



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

Medellín

María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaria

Barranquilla

Gina De Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N°. 12-068.959

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN UN INHIBIDOR DE LA INTEGRASA”

Solicitante: MERCK & CO.

Nuestra Ref: P2012/000049

RESPUESTA AL OFICIO No. 20848, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 044

DE FECHA 05 DE NOVIEMBRE DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de presentar la solicitud.

- se eliminaron las Reivindicaciones 24 a 27;
- se incorporaron las Reivindicaciones 2 y 5 a la Reivindicación 1;
- se eliminó el término “aproximadamente” de todo el Capítulo Reivindicatorio;
- las Reivindicaciones se reenumeraron y sus dependencias se modificaron acorde a los cambios realizados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican

una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 24 a 27 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada esta objeción en tanto que dichas reivindicaciones fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador argumenta que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- la invención se define en términos como “lubricantes”, “superdeintegrantes” y “aglutinantes”, que corresponden a grupos de ingredientes que tienen una funcionalidad en la composición.;
- las Reivindicaciones 2-9 y 20-21 recitan porcentajes de ingredientes que abarcan un amplio espectro de posibles composiciones basados en sus combinaciones que no se encuentran soportadas en el Capítulo Descriptivo. El Examinador sugiere limitar la materia a lo ilustrado en los ejemplos.
- la Reivindicación 18 no se encuentra soportada en el Capítulo Descriptivo y debe ser eliminada.
- la Reivindicación 17 recita logros a alcanzar y que esto no hace parte de las características esenciales de la invención.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto en donde se incluyen de forma, clara en la Reivindicación 1, los diferentes tipos de excipientes, tales como lubricantes, superdesintegrantes y aglutinantes, junto con sus respectivos porcentajes, lo que se encuentra soportado en las antiguas Reivindicaciones 2 y 5. Adicionalmente y con respecto a los argumentos del Examinador concerniente a las Reivindicaciones 2-9 y 20-21 se encuentran completamente soportadas en el Capítulo Descriptivo (Página 7, línea 24 a página 10, línea 32), al igual que la Reivindicación 18 (Pág 13, líneas 5-16).

Sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para

así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En cuanto a la objeción del Examinador, respecto a la Reivindicación 17 (equivocadamente citado, ya que esta Reivindicación corresponde a una composición, el Examinador debía hacer referencia a la Reivindicación 19) que reclama resultados a alcanzar, en tanto dicha reivindicación depende de las nuevas Reivindicaciones 1-16, me permito llamar la atención del Examinador sobre el hecho que la relación funcional de los elementos y las frases que acompañan las reivindicaciones que indican un resultado a alcanzar, son aceptadas por el Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la SIC, en donde establecen que un resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención, **pero puede aparecer en la reivindicación acompañado de las características técnicas que definen la invención**^{1,2}.

ii) Así, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes y el Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada, la cual corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en el Capítulo Descriptivo.

4. a- El Examinador señala que la patente WO2007/087188 (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 1-6, 13, 20 y 21, en cuanto este documento divulga composiciones orales en forma de tabletas o gránulos que contienen inhibidores de VIH integrasa para el tratamiento o profilaxis del SIDA.

El Examinador argumenta que D1 contiene todas las característica esenciales de la presente invención según la Reivindicación 1, ya que D1 divulga composiciones en forma de tabletas compuestas por una sal alcalina de raltegravir con un superdesintegrante como crospovidona croscamellosa sódica, sodio glicolato de almidón, aglutinantes como celulosa y lactosa y lubricantes como estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio o ácido esteárico, en donde dicha composición está libre de atazanavir. (D1, página 1; página 3; página 6, num. C; página 19, párrafo [E17c-F]; página 45; Reivindicaciones 13 y 14; página 27-28, Tabla A).

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 4.6.6 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.8. (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf).

b- Con respecto a los argumentos del Examinador referentes a la novedad de la presente invención, en primer lugar me permito llamar la atención del Examinador sobre la nueva Reivindicación 1, la cual reclama una tableta comprimida para administración oral, que comprende:

(A) un componente intragranular que comprende:

- (i) una cantidad efectiva de una sal de metal alcalino de raltegravir,
- (ii) opcionalmente un primer superdesintegrante, y
- (iii) un aglutinante, y

(B) un componente extragranular que comprende:

