapias combinadas.

El compuesto 1 será proporcionado generalmente como una composición farmacéutica, y el ingrediente activo de la composición puede estar comprendido del Compuesto 1 solo o el Compuesto 1 y al menos otro agente utilizado para el
20 tratamiento de SIDA o infección de VIH. Las composiciones generalmente se harán con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptado, y pueden contener excipientes convencionales. Las composiciones se hacen utilizando técnicas de formulación comunes. La invención abarca todas
25 las formas convencionales. Se prefieren las composiciones

41

~~75~~

sólidas y líquidas. Algunas formas sólidas incluyen polvos, tabletas, cápsulas, y pastillas. Las tabletas incluyen masticables, amortiguadas, y de liberación prolongada. Las cápsulas incluyen las cápsulas con recubrimiento entérico y las de liberación prolongada. Los polvos son tanto para uso oral como para reconstitución en solución. Los polvos incluyen polvos liofilizados y de fusión instantánea. En una composición sólida, el Compuesto 1 y cualquier agente anti-retroviral están presentes en los intervalos unitarios de la dosificación. En general, el Compuesto 1 estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-1000 mg/unidad. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1000 mg. En general, otros agentes anti-retrovirales estarán presentes en un intervalo unitario semejante a los agentes de esta clase utilizados clínicamente. De manera típica, este es de 0.25-1000 mg/unidad.

Los líquidos incluyen soluciones acuosas, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. En una composición líquida, el Compuesto 1 y cualquier agente anti-retroviral están presentes en intervalos unitarios de dosificación. En general, el Compuesto 1 estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, y 100 mg/ml. En general, otros agentes anti-retrovirales

62

76

estarán presentes en un intervalo unitario semejante a los agentes de esta clase utilizados clínicamente. De manera típica, este es de 1-100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos convencionales de administración; se prefieren los métodos orales y parenterales (intramuscular inyectado, intravenoso y subcutáneo). En general, el régimen de dosificación será semejante a otros agentes anti-retrovirales utilizados clínicamente. De manera típica, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal diariamente para el Compuesto 1. En general, más compuesto es requerido oralmente y menos parenteralmente. El régimen de dosificación específica, sin embargo, será determinado por un médico utilizando el juicio médico del sonido.

La invención también abarca los métodos en donde el compuesto 1 es provisto en una terapia combinada. Es decir, el Compuesto 1 es provisto en terapia combinada. Es decir, el Compuesto 1 puede ser utilizado en conjunción con, pero separadamente de, otros agentes útiles en el tratamiento del SIDA e infección de VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de la fijación de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la fusión de las células de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del nucleósido de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa diferente del nucleósido de VIH,

63

27

inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la gemación y maduración, inmunomoduladores, y anti-infecciosos. En estos métodos combinados, el Compuesto 1 será provisto generalmente en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal

5 diariamente en conjunción con otros agentes. Los otros agentes generalmente serán proporcionados en las cantidades utilizadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, será determinado por un médico que utiliza el juicio médico del sonido.

10 La Tabla 7 lista algunos agentes útiles en el tratamiento del SIDA y la infección de VIH, los cuales son adecuados para esta invención. La invención, sin embargo, no está limitada a estos agentes.

Tabla 7. ANTIVIRALES

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
097 (inhibidor de transcriptasa inversa diferente del nucleósido	Hoechst/Bayer	Infecciones de VIH, SIDA, ARC
Amprenavir 141 W94 GW 141 (inhibidor de proteasa)	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC
Abacavir (1592U89) GW 1592 (inhibidor de RT)	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Acyclovir	Burroughs Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección de VIH, SIDA, ARC

64

28

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
AD-519	Tanox Biosystems	Infección de VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxilo AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	Infección de VIH, ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Alfa Interferón VIH en combinación c/Retrovir	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que Neutraliza el pH del Interferón aberrante alfa lábil	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección de VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con SIDA
BMS-232623 (CGP-73547) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección de VIH, SIDA, ARC
BMS-234475 (CGP-61775) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección de VIH, SIDA, ARC
BMS-234475 (CGP-61775) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección de VIH, SIDA, ARC
CI-1012	Warner-Lambert	Infección de VIH
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis de CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de Curdlan	AJI Pharma USA	Infección de VIH
Inmuno globina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis de CMV
Cytovene	Syntex	Amenazas para la vista
Ganciclovir		CMV periférica, retinitis de CMV
Delaviridina (inhibidor de RT)	Pharmacia-Upjohn	Infección de VIH, SIDA, ARC

61

29

5

10

15

20

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Sulfato de Dextrano	Ueno Fino Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH Positivos asintomáticos
ddC Didesoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección de VIH, SIDA, ARC
ddI Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección de VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450 (inhibidor de proteasa)	AVID (Camden, NJ)	Infección de VIH, SIDA, ARC
Efavirenz (DMP 266) (-)-6-Cloro-4-(S)- ciclopropiletinil- 4(S)-trifluoro- metil-1,4-dihidro- 2H-3,1-benzoxazin- 2-ona, STROCRINE (inhibidor de RT diferente del nucleósido)	DuPont Merck	Infección de VIH, SIDA, ARC
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección de VIH
Famciclovir	Smith Kline	Herpes zoster, herpes simple
FTC (inhibidor de transcriptasa inversa)	Emory University	Infección de VIH, SIDA, ARC
GS 840 (inhibidor de transcriptasa inversa)	Gilead	Infección de VIH, SIDA, ARC
HBV097 (inhibidor de transcriptasa inversa diferente del nucleósido)	Hoechst Marion Roussel	Infección de VIH, SIDA, ARC
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección de VIH, SIDA, ARC
Interferón Beta Humano Recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARCS, SIDA

25

66

20

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Indinavir	Merck	Infección de VIH, SIDA, ARC, positivo de VIH asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV retinitis
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con VIH
Lamivudina, 3TC (inhibidor de transcriptasa inversa)	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC, también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección de CMV
Nelfinavir (inhibidor de proteasa)	Agouron Pharmaceuticals	Infección de VIH, SIDA, ARC
Neviparina (Inhibidor de RT)	Boeheringer Ingleheim	Infección de VIH, SIDA, ARC
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
Secuencia de Octapéptido del Péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato de Trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	Rinitis de CMV, Infección de VIH, otras infecciones de CMV
PNU-140690 (inhibidor de proteasa)	Pharmacia Upjohn	Infección de VIH, SIDA, ARC
Probucol	Vyrex	Infección de VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech. (Houston, TX)	Infección de VIH, SIDA, ARC
Ritonavir (Inhibidor de proteasa)	Abbott	Infección de VIH, SIDA, ARC
Saquinavir (Inhibidor de proteasa)	Hoffmann-LaRoche	Infección de VIH, SIDA, ARC
Estavudina; d4T Didehidrodesoxitimidina	Bristol-Myers Squibb	Infección de VIH, SIDA, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones Genitales de HSV y CMV

