

Contactenos

De: Nataly Gomez <nataly.gomez@olartemoure.com>
Enviado el: martes, 01 de julio de 2014 5:01 p. m.
Para: info
CC: Frederick Torres; Milena Patricia Méndez
Asunto: Recurso de Reposición Expediente No. 12-068.959
Datos adjuntos: 140701 Recurso Reposición P2012-000049.pdf

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068959- -00015-0000

Fecha: 2014-07-02 11:03:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 20

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

Estimados señores:

Por favor encuentren adjunto, el recurso de reposición para la solicitud en referencia junto con el capitulo reivindicatorio modificado y el recibo de pago que cubre la tasa correspondiente a las modificaciones voluntarias.

Allegaremos el documento original al Despacho.

Rogamos acusar recibo.

Cordialmente,

Please always copy patents@olartemoure.com in your reply.
Por favor siempre copie a patents@olartemoure.com en su respuesta.

Nataly Gómez
OLARTEMOURE
Carrera 5 N° 34-03
Bogotá, Colombia 110311
Tel : +57 1 601-7700
Fax : +57 1 601-7799
nataly.gomez@olartemoure.com
www.olartemoure.com

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

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 31507, notificada por edicto desfijado 20 de junio de 2014.

1. ANTECEDENTES

1.1. El 05 de noviembre de 2013 la SIC expidió un Examen de fondo, correspondiente al Oficio No. 20848. Mediante escrito radicado el 13 de marzo de 2014, se respondió oportunamente el requerimiento formulado.

1.2. El 14 de mayo de 2014 se expidió la Resolución 31507, por medio de la cual el Despacho resuelve negar la patente para la totalidad de las reivindicaciones patente por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente Recurso de Reposición, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado del 13 de marzo de 2014. El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 8 y 9, incorporando sus características esenciales en la nueva Reivindicación 1, de manera que ahora se especifica que la tableta está libre de poloxámero y azúcar reductor;
- las demás reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, se reenumeran de acuerdo con 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. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

3.2 a- En general, la SIC insiste en que las patentes WO2007/087188 (D1) y US2007/0292504 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador sostiene que D1 describe una composición farmacéutica oral útil en el tratamiento de VIH, en el que dicha composición contiene hidroxipirimidinonacarboxamida y un superdesintegrante (Página 1. Líneas 4-8). Además, el Examinador indica que D2 describe una formulación que comprende agentes gelificantes, solubilizantes y de relleno (párrafo [0001]).

El Examinador también sostiene que D1 da a conocer una tableta comprimida que comprende (A) un componente intragranular con una cantidad eficaz de una sal de potasio de raltegravir (6,79%), estearato de magnesio (0,84%), celulosa microcristalina como desintegrante; y (B) un componente extragranular con crospovidona y otros ingredientes tales como estearato de magnesio; y otros ingredientes tales como HPMC, HPC, Crospovidona al 5% y manitol al 49,8%, y donde la composición es libre de Azatanivir.

El Examinador resume las composiciones de D2 como tabletas comprimidas que comprenden un componente intragranular que contiene estearato de magnesio, raltegravir (54,3%), monohidrato de lactosa y croscarmelosa de sodio; un componente extragranular que comprende estearato de magnesio; y otros ingredientes tales como croscarmelosa de sodio, 5% de HPMC, fosfato de calcio dibásico, lactosa, manitol, y la composición también es libre de Azatanivir.

Además, el Examinador argumenta que la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 es el uso de crospovidona como superdesintegrante intragranular, que mejora la biodisponibilidad de raltegravir. Por lo tanto, el Examinador establece que el objetivo técnico de la presente invención es cómo proporcionar raltegravir en composiciones sólidas con una biodisponibilidad mejorada. El Examinador concluye que, puesto que la biodisponibilidad mejorada se debe a la presencia de un superdesintegrante intragranular, como se enseña en D2, que también ayuda a disolver la tableta y mejorar la absorción, no se puede ser reconocer el nivel inventivo de la Reivindicación 1, ni de las Reivindicaciones 2-21 a la luz del arte previo citado, ya que el uso de croscarmelosa de sodio es una solución obvia con el fin de mejorar la biodisponibilidad.

b- El Examinador responde a los argumentos presentados respuesta al examen de fondo con el argumento de que D1 y D2, describen composiciones farmacéuticas que comprenden tanto componentes intragranulares y extragranulares, y que D2 divulga el uso de croscarmelosa de sodio como superdesintegrante intragranular (D2, párrafo [0062]). Además, D1 describe composiciones que comprenden raltegravir con desintegrantes intragranulares y extragranulares (D1, página 43), por lo tanto, la presente invención se deriva obviamente del arte previo.