- (i) un segundo superdesintegrante,
- (ii) un relleno, y
- (iii) un lubricante;

en donde:

la sal de metal alcalino de raltegravir se emplea en base libre de fenol en una cantidad de al menos 30% en peso;

el primer superdesintegrante se selecciona de un grupo que consiste de croscarmelosa sódica, glicolato de almidón de sodio, crospovidona, y combinaciones de éstos, y se emplean en una cantidad en un rango de cero a 12% en peso;

el aglutinante tiene un rango de viscosidad de 2 a 100 centipoise (cp) a 20°C y es seleccionado del grupo que consiste de HPMC, HPC, PVP, y combinaciones de éstos, y se emplean en una cantidad en un rango de 0.5% en peso a 7% en peso;

el segundo superdesintegrante se selecciona de un grupo que consiste de croscarmelosa sódica, glicolato de almidón de sodio, crospovidona, y combinaciones de éstos, y se emplea en una cantidad que oscila desde 3% en peso a 20% en peso;

el material de relleno se selecciona de un grupo que consiste de celulosa microcristalina, manitol, lactosa, fosfato de calcio, y combinaciones de éstos, y se emplea en una cantidad que oscila desde 10% en peso a 40% en peso;

el lubricante se emplea se selecciona de un grupo que consiste de estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, y combinaciones de éstos, y se emplea en una cantidad que oscila desde 0.5% en peso a 2.5% en peso;

en donde:

la cantidad total del primer y segundo desintegrante, tomados juntos, se encuentra en un rango de 6% en peso a 20% en peso; y

el porcentaje en peso de cada uno de los ingredientes en la tableta comprimida es basado en el peso total de la tableta comprimida,

con la condición de que la tableta está libre de atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En contraste con lo anterior, las composiciones farmacéuticas más cercanas de D1 a la presente invención (ver Ejemplos 3 y 4) comprenden una capa intragranular y una capa extragranular. Sin embargo, dichas composiciones no incluyen un superdesintegrante en la capa intragranular de la composición. Adicionalmente, dichas composiciones pueden incluir atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la tableta oral (D1, páginas 27-28, Tabla A).

En este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.³ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.⁴

En el presente caso, D1 no divulga necesariamente las características esenciales de la presente invención, tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio, por lo tanto, la materia objeto de la presente invención es novedosa sobre D1.

5. a- El Examinador argumenta que las patentes D1 y US2007/0292504 (D2) afectan el nivel inventivo de la Reivindicaciones 7, 8-12, 14-19 y 22-23.

El Examinador señala que la diferencia entre D1 y la presente invención recae en la presencia del agente HPMC y de un segundo desintegrante. De manera similar, el Examinador argumenta que D2 divulga composiciones orales, como tabletas, que contiene inhibidores de la VIH integrasa para el tratamiento o profilaxis del SIDA, y que la diferencia entre D2 y la presente solicitud es el lubricante.

El Examinador reconoce que aunque estas diferencias mejoran las propiedades biofarmacéuticas de la composición reclamada, D2 ya enseña que la inclusión de un segundo desintegrante para mejorar dichas propiedades. D2 (página 4, párrafo [0043]) menciona que un segundo desintegrante es seleccionado entre crospovidona, croscaramelosa de sodio y glicolato de almidón de sodio, que mejora las propiedades biofarmacéuticas de una composición (Página 3, párrafo [0062]).

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁴ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

El Examinador adicionalmente presenta una tabla donde compara las composiciones de las Reivindicaciones 14, 15 y 16-17 con las composiciones de los Ejemplos 3, 4 y 5 de D1 y de los Ejemplos 3,4 y 5 de D2, respectivamente.

b- En respuesta a la objeción de nivel inventivo, vale la pena resaltar que D1, tal como lo mencioné anteriormente, sugiere que el compuesto atazanavir puede ser usado en composiciones para la inhibición de la VIH integrasa, y comprendiendo adicionalmente raltegravir. Adicionalmente, las composiciones sugeridas por D1 no incluyen un superdesintegrante en la capa intragranular de la composición, a diferencia de la presente invención que si lo incluye.

Por otro lado, D2 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden raltegravir y agentes solubilizantes, agentes gelantes y agentes de relleno solubles en agua, sin tener en cuenta un superdesintegrante tanto en la capa intragranular como extragranular. Adicionalmente, D2 no menciona, sugiere, o tiene en cuenta la ausencia de atazanavir en la composición final.

En relación a los argumentos expuestos por el Examinador respecto a las Reivindicaciones 14-17, las composiciones farmacéuticas de éstas contienen tanto ingredientes como cantidades completamente diferentes al compararse con los Ejemplos 3-5 tanto de D1 como de D2. Es decir, la presente invención tiene características esenciales completamente diferentes a las del arte previo citado, y no solo se diferencian en la presencia de HPMC, como lo señala el Examinador, ya que deja de lado la composición de la capa intragranular, y la necesidad de que la composición esté libre de atazanavir en la composición final.