31

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	Positivos de VIH asintomáticos, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección de VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección de VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (Viread®) (inhibidor de transcriptasa inversa)	Gilead	Infección de VIH, SIDA,
Combivir® (inhibidor de transcriptasa inversa)	GSK	Infección de VIH, SIDA
Succinato de abacavir (o Ziagen®) (inhibidor de transcriptasa inversa)	GSK	Infección de VIH, SIDA
Reyataz® (atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección de VIH, SIDA
Fuzeon (Enfuvirtida, T-20)	Roche/Trimeris	Infección de VIH, SIDA, inhibidor de fusión viral
Trizivir®		Infección de VIH, SIDA
Kaletra®	Abbott	Infección de VIH, SIDA, ARC

32

INMUNOMODULADORES

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246, 738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección de VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloques de fusión de VIH con células CD4+
Gamma Interferón	Genentech	ARC, en combinación c/TNF (factor de necrosis del tumor)
Factor Estimulante de la Colonia de Macrófagos de Granulocitos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor Estimulante de la Colonia de Macrófagos de Granulocitos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor Estimulante de la Colonia de Macrófagos de Granulocitos	Schering-Plough	SIDA, en combinación c/AZT
Inmunoestimulante de las Partículas del Núcleo de VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleucina-2	Cetus	SIDA, en combinación c/AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación c/AZT
IL-2 Interleucina-2 (aldeslukin)	Chiron	SIDA, incremento en conteos de células de CD4
Globulina Inmune Intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación c/AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Ditio Carbamato de Imuthiol Dietilo	Merieux Institute	SIDA, ARC

69

33

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Alfa-2 Interferón	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi c/AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Factor Estimulante de la Colonia de Granulocitos de Muramilo-Tripéptido	Ciba-Geigy Corp. Amgen	Sarcoma de Kaposi, SIDA, en combinación c/AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
rCD4 CD4 Humano Soluble Recombinante	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos de rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 Humano Soluble Recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche en combinación c/AZT	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC
SK&F106528 T4 Soluble	Smith Kline	Infección de VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección de VIH
Factor de Necrosis del Tumor; TNF	Genentech	ARC, en combinación c/gamma interferón

ANTI-INFECCIOSOS

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp	Prevención de candidiasis oral
Eflornitina de Ornidilo	Merrell Dow	PCP
Isetionato de Pentamidina (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprima		Antibacteriano
Trimetoprima/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP

72

5

10

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Isetionato de Pentamidina para Inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	Criptosporidial
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; Meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina Humana Recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia severa asociada con terapia de AZT
Hormona Humana del Crecimiento Recombinante	Serono	Agotamiento relacionado con el SIDA, caquexia
Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada c/SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Agotamiento relacionado con el SIDA
Total Enteral Nutrition	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con SIDA

15

REIVINDICACIONES (Divisional A)

1. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c] piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina, o una sal o hidrato de la misma farmacéuticamente aceptable, con otro agente utilizado para el tratamiento de SIDA o infección de VIH seleccionado del grupo que consiste de Zalcitabina, Emtricitabina, Didanosina, Tenofovir, Estavudina, o una sal o hidrato de la misma farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

37

1

**COMBINACIONES PARA TRATAMIENTO DE INFECCION DE VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La infección de VIH-1 (virus de inmunodeficiencia
5 humana-1) permanece como un problema médico mayor, con un
estimado de 42 millones de personas infectadas en todo el
mundo al final del 2002. El número de casos de VIH y SIDA
(síndrome de inmunodeficiencia adquirida) se ha elevado
rápidamente. En el 2002, aproximadamente 5 millones de nuevas
10 infecciones fueron reportadas y 3.1 millones de personas
murieron de SIDA. Los fármacos disponibles actualmente para
el tratamiento de VIH incluyen diez inhibidores de
transcriptasa inversa (RT) (por sus siglas en inglés) del
nucleósido o combinaciones de píldoras únicas aprobadas:
15 zidovudina o AZT (o Retrovir®), didanosina o DDI (o Videx®),
estavudina o D4T (o Zerit®), lamivudina o 3TC (o Epivir®),
zalcitabina o DDC (o Hivid®), succinato de abacavir (o
Ziagen®), sal de fumarato de disoproxilo tenofovir (o
Viread®), emtricitabina (o Emtriva®), Combivir® (contiene
20 3TC y AZT), Trizivir® (contiene abacavir, 3TC y AZT); tres
inhibidores de transcriptasa inversa diferentes del
nucleósido: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o
Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), ocho inhibidores de
proteasa peptidomimética o formulaciones: aprobadas:
25 saquinavir (o Invirase® o Fortovase®), indinavir (o

28/38

1

Crixivan®), ritonavir (o Norvir®), nelfinavir (o Viracept®),
amprenavir (o Agenerase®), atazanavir (Reyataz®),
fosamprenavir (o Lexiva), Kaletra®) (contiene lopinavir o
ritonavir), y una enfuvirtida inhibidora de la fusión (o T-20
5 o Fuzeon®).

Cada uno de estos fármacos solo puede restringir
temporalmente la replicación viral si se utilizan solos. Sin
embargo, cuando se utilizan en combinación, estos fármacos
tienen un efecto profundo sobre la viremia y la progresión de
10 la enfermedad. En efecto, reducciones significativas en las
tasas de mortalidad entre los pacientes de SIDA han sido
documentados recientemente como una consecuencia de la
aplicación de uso extendido de la terapia combinada. A pesar
de estos resultados impresionantes, al 30% a 50% de los
15 pacientes últimamente les fallaron las terapias de fármacos
combinados. La insuficiente potencia del fármaco, el no
acatamiento, la penetración restringida del tejido y las
limitaciones específicas del fármaco dentro de ciertos tipos
de células (por ejemplo la mayoría de los análogos de
20 nucleósidos no pueden ser fosforilados en las células en
reposo) pueden tomarse en cuenta para la supresión incompleta
de virus sensibles. Además, la tasa elevada de replicación y
el cambio rápido de VIH-1 combinado con la incorporación
frecuente de mutaciones, conduce a la aparición de variantes
25 resistentes a los fármacos y fallas del tratamiento cuando

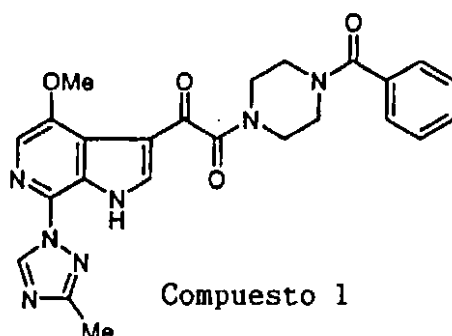
39

P

las concentraciones sub-óptimas del fármaco están presentes (Larder y Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones et al; Schinazi et al; Vacca y Condra; Flexner; Berkhout y Ren et al; (Ref. 6-14)). Por consiguiente, existe una necesidad
5 continua de nuevos compuestos y métodos de tratamiento para la infección de VIH.

