

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068959- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:31:27
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 59



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE CONTIENEN
UN INHIBIDOR DE LA INTEGRASA.

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME CORP.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907
E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 26 de Abril de 2012

P2012/000049

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIAT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068959- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:31:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000049

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.



**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estado Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747

TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/053507

Fecha Octubre 21, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/053504

Fecha Mayo 05, 2011



Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE CONTIENEN UN
INHIBIDOR DE LA INTEGRASA.

Clasificación Internacional (51) A01N 43/78; A61K 31/425.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 26, 2009

(31) Número de Solicitud

61/254.869



Comprobante de pago No. 12-

Fecha Abril de 2012

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2010/053507

Majid, MAHJOUR

770 Sumneytown Pike,

West Point, Pennsylvania 19486

Estados Unidos de América



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 10-030.403.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



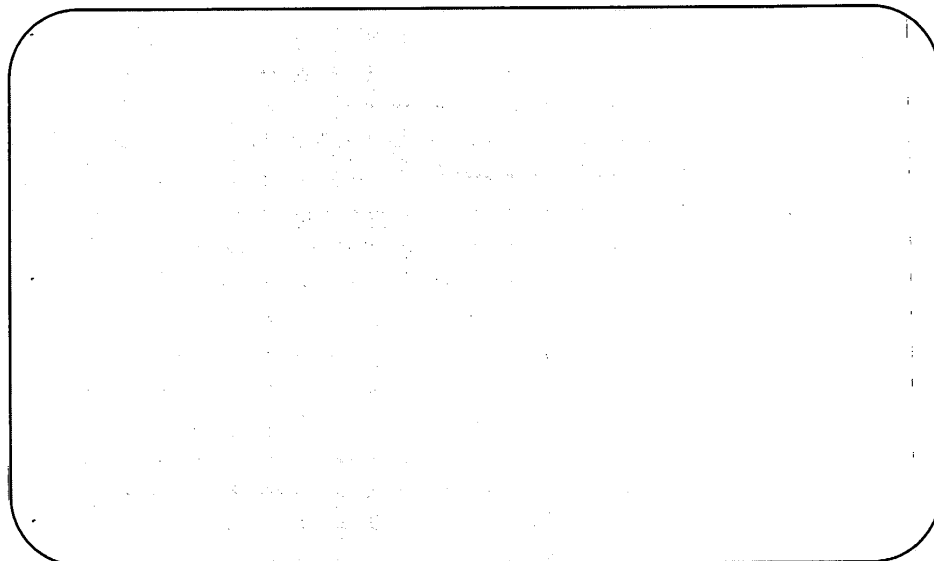
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0040901

Bogotá D.C., Abril 26 de 2012 - 10:45:22

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	455539792	25/04/2012	5.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068959- -00000-0000

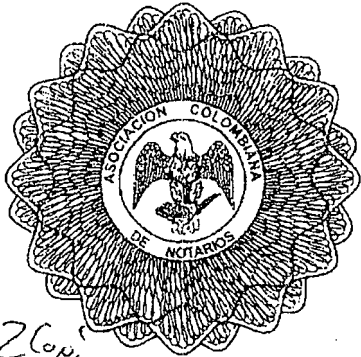
Fecha: 2012-04-26 16:31:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

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

Abril 26 de 2012 - 10:45:23

WK 11657662



2 Copia

18 ENE 2010

.. ESCRITURA PUBLICA NUMERO: (0 0 2 6)

CERO CERO VEINTISEIS. / - - - - -

En la ciudad de Bogotá, Distrito

Capital, República de Colombia, a los

Quince / - - - - - (15) días del mes de

Enero - - - - - del año dos mil diez - - -

(2010), ante mi MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

-NOTARIA(O) CUARENTA Y

SEIS (46) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura

publica que se consigna en los siguientes términos: - - - - -

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION POR CARLOS

REINALDO OLARTE GARCIA, JAMES IAN RAISBECK

LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ, Y NATALIA

CASTRO VELEZ - - - - -

C.C. Nos. 79.782.747, 79.376.996, 80.412.281 Y 52.008.577. - - - - -

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de

edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de

ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con

sociedad conyugal vigente, JAMES IAN RAISBECK LLINAS

mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la

cédula de ciudadanía número 79.376.996, de estado civil casado

con sociedad conyugal vigente, JUAN GUILLERMO MOURE

PEREZ, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la

cédula de ciudadanía número 80.412.281, de estado civil casado

con sociedad conyugal vigente y NATALIA CASTRO VELEZ,

mayor de edad, vecina de Bogotá, identificada con la cédula de

ciudadanía número 52.008.577, de estado civil casada con

sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y

dijeron: - - - - -

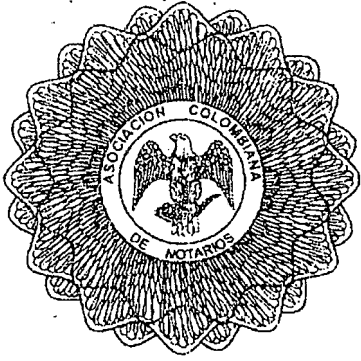
ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cuatro (4) folios autenticados, un poder, y sus traducciones el cual es del siguiente tenor: --

PODER GENERAL.-----

El suscrito, MERCK SHARP & DOHME, CORP domiciliado en 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907 United States of America nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la república de Bolivia, La República del Ecuador, la Republica del Perú y la Republica Bolivariana de Venezuela ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones, formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al

WK 11657663



otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que expresa la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin todas las

medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses- -----

Firma X (ilegible) Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents.-

Fecha November 19 2009 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA -----

Certificación Notarial- -----

En esta fecha, November 19 -----

El notario Público suscrito Certifica: -----

1. Que Mark R. Daniel mayor de edad y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA suscribió el documento que antecede -----

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP, -----

3. Que MERCK SHARP & DOHME con sede principal en 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America esta legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden el objeto social. --

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima. -----

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos. (Sigue texto sin traducir) -----

Traducción oficial de un documento cuyo original está en

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

inglés.-----

APOSTILLA

(Convención de la Haya du 5 octubre 1961)

1. País: Distrito de Columbia Estados Unidos de América-----

El presente documento público -----

2. ha sido firmado Por: Violet Burgess -----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey. ---

4. Lleva el sello/ estampilla de: Violet Burgess, Notario.- ----

Certificado

5 En: ----- Trenton, New Jersey

6. El: ----- 25 de noviembre de 2009

7. Por: ----- R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey

8. Bajo el No.: ----- A380889

9. Sello/ estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"

10. Firma: ----- (Firmado)

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.-----

Documento: "Apostilla" -----

Fecha: 11 de Diciembre de 2009.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia).- -----

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá D.C.-----

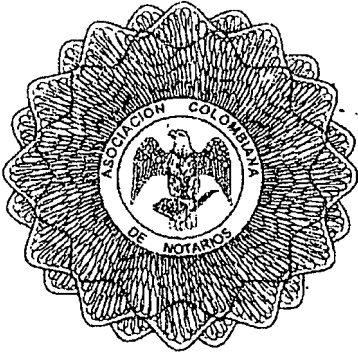
Teléfonos (571) 218 23 08 (571) 623 29 25.- -----

E-mail: treser1@yahoo.com-----

Traducción # 14-278.- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de

WK 11657664



su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

La notaría advierte a los interesados que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -

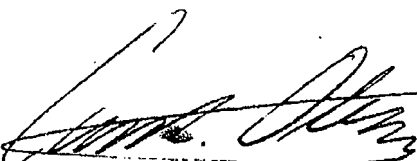
Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos. (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel
Notarial Nos .WK 11657662, WK 11657663, WK 11657664 Y WK 11657665. /--

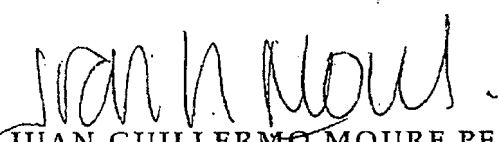
DERECHOS LEGALES: \$ 42.860.00. - - - - -
RESOLUCIONES 9306 Y 9500 DE 2008 - - - - -
IVA \$ 11.682.00. - - - - -


CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 Btd
TEL: 6017700


JAMES IAN RAISBECK LLINAS

C.C.No. 79.376.996 Btd
TEL: 6017700


JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ

C.C.No. 80412281
TEL: 6017700


NATALIA CASTRO VELEZ,

C.C.No. 5200857.
TEL: 6017700.

Apostilla:

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Violet Burgess
3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de: Violet Burgess, Notario
- Certificado
5. En: Trenton, New Jersey
6. El: 25 de noviembre de 2009
7. Por: R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.: A380889
9. Sello / estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"
10. Firma: (Firmado)

Certificado No. 115832008

Verifique este certificado por internet en:

https://www1.state.nj.us/TYTR-StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Apostilla"

Fecha: 11 de diciembre de 2009.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: teserec1@yahoo.com

Traducción # 14-278

Traductor
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2005 DIC 19 A 12 01
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

003841
Jorge Sierra
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

The undersigned, **General Power**

El suscrito, **Poder General**

MERCK SHARP & DOHME CORP.

domiciled in

domiciliado en

126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907

United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma: X

Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents

Date/Fecha: November 17,

2009

City, Country/Ciudad, País: Rahway, NJ, USA

Diagonal 34 N° 5 - 28, Bogotá D.C., Colombia

Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

NOTARIA CUARENTA Y SEIS
HOLLY LUT ALTMAN LOZANO

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date, November 17
2009

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Mark R. Daniel

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA.