Con base en los argumentos anteriormente planteados, nada de lo divulgados en D1 ni D2 hubiera motivado a la persona medianamente versada en la materia a producir una tableta comprimida para administración oral que comprende un componente intragranular (que comprende raltegravir, un primer superdesintegrante y un aglutinante) y un componente extragranular (que comprende un segundo superdesintegrante, un material de relleno y un lubricante), con la condición de que dicha tableta fuere libre de atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia habría llegado a formulaciones completamente diferentes a las de la presente invención, en donde la capa intragranular no comprendería un superdesintegrante, y además dicha composición contendría atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, me permito llamar la atención del Examinador sobre los resultados farmacocinéticos de raltegravir como se recita en el Ejemplo 3:

Grupo de tratamiento	AUC _{0-∞} (μM • hr)	AUC ₀₋₁₂ (μM • h)	C _{max} (μm)	C ₁₂ (μM)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
Dosis A. Isentress® (400 mg) + Reyataz® (300 mg)	15,5 ± 16,3	13,7 ± 14,7	4,24 ± 5,40	0.305 ± 0,657	2.0 (1.0- 8.0)	7,7 ± 6,6
Dosis B. Tablet Ej1 (400 mg) + Reyataz ® (300 mg)	32,9 ± 9,39	31,6 ± 9,11	10.6 + 3.86	0,177 ± 0,0899	2.0 (1.0- 4.0)	8,1 ± 4,9

Como se puede ver en la anterior tabla, los resultados son absolutamente sorprendentes ya que en comparación con las tabletas Isentress® (dosis A), las tabletas del Ejemplo 1 (dosis B) resultó en una mayor exposición (es decir, valores AUC mayores) y variabilidad notablemente reducida en AUC, C_{max} y C_{12hr}. Los mayores valores de AUC indican una ventaja potencial para eficacia de los comprimidos Ej1, y pueden prever una eficacia similar a una dosis más baja de raltegravir en tabletas que emplean la formulación del Ejemplo 1. La menor variabilidad también puede ser una ventaja, así, dando lugar a niveles plasmáticos más consistentes de raltegravir. Por lo tanto, como se demuestra anteriormente, la composición de la presente solicitud no resulta obvia para la persona medianamente versada en la materia y además dichos resultados no son previsibles a partir de las enseñanzas del arte previo.

En conclusión, a partir de las enseñanzas de D1 y D2 la persona medianamente versada en la materia no habría llegado a las composiciones de la presente invención y por lo tanto, éstas se considera inventiva.

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

Atentamente,



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

ANEXO: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una tableta comprimida para administración oral, que comprende:
 - (A) un componente intragranular que comprende:
 - (i) una cantidad efectiva de una sal de metal alcalino de raltegravir,
 - (ii) opcionalmente un primer superdesintegrante, y
 - (iii) un aglutinante, y
 - (B) un componente extragranular que comprende:
 - (i) un segundo superdesintegrante,
 - (ii) un relleno, y
 - (iii) un lubricante;

en donde:

la sal de metal alcalino de raltegravir se emplea en base libre de fenol en una cantidad de al menos 30% en peso;

el primer superdesintegrante se selecciona de un grupo que consiste de croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, crospovidona, y combinaciones de éstos, y se emplea en una cantidad en un rango de cero a 12% en peso;

el aglutinante tiene un rango de viscosidad de 2 a 100 centipoise (cp) a 20°C y es seleccionado del grupo que consiste de HPMC, HPC, PVP, y combinaciones de éstos, y se emplea en una cantidad en un rango de 0.5% en peso a 7% en peso;

el segundo superdesintegrante se selecciona de un grupo que consiste de croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, crospovidona, y combinaciones de éstos, y se emplea en una cantidad que oscila desde 3% en peso a 20% en peso;

el material de relleno se selecciona de un grupo que consiste de celulosa microcristalina, manitol, lactosa, fosfato de calcio, y combinaciones de éstos, y se emplea en una cantidad que oscila desde 10% en peso a 40% en peso; y

el lubricante se selecciona de un grupo que consiste de estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, y combinaciones de éstos, y se emplea en una cantidad que oscila desde 0.5% en peso a 2.5% en peso;

en donde:

la cantidad total del primer y segundo superdesintegrante, tomados juntos, se encuentra en un rango de 6% en peso a 20% en peso; y

el porcentaje en peso de cada uno de los ingredientes en la tableta comprimida es basado en el peso total de la tableta comprimida,

con la condición de que la tableta está libre de atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una tableta comprimida para la administración oral según la Reivindicación 1, en donde el primer superdesintegrante está presente en el componente intragranular A.