La 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-
piperazina (Compuesto 1) es un inhibidor de la fijación de
10 VIH-1 que demuestra la actividad antiviral potente contra una variedad de cepas clínicas y de laboratorio del VIH-1 (véase la solicitud de patente U.S. US 2003 0207910, publicada el 6 de noviembre del 2003).

15



Compuesto 1

El compuesto 1 actúa previniendo selectivamente la
20 fijación de la proteína de envoltura viral exterior gp120 a su receptor celular CD4. La unión de gp120 a CD4 es la primera etapa en la entrada viral y es distinta de la interacción consecutiva con un receptor de quimiocina (CCR5 o CXCR4) o el evento de fusión del virus-célula. Por la
25 inhibición de esta interacción, el Compuesto 1 bloquea la

UP

entrada viral en las células.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención abarca las composiciones farmacéuticas y los métodos para el tratamiento de la infección de VIH y SIDA.

Un aspecto de la invención es un método para el tratamiento de la infección de VIH en un paciente humano que comprende la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina (Compuesto 1). O una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente utilizado para el tratamiento del SIDA o VIH seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de fijación de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la maduración o gemación de VIH, e inhibidores de integrasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el

41

inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido es
seleccionado del grupo que consiste de abacavir, didanosina,
emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir,
zalcitabina, y zidovudina, o una sal o solvato de las mismas
5 farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH
diferente del nucleósido.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
10 inhibidor de transcriptasa inversa de VIH diferente del
nucleósido es seleccionado del grupo que consiste de
delavirdina, efavirenz, y nevirapina, o una sal o solvato de
la misma farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
15 agente es un inhibidor de proteasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
inhibidor de proteasa de VIH es seleccionado del grupo que
consiste de amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir,
nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal
20 o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
agente es un inhibidor de la fusión de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
inhibidor de fusión de VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal
25 o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

42

Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de la fijación de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de CCR5.

5 Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de CCR5 es seleccionado del grupo que consiste de Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, y UK-427,857, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de CXCR4.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de la gemación o maduración de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de la gemación o maduración es PA-457, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de integrasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de la integrasa de VIH es el ácido 3-[(4-fluorobencil)metoxycarbamoil]-2-hidroxiacrílico o 2-(2,2)-dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ilideno)-N-(4-fluorobencil)-N-metoxiacetamida, o una sal o solvato del mismo.

25

47

7

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, con al menos otro agente utilizado para el tratamiento de SIDA o infección de VIH seleccionado del grupo que consiste inhibidores de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de fijación de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la maduración o gemación de VIH, e inhibidores de integrasa de VIH, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido es seleccionado de abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, y zidovudina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH

diferente del nucleósido.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido es seleccionado del grupo que consiste de
5 delavirdina, efavirenz, y nevirapina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de proteasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde
10 el inhibidor de proteasa de VIH es seleccionado del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde
15 el agente es un inhibidor de la fusión de VIH.

Otro aspecto de la invención es el método de la composición en donde el inhibidor de fusión de VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la fijación de VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de CCR5.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde
25 el inhibidor de CCR5 es seleccionado del grupo que consiste

45

9

de Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, y UK-427,857, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de CXCR4.

5 Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la gemación o maduración de VIH.

10 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de la gemación o maduración es PA-457, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de integrasa de VIH.

15 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de la integrasa de VIH es el ácido 3-[(4-fluorobencil)metoxycarbamoil]-2-hidroxiacrílico o 2-(2,2)-dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ilideno)-N-(4-fluorobencil)-N-metoxiacetamida, o una sal o solvato del mismo.

20 "Combinación", "coadministración", "concurrente", y términos semejantes que se refieren a la administración del compuesto 1 con al menos un agente anti-VIH significa que los componentes son parte de una combinación de terapia anti-retroviral o terapia anti-retroviral altamente activa (HAART)
25 como es entendida por los practicantes en el campo del SIDA y

46

la infección de VIH.

"Terapéuticamente efectivo" significa la cantidad de agente que es requerida para proporcionar un beneficio significativo para el paciente como es entendido por los practicantes en el campo del SIDA y la infección de VIH. En general, las metas de tratamiento son la supresión de la carga viral, el restablecimiento y la preservación de la función inmunológica, la calidad mejorada de vida, y la reducción de la mortalidad y morbilidad relacionadas con VIH.

"Paciente" significa una persona infectada con el virus de VIH y adecuada para terapia como es entendido por los practicantes en el campo del SIDA y la infección de VIH.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección de VIH", "ARC", "SIDA" y términos relacionados son utilizados como es entendido por los practicantes en el campo del SIDA y la infección de VIH.

La invención incluye todas las formas de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 1. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las cuales los contra iones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y como tal funciona como equivalentes farmacológicos. En muchos casos, las sales tienen propiedades físicas que las hacen deseables para la formulación, tales como la solubilidad o cristalinidad. Las sales se pueden hacer de acuerdo con las técnicas orgánicas

47

n

comunes empleando reactivos disponibles comercialmente. Las formas de sal aniónica adecuada incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato, y xinofoato.

La invención también incluye todas las formas solvatadas del Compuesto 1, particularmente los hidratos. Los solvatos no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y como tales funcionan como equivalentes farmacológicos. Los solvatos pueden formarse en cantidades estequiométricas o pueden formarse de un solvente fortuito o una combinación de ambos. Un tipo del solvato es el hidrato. Algunas formas hidratadas incluyen monohidrato, semihidrato, y dihidrato.

Métodos Biológicos

El compuesto 1 demostró la actividad antiviral de VIH sinérgica o aditiva-sinérgica cuando se utiliza en conjunción con una variedad de otros agentes antivirales, como se describe posteriormente.

Virus y líneas celulares. Las líneas de células T, MT-2 y PM-1 fueron obtenidas a través del AIDS Research y Reference Reagent Program, NIAID, y fueron contribuidas por el Dr. D. Richman y Dr. R. Gallo, respectivamente. Ambas líneas celulares fueron cultivadas en el medio RPMI 1640

U8

12

suplementado con 10% de suero de bovino fetal, L-glutamina 2 mM y sub-cultivadas dos veces una semana. La cepa LAI de VIH-1 fue obtenida del Fred Hutchinson Cancer Research Center, y la cepa Bal fue de NIH. Ambas cepas del virus fueron
5 amplificadas y concentradas en células MT-2 (LAI) y células PM-1 (Bal) utilizando un ensayo de capacidad de infección por el virus.

Substancias Químicas. El compuesto 1, atazanavir, didanosina, estavudina, efavirenz, enfuvirtida (T-20), T-
10 1249, AMD-3100, Sch-C, Sch-D y UK-427,857 fueron sintetizados utilizando reacciones publicadas o conocidas. Amprenavir, indinavir, nelfinavir, nevirapina, lopinavir, lamivudina, ritonavir, tenofovir, saquinavir, delavirdina y abacavir fueron extraídos de las formulaciones comerciales de los
15 fármacos prescritos y purificados utilizando técnicas publicadas o comunes. Tenofovir fue probado como tenovir disopoxil fumerato. La zalcitabina fue obtenida del National Institutes of Health. La zidovudina fue comprada de Sigma y la emtricitabina de Moravek Biochemicals. El ácido 3-[(4-fluorobencil)metoxycarbamoil]-2-hidroxiacrílico (Compuesto 2)
20 y 2-(2,2)-dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ilideno)-N-(4-fluorobencil)-N-metoxiacetamida (Compuesto 3) son descritos en la patente US 6,777,440. Las purezas de los agentes anti-VIH son mayores que 95% excepto para AMD-3100 (> 90%), Sch-D

(80%), y UK-427,857 (> 90%).