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP.

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

3. That MERCK SHARP & DOHME CORP,

4. Que

having its principal place of business located in 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America

con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the General Power and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Corporate Resolution No. 5 - Patent Matters adopted November 3, 2009

Cdt. Ruy
NOTARY PUBLIC (Signature):

VIOLET BURGESS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires May 30, 2012

26

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 25TH DAY OF NOVEMBER 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A380889
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

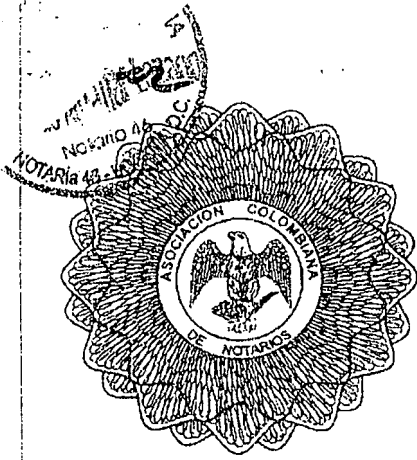


NOTARIA CUARENTA Y SEIS
Hella Luz Alford Lozano

Certificate Number: 115832008

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

WK 11657665



ESTA HOJA HACE PARTE DE LA
 ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (0 0 2 6)
 DE FECHA: 15 DE ENERO DE 2.010. - - - -
 NOTARIA CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA
 REFERENTE A LA
 PROTOCOLIZACION DE CARLOS
 REINALDO OLARTE GARCIA,

JAMES IAN RAISBECK LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE
 PEREZ, Y NATALIA CASTRO VELEZ.- - - - -

Maria Eugenia Rojas de Urqueta
 MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) CUARENTA Y SEIS (46) D

redb.



NOTARIA CUARENTA Y SEIS
 MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

... y Tercera 3ª
 fotocopia de la Escritura Pública No. 26
 de fecha 15 de Enero de 2010
 Tomada de su original que expidió en
Siete (7) hojas útiles de papel
 común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Oído en Bogotá, D.C., a 10 MAR. 2010
 La Notaria Cuarenta y Seis de Bogotá D.C.

Felicia Luz Altamira



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from MAHJOUR, Majid to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 11 October 2010 (11.10.2010)
VIII-2-1(i v)		an assignment from LI, Feng to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 11 October 2010 (11.10.2010)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MA, Decheng to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 11 October 2010 (11.10.2010)
VIII-2-1(i v)		an assignment from SOTTHIVIRAT, Sutthilug to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 11 October 2010 (11.10.2010)

13

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 May 2011 (05.05.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/053504 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/78 (2006.01) *A61K 31/425* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/053507

(22) International Filing Date:
21 October 2010 (21.10.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/254,869 26 October 2009 (26.10.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK SHARP & DOHME CORP.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MAHJOUR, Majid** [US/US]; 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486 (US). **LI, Feng** [US/US]; 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486 (US). **MÁ, Decheng** [US/US]; 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486 (US). **SOTTHIVIRAT, Sutthilug** [TH/US]; 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486 (US).

(74) Common Representative: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING AN INTEGRASE INHIBITOR

(57) Abstract: Compressed tablets for oral administration containing raltegravir in the form of a pharmaceutically acceptable salt are described. The tablets comprise: (A) an intragranular component comprising (i) an effective amount of an alkali metal salt of raltegravir, (ii) optionally a first superdisintegrant, and (iii) a binder; and (B) an extragranular component comprising (i) a second superdisintegrant, (ii) a filler, and (iii) a lubricant. Methods for preparing the tablets and the use of the tablets, optionally in combination with other anti-HIV agents, for the inhibition of HIV integrase, for the treatment or prophylaxis of HIV infection, or for the treatment, delay in the onset, or prophylaxis of AIDS are also described.

WO 2011/053504 A1

SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING AN INTEGRASE INHIBITOR

5 CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

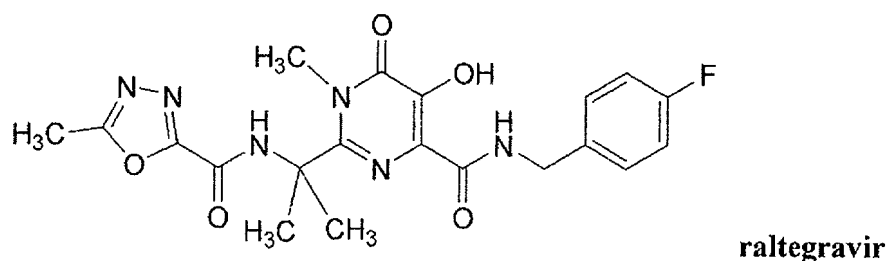
This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 61/254,869, filed October 26, 2009, the disclosure of which is herein incorporated by reference in its entirety.

10 FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to solid pharmaceutical compositions for oral administration, particularly tablets, which comprise raltegravir in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

15 BACKGROUND OF THE INVENTION

The compound *N*-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1-methyl-2-((1-methyl-1-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbonyl]amino)ethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxamide (hereinafter referred to as "raltegravir") is a potent HIV integrase inhibitor. The structure of raltegravir is as follows:



Raltegravir, disclosed in US 7169780, is the active pharmaceutical ingredient (API) in Isentress® tablets. The tablets contain 400 mg of raltegravir in the form of a potassium salt and are approved by the FDA in combination with other anti-retroviral agents for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in adult patients. Isentress® is a first-in-class drug product and an important weapon in the arsenal of drugs available for treating HIV infection. A useful complement to Isentress® would be a raltegravir-containing tablet that is smaller in weight and volume and characterized by providing an improved pharmacokinetic profile.

The following references are of interest as background:

US 2006/0122205 A1 discloses crystalline potassium salts of raltegravir.

US 2007/0292504 A1 discloses pharmaceutical formulations for oral administration in solid dosage forms that contain a base salt of raltegravir and a release rate controlling composition. Example 3 describes the preparation via a dry granulation process of compressed tablets containing raltegravir potassium salt (400 mg free phenol), microcrystalline

cellulose, lactose hydrous spray dried, anhydrous dibasic calcium phosphate, HPMC K4M, poloxamer 407, sodium stearyl fumarate, and magnesium stearate.

US 2008/0118559 A1 discloses pharmaceutical formulations for oral administration in solid dosage forms that contain an alkali metal salt of raltegravir and an anti-nucleating agent. Example 3 describes the preparation via a dry granulation process of compressed tablets containing raltegravir potassium salt (100 mg and 25 wt.% on a free phenol basis), microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, HPMC 2910 (6 cp), and magnesium stearate. Example 6 describes the preparation via dry granulation of compressed tablets film-coated with Opadry White and containing raltegravir potassium salt (400 mg and 50 wt.% on a free phenol basis), microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, HPMC 2910 (6 cp), and magnesium stearate.

WO 2009/002823 A2 discloses compressed tablets comprising raltegravir and granules containing atazanavir sulfate and an intragranular lubricant, wherein the granules have an interior section and an exterior surface and at least a portion of the intragranular lubricant is present in the interior section of the granules. The compressed tablets are useful for treating HIV infection.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to compressed tablets for oral administration that contain raltegravir as an active pharmaceutical ingredient in the form of a pharmaceutically acceptable salt. More particularly, the present invention includes a compressed tablet which comprises:

- (A) an intragranular component comprising:
 - (i) an effective amount of an alkali metal salt of raltegravir,
 - (ii) optionally a first superdisintegrant, and
 - (iii) a binder; and
- (B) an extragranular component comprising:
 - (i) a second superdisintegrant,
 - (ii) a filler, and
 - (iii) a lubricant;

with the proviso that the tablet is free of atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

It is understood that the compressed tablets can include one or more ingredients in addition to those specifically recited in (A) and (B) above, except that the tablet is free of atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt of atazanavir. As used herein, the term "free of" a certain substance (e.g., atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof) means that the compressed tablet of the invention does not contain the substance. The compressed tablet can include one or more additional ingredients in Component A or in Component B or in each of

Components A and B. The compressed tablet can include one or more additional ingredients in one or more additional components. The additional ingredients can be selected from APIs (other than atazanavir and pharmaceutically acceptable salts thereof), excipients, carriers, and the like.