3. La tableta comprimida según la Reivindicación 2, en donde:

(A) (i) la sal de metal alcalino de raltegravir se emplea en base libre de fenol en una cantidad de al menos 30% en peso;

(A) (ii) el primer superdesintegrante se emplea en una cantidad que oscila desde 3% en peso a 12% en peso;

(A) (iii) el aglutinante se emplea en una cantidad que oscila desde 0.5% en peso a 7% en peso;

(B) (i) el segundo superdesintegrante se emplea en una cantidad que oscila desde 3% en peso a 15% en peso;

(B) (ii) el relleno se emplea en una cantidad que oscila desde 10% en peso a 40% en peso; y

(B) (iii) el lubricante se emplea en una cantidad que oscila desde 0.5% en peso a 2.5% en peso;

en donde la cantidad total de superdesintegrante está en un rango de 6% en peso a 20% en peso; y

en donde el porcentaje en peso de cada ingrediente en la tableta comprimida se basa en el peso total de la tableta comprimida.

4. La tableta comprimida según la Reivindicación 1, en donde:

(A) (i) la sal de metal alcalino de raltegravir es una sal sódica o potásica empleada en una cantidad que oscila desde 50% en peso a 65% en peso en base libre de fenol;

(A) (ii) el primer superdesintegrante se emplea en una cantidad que oscila desde 5% en peso a 10% en peso;

(A) (iii) el aglutinante se emplea en una cantidad que oscila desde 2% en peso a 6% en peso;

(B) (i) el segundo superdesintegrante se emplea en una cantidad que oscila desde 6% en peso a 12% en peso;

(B) (ii) el relleno se emplea en una cantidad que oscila desde 6% en peso a 25% en peso; y

(B) (iii) el lubricante se emplea en una cantidad que oscila desde 1% en peso a 2.5% en peso;

en donde la cantidad total de superdesintegrante está en un rango de 10% en peso a 18% en peso.

5. La tableta comprimida según la Reivindicación 4, en donde:
- (A) (ii) el primer superdesintegrante es croscarmelosa sódica intragranular;
 - (A) (iii) el aglutinante es HPMC;
 - (B) (i) el segundo superdesintegrante es croscarmelosa sódica extragranular;
 - (B) (ii) el relleno es celulosa microcristalina o una combinación de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico, y
 - (B) (iii) el lubricante es estearato de Mg.
6. La tableta comprimida según la Reivindicación 5, en donde:
- (A) (i) la sal sódica o potásica de raltegravir se emplea en una cantidad que oscila desde 55% en peso a 60% en peso en base libre de fenol;
 - (A) (ii) la croscarmelosa sódica intragranular se emplea en una cantidad que oscila desde 5% en peso a 7% en peso;
 - (A) (iii) la HPMC se emplea en una cantidad que oscila desde 3% en peso a 5% en peso;
 - (B) (i) la croscarmelosa sódica extragranular se emplea en una cantidad que oscila desde 8% en peso a 10% en peso;
 - (B) (ii) el material de relleno es la celulosa microcristalina empleada en una cantidad que oscila desde 16% en peso a 18% en peso; y
 - (B) (iii) el estearato de magnesio se emplea en una cantidad que oscila desde 1% en peso a 2% en peso;
- en donde la cantidad total de la croscarmelosa sódica se encuentra en un rango de 13% en peso a 17% en peso.
7. La tableta comprimida según la Reivindicación 5, en donde:
- (A) (i) la sal sódica o potásica de raltegravir se emplea en una cantidad que oscila desde 55% en peso a 65% en peso en base libre de fenol;
 - (A) (ii) la croscarmelosa sódica intragranular se emplea en una cantidad que oscila desde 5% en peso a 8% en peso;
 - (A) (iii) la HPMC se emplea en una cantidad que oscila desde 3% en peso a 5% en peso;
 - (B) (i) la croscarmelosa sódica extragranular se emplea en una cantidad que oscila desde 8% en peso a 10% en peso;
 - (B) (ii) el relleno es una combinación de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico y se emplea en una cantidad que oscila desde 7% en peso a 10% en peso; y
 - (B) (iii) el estearato de magnesio se emplea en una cantidad que oscila desde 1% en peso a 2% en peso;

en donde la cantidad total de la croscarmelosa sódica se encuentra en un rango de 13% en peso a 17% en peso.