Ensayos de Susceptibilidad y Citotoxicidad del Fármaco.

Para los ensayos de susceptibilidad del fármaco, las células MT-2 fueron infectadas con VIH-1 LAI (o células PM-1 con VIH-1 Bal) en un MOI de 0.005, y sembradas en placas de microtitulación de 96 cavidades (0.1×10^6 células/ml) que contienen diluciones en serie de los compuestos de prueba. Las combinaciones del fármaco fueron establecidas utilizando relaciones de los dos fármacos de 1:1, 1:2.5 y 2.5:1 veces el valor de EC_{50} determinado para cada fármaco en experimentos múltiples previos. Cada relación del fármaco consistió de un arreglo de diluciones en serie de 3 veces, y se efectuó por cuadruplicado. Las placas fueron incubadas a 37 °C/5% CO_2 . Las células de MT-2 infectadas con VIH-1 LAI fueron incubadas durante 5 días. En la post-infección de cinco días, 20 μ l de cada cavidad fueron colectados y cuantificados por un ensayo de transcriptasa inversa (RT), o en las muestras que involucran inhibidores de RT diferentes del nucleósido, un ensayo de MTS. Las células de PM-1 infectadas con VIH-1 Bal y utilizadas para estudiar las combinaciones con los inhibidores de CCR5 fueron incubadas durante seis días. En la post-infección de seis días, 20 μ l de cada cavidad fueron colectados, se diluyeron 20 y 50 veces y se cuantificaron por ensayo p24. Los ensayos de citotoxicidad fueron efectuados utilizando células no infectadas, expuestas a las

B

14

5 mismas combinaciones del fármaco, y se incubaron durante seis días. La viabilidad celular fue determinada por un ensayo de MTS. Los valores de CC₅₀ fueron calculados utilizando la forma exponencial de la ecuación de efecto promedio como se menciona posteriormente para el cálculo de EC₅₀.

Análisis de los efectos de la Combinación de Fármacos.
Para la determinación de los valores de CI, los fármacos fueron diluidos en una relación fija y las relaciones múltiples fueron analizadas. Las diluciones en serie del
10 fármaco se extendieron sobre una gama de concentraciones cercana al valor de EC₅₀ de cada compuesto, de modo que las actividades antivirales equivalentes pudieran ser comparadas. Las curvas de concentración-respuesta fueron estimadas para cada fármaco individual y cada combinación utilizando la ecuación del efecto promedio. La ecuación fue
15 ajustada utilizando una rutina de regresión no lineal (Proc Nlin) en la versión 8.01 de PC SAS (SAS Institute Inc., SAS Versión 8.01, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1990).

Los valores de EC₅₀ para cada fármaco fueron determinados de los experimentos de un solo fármaco, utilizando la
20 ecuación de efecto promedio, $F_a = 1/[1 + (ED_{50}/\text{concentración del fármaco})^m]$. En esta ecuación, F_a significa la "fracción afectada", y representa la fracción de la carga viral que ha sido inactivada. Por ejemplo, F_a de 0.75 indica que la replicación viral ha sido inhibida en el 75%, con relación a
25 los controles sin fármaco. ED₅₀ es la concentración del

51

1/5

fármaco que se espera para reducir la cantidad del virus en 50%, y m es un parámetro que refleja la pendiente de la curva de respuesta-concentración.

Para evaluar los efectos antivirales de diferentes
5 tratamientos combinados de los fármacos, los índices de combinación (CIs) fueron calculados de acuerdo con Chou y Rideout. El índice de combinación fue calculado como

$$CI = [D]_1/[Dm]_1 + [D]_2/[Dm]_2$$

En esta ecuación [Dm]1 y [Dm]2 son las concentraciones
10 de los fármacos que podrían producir individualmente un nivel específico de efecto, mientras que [D]1 y [D]2 son las concentraciones de los fármacos en combinación que podrían producir el mismo nivel de efecto.

Teóricamente, la capacidad de adición está implicada si
15 el CI es igual a uno, la sinergia si el CI es menor que uno, y antagonismo si el CI es mayor que uno. Sin embargo, la experiencia extensiva con estudios combinados indica que existen variables inherentes de laboratorio que deben ser tomadas en cuenta en la interpretación del CIs. En el mejor
20 de los casos, se puede construir un intervalo que contenga los valores probables para el CI, dada la interferencia en los datos. En este reporte, estos intervalos son reportados entre paréntesis a continuación de cada punto estimado del CI. Por ejemplo, cuando se reporta un CI de "0.53 (0.46, 0.60)" esto significa que el mejor
25 estimado de la invención del CI es 0.53, pero debido a la interferencia

52

16

en los datos, los valores desde 0.46 hasta 0.60 son también valores razonables para el CI. Este intervalo, 0.46 a 0.60 cae completamente abajo del valor de 1.0, y por consiguiente todos los valores probables para el CI son menores que 1.0.

5 Por lo tanto, se puede inferir el comportamiento sinérgico para este caso. Si el intervalo estuviera completamente arriba de 1.0, se podría inferir comportamiento antagonista. Si el intervalo fuera para incluir 1.0, se podría inferir capacidad aditiva.

10 Para llevar a cabo los experimentos combinados posteriores, la EC₅₀ para el Compuesto 1 y cada compuesto comparado fue determinada durante el curso de cada estudio, y utilizado en el análisis de los datos consecutivos. Los valores determinados son consistentes con los datos publicados previamente y son mostrados en la Tabla 1.

15

Tabla 1. Actividad anti-VIH de los Compuestos Utilizados en los Estudios Combinados de Dos Fármacos

	Compuesto	EC ₅₀ (µM)	Concentración Más
			Elevada Utilizada (µM)
20	Compuesto 1	0.0001-0.0003	0.15
	Abacavir	0.326	90
	Tenofovir	0.008	6.0
	Zalcitabina	0.034	15
	Didanosina	0.652	300
	Estavudina	0.072	90
	Zidovudina	0.001	0.9
	Lamivudina	0.030	12
	Emtricitabina	0.025	30
	Efavirenz	0.001	0.15
25	Nevirapina	0.107	9.0
	Delavirdina	0.025	0.5
	Indinavir	0.003	3.0

Tabla 1. Actividad anti-VIH de los Compuestos Utilizados en los Estudios Combinados de Dos Fármacos

Compuesto	EC ₅₀ (μM)	Concentración Más Elevada Utilizada (μM)
Atazinavir	0.0007	0.15
Lopinavir	0.004	3.0
Nelfinavir	0.003	0.9
Amprenavir	0.011	3.0
Saquinavir	0.005	3.0
Ritonavir	0.007	3.0
Enfuvirtida	0.001	0.9
T-1249		
AMD-3100	0.005	0.8
SchC	0.0009	0.9
SchD		
UK-427,857		
Compuesto 2	0.079	4.0