An embodiment of the present invention (alternatively referred to herein as
5 Embodiment E1) is a compressed tablet as just defined above, wherein the first superdisintegrant is present in intragranular component A; i.e., the presence of the first superdisintegrant is not optional. Accordingly, Embodiment E1 is a compressed tablet which comprises:

(A) an intragranular component comprising (i) an effective amount of an alkali metal salt of raltegravir, (ii) a first superdisintegrant, and (iii) a binder; and

10 (B) an extragranular component comprising (i) a second superdisintegrant, (ii) a filler, and (iii) a lubricant;

with the proviso that the tablet is free of atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compressed tablets of the present invention can provide an improved
15 pharmacokinetic profile compared to poloxamer-containing raltegravir tablets such as those described in US 2007/0292504 which covers Isentress® tablets. More particularly, raltegravir-containing compressed tablets of the present invention have been found to provide a significantly increased drug absorption (i.e., significantly higher AUC) with significantly reduced absorption variability with respect to Isentress® tablets (see Example 3 below). The formulation employed
20 in the tablets of the present invention can permit the preparation of tablets with a larger drug load and a smaller image size than is practical for Isentress® tablets, which thus makes the formulation more attractive for use in fixed-dosed combinations with other APIs.

The present invention also includes methods for preparing the compressed tablets. The present invention further includes use of the compressed tablets for the inhibition of HIV
25 integrase, for the treatment or prophylaxis of HIV infection, or for the treatment, delay in the onset, or prophylaxis of AIDS.

Various embodiments, aspects and features of the present invention are either further described in or will be apparent from the ensuing description, examples and appended
30 claims.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is a chart showing the individual and mean AUC values of raltegravir for the dose A and dose B treatment arms of the pharmacokinetic study described in Example 3.

35 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compressed tablets of the present invention comprise an intragranular component and an extragranular component wherein the intragranular component contains an effective amount of raltegravir in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

15

As further described below, the compressed tablets are prepared using a method which involves granulation such that certain of the ingredients are combined prior to the formation of granules and other of the ingredients are added after granulation. The term "intragranular component" refers to the ingredients of the compressed tablet that are incorporated prior to the granulation step, and "extragranular component" refers to the ingredients that are incorporated after granulation.

The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a salt which possesses the effectiveness of the parent compound and which is not biologically or otherwise undesirable (e.g., is neither toxic nor otherwise deleterious to the recipient thereof). Suitable salts of raltegravir include base salts; i.e., salts formed by reaction of the drug compound with a base. The raltegravir salt is an alkali metal salt such as a sodium or potassium salt, and is more typically a potassium salt. Alkali metal salts of the compounds can be formed by treating the compound dissolved in a suitable solvent with an aqueous solution of the alkali metal hydroxide (e.g., NaOH or KOH).

The term "effective amount" as used herein means that amount of an API (e.g., raltegravir) that elicits the biological or medicinal response in a tissue, system, animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. The effective amount can be a "therapeutically effective amount" for the alleviation of the symptoms of the disease or condition being treated. The effective amount can also be a "prophylactically effective amount" for prophylaxis of the symptoms of the disease or condition being prevented. When the drug compound inhibits the action of an enzyme (e.g., HIV integrase), the term also refers to the amount of active compound sufficient to inhibit the enzyme and thereby elicit the response being sought (i.e., an "inhibition effective amount").

The intragranular component includes, in addition to the raltegravir salt, a binder, and optionally a superdisintegrant. The term "superdisintegrant" refers to a substance, or a mixture of substances, employed in the tablet to facilitate its breakup or disintegration after administration. The intragranular superdisintegrant is suitably croscarmellose sodium, crospovidone, or sodium starch glycolate, and is typically croscarmellose sodium or sodium starch glycolate sodium, and is more typically croscarmellose sodium. The superdisintegrant employed in the intragranular component of the compressed tablet can optionally be a combination of two or more superdisintegrants, such as a combination of croscarmellose sodium and sodium starch glycolate. The superdisintegrants in the combination can be added separately or as a blend for mixing with the other ingredients of the intragranular component.

The term "binder" refers to a substance or mixture of substances that provides or improves the cohesiveness of the granules and can also contribute to the cohesiveness of the compressed tablets. A binder, for example, insures that the tablet remains intact following compression. Suitable binders include such substances as gelatin, guar gum, hydrogenated vegetable oil, and various celluloses. In an aspect of the invention, the binders are low-viscosity

binders. The term "low-viscosity" refers to a binder that produces a 2 wt.% (i.e., weight of polymer/weight of water) aqueous solution having a viscosity in a range of from about 2 to about 100 centipoise (cps) at 20°C (1 cps = 1 mPa sec). Low-viscosity binders suitable for use in the compressed tablets of the invention typically produce a 2 wt.% solution having a viscosity in a range of from about 2 to about 50 cps (e.g., from about 3 to about 20 cps) at 20°C. Suitable binders include low-viscosity, water-soluble polymers such as hydroxyalkylcelluloses, alkylcelluloses, and polyvinylpyrrolidones. The low-viscosity binder is typically hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxyethylcellulose (HEC), hydroxypropylcellulose (HPC), polyvinylpyrrolidone (PVP), or methylcellulose. The low-viscosity binder is more typically HPMC, HPC, or PVP. In one aspect of the invention, the low-viscosity binder is an HPMC having a hydroxypropyl content of from about 7 to about 12 wt.%, a methoxy content of from about 28 to about 30 wt.%, and a viscosity for 2% w/w aqueous solutions of from about 3 to about 20 cps. In another aspect, the binder is an HPMC which is U.S. Pharmacopeia standard substitution type 2208, 2906 or 2910, such as HPMC 2910 (6 cps) which is available as PHARMACOAT from Shin-Etsu Chemical Co.

The binder can be a combination of two or more binders. For example, the binder can be a combination of low-viscosity, water-soluble polymers (e.g., two or more HPMC polymers), wherein the polymer mixture produces a 2 wt.% solution with an average viscosity in the low-viscosity range. The average viscosity of the polymer mixture typically differs from the viscosity of each component polymer. The binders in the combination can be added separately or as a mixture for blending with the other ingredients in the intragranular component.

The extragranular component includes a superdisintegrant, a filler and a lubricant. The extragranular superdisintegrant (alternatively referred to herein as the "second superdisintegrant") can be the same or different as the intragranular superdisintegrant (alternatively referred to herein as the "first superdisintegrant"). The extragranular superdisintegrant is suitably croscarmellose sodium, crospovidone, or sodium starch glycolate, and is typically croscarmellose sodium or sodium starch glycolate, and is more typically croscarmellose sodium. In one aspect of the invention, the intragranular component of the compressed tablet does not contain a superdisintegrant and the extragranular component includes a superdisintegrant such as croscarmellose sodium. The compressed tablet preferably contains both an intragranular and an extragranular superdisintegrant. Compressed tablets containing both intragranular and extragranular superdisintegrants are believed to be more robust; i.e., the tablets have better reproducibility in terms of their compaction and dissolution characteristics than analogous tablets containing only extragranular superdisintegrant. Thus, in an aspect of the invention, the tablet contains both an intragranular and an extragranular superdisintegrant and both superdisintegrants are croscarmellose sodium or both are a combination of croscarmellose sodium and sodium starch glycolate. In another aspect, the tablet contains an intragranular and an extragranular superdisintegrants and both are croscarmellose sodium.

A filler (also referred to in the art as a "diluent") is a substance used to impart bulk to the tablet. Suitable fillers include anhydrous dibasic calcium phosphate, dibasic calcium phosphate dihydrate, tribasic calcium phosphate, calcium sulfate, carboxymethylcellulose calcium, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, glucose, fructose, lactose, mannitol, dextrin, dextrose, dextrans, kaolin, lactitol, magnesium carbonate, magnesium oxide, maltitol, maltodextrin, maltose, starch, sucrose, trehalose, talc and combinations thereof. In one aspect of the invention, the filler is lactose, microcrystalline cellulose, mannitol, anhydrous dibasic calcium phosphate or dibasic calcium phosphate dihydrate. In another aspect of the invention, the filler is not a reducing sugar; i.e., in this aspect the binder is not glucose, fructose, lactose, maltose, dextrose, or the like. In a feature of this aspect, the filler is microcrystalline cellulose, mannitol, anhydrous dibasic calcium phosphate, dibasic calcium phosphate dihydrate, or a combination thereof. In another feature of this aspect, the filler is microcrystalline cellulose, anhydrous dibasic calcium phosphate, dibasic calcium phosphate dihydrate, or a combination thereof.