8. La tableta comprimida según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde la tableta está libre de poloxámero o azúcar reductor.
9. La tableta comprimida según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde la tableta está libre de poloxámero y azúcar reductor.
10. La tableta comprimida según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde la sal de metal alcalino de raltegravir se emplea en base libre de fenol en una cantidad que oscila desde 200 mg a 600 mg por dosis unitaria.
11. La tableta comprimida según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde la sal de metal alcalino de raltegravir es una sal potásica de raltegravir.
12. La tableta comprimida según la Reivindicación 5, que tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad relativa (% en peso)
Sal potásica de raltegravir	62.1 (57.1 en base libre de fenol)
croscarmelosa sódica (intragranular)	6.2
HPMC2910 (6cp)	4.1
celulosa microcristalina, que tiene un tamaño de partícula nominal de 100 µm, contenido de humedad de 3.0 a 5.0%, y la densidad aparente suelta = 0.26 a 0.31 g/cc	17,1
Croscarmelosa sódica (extragranular)	9.0
Estearato de magnesio	1.5
Total	100

13. La tableta comprimida según la Reivindicación 12, que tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad relativa (% en peso)	Cantidad de dosificación unitaria (mg)
Sal potásica de raltegravir	62.1 (57.1 en base libre de fenol)	434.4 (400 mg libres de fenol)
croscarmelosa sódica (intragranular)	6.2	43.4
HPMC2910 (6cp)	4.1	29.0
celulosa microcristalina con un tamaño nominal de partícula de 100 µm , un contenido de humedad entre 3 y 5% y una densidad aparente suelta entre 0.26 y 0.31 g/cc	17.1	119.7
croscarmelosa sódica (extragranular)	9.0	63.0
Estearato de Mg	1.5	10.5
Total	100	700

14. La tableta comprimida según la Reivindicación 5, que tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad relativa (% en peso)
Sal potásica de raltegravir	70.0 (64.5 en base libre de fenol)
croscarmelosa Sódica (intragranular)	7.0

13

HPMC2910 (6 cp)	4.7
combinación de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico la cual se compone de celulosa microcristalina 75% y 25% de fosfato de calcio dibásico anhidro en la forma de un polvo preparado por la dispersión en húmedo y secado por aspersión de la celulosa y el fosfato	7.8
Croscarmelosa sódica (extragranular)	9.0
Estearato de Mg	1.5
Total	100

15. La tableta comprimida según la Reivindicación 14, que tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad relativa (% en peso)	Cantidad de dosificación unitaria (mg)
Sal potásica de raltegravir	70,0 (64,5 en la base de fenol libre)	434,4 (400 mg de fenol libre)
Croscarmelosa Na (intragranular)	7.0	43,4
HPMC2910 (6cp)	4.7	29,0

combinación de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico compuesta por celulosa microcristalina 75% y el 25% fosfato de calcio dibásico anhidro en la forma de un polvo preparado por la dispersión en húmedo y secado por aspersión de la celulosa y el fosfato	7.8	48,4
Croscarmelosa Na (extragranular)	9.0	55,8
Mg estearato	1.5	9.3
Total	100	620,3

16. La tableta comprimida según cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 15, en donde la sal potásica de raltegravir es la Forma 1 de la sal potásica cristalina de raltegravir.
17. La tableta comprimida según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, en donde el tiempo de desintegración de la tableta comprimida es menor a 15 minutos.
18. Una combinación de dosis fija sólida para administración oral que comprende una primera parte que contiene una cantidad efectiva de una sal de metal alcalino de raltegravir, en donde la primera parte comprende el componente intragranular y el componente extragranular empleado en la tableta comprimida divulgada en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, y una segunda parte que comprende una formulación que comprende una cantidad efectiva de otro agente anti- VIH, siempre y cuando la combinación de dosis fija esté libre de atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
19. La combinación de dosis fija según la Reivindicación 18, en donde el agente anti-VIH en la segunda parte es un inhibidor de la unión del VIH, un inhibidor de CCR5, un inhibidor de CXCR4, un inhibidor de la fusión de células de VIH, inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH, o un inhibidor de la proteasa del VIH.

15

20. La combinación de dosis fija según la Reivindicación 18 o Reivindicación 19, en donde la combinación es una tableta bicapa comprimida, en la cual la primera parte está en una capa y la segunda parte está en una segunda capa.

21. La combinación de dosis fija según la Reivindicación 18 o Reivindicación 19 en la combinación es una tableta comprimida monolítica, en donde la primera parte y la segunda parte están en la misma capa.