Combinaciones de Dos Fármacos del Compuesto 1 con Inhibidores de Transcriptasa Inversa del Nucleósido. Los inhibidores de RT del nucleósido fueron combinados con el Compuesto 1 en una gama de concentraciones cerca del valor EC₅₀ de cada compuesto, de modo que las actividades antivirales equivalente podrían ser comparadas. Todos los estimados fueron calculados utilizando SAS Proc NLIN, y una logística de dos parámetros. Los datos son presentados en la Tabla 2 como los índices de combinación y los intervalos de confianza asintótica para los inhibidores de RT en diferentes relaciones molares (véanse los Materiales y Métodos). Los inhibidores de RT del nucleósido muestran efectos antivirales sinérgicos hasta aditivos-sinérgicos en combinación con

58

1/8

el Compuesto 1. Ningún antagonismo significativo de anti-VIH es observado. Ninguna citotoxicidad mejorada fue encontrada a las concentraciones más elevadas probadas con cualquiera de las combinaciones del fármaco, como se mide por el ensayo de reducción de MTS.

Tabla 2. Combinaciones de Dos Fármacos utilizando el Compuesto 1 e Inhibidores de Transcriptasa Inversa del Nucleósido

	Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Indices de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (intervalo de Confianza)			Resultados Totales
		50%	75%	90%	
10	Zalcitabina				
	1:100 (1:1)	0.58 (0.46, 0.69)	0.61 (0.43, 0.78)	0.69 (0.39, 1.00)	Sinérgicos
	1:250 (1:2.5)	0.55 (0.47, 0.63)	0.56 (0.44, 0.68)	0.65 (0.43, 0.86)	
	1:40 (2.5:1)	0.24 (0.22, 0.26)	0.18 (0.16, 0.20)	0.14 (0.12, 0.17)	
	Emtricitabina				
	1:200 (1:1)	0.42 (0.35, 0.50)	0.49 (0.37, 0.61)	0.60 (0.38, 0.83)	Sinérgicos
	1:500 (1:2.5)	0.19 (0.15, 0.22)	0.35 (0.26, 0.44)	0.67 (0.36, 0.99)	
	1:80 (2.5:1)	0.11 (0.09, 0.12)	0.26 (0.21, 0.31)	0.67 (0.44, 0.89)	
15	Didanosina				
	1:2000 (1:1)	0.31 (0.29, 0.32)	0.16 (0.15, 0.17)	0.08 (0.08, 0.09)	Sinérgicos
	1:5000 (1:2.5)	0.27 (0.23, 0.31)	0.31 (0.24, 0.38)	0.35 (0.23, 0.48)	
	1: 800 (2.5: 1)	0.15 (0.11, 0.19)	0.31 (0.22, 0.40)	0.65 (0.31, 0.98)	
	Tenofovir				
	1:40 (1:1)	0.09 (0.07, 0.11)	0.17 (0.12, 0.22)	0.34 (0.18, 0.49)	Sinérgicos Moderados
	1:100 (1:2.5)	0.18 (0.13, 0.22)	0.37 (0.23, 0.50)	0.79 (0.30, 1.28)	
	1:16 (2.5:1)	0.37 (0.31, 0.44)	0.60 (0.46, 0.73)	0.97 (0.62, 1.33)	
20	Estavudina				
	1:600 (1:1)	0.52 (0.40, 0.64)	0.60 (0.41, 0.80)	0.75 (0.36, 1.14)	Sinérgicos Moderados
	1:1500 (1:2.5)	0.38 (0.31, 0.45)	0.37 (0.28, 0.46)	0.40 (0.23, 0.56)	
	1:240 (2.5:1)	0.69 (0.51, 0.88)	0.78 (0.49, 1.07)	0.92 (0.36, 1.48)	
	Zidovudina				
	1:6 (1:1)	0.25 (0.17, 0.34)	0.53 (0.29, 0.78)	1.13 (0.24, 2.02)	Aditivos- Sinérgicos
	1:15 (1:2.5)	0.46 (0.36, 0.56)	0.52 (0.36, 0.68)	0.59 (0.29, 0.89)	
	1:2.4 (2.5:1)	0.37 (0.28, 0.47)	0.49 (0.32, 0.67)	0.66 (0.28, 1.05)	
25	Lamivudina				
	1:80 (1:1)	0.75 (0.45, 1.05)	0.79 (0.35, 1.23)	0.90 (0.11, 1.69)	Aditivos- Sinérgicos
	1:200 (1:2.5)	0.13 (0.10, 0.16)	0.21 (0.16, 0.27)	0.39 (0.21, 0.58)	
	1:32 (2.5:1)	0.14 (0.10, 0.17)	0.26 (0.18, 0.33)	0.49 (0.22, 0.75)	
	Abacavir				
	1:1000 (1:1)	0.69 (0.49, 0.89)	0.77 (0.46, 1.09)	0.87 (0.30, 1.44)	Aditivos- Sinérgicos
	1:2500 (1:2.5)	0.56 (0.45, 0.67)	0.51 (0.37, 0.65)	0.48 (0.27, 0.68)	
	1:400 (2.5:1)	0.10 (0.05, 0.14)	0.27 (0.16, 0.39)	0.76 (0.14, 1.37)	

a relación del compuesto I con respecto al compuesto comparador.

b Un límite inferior del intervalo de confianza
5 asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinergismo, y un valor de 1 que está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva. Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de
10 los datos.

Combinaciones de Dos Fármacos del Compuesto 1 con Inhibidores de transcriptasa Inversa diferente del nucleósido. Los resultados presentados en la Tabla 3 muestran que el efecto combinado del Compuesto 1 con efavirenz y
15 delavirdina es sinérgico mientras que el efecto con nevirapina es aditivo-sinérgico. Ninguna citotoxicidad mejorada fue observada a las concentraciones más elevadas probadas con alguna de las combinaciones del fármaco.

Tabla 3. Combinaciones de Dos Fármacos que utilizan el
20 Compuesto 1 e Inhibidores de Transcriptasa Inversa diferentes del nucleósido.