Por otra parte, con respecto los argumentos presentados en relación con la biodisponibilidad, el Examinador sostiene que D2 (páginas 18-19) enseña que el uso de un superdesintegrante aumenta dicho parámetro. Además, la persona medianamente versada en la materia sabría que la biodisponibilidad es producto de la solubilidad y la permeabilidad, y no sólo necesariamente se encuentra ligada a un agente superdesintegrante. Por lo tanto, los resultados de biodisponibilidad para esta invención no son sorprendentes, ya que la persona medianamente versada en la materia habría utilizado las composiciones de D1 y las enseñanzas del uso de superdesintegrantes de D2 para llegar a la materia aquí reclamada.

3.2. a- En primer lugar, respetuosamente llamo la atención del Examinador sobre el hecho que la presente invención es una nueva formulación que comprende el compuesto raltegravir, que es un agente anti-VIH conocido y es el ingrediente activo en el medicamento comercial Isentress®.

Ahora bien, la presente formulación permite una alta carga de fármaco en un tamaño de comprimido reducido. Como se puede ver en el Capítulo Descriptivo, en la página 1, líneas 27-29: *"Un complemento útil del Isentress® sería una tableta que contuviera raltegravir que fuera de peso y volumen menor y se caracterizara por ofrecer un perfil farmacocinético mejorado."*

La presente formulación también es susceptible para su uso en terapias de combinación que comprenden una sola tableta que contiene raltegravir y otro agente anti-VIH, como se puede ver en la página 3 en las líneas 6-8: *"Se entiende que las tabletas comprimidas pueden incluir uno o más ingredientes, además de los específicamente citados en (A) y (B) anteriormente, con la excepción de que la tableta esté libre de atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable de atazanavir"*

Otros aspectos de la presente invención se describen en el Capítulo Descriptivo, página 4, líneas 1-5, en donde claramente se divulga que: *"La formulación empleada en las tabletas de la presente invención puede permitir la preparación de comprimidos con una carga de fármaco más grande y un tamaño de imagen más pequeño que es práctico para los comprimidos Isentress®, que así hace a la formulación más atractiva para su uso en combinaciones de dosis fija con otros ingredientes farmacéuticos activos."*

b- El soporte brindado por lo anterior, junto con las pruebas experimentales incluidas, permiten que la Reivindicación 1 reclame específicamente 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, en donde la tableta está libre de poloxámero y azúcar reductor;

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

c- Con respecto al arte previo citado por el Examinador, me permito señalar que D1 se dirige hacia una formulación de sabor enmascarado de raltegravir, donde la población corresponde principalmente a pacientes de edad avanzada y niños (página 3, líneas 2-9). La formulación de D1 está diseñada para proporcionar las dosis pediátricas más bajas de raltegravir a niños y pacientes de edad avanzada en una formulación que tiene un sabor mejorado con el fin de facilitar que estas poblaciones cumplan con la toma del medicamento. Como tal, las formulaciones de D1 están diseñadas para entregar una dosis más baja de la carga de fármaco y, en donde una carga alta del fármaco en forma de tableta no es una característica deseada por D1.

Teniendo en cuenta lo divulgado por D1 y su modalidad preferida, respetuosamente me permito llamar la atención del Examinador sobre los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención, junto con los Ejemplos 3, 4 y 5, donde se pueden apreciar las cargas de la sal de potasio respecto a la masa total del comprimido:

Ejemplo 1 (Presente invención)

Ingrediente	Cantidad en la tableta (mg)	Peso total de la tableta (mg)
Sal de potasio del compuesto A	434.4	700

Ejemplo 2 (Presente invención)

Ingrediente	Cantidad en la tableta (mg)	Peso total de la tableta (mg)
Sal de potasio del compuesto A	434.4	620.3

Ejemplo 3 (D1)