In yet another aspect of the invention, the filler is microcrystalline cellulose. An example of a suitable microcrystalline cellulose is one that can be characterized as having a nominal particle size of about 100 μm , a moisture content of from about 3% to about 5%, and a loose bulk density of from about 0.28 to about 0.33 g/cc. A microcrystalline cellulose having the foregoing characteristics is, for example, AVICEL PH-102. Other suitable microcrystalline celluloses are those with the following characteristics:

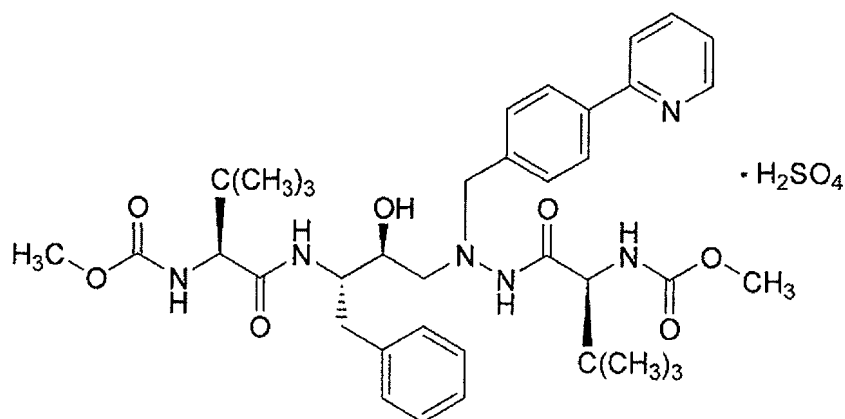
Nominal Particle Size μm	Moisture Content (%)	Loose Bulk Density (g/cc)	Example
50	3.0 to 5.0	0.26 - 0.31	AVICEL PH-101
50	≤ 3	0.26 - 0.31	AVICEL PH-103
20	≤ 5.0	0.20 - 0.30	AVICEL PH-105

Accordingly, suitable forms of microcrystalline cellulose for use in the compressed tablets of the invention include, but are not limited to, the materials sold as AVICEL PH-101, AVICEL PH-102, AVICEL PH-103, and AVICEL PH-105 (all of which are available from FMC Corporation), and combinations thereof. Thus, for example, the microcrystalline cellulose employed in the tablet can be AVICEL PH-102 or AVICEL PH-105 or a combination thereof.

In still another aspect of the invention, the filler is a combination of microcrystalline cellulose and anhydrous dibasic calcium phosphate. An example of a suitable combination is a powder containing about 75% microcrystalline cellulose and about 25% anhydrous dibasic calcium phosphate, wherein the powder is prepared by the wet dispersion and spray drying of the cellulose and the phosphate. Such a product is commercially available as AVICEL DG from FMC Corporation.

The role of the lubricant is to improve the flow of granules resulting from the granulation step prior to their compression and/or to prevent adhesion of the compressed tablet to the compression equipment. Suitable lubricants include calcium stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated castor oil, hydrogenated vegetable oil, light mineral oil, magnesium stearate, mineral oil, polyethylene glycol, stearic acid, talc, zinc stearate, and sodium stearyl fumarate. In an aspect of the invention, the lubricant is magnesium stearate, stearic acid, sodium stearyl fumarate, or a combination of two or more thereof. In another aspect, the lubricant is magnesium stearate. When a combination of lubricants is employed, the lubricants can be added separately or as a mixture to the granules.

The compressed tablet of the invention does not contain atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as atazanavir sulfate. Atazanavir sulfate has the structure:



Further description of atazanavir, atazanavir sulfate, and methods for preparation and use can be found, for example, in US 6087383, US 2005/0256202 A1 and WO 2009/002823 A2.

Atazanavir is commercially available as a prescription medicine from Bristol-Myers Squibb Company under the tradename Reyataz® (atazanavir sulfate) in the form of 100, 150, 200 and 300 mg capsules.

Unless clear from the context or expressly stated otherwise herein, the weight percent of raltegravir in the compressed tablet is expressed in terms of the free phenol even though it is employed in the form of a salt. The weight percents of the tablet ingredients (e.g., the first and second superdisintegrants, the binder, the filler, the lubricant, etc.) are based upon the total weight of the tablet.

A second embodiment of the present invention (Embodiment E2) is a compressed tablet as originally defined above (i.e., as defined in the Summary of the Invention) wherein:

(A)(i) the alkali metal salt of raltegravir is employed on a free phenol basis in an amount of at least about 30 wt.%;

(A)(ii) the first superdisintegrant is employed in an amount in a range of from zero to about 12 wt.%;

17

(A)(iii) the binder is employed in an amount in a range of from about 0.5 wt.% to about 7 wt.%;

(B)(i) the second superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 20 wt.%;

5 (B)(ii) the filler is employed in an amount in a range of from about 10 wt.% to about 40 wt.%; and

(B)(iii) the lubricant is employed in an amount in a range of from about 0.5 wt.% to about 2.5 wt.%;

10 wherein the total amount of superdisintegrant is in a range of from about 6 wt.% to about 20 wt.%; and

wherein the weight percent of each ingredient in the compressed tablet is based on the total weight of the compressed tablet.

A third embodiment of the present invention (Embodiment E3) is a compressed tablet as defined in Embodiment E1, wherein:

15 (A)(i) the alkali metal salt of raltegravir is employed on a free phenol basis in an amount of at least about 30 wt.%;

(A)(ii) the first superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 12 wt.%;

20 (A)(iii) the binder (e.g., a low-viscosity binder) is employed in an amount in a range of from about 0.5 wt.% to about 7 wt.%;

(B)(i) the second superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 15 wt.%;

(B)(ii) the filler is employed in an amount in a range of from about 10 wt.% to about 40 wt.%; and

25 (B)(iii) the lubricant is employed in an amount in a range of from about 0.5 wt.% to about 2.5 wt.%;

wherein the total amount of superdisintegrant is in a range of from about 6 wt.% to about 20 wt.%; and

30 wherein the weight percent of each ingredient in the compressed tablet is based on the total weight of the compressed tablet.

A fourth embodiment of the present invention (Embodiment E4) is a compressed tablet as originally defined above or as defined in any of Embodiments E1 to E3, wherein:

(A)(ii) the first superdisintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, crospovidone, and combinations thereof;

35 (A)(iii) the binder has a viscosity in a range of from about 2 to about 100 centipoise (cp) at 20°C and is selected from the group consisting of HPMC, HPC, PVP and combinations thereof;

(B)(i) the second superdisintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, crospovidone, and combinations thereof;

(B)(ii) the filler is selected from the group consisting of microcrystalline cellulose, mannitol, lactose, Ca phosphate, and combinations thereof; and

5 (B)(iii) the lubricant is selected from the group consisting of Mg stearate, stearic acid, sodium stearyl fumarate, and combinations thereof.

In a first aspect of Embodiment E4:

(A)(ii) the first superdisintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, and crospovidone;

10 (A)(iii) the binder has a viscosity in a range of from about 2 to about 100 centipoise (cp) at 20°C and is selected from the group consisting of HPMC, HPC, and PVP;

(B)(i) the second superdisintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, and crospovidone;

15 (B)(ii) the filler is selected from the group consisting of microcrystalline cellulose, mannitol, lactose, Ca phosphate, and combinations thereof; and

(B)(iii) the lubricant is selected from the group consisting of Mg stearate, stearic acid, sodium stearyl fumarate, and combinations thereof. In a feature of the first aspect, the filler is selected from the group consisting of microcrystalline cellulose, Ca phosphate, and combinations thereof. In another feature of the first aspect of Embodiment E4, the filler is
20 microcrystalline cellulose. In still another feature of the first aspect of Embodiment E4, the filler is a combination of microcrystalline cellulose and dibasic Ca phosphate (e.g., anhydrous dibasic Ca phosphate).

In a second aspect of Embodiment E4, the filler is selected from the group consisting of microcrystalline cellulose, Ca phosphate, and combinations thereof. In a third
25 aspect of Embodiment E4, the filler is microcrystalline cellulose. In a fourth aspect of Embodiment E4, the filler is a combination of microcrystalline cellulose and dibasic Ca phosphate (e.g., anhydrous dibasic Ca phosphate).

Another embodiment of the present invention (Embodiment E5) is a compressed tablet as originally defined above or as defined in any of the foregoing embodiments, wherein:

30 (A)(i) the alkali metal salt of raltegravir is a Na or K salt employed in an amount in a range of from about 50 wt.% to about 65 wt.%;

(A)(ii) the first superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 5 wt.% to about 10 wt.%;

35 (A)(iii) the binder is employed in an amount in a range of from about 2 wt.% to about 6 wt.%;

(B)(i) the second superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 6 wt.% to about 12 wt.%;

19

(B)(ii) the filler is employed in an amount in a range of from about 6 wt.% to about 25 wt.%; and

(B)(iii) the lubricant is employed in an amount in a range of from about 1 wt.% to about 2.5 wt.%;

5 wherein the total amount of superdisintegrant is in a range of from about 10 wt.% to about 18 wt.%.

Another embodiment of the present invention (Embodiment E6) is identical to Embodiment E5, except that the filler -- (B)(ii) -- is employed in an amount in a range of from about 10 wt.% to about 25 wt.%.

10 In an aspect of Embodiment E5 and Embodiment E6, the first superdisintegrant and the second superdisintegrant are the same substance or the same combination of substances.

Another embodiment of the present invention (Embodiment E7) is a compressed tablet as originally defined above or as defined in any one of Embodiments E1 to E6, wherein:

(A)(ii) the first superdisintegrant is intragranular croscarmellose Na;

(A)(iii) the binder is HPMC;

(B)(i) the second superdisintegrant is extragranular croscarmellose Na;

(B)(ii) the filler is microcrystalline cellulose or a combination of microcrystalline cellulose and dibasic Ca phosphate (e.g., anhydrous dibasic Ca phosphate); and

(B)(iii) the lubricant is Mg stearate.

20 Another embodiment of the present invention (Embodiment E8) is identical to Embodiment E7, except that the filler is microcrystalline cellulose (i.e., the filler is not a combination of microcrystalline cellulose and dibasic Ca phosphate).