56

20

Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Indíces de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (intervalo de Confianza)			Resultados Totales
	50%	75%	90%	
Efavirenz				
1:2.5 (1:1)	0.70 (0.50, 0.89)	0.47 (0.30, 0.64)	0.32 (0.13, 0.50)	Sinérgicos
1:6.25 (1:2.5)	0.47 (0.28, 0.65)	0.46 (0.21, 0.70)	0.45 (0.06, 0.83)	
1:1 (2.5:1)	0.52 (0.36, 0.69)	0.39 (0.21, 0.57)	0.30 (0.08, 0.51)	
Delavirdina				
1:8.33 (1:1)	0.90 (0.75, 1.06)	0.49 (0.38, 0.61)	0.28 (0.18, 0.39)	Sinérgicos
1:20.8 (1:2.5)	0.57 (0.42, 0.71)	0.55 (0.36, 0.75)	0.57 (0.26, 0.89)	
1:3.33 (2.5:1)	0.64 (0.49, 0.78)	0.46 (0.31, 0.60)	0.34 (0.17, 0.50)	
Nevirapina				
1:150 (1:1)	0.19 (0.15, 0.23)	0.22 (0.16, 0.28)	0.26 (0.15, 0.38)	Aditivos- Sinérgicos
1:375 (1:2.5)	0.48 (0.35, 0.62)	0.66 (0.40, 0.92)	0.92 (0.35, 1.49)	
1:60 (2.5:1)	0.58 (0.48, 0.67)	0.99 (0.76, 1.22)	1.71 (1.09, 2.33)	

10 a Relación del Compuesto 1 con respecto al compuesto comparador.

b Un límite inferior del intervalo de confianza asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinérgismo, y un valor de 1 que
15 está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva. Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de los datos.

Combinaciones de Dos Fármacos que Involucran el
20 Compuesto 1 e Inhibidores de Proteasa de VIH. En general, las combinaciones de proteasa con el Compuesto 1 son sinérgicas hasta aditivas-sinérgicas. Ninguna citotoxicidad fue observada a las concentraciones más elevadas utilizadas en cualquiera de estos ensayos
25 antivirales combinados. Los resultados de este estudio

57

71

combinado de dos fármacos es resumida en la Tabla 4.

Tabla 4. Combinación de Dos Fármacos que utiliza el compuesto 1 e Inhibidores de Proteasa.

5	Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Indices de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (Intervalo de Confianza)			Resultados Totales
		50%	75%	90%	
	Ritonavir				
	1:33.3 (1:1)	0.60 (0.49, 0.72)	0.61 (0.45, 0.77)	0.70 (0.41, 0.99)	Sinérgicos
	1:83.3 (1:2.5)	0.54 (0.45, 0.63)	0.58 (0.44, 0.71)	0.73 (0.46, 1.00)	
	1:13.3 (2.5:1)	0.23 (0.20, 0.26)	0.20 (0.17, 0.24)	0.19 (0.14, 0.24)	Sinérgicos
	Saquinavir				
	1:33.3 (1:1)	0.31 (0.28, 0.33)	0.31 (0.28, 0.35)	0.32 (0.26, 0.38)	Sinérgicos
	1:83.3 (1:2.5)	0.60 (0.52, 0.67)	0.67 (0.56, 0.79)	0.77 (0.56, 0.97)	
	1:13.3 (2.5:1)	0.39 (0.33, 0.45)	0.59 (0.46, 0.72)	0.90 (0.58, 1.22)	
10	Atazanavir				
	1:1 (1:1)	0.53 (0.46, 0.60)	0.67 (0.54, 0.79)	0.90 (0.64, 1.17)	Aditivos- Sinérgicos
	1:2.5 (1:2.5)	0.23 (0.16, 0.30)	0.49 (0.29, 0.69)	1.17 (0.38, 1.95)	
	1:0.4 (2.5:1)	0.34 (0.26, 0.42)	0.56 (0.38, 0.74)	0.97 (0.46, 1.48)	Aditivos- Sinérgicos
	Lopinavir				
	1:20 (1:1)	0.47 (0.38, 0.56)	0.66 (0.48, 0.84)	1.02 (0.58, 1.46)	Aditivos- Sinérgicos
	1:50 (1:2.5)	0.89 (0.73, 1.05)	0.90 (0.67, 1.13)	1.00 (0.60, 1.40)	
	1:8 (2.5:1)	0.29 (0.25, 0.33)	0.37 (0.30, 0.44)	0.51 (0.37, 0.65)	
	Nelfinavir				
	1:6 (1:1)	0.39 (0.34, 0.44)	0.47 (0.39, 0.56)	0.58 (0.41, 0.74)	Aditivos- Sinérgicos
	1:15 (1:2.5)	0.41 (0.32, 0.50)	0.81 (0.57, 1.05)	1.61 (0.84, 2.37)	
15	1:2.4 (2.5:1)	0.12 (0.09, 0.15)	0.32 (0.22, 0.42)	0.87 (0.38, 1.35)	Aditivos- Sinérgicos
	Amprenavir				
	1:33.3 (1:1)	0.14 (0.11, 0.17)	0.35 (0.26, 0.45)	0.87 (0.46, 1.28)	Aditivos- Sinérgicos
	1:83.3 (1:2.5)	0.13 (0.09, 0.17)	0.27 (0.17, 0.38)	0.58 (0.19, 0.97)	
	1:13.3 (2.5:1)	0.46 (0.32, 0.60)	0.79 (0.46, 1.11)	1.33 (0.42, 2.25)	Aditivos- Sinérgicos
	Indinavir				
	1:20 (1:1)	0.41 (0.26, 0.56)	0.69 (0.34, 1.04)	1.59 (0.29, 2.90)	Aditivos- Sinérgicos
	1:50 (1:2.5)	0.30 (0.18, 0.41)	0.62 (0.32, 0.92)	1.96 (0.29, 3.64)	
	1:8 (2.5:1)	0.05 (0.03, 0.06)	0.16 (0.13, 0.20)	0.68 (0.39, 0.98)	

20 a Relación del Compuesto 1 con respecto al compuesto comparador.

b Un límite inferior del intervalo de confianza asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinérgismo, y un valor de 1 que está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva.

72

Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de los datos.

Combinación de Dos Fármacos del Compuesto 1 con
 5 Inhibidores de Entrada. Los resultados presentados en la Tabla 5 indican que la combinación del Compuesto 1 con AMD-3100 es fuertemente sinérgica a los niveles de inhibición del 50 y 75%, con tendencia a la capacidad aditiva al 90%. Por lo tanto, la misma es clasificada como sinérgica
 10 moderada. Ninguna citotoxicidad significativa fue observada a la concentración más elevada de los fármacos combinados.

Tabla 5. Actividad anti-VIH de una Combinación de Dos Fármacos que utilizan el Compuesto 1 y los Inhibidores de Entrada

Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Indices de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (intervalo de Confianza)			Resultados Totales
	50%	75%	90%	
Enfuvirtida				
1:10 (1:1)	0.47 (0.40, 0.54)	0.53 (0.42, 0.65)	0.60 (0.39, 0.81)	Sinérgicos
1:25 (1:2.5)	0.48 (0.37, 0.60)	0.60 (0.40, 0.80)	0.75 (0.35, 1.15)	
1:4 (2.5:1)	0.35 (0.29, 0.40)	0.47 (0.37, 0.57)	0.63 (0.40, 0.86)	
T-1249				
AMD-3 100				
1:16 (1:1)	0.44 (0.29, 0.60)	0.62 (0.31, 0.92)	0.98 (0.21, 1.76)	Sinérgicos- Moderados
1:40 (1:2.5)	0.56 (0.42, 0.70)	0.54 (0.35, 0.73)	0.66 (0.29, 1.02)	
1:6.4 (2.5:1)	0.52 (0.36, 0.68)	0.61 (0.35, 0.88)	0.77 (0.24, 1.31)	
SchC				
1:10 (1:1)	0.19 (0.14, 0.25)	0.46 (0.29, 0.63)	1.12 (0.4, 1.83)	Aditivos- Sinérgicos
1:25 (1:2.5)	0.50 (0.38, 0.61)	0.92 (0.64, 1.21)	1.74 (0.83, 2.65)	
1:4 (2.5:1)	0.08 (0.05, 0.11)	0.21 (0.14, 0.28)	0.54 (0.21, 0.88)	
SchD				
UK-427,857				

25

28

a Relación del Compuesto 1 con respecto al compuesto comparador.

b Un límite inferior del intervalo de confianza asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinergismo, y un valor de 1 que está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva. Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de los datos.