Ingrediente	Cantidad en la tableta (mg)	Peso total de la tableta (mg)
Sal de potasio del compuesto A	108.6	500
Sal de potasio del compuesto A	21.72	100
Sal de potasio del compuesto A ¹	434.4	<u>2000</u>

Ejemplo 4 (D1)

Ingrediente	Cantidad en la tableta (mg)	Peso total de la tableta (mg)
Sal de potasio del compuesto A	27.16	500
Sal de potasio del compuesto A	6.79	100
Sal de potasio del compuesto A ¹	434.4	<u>7990</u>

Ejemplo 5 (D1)

Ingrediente	Cantidad en la tableta (mg)	Peso total de la tableta (mg)
Sal de potasio del compuesto A	108.6	500
Sal de potasio del compuesto A	21.72	100
Sal de potasio del compuesto A ¹	434.4	<u>2000</u>

Como se muestra en las tablas anteriores, la única forma en la que se pueda proporcionar una dosis de 434 mg de sal de potasio raltegravir (la dosis normal de adulto en Isentress®) en las formulaciones ejemplificadas en D1, requeriría un peso total de la tableta y el tamaño de la tableta prohibitiva e irrealizablemente grande. Para las formulaciones de los Ejemplos 3-5 de

¹ Valores extrapolados a partir de los Ejemplos 3 y 4

D1, se requeriría un peso total de la tableta de 2000mg o 7990mg en comparación con 620mg o 700 mg para la una tableta de la presente invención. En particular, las nuevas Reivindicaciones 14 a 17 reclaman formulaciones ejemplificadas de la presente invención que corresponden a las formulaciones que tienen la sal de potasio de raltegravir en una base de fenol libre entre 200-600mg.

Como se puede ver, la formulación reivindicada actualmente está diseñada para administrar una alta carga de fármaco en comparación con la formulación de D1. Esto se evidencia en la comparación anterior entre las formulaciones ejemplificadas de la presente invención frente a las formulaciones extrapoladas de D1.

La presente formulación también está diseñada para una población de pacientes adultos a los que han de administrársele una dosis diaria de raltegravir. La persona medianamente versada en la materia no vería a las formulaciones de D1, que están diseñadas para tamaños inferiores de dosificación (así como pacientes pediátricos y geriátricos), como guía sobre la forma de diseñar formulaciones que permiten la alta carga de fármaco que se administra en forma de tabletas de tamaño razonable.

Por su parte, D2 divulga composiciones de entrega controlada que comprenden raltegravir (Compuesto A) y poloxámero. De acuerdo con el Capítulo Descriptivo de D2, cuando la sal de potasio raltegravir se administra por vía oral en forma de dosificación sólida, el compuesto puede presentar una pobre absorción a la circulación sistémica, debido a la pérdida o reducción significativa de solubilidad de la sal en las condiciones ácidas que se encuentran típicamente en el estómago, donde predomina la forma ácida insoluble (D2, página 1, párrafo [0002]). La administración del compuesto A como su sal de potasio en una formulación de acuerdo con las enseñanzas de D2, resulta en una cantidad segura y eficaz de fármaco que se absorbe en la circulación sistémica durante un período prolongado de tiempo tanto el estómago como en el tracto intestinal (D2, párrafo [0030]).

La invención descrita en D2 puede ser descrita como una formulación que proporciona la liberación controlada de la sal de potasio del medicamento raltegravir, de manera que la liberación se optimiza cuando el fármaco reside en el tracto gastrointestinal. La invención de D2 es una formulación de liberación controlada basada en el descubrimiento de que la adición de poloxámero proporciona control sobre la velocidad de liberación de la sal de raltegravir.

En contraste, la presente invención se dirige a una formulación que permite una alta carga de fármaco en un tamaño de comprimido reducido. La presente invención no está dirigida a formulaciones de liberación controlada y no es en absoluto dependiente de la presencia de

poloxámero. Debe tenerse en cuenta que las Reivindicaciones actuales están dirigidas hacia formulaciones que ni siquiera comprenden poloxámero (ver la nueva Reivindicación 1).