Another embodiment of the present invention (Embodiment E9) is a compressed tablet as defined in Embodiment E8, wherein:

25 (A)(i) the alkali metal salt of raltegravir is a Na or K salt employed in an amount in a range of from about 55 wt.% to about 60 wt.%;

(A)(ii) the intragranular croscarmellose Na is employed in an amount in a range of from about 5 wt.% to about 7 wt.%;

(A)(iii) the HPMC is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 5 wt.%;

(B)(i) the extragranular croscarmellose Na is employed in an amount in a range of from about 8 wt.% to about 10 wt.%;

(B)(ii) the microcrystalline cellulose is employed in an amount in a range of from about 16 wt.% to about 18 wt.%; and

35 (B)(iii) the magnesium stearate is employed in an amount in a range of from about 1 wt.% to about 2 wt.%;

wherein the total amount of croscarmellose sodium is in a range of from about 13 wt.% to about 17 wt.%.

Another embodiment of the present invention (Embodiment E10) is a compressed tablet as defined in Embodiment E7, wherein:

(A)(i) the sodium or potassium salt of raltegravir is employed in an amount in a range of from about 55 wt.% to about 65 wt.% on a free phenol basis;

5 (A)(ii) the intragranular croscarmellose Na is employed in an amount in a range of from about 5 wt.% to about 8 wt.%;

(A)(iii) the HPMC is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 5 wt.%;

10 (B)(i) the extragranular croscarmellose Na is employed in an amount in a range of from about 8 wt.% to about 10 wt.%;

(B)(ii) the filler is a combination of microcrystalline cellulose and dibasic Ca phosphate is employed in an amount in a range of from about 7 wt.% to about 10 wt.%; and

(B)(iii) the magnesium stearate is employed in an amount in a range of from about 1 wt.% to about 2 wt.%;

15 wherein the total amount of croscarmellose sodium is in a range of from about 13 wt.% to about 17 wt.%.

Another embodiment of the present invention (Embodiment E11) is a compressed tablet as originally defined above or as defined in any one of Embodiments E1 to E10, wherein the alkali metal salt of raltegravir is employed on a free phenol basis in an amount in a range of
20 from about 200 mg to about 600 mg per unit dose.

Another embodiment of the present invention (Embodiment E12) is a compressed tablet as originally defined above or as defined in any one of Embodiments E1 to E11, wherein alkali metal salt of raltegravir is a potassium salt of raltegravir.

25 Another embodiment of the present invention (Embodiment E13) is a compressed tablet as defined in Embodiment E7, wherein the tablet has the following composition:

19

Ingredient	Relative Amount (wt.%)
raltegravir K salt	62.1 (57.1 on free phenol basis)
croscarmellose Na (intragranular)	6.2
HPMC2910 (6 cp)	4.1
microcrystalline cellulose, having a nominal particle size of 100 μ m, moisture content of 3.0 to 5.0%, and loose bulk density = 0.26 to 0.31 g/cc ¹	17.1
croscarmellose Na (extragranular)	9.0
Mg stearate	1.5
Total	100

1. A suitable microcrystalline cellulose is AVICEL PH-102.

In an aspect of this embodiment, the unit dosage amount of raltegravir potassium in the tablet is 434.4 mg (400 mg in terms of the free phenol).

5 Another embodiment of the present invention (Embodiment E14) is a compressed tablet as defined in Embodiment E7, wherein the tablet has the following composition:

Ingredient	Relative Amount (wt.%)
raltegravir K salt	70.0 (64.5 on free phenol basis)
croscarmellose Na (intragranular)	7.0
HPMC2910 (6 cp)	4.7
combination of microcrystalline cellulose & dibasic Ca phosphate which is about 75% microcrystalline cellulose and about 25% anhydrous dibasic Ca phosphate in the form of a powder prepared by the wet dispersion and spray drying of the cellulose and the phosphate ¹	7.8
croscarmellose Na (extragranular)	9.0
Mg stearate	1.5
Total	100

1. A suitable filler is AVICEL DG.

In an aspect of this embodiment, the unit dosage amount of raltegravir potassium in the tablet is 434.4 mg (400 mg in terms of the free phenol).

5 Another embodiment of the present invention (Embodiment E15) is a compressed tablet as originally defined above or as defined in any one of Embodiments E1 to E14, wherein alkali metal salt of raltegravir is a potassium salt of raltegravir, which is the Form 1 crystalline potassium salt of raltegravir. The Form 1 crystalline salt is the crystalline salt described and characterized in Example 2 in US 2006/0122205 A1. The Form 1 salt of raltegravir is
10 characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K α radiation (i.e., the radiation source is a combination of Cu K α 1 and K α 2 radiation) which comprises 2 Θ values (i.e., reflections at 2 Θ values) in degrees of 5.9, 20.0 and 20.6. In an aspect of this embodiment, the Form 1 crystalline potassium salt of raltegravir is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K α radiation which comprises 2 Θ values in degrees of 5.9, 12.5,
15 20.0, 20.6 and 25.6. A representative XRPD pattern for Form 1 is presented in Figure 1 of US 2006/0122205 A1.

Another embodiment of the present invention (Embodiment E16) is a compressed tablet as originally defined above or as defined in any one of Embodiments E1 to E15, wherein

20

the tablet is free of reducing sugars; i.e., a reducing sugar is not contained in the tablet. Reducing sugars are sugars which act as reducing agents and readily reduce alkaline solutions of copper salts. A sugar which produces a brick red color when tested with Benedict's reagent or Fehling's solution is a reducing sugar. The color in the test solution is due to the reduction of Cu(II) ions to copper(I) oxide by the sugar. Reducing sugars include glucose, fructose, lactose, arabinose and maltose.

Compositions containing a reducing sugar and an amine are susceptible to the Maillard condensation reaction which can lead to the formation of brown-colored degradation products. Tablets of the invention that are free of reducing sugars are therefore more compatible with amine-containing substances that may be present in the tablet. The use of tablets free of reducing sugars is particularly attractive when the tablet includes a second active pharmaceutical ingredient having one or more amine groups (e.g., a monolithic tablet containing a fixed-dose combination of raltegravir and an amine-containing HIV antiviral).

Another embodiment of the present invention (Embodiment E17) is a compressed tablet as originally defined above or as defined in any one of Embodiments E1 to E15, wherein the tablet is free of poloxamer; i.e., a poloxamer is not contained in the tablet. Poloxamers are block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide. The copolymers typically have an average molecular weight in a range of from about 1000 to about 20,000 and an oxyethylene content of from about 40 to about 90 wt.%. Poloxamers can be used in pharmaceutical formulations as, for example, solubilizing agents, emulsifying agents, or wetting agents. Representative poloxamers include poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338, and poloxamer 407. In certain tablet formulations, a high level of poloxamer can adversely affect compaction and can result in tablet material sticking to the die wall during compressive formation of the tablet. A high poloxamer level can also inhibit the absorption of certain active ingredients. Isentress® contains a relatively high level of poloxamer and the tablets are characterized by having a relatively slow release of raltegravir following administration. It is believed that the introduction of another HIV antiviral to such a formulation to provide a fixed-dose combination with raltegravir could adversely affect the absorption of the antiviral.

Another embodiment of the present invention (Embodiment E18) is a compressed tablet as originally defined above or as defined in any one of Embodiments E1 to E15, wherein the tablet is free of poloxamers and reducing sugars; i.e., neither a poloxamer nor a reducing sugar is contained in the tablet.

Another embodiment of the present invention (Embodiment E19) is a compressed tablet as originally defined above or as defined in any one of Embodiments E1 to E18, wherein the disintegration time of the compressed tablet is less than about 15 minutes. In an aspect of this embodiment, the disintegration time is in a range of from about 5 minutes to about 12 minutes. The disintegration time is determined in the manner described in Example 2.

The compressed tablets as originally described above and as described in each of the foregoing aspects and embodiments can be prepared via wet granulation in which the overall particle size of a suitable formulation is increased through the permanent aggregation of smaller particles. Wet granulation involves wetting a well-mixed blend of the dry intragranular ingredients (e.g., the raltegravir salt, the first superdisintegrant, and the binder) with sufficient solvent (e.g., water or water with an alcohol co-solvent) to moisten the dry blend such that particles in the blend tack to one another to form larger particles, and then sieving, comminuting, or otherwise manipulating the size of the particles. Once formed, the resulting wet granulate can then be dried and milled into suitably sized particles (i.e., granules), the granules blended with a lubricant and optionally other extragranular ingredients (e.g., the second superdisintegrant and the filler), and the lubricated granules compressed into tablets.

The compressed tablets can be sugar coated to mask any unpleasant taste or film coated (e.g., polymer coated) to protect the tablet from atmospheric degradation. The coating must also not adversely affect release of the drug following oral administration. A suitable film coating suspension is Opadry II (39K) (available from Colorcon, West Point, PA), which is a hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)-based polymer, with triacetin, lactose, and titanium dioxide. The films can be applied by spraying the suspension on the tablets and then drying. Suitable film coating techniques are described in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by A. R. Gennaro, 1990, Mack Publishing Co., pp. 1665-1675, and in Remington – The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Chapter 46.