10 Combinación de Dos Fármacos del Compuesto 1 con un inhibidor de integrasa de VIH. Los resultados presentados en la Tabla 6 indican que la combinación del Compuesto 1 con el Compuesto 1 es sinérgica moderada. Ninguna toxicidad significativa fue observada a la concentración más elevada de los fármacos combinados.

Tabla 6. Actividad anti-VIH de una Combinación de Dos Fármacos que utilizan el Compuesto 1 y el Compuesto 2.

20

Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Índices de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (intervalo de Confianza)			Resultados Totales
	50%	75%	90%	
BMS-538203				
1:80 (1:1)	0.48 (0.39, 0.58)	0.51 (0.37, 0.65)	0.54 (0.31, 0.76)	Sinérgicos Moderados
1:200 (1:2.5)	0.44 (0.36, 0.53)	0.51 (0.37, 0.65)	0.59 (0.34, 0.85)	
1:32 (2.5: 1)	0.50 (0.36, 0.63)	0.70 (0.44, 0.97)	1.00 (0.41, 1.59)	

a Relación del Compuesto 1 con respecto al compuesto comparador.

25 b Un límite inferior del intervalo de confianza

62

24

asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinergismo, y un valor de 1 que está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva. Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de los datos.

Composiciones Farmacéuticas y Métodos de Uso

El compuesto 1 inhibe la fijación de VIH, una etapa esencial en la replicación de VIH, y puede ser útil para el tratamiento de la infección de VIH y las condiciones patológicas consecuentes tales como SIDA o ARC. Como se muestra anteriormente, el Compuesto 1 es activo en conjunción, con una amplia variedad de otros agentes y pueden ser particularmente benéficos en HAART y otras nuevas composiciones y terapias combinadas.

El compuesto 1 será proporcionado generalmente como una composición farmacéutica, y el ingrediente activo de la composición puede estar comprendido del Compuesto 1 solo o el Compuesto 1 y al menos otro agente utilizado para el tratamiento de SIDA o infección de VIH. Las composiciones generalmente se harán con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptado, y pueden contener excipientes convencionales. Las composiciones se hacen utilizando técnicas de formulación comunes. La invención abarca todas las formas convencionales. Se prefieren las composiciones

41

~~25~~

sólidas y líquidas. Algunas formas sólidas incluyen polvos, tabletas, cápsulas, y pastillas. Las tabletas incluyen masticables, amortiguadas, y de liberación prolongada. Las cápsulas incluyen las cápsulas con recubrimiento entérico y las de liberación prolongada. Los polvos son tanto para uso oral como para reconstitución en solución. Los polvos incluyen polvos liofilizados y de fusión instantánea. En una composición sólida, el Compuesto 1 y cualquier agente anti-retroviral están presentes en los intervalos unitarios de la dosificación. En general, el Compuesto 1 estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-1000 mg/unidad. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1000 mg. En general, otros agentes anti-retrovirales estarán presentes en un intervalo unitario semejante a los agentes de esta clase utilizados clínicamente. De manera típica, este es de 0.25-1000 mg/unidad.

Los líquidos incluyen soluciones acuosas, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. En una composición líquida, el Compuesto 1 y cualquier agente anti-retroviral están presentes en intervalos unitarios de dosificación. En general, el Compuesto 1 estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, y 100 mg/ml. En general, otros agentes anti-retrovirales

62

estarán presentes en un intervalo unitario semejante a los agentes de esta clase utilizados clínicamente. De manera típica, este es de 1-100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos convencionales de administración; se prefieren los métodos orales y parenterales (intramuscular inyectado, intravenoso y subcutáneo). En general, el régimen de dosificación será semejante a otros agentes anti-retrovirales utilizados clínicamente. De manera típica, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal diariamente para el Compuesto 1. En general, más compuesto es requerido oralmente y menos parenteralmente. El régimen de dosificación específica, sin embargo, será determinado por un médico utilizando el juicio médico del sonido.

La invención también abarca los métodos en donde el compuesto 1 es provisto en una terapia combinada. Es decir, el Compuesto 1 es provisto en terapia combinada. Es decir, el Compuesto 1 puede ser utilizado en conjunción con, pero separadamente de, otros agentes útiles en el tratamiento del SIDA e infección de VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de la fijación de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la fusión de las células de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del nucleósido de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa diferente del nucleósido de VIH,

63

27

inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la gemación y maduración, inmunomoduladores, y anti-infecciosos. En estos métodos combinados, el Compuesto 1 será provisto generalmente en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal diariamente en conjunción con otros agentes. Los otros agentes generalmente serán proporcionados en las cantidades utilizadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, será determinado por un médico que utiliza el juicio médico del sonido.

La Tabla 7 lista algunos agentes útiles en el tratamiento del SIDA y la infección de VIH, los cuales son adecuados para esta invención. La invención, sin embargo, no está limitada a estos agentes.

Tabla 7.

ANTIVIRALES

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
097 (inhibidor de transcriptasa inversa diferente del nucleósido)	Hoechst/Bayer	Infecciones de VIH, SIDA, ARC
Amprenavir 141 W94 GW 141 (inhibidor de proteasa)	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC
Abacavir (1592U89) GW 1592 (inhibidor de RT)	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Acyclovir	Burroughs Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección de VIH, SIDA, ARC

64

78

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
AD-519	Tanox Biosystems	Infección de VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxilo AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	Infección de VIH, ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Alfa Interferón VIH en combinación c/Retrovir	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que Neutraliza el pH del Interferón aberrante alfa lábil	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección de VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con SIDA
BMS-232623 (CGP-73547) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección de VIH, SIDA, ARC
BMS-234475 (CGP-61775) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección de VIH, SIDA, ARC
BMS-234475 (CGP-61775) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección de VIH, SIDA, ARC
CI-1012	Warner-Lambert	Infección de VIH
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis de CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de Curdlan	AJI Pharma USA	Infección de VIH
Inmuno globina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis de CMV
Cytovene	Syntex	Amenazas para la vista
Ganciclovir		CMV periférica, retinitis de CMV
Delaviridina (inhibidor de RT)	Pharmacia-Upjohn	Infección de VIH, SIDA, ARC