Así las cosas y teniendo en cuenta la argumentación anterior, me permito señalar que ni D1 ni D2 afectan el nivel inventivo del Capítulo Reivindicatorio.

d- Nuevamente, y así como se argumentó en respuesta al primer examen de fondo emitido por la SIC, respetuosamente llamo la atención del Examinador sobre los resultados farmacocinéticos de raltegravir como se ilustra en el Ejemplo 3:

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

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 del Ej. 1, 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 consideran inventivas. En este momento me permito preguntar al despacho, ¿Cómo la persona medianamente versada en la materia encontraría sugerencia en D1 (composiciones de baja carga de raltegravir dirigida a niños y personas de la tercera edad) y en D2 (composiciones dirigidas a tiempos de absorción prolongados) para diseñar una composición dirigida a adultos con perfiles farmacocinéticos de rápida disolución y absorción como la aquí reclamada?

c- Finalmente, resulta útil señalar que el Manual Andino de Patentes establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse teóricamente, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos². Además, el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**.³ Por tales razones, nada en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención con las características esenciales aquí reclamadas, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con los efectos sorprendentes e inesperados aquí evidenciados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

3.3. En conclusión, de acuerdo con la Resolución aquí recurrida, la SIC evidentemente:

- ignora completamente que D1 divulga composiciones de baja carga de raltegravir;
- ignora completamente que D1 divulga composiciones dirigidas a niños y personas de la tercera edad;
- no tiene en cuenta que las composiciones divulgadas en D2 están diseñadas para una entrega controlada y demorada de raltegravir;
- simplemente decide ignorar que los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones de la presente invención resultan superiores a los de las formulaciones de D2 (por ejemplo, los valores de Cmax y AUC para las formulaciones de la presente invención), lo que demuestra que en dosis similares de agente activo las formulaciones de la presente invención proporcionan una mayor absorción;
- no considera los argumentos de la respuesta a la acción oficial, donde se evidencian las diferencias antes mencionadas y se hace énfasis en que el efecto técnico inesperado es lograr una composición del compuesto raltegravir que mejora las propiedades farmacocinéticas,
- de manera subjetiva y arbitraria, niega la patente incluso para composiciones específicas reclamadas en las Reivindicaciones 10 a 13, las que dada su naturaleza particular en cuanto a ingredientes y cantidades, de ninguna manera son derivables de las enseñanzas de D1 y D2.

En concreto, las composiciones reclamadas por la presente invención, no hubieran podido ser obtenidas por una persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas

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

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

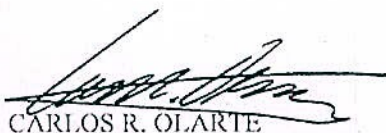
divulgadas en el arte previo sin una actividad inventiva que implicase una experimentación exhaustiva que permitiese obtener la combinación reclamada por la presente invención y que presente las cualidades y propiedades alcanzadas.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

ANEXOS:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago que cubre la tasa correspondiente a modificaciones voluntarias.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Recurso de Reposición)

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, en donde la tableta está libre de poloxámero y azúcar reductor;

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;

14

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

15

(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 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.

9. La tableta comprimida según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde la sal de metal alcalino de raltegravir es una sal potásica de raltegravir.

10. 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 μ m, 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

11. La tableta comprimida según la Reivindicación 10, que tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad relativa (%)	Cantidad de
-------------	-----------------------	-------------

	en peso)	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

12. 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
HPMC2910 (6 cp)	4.7

17

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

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	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	7.8	48,4

18

por aspersión de la celulosa y el fosfato		
Croscarmelosa Na (extragranular)	9.0	55,8
Mg estearato	1.5	9.3
Total	100	620,3

14. La tableta comprimida según cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 13, en donde la sal potásica de raltegravir es la Forma 1 de la sal potásica cristalina de raltegravir.
15. La tableta comprimida según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en donde el tiempo de desintegración de la tableta comprimida es menor a 15 minutos.
16. 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 15, 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.
17. La combinación de dosis fija según la Reivindicación 16, 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.

14

18. La combinación de dosis fija según la Reivindicación 16 o Reivindicación 17, 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.

19. La combinación de dosis fija según la Reivindicación 16 o Reivindicación 17 en la combinación es una tableta comprimida monolítica, en donde la primera parte y la segunda parte están en la misma capa.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

20

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0066795

Bogotá D.C., Junio 25 de 2014 - 11:38:53

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601291880	24/06/2014	13.071.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

copia

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

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

Junio 25 de 2014 - 11:39:00