Technology and equipment suitable for preparing compressed tablets of the present invention are described in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by A. R. Gennaro, 1990, Chapter 89 and in Remington – The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Chapter 45.

The present invention includes a process (alternatively referred to herein as "Process P1" or the "P1 process") for preparing a compressed tablet comprising an effective amount of an alkali metal salt of raltegravir, optionally a first superdisintegrant, a binder (e.g., a low-viscosity binder), a second superdisintegrant, a filler, and a lubricant; wherein the method comprises:

- (A) dry mixing the raltegravir salt, the first superdisintegrant (optional) and the binder to obtain a dry blend;
- (B) wet granulating the dry blend and then optionally milling or sieving the wet granulated mixture;
- (C) drying the wet granulated mixture of Step B to obtain dried granules;
- (D) milling and sieving the dried granules of Step C;
- (E) mixing the milled, sieved granules resulting from Step D with the second superdisintegrant, the filler and the lubricant to obtain a lubricated granular blend; and

21

(F) compressing the lubricated granular blend of Step E to obtain the tablet; with the proviso that the process does not employ and the resulting tablet does not contain atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The mixing is conducted in Step A for a time sufficient to obtain a relatively uniform blend of the ingredients. The mixing can be performed in any suitable mixing equipment such as a high shear granulator, a V-blender, or a bin-blender. The wet granulation of Step B can be conducted by adding the granulating fluid (typically water) to the mixer containing the blended ingredients and mixing the wet ingredients. The wet granulate can then be milled or sieved in a separate operation (e.g., by forcing the wet granulate through a mesh screen of suitable size). Alternatively, some mixers are equipped with a chopper blade that operates independently of the mixing blades, obviating the need for a separate milling/sieving operation. The drying in Step C can be conducted in any convenient way, such as via tray drying or fluid bed drying at a temperature in a range of about 40°C to about 90°C. The granulate is typically dried to an LOD of about 0.5-3%. The milling and sieving of Step D is conducted to achieve a suitable particle size; e.g., particles with an average diameter in a range of from about 50 to 1200 microns. The mixing in Step E is conducted for a time sufficient to obtain a uniform blend of the granules with the extragranular ingredients. In an aspect of Process P1, Step E comprises (e-i) mixing the milled, sieved granules resulting from Step D with the second superdisintegrant and the filler and then (e-ii) adding the lubricant to the blend resulting from sub-step e(i) to obtain a lubricated granular blend. The granular blend is then compressed into a tablet in Step F using a standard tablet press such as a rotary press to provide tablets with, e.g., a circular or oval shape. Unless expressly stated otherwise (as in Step C), the steps of Process P1 are conducted under ambient conditions; i.e., at or near about 25°C.

Granular blends prepared in accordance with Process P1 can have beneficial flow and compression properties. For example, granular blends containing the K salt of raltegravir prepared as described in Example 1 below have excellent flow properties and a reduced tendency to stick or adhere to compression tooling in comparison to analogous dry granulation blends described in US 2007/0292504 A1 (see Example 3 in US '504 and Reference Example 1 hereinbelow) and in US 2008/0118559 A1 (see Example 6 in US '559).

Embodiments of the P1 process include the process as just described incorporating one or more of the features (i) to (xiv) as follows:

(i-a) the alkali metal salt of raltegravir is a sodium salt or a potassium salt of Compound I;

(i-b) the alkali metal salt of raltegravir is a potassium salt of raltegravir; or

(i-c) the alkali metal salt of raltegravir is the Form I crystalline potassium salt of raltegravir;

(ii-a) the alkali metal salt of raltegravir is employed in an amount of at least about 30 wt.% on a free phenol basis;

(ii-b) the alkali metal salt of raltegravir is a Na or K salt employed in an amount in a range of from about 50 wt.% to about 65 wt.% on a free phenol basis;

(ii-c) the alkali metal salt of raltegravir (e.g., a K salt of raltegravir) is employed in an amount in a range of from about 55 wt.% to about 60 wt.% on a free phenol basis; or

5 (ii-d) the alkali metal salt of raltegravir (e.g., a K salt of raltegravir) is employed in an amount in a range of from about 55 wt.% to about 65 wt.% on a free phenol basis;

(iii-a) the first superdisintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, crospovidone, and combinations thereof;

10 (iii-b) the first superdisintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, and crospovidone; or

(iii-c) the first superdisintegrant is croscarmellose sodium;

(iv-a) the first superdisintegrant is employed in an amount in a range of from zero wt.% to about 12 wt.%;

15 (iv-b) the first superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 12 wt.%;

(iv-c) the first superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 5 wt.% to about 10 wt.%; or

(iv-d) the first superdisintegrant (e.g., croscarmellose Na) is employed in an amount in a range of from about 5 wt.% to about 7 wt.%;

20 (v-a) the binder has a viscosity in a range of from about 2 to about 100 centipoise (cp) at 20°C and is selected from the group consisting of HPMC, HPC and PVP; or

(v-b) the binder is HPMC;

(vi-a) the binder is employed in an amount in a range of from about 0.5 wt.% to about 7 wt.%; or

25 (vi-b) the binder is employed in an amount in a range of from about 2 wt.% to about 6 wt.%; or

(vi-c) the binder (e.g., HPMC) is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 5 wt.%;

30 (vii-a) the second superdisintegrant is optionally the same as the first superdisintegrant and is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, crospovidone and combinations thereof;

(vii-b) the second superdisintegrant is optionally the same as the first superdisintegrant and is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, and crospovidone; or

35 (vii-c) the second superdisintegrant is optionally the same as the first superdisintegrant and is croscarmellose sodium;

(viii-a) the second superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 20 wt.%; (in a sub-feature of viii-a, the first superdisintegrant is employed

in the amount set forth in feature iv-a, the second superdisintegrant is employed as set forth in this feature, and the total amount of superdisintegrant is in a range of from about 6 wt.% to about 20 wt.%)

(viii-b) the second superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 15 wt.%; (in a sub-feature of viii-b, the first superdisintegrant is employed in the amount set forth in feature iv-b, the second superdisintegrant is employed as set forth in this feature, and the total amount of superdisintegrant is in a range of from about 6 wt.% to about 20 wt.%)

(viii-c) the second superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 6 wt.% to about 12 wt.%; (in a sub-feature of viii-c, the first superdisintegrant is employed in the amount set forth in feature iv-c, the second superdisintegrant is employed as set forth in this feature, and the total amount of superdisintegrant is in a range of from about 10 wt.% to about 18 wt.%) or

(viii-d) the second superdisintegrant (e.g., croscarmellose Na) is employed in an amount in a range of from about 8 wt.% to about 10 wt.%; (in a sub-feature of viii-d, the first superdisintegrant is employed in the amount set forth in feature iv-d, the second superdisintegrant is employed as set forth in this feature, and the total amount of superdisintegrant is in a range of from about 13 wt.% to about 17 wt.%)

(ix-a) the filler is selected from the group consisting of microcrystalline cellulose, mannitol, lactose, Ca phosphate, and combinations thereof;

(ix-b) the filler is microcrystalline cellulose (e.g., AVICEL PH-102 or the like);
or

(ix-c) the filler is a combination of microcrystalline cellulose and dibasic Ca phosphate (e.g., AVICEL DG or the like);

(x-a) the filler is employed in an amount in a range of from about 10 wt.% to about 40 wt.%; or

(x-b) the filler is employed in an amount in a range of from about 10 wt.% to about 25 wt.%;

(x-c) the filler (e.g., microcrystalline cellulose) is employed in an amount in a range of from about 16 wt.% to about 18 wt.%; or

(x-d) the filler (e.g., a combination of microcrystalline cellulose and dibasic Ca phosphate) is employed in an amount in a range of from about 7 wt.% to about 10 wt.%;

(xi-a) the lubricant is selected from the group consisting of Mg stearate, stearic acid, sodium stearyl fumarate, and combinations thereof; or

(xi-b) the lubricant comprises magnesium stearate;

(xii-a) the lubricant is employed in an amount in a range of from about 0.5 wt.% to about 2.5 wt.%; or

(xii-b) the lubricant is employed in an amount in a range of from about 1 wt.% to about 2.5 wt.%; or

(xii-c) the lubricant (e.g., magnesium stearate) is employed in an amount in a range of from about 1 wt.% to about 2 wt.%;

5 (xiii-a) the process further comprises: (F) coating the compressed tablet; or

(xiii-b) the process further comprises: (F) coating the compressed tablet with a film coating suspension (e.g., Opadry II HP) to afford a coated tablet in which the coating is from about 2 to about 4% of the weight of the compressed tablet; and

10 (xiv-a) the alkali metal salt of raltegravir (e.g., potassium salt of raltegravir) is employed in a per tablet amount in a range of from about 200 mg to about 600 mg on a free phenol basis; or

(xiv-b) the alkali metal salt of raltegravir (e.g., potassium salt of raltegravir) is employed in a per tablet amount of about 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, or 600 mg on a free phenol basis.

15 It is understood that each incorporation of a single one of the foregoing features (i) to (xiv) into Process P1 as originally described constitutes an embodiment of Process P1. It is also understood that each incorporation of two or more of the features (i) to (xiv) into Process P1 as originally described constitutes an embodiment of Process P1. Any combination of features (i) to (xiv) is within the scope of Process P1, unless such combination is internally inconsistent or otherwise would result in an inoperative process.

20 Another embodiment of Process P1 is Process P1 as originally described above, wherein the identity and amount of each of the ingredients employed in the process is as set forth for the compressed tablet described above in Embodiment E13.

25 Another embodiment of Process P1 is Process P1 as originally described above, wherein the identity and amount of each of the ingredients employed in the process is as set forth for the compressed tablet described above in Embodiment E14.

The present invention also includes a compressed tablet prepared by the Process P1 as originally set forth above or as set forth in any of the foregoing embodiments of the P1 process.

30 The compressed tablets of the present invention are useful in the inhibition of HIV integrase, the treatment or prophylaxis of infection by HIV and the treatment, prophylaxis, or the delay in the onset of consequent pathological conditions such as AIDS. Treating AIDS, the prophylaxis of AIDS, delaying the onset of AIDS, treating HIV infection, or prophylaxis of HIV infection is defined as including, but not limited to, treatment or prophylaxis of a wide range of states of HIV infection: AIDS, ARC, both symptomatic and asymptomatic, and actual or
35 potential exposure to HIV. For example, the tablets of this invention are useful in the treatment or prophylaxis of infection by HIV after suspected past exposure to HIV by such means as blood

transfusion, exchange of body fluids, bites, accidental needle stick, or exposure to patient blood during surgery.

The present invention includes a method for inhibiting HIV integrase (e.g., HIV-1 integrase) in a subject in need thereof which comprises administering to the subject the compressed tablet as originally defined above in the Summary of the Invention. The invention also includes a method for the treatment or prophylaxis of HIV infection (e.g., HIV-1 infection) or for the treatment, prophylaxis, or delay in the onset of AIDS (e.g., AIDS caused by HIV-1) in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject the compressed tablet of the invention as originally defined above. In these methods, the compressed tablet of the present invention can optionally be employed in combination with one or more anti-HIV agents selected from HIV antiviral agents, anti-infective agents, and immunomodulators. Embodiments of these methods include the methods as just described wherein the compressed tablet is a tablet as set forth in any one of the foregoing embodiments thereof (e.g., the tablets as described Embodiments E1 to E19 and the compressed tablets resulting from the P1 process).

The term "subject" (used interchangeably herein with "patient") refers to an animal, preferably a mammal, most preferably a human, who has been the object of treatment, observation or experiment.

When a tablet of the present invention is employed or administered in combination with another agent (e.g., an anti-HIV agent), the tablet and the agent can be administered separately or together, and when administered separately, the tablet and agent can be given concurrently or at different times (e.g., alternately).

The present invention also includes a compressed tablet for oral administration which is the compressed tablet as originally defined and described in the Summary of the Invention (i) for use in, (ii) for use as a medicament for, or (iii) for use in the preparation or manufacture of a medicament for: (a) therapy (e.g., of the human body), (b) medicine, (c) inhibition of HIV integrase, (d) treatment or prophylaxis of infection by HIV, or (e) treatment, prophylaxis of, or delay in the onset or progression of AIDS. Embodiments of these uses include the uses as just described wherein the compressed tablet of the invention as originally defined is replaced with the above-described embodiments thereof (which include, *inter alia*, the compressed tablets as set forth in Embodiments E1 to E19 and the compressed tablets resulting from the P1 process). In these uses, the compressed tablets of the present invention can optionally be employed in combination with one or more anti-HIV agents selected from HIV antiviral agents (other than atazanavir and pharmaceutically acceptable salts thereof), anti-infective agents, and immunomodulators.

An "anti-HIV agent" is any agent which is directly or indirectly effective in the inhibition of HIV integrase or another enzyme required for HIV replication or infection, the treatment or prophylaxis of HIV infection, and/or the treatment, prophylaxis or delay in the onset or progression of AIDS. It is understood that an anti-HIV agent is effective in treating,

preventing, or delaying the onset or progression of HIV infection or AIDS and/or diseases or conditions arising therefrom or associated therewith. For example, the compressed tablets of this invention may be effectively administered, whether at periods of pre-exposure and/or post-exposure, in combination with effective amounts of one or more HIV antivirals,

- 5 imunomodulators, antiinfectives, or vaccines useful for treating HIV infection or AIDS, such as those disclosed in Table 1 of WO 01/38332 or in the Table in WO 02/30930 except for atazanavir and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable HIV antivirals for use in combination with the compounds of the present invention include, for example, those listed in Table A as follows:

10

Table A

Name	Type
abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir + lamivudine, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudine + zidovudine, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
AZT, zidovudine, azidothymidine, Retrovir®	nRTI
darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalcitabine, dideoxycytidine, Hivid®	nRTI
ddI, didanosine, dideoxyinosine, Videx®	nRTI
ddI (enteric coated), Videx EC®	nRTI
delavirdine, DLV, Rescriptor®	nnRTI
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
efavirenz + emtricitabine + tenofovir DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
emtricitabine, FTC, Emtriva®	nRTI
emtricitabine + tenofovir DF, Truvada®	nRTI
emvirine, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtide, Fuzeon®	FI
enteric coated didanosine, Videx EC®	nRTI
etravirine, TMC-125	nnRTI
fosamprenavir calcium, Lexiva®	PI
indinavir, Crixivan®	PI
lamivudine, 3TC, Epivir®	nRTI
lamivudine + zidovudine, Combivir®	nRTI
lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapine, NVP, Viramune®	nnRTI
rilpivirine, TMC-278	nnRTI
ritonavir, Norvir®	PI

saquinavir, Invirase®, Fortovase®	PI
stavudine, d4T, didehydrodeoxythymidine, Zerit®	nRTI
tenofovir DF (DF = disoproxil fumarate), TDF, Viread®	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI

EI = entry inhibitor; FI = fusion inhibitor; InI = integrase inhibitor; PI = protease inhibitor; nRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; nnRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Some of the drugs listed in the table are used in a salt form; e.g., abacavir sulfate, indinavir sulfate, nelfinavir mesylate.

It is understood that the scope of combinations of the compressed tablet of this invention with anti-HIV agents is not limited to the HIV antivirals listed in Table A and/or listed in the above-referenced Tables in WO 01/38332 and WO 02/30930, but includes in principle any combination with any pharmaceutical composition useful for the treatment or prophylaxis of HIV infection or AIDS, excluding compositions containing atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The HIV antiviral agents and other agents will typically be employed in these combinations in their conventional dosage ranges and regimens as reported in the art, including, for example, the dosages described in the Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57th edition (2003), the 58th edition (2004), the 59th edition (2005), and subsequent editions thereof.

It is further understood that the uses and methods of treatment set forth herein exclude the administration of the compressed tablets and fixed dose combinations (described below) of the invention with atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compressed tablets of the invention can suitably contain from about 50 mg to about 800 mg of raltegravir per tablet, and typically contain from about 100 mg to about 700 mg per tablet, and more typically contain from about 200 mg to about 600 mg per tablet. The specific dose level and frequency of dosage can vary from patient to patient due, for example, to a patient's age, body weight, general health, sex, and diet. The appropriate dose level of raltegravir suitable for a particular patient can be determined by the person of ordinary skill in the art without undue experimentation. It is believed that compressed tablets of the invention containing from 200 to 600 mg of raltegravir administered orally to adult humans once or twice per day can be effective in treating HIV infection.

The present invention also includes a solid fixed-dose combination (alternatively referred to herein as combination "FDC") for oral administration which comprises a first part containing an effective amount of an alkali metal salt of raltegravir, wherein the first part comprises the intragranular component and extragranular component employed in the compressed tablet as originally described in the Summary of the Invention or as described in any one of the aspects or embodiments (e.g., Embodiments E1 to E19) thereof; and a second part which comprises a formulation comprising an effective amount of another anti-HIV agent, provided that the fixed-dose combination is free of atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The anti-HIV agent in the second part can be any anti-HIV agent as defined and

described above, except for atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In one embodiment (Embodiment FDC-E1) the anti-HIV agent in the second part is an HIV attachment inhibitor, a CCR5 inhibitor, a CXCR4 inhibitor, an HIV cell fusion inhibitor, HIV integrase inhibitor, a HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitor, an HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, or an HIV protease inhibitor (other than atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof). In another embodiment (Embodiment FDC-E2), the anti-HIV agent in the second part is selected from the group consisting of the agents listed in Table A above.

Another embodiment of the fixed-dose combination (Embodiment FDC-E3) is the combination as originally described or as described in either Embodiment FDC-E1 and FDC-E2, wherein the combination is a bilayer compressed tablet, in which the first part is in one layer and the second part is in a second layer. Bilayer tablets can be prepared by compressing the first part and the second part together. Bilayer tablets can alternatively be prepared by introducing the first or second part in a tablet press; compressing that part to form a first tablet layer; introducing the other of the first and second parts to the tablet press; and compressing both the first and second parts to provide a bilayer tablet.

Another embodiment of the fixed-dose combination (Embodiment FDC-E4) is the combination as originally described or as described in either Embodiment FDC-E1 and FDC-E2, wherein the combination is a monolithic compressed tablet, wherein the first part and the second part are in the same layer. Monolithic tablets can be prepared by mixing the first and second parts together and the compressing the mixture in a tablet press.

Another embodiment of the fixed-dose combination (Embodiment FDC-E5) is the combination as originally described or as described in any of the foregoing embodiments FDC-E1 to FDC-E4, wherein the combination is sugar-coated and/or film-coated in the manner described above.

Abbreviations employed herein include the following: API = active pharmaceutical ingredient; APCI = atmospheric pressure chemical ionization (mass spectroscopy); cp = centipoise; CPCG-3 = Glatt Powder-Coater-Granulator-3; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; EG = extragranular; g = gram(s); HEC = hydroxyethylcellulose; HPC = hydroxypropylcellulose; HPMC = hydroxypropylmethylcellulose; HPLC = high-performance liquid chromatography; IG = intragranular; LC/MS = liquid chromatography/mass spectrometry; LOD = loss on drying; MRM = multiple reaction monitoring; PK = pharmacokinetic; PVP = polyvinylpyrrolidone; SD = standard deviation.

The following examples serve only to illustrate the invention and its practice. The examples are not to be construed as limitations on the scope or spirit of the invention.

Raltegravir can be prepared as described in Example 1 of US 2006/0122205 A1. Form 1 crystalline monopotassium salt of raltegravir can be prepared as described in Example 2 of US 2006/0122205 A1.

23

REFERENCE EXAMPLE 1

Isentress® Tablets

Isentress® tablets are prepared using the dry granulation procedure described in Example 3 in US 2007/0292504, after which the core tablets are film coated with Opadry II, wherein the Isentress® tablets have the following composition:

Ingredient ¹	Amount per Tablet (mg)	Amt per batch (wt. percent)
raltegravir K salt ²	434.4	50.0
(on free phenol basis)	(400)	(46.0)
microcrystalline cellulose IG (AVICEL PH-102)	169.4	19.5
lactose monohydrate IG	26.06	3.0
anhydrous dibasic calcium phosphate IG	69.5	8.0
HPMC IG (Hypromellose 2208)	43.44	5.0
poloxamer 407 IG (micronized grade) ³	104.3	12.0
sodium stearyl fumarate IG	8.69	1.0
magnesium stearate IG	8.69	1.0
magnesium stearate EG	4.34	0.5
Total:	868.82	100
Opadry II film coating	26.1	3.0

1. IG = intragranular; EG = extragranular.

2. Form 1 crystalline monopotassium salt of raltegravir; conversion factor = 1.086.

3. Obtained from BASF. Median particle size = 50 µm.

EXAMPLE 1

Preparation of Compressed Tablets Containing Raltegravir Potassium and Intragranular and Extragranular Croscarmellose Na (Tablet Ex1)

Ingredient	Amount per Tablet (mg)	Amt per batch (wt. percent)
Raltegravir K salt ¹ , IG	434.4	62.1
(on free phenol basis)	(400)	(57.1)
croscarmellose sodium, IG	43.4	6.2
HPMC 2910 (6 cp), IG	29.0	4.1
microcrystalline cellulose, EG (AVICEL PH-102)	119.7	17.1
croscarmellose sodium, EG	63.0	9.0
magnesium stearate, EG	10.5	1.5
Total	700	100

1. Form 1 crystalline monopotassium salt of raltegravir; conversion factor = 1.086.

Compressed tablets containing 400 mg of raltegravir on a free phenol basis were prepared by first blending a mixture (about 4 kg) of the raltegravir K salt, the HPMC and the intragranular portion of croscarmellose sodium in a Fielder 10/25L high shear granulator at an impeller speed of 500 rpm and a chopper speed of 1800 rpm for 0.5 minute, then adding USP water (40 wt.% ; about 1.6 kg) to the granulator and granulating at 250 rpm for 5 minutes at a spray rate of 320 g/minute. The granulated material was then dried in a GPG-3 fluid bed granulator at an inlet air temperature of 80°C for 20-30 minutes, wherein the air flow rate was initially 200 cubic feet/minute (=5.66 m³/minute) and was gradually reduced during the drying period to a final flow rate of 100 cubic feet/minute (=1.42 m³/minute), to afford a dried granulate with an LOD of about 1 wt.% The dried granulate was then milled and screened using a Quadro 197 Comil with a square bar operated at 2000 rpm fitted with a grated screen having a 1.27 mm opening (i.e., No. 50 screen) to provide the granules which were blended with the microcrystalline cellulose and the extragranular portion of croscarmellose sodium in a 8-quart V-shell blender at an rotation speed of 25 rpm for 5 minutes. Magnesium stearate (pre-screened using a No. 40 mesh size screen) was then added to the blender and the mixture was blended for 5 more minutes at an impeller speed of 25 rpm. The lubricated granules were then compressed into 700 mg tablets using a rotary tablet press with plain oval shaped tooling at a compression force necessary to achieve a tablet hardness of about 15 kiloponds (i.e., 147 Newtons) as measured by using a Key model HT-300 hardness tester. The core tablets were then coated with Opadry II in a Vector film coater (3.75 L pan) to afford film-coated tablets with approximately a 3% weight gain with respect to the core tablet.

EXAMPLE 2

Preparation of Compressed Tablets Containing Raltegravir Potassium and Intragranular and Extragranular Croscarmellose Na (Tablet Ex2)

Ingredient	Amount per Tablet	Amt per batch
	(mg)	(wt. percent)
Raltegravir K salt ¹ , IG	434.4	70.03
(on free phenol basis)	(400)	(64.5)
croscarmellose sodium, IG	43.4	7
HPMC 2910 (6 cp), IG	29.0	4.67
microcrystalline cellulose & dibasic Ca phosphate, EG (AVICEL DG)	48.4	7.8
croscarmellose sodium, EG	55.8	9.0
magnesium stearate, EG	9.3	1.5
Total	620.3	100

1. Form 1 crystalline monopotassium salt of raltegravir; conversion factor = 1.086.

Preparation. Compressed tablets containing 400 mg of raltegravir (= 64.5% drug loading) and having the ingredients shown in the above table were prepared in accordance with the procedure described in Example 1. These tablets contained the same ingredients as the tablets prepared in Example 1, except that AVICEL DG (7.8 wt.%) replaced AVICEL PH-102 (17.1 wt.%) as the extragranular filler.

Disintegration. The disintegration times of the Ex1 and Ex2 tablets were obtained in accordance with USP Method <701> using a Vankel VK100 disintegration system (Varian, Inc.), wherein a single tablet was placed in the basket and the basket immersed in a 0.01 N aqueous HCl (deionized water) at 37°C. The time to disappearance of the tablet subsequent to immersion is the disintegration time. The disintegration times (average of two runs for each type of tablet) of the Ex1 and Ex2 tablets were about the same; i.e., about 10 minutes for the Ex1 tablet and about 9 minutes for the Ex2 tablets.

EXAMPLE 3

Pharmacokinetic Study of Raltegravir Co-Administered with Atazanavir in Healthy Human Males and Females

An open-label, 5-period, randomized, crossover study investigating the pharmacokinetics of single oral doses of formulations containing the potassium salt of raltegravir and atazanavir sulfate was conducted in healthy human males and females, with dosing

conducted following a light meal. In the first two of the five periods, each subject received in succession a single dose of:

- (A) A raltegravir 400 mg tablet prepared substantially in the manner described in Reference Example 1 (i.e., Isentress®), co-administered with Reyataz® (300 mg), and
- (B) A raltegravir 400 mg tablet prepared substantially in the manner described in Example 1 (i.e., "Tablet Ex1"), coadministered with Reyataz® (300 mg).

Blood samples were taken predose and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, and 48 hours postdose. There was at least a 5-day washout period between each of the doses in treatment arms A, B, C, D, and E starting from the dose administration of the previous period. The safety of the subjects was monitored prior and subsequent to each dosing by clinical evaluation of adverse experiences and by inspection of other safety parameters including blood and urine laboratory safety tests, vital signs, physical examinations, and electrocardiograms.

Sample preparation and analysis: For raltegravir assay, the plasma samples were extracted using 96-well liquid-liquid extraction. Plasma extracts were injected onto an Ace C18 (50 x 3.0 mm, 3 µm, titanium rits) HPLC column and analyzed under isocratic conditions with a mobile phase consisting of 42.5/57.5 (v/v %) 0.1mM EDTA in 0.1% formic acid / methanol, at a flow rate of 0.5 mL/minute. The sample extracts were ionized using an APCI interface and were monitored by MRM in the positive ionization mode. The dynamic range of the LC/MS/MS assay was 2-1000 ng/mL based on a 200 µL aliquot of human plasma.

PK Calculations: Area under the curve for a plot of plasma concentration v. time to last detectable concentration (AUC_{0-last}), was calculated using a non-compartmental model and the Linear Up / Log Down calculation method