61

29

	NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
	Sulfato de Dextrano	Ueno Fino Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH Positivos asintomáticos
	ddC Didesoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección de VIH, SIDA, ARC
5	ddI Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección de VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
	DMP-450 (inhibidor de proteasa)	AVID (Camden, NJ)	Infección de VIH, SIDA, ARC
10	Efavirenz (DMP 266) (-)6-Cloro-4-(S)- ciclopropiletinil- 4(S)-trifluoro- metil-1,4-dihidro- 2H-3,1-benzoxazin- 2-ona, STROCRINE (inhibidor de RT diferente del nucleósido)	DuPont Merck	Infección de VIH, SIDA, ARC
	EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección de VIH
	Famciclovir	Smith Kline	Herpes zoster, herpes simple
15	FTC (inhibidor de transcriptasa inversa)	Emory University	Infección de VIH, SIDA, ARC
	GS 840 (inhibidor de transcriptasa inversa)	Gilead	Infección de VIH, SIDA, ARC
20	HBV097 (inhibidor de transcriptasa inversa diferente del nucleósido)	Hoechst Marion Roussel	Infección de VIH, SIDA, ARC
	Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección de VIH, SIDA, ARC
	Interferón Beta Humano Recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
	Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARCS, SIDA

66

20

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Indinavir	Merck	Infección de VIH, SIDA, ARC, positivo de VIH asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV retinitis
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con VIH
Lamivudina, 3TC (inhibidor de transcriptasa inversa)	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC, también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección de CMV
Nelfinavir (inhibidor de proteasa)	Agouron Pharmaceuticals	Infección de VIH, SIDA, ARC
Neviparina (Inhibidor de RT)	Boeheringer Ingleheim	Infección de VIH, SIDA, ARC
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
Secuencia de Octapéptido del Péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato de Trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	Rinitis de CMV, Infección de VIH, otras infecciones de CMV
PNU-140690 (inhibidor de proteasa)	Pharmacia Upjohn	Infección de VIH, SIDA, ARC
Probucol.	Vyrex	Infección de VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech. (Houston, TX)	Infección de VIH, SIDA, ARC
Ritonavir (Inhibidor de proteasa)	Abbott	Infección de VIH, SIDA, ARC
Saquinavir (Inhibidor de proteasa)	Hoffmann-LaRoche	Infección de VIH, SIDA, ARC
Estavudina; d4T Didehidrodesoxitimidina	Bristol-Myers Squibb	Infección de VIH, SIDA, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones Genitales de HSV y CMV

5

10

15

20

25

61

31

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	Positivos de VIH asintomáticos, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección de VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección de VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (Viread®) (inhibidor de transcriptasa inversa)	Gilead	Infección de VIH, SIDA,
Combivir® (inhibidor de transcriptasa inversa)	GSK	Infección de VIH, SIDA
Succinato de abacavir (o Ziagen®) (inhibidor de transcriptasa inversa)	GSK	Infección de VIH, SIDA
Reyataz® (atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección de VIH, SIDA
Fuzeon (Enfuvirtida, T-20)	Roche/Trimeris	Infección de VIH, SIDA, inhibidor de fusión viral
Trizivir®		Infección de VIH, SIDA
Kaletra®	Abbott	Infección de VIH, SIDA, ARC

68

32

INMUNOMODULADORES

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246, 738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección de VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloques de fusión de VIH con células CD4+
Gamma Interferón	Genentech	ARC, en combinación c/TNF (factor de necrosis del tumor)
Factor Estimulante de la Colonia de Macrófagos de Granulocitos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor Estimulante de la Colonia de Macrófagos de Granulocitos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor Estimulante de la Colonia de Macrófagos de Granulocitos	Schering-Plough	SIDA, en combinación c/AZT
Inmunoestimulante de las Partículas del Núcleo de VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleucina-2	Cetus	SIDA, en combinación c/AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación c/AZT
IL-2 Interleucina-2 (aldeslukin)	Chiron	SIDA, incremento en conteos de células de CD4
Globulina Inmune Intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación c/AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Ditio Carbamato de Imuthiol Dietilo	Merieux Institute	SIDA, ARC

5

10

15

20

25

69

33

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Alfa-2 Interferón	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi c/AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Factor Estimulante de la Colonia de Granulocitos de Muramilo-Tripéptido	Ciba-Geigy Corp. Amgen	Sarcoma de Kaposi, SIDA, en combinación c/AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
rCD4 CD4 Humano Soluble Recombinante	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos de rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 Humano Soluble Recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche en combinación c/AZT	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC
SK&F106528 T4 Soluble	Smith Kline	Infección de VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección de VIH
Factor de Necrosis del Tumor; TNF	Genentech	ARC, en combinación c/gamma interferón

ANTI-INFECCIOSOS

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocóccica, candidiasis
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp	Prevención de candidiasis oral
Eflornitina de Ornidilo	Merrell Dow	PCP
Isetionato de Pentamidina (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprima		Antibacteriano
Trimetoprima/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP

72

34

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Isetionato de Pentamidina para Inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	Criptosporidial
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; Meningitis criptocóccica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina Humana Recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia severa asociada con terapia de AZT
Hormona Humana del Crecimiento Recombinante	Serono	Agotamiento relacionado con el SIDA, caquexia
Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada c/SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Agotamiento relacionado con el SIDA
Total Enteral Nutrition	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con SIDA

5

10

15

REIVINDICACIONES (Divisional B)

1. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol-2-il]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil-piperazina, o una sal o hidrato de la misma farmacéuticamente aceptable, con otro agente utilizado para el tratamiento de SIDA o infección de VIH seleccionado del grupo que consiste de Ritonavir, Saquinavir, o una sal o hidrato de la misma farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

POD-4002

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
DEL 034 DE ENERO 11 DE 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

79

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

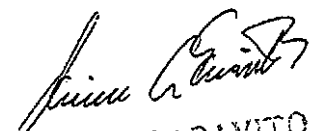
[Aparece sello realzado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106



JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
SEGUN RESOLUCION N° 034 DE ENERO 11 DE 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

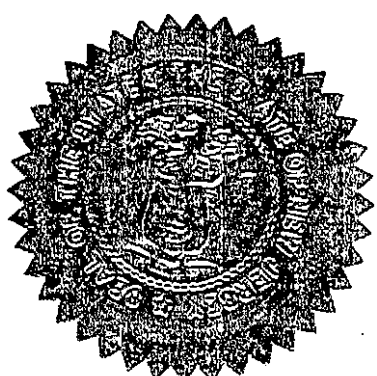
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
- 2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN
- 3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

- 5. AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
- 7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
- 8. NO. A295716
- 9. SEAL/STAMP:
- 10. SIGNATURE



Bradley Abelow

60825032

BANKING & MARKETING

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 82 8th Floor
Bogotá, Colombia

NT: 800.066.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bskmet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to 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, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power



Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, 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 autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Name of the person issuing the power
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power
of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

4. That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

having its home office in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

- (Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)
- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
 - Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Notary Public
Sally B. Hansen
SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1. Que Anastasia P. Winslow

mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América

suscribió de su pulso y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

4. Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

con sede en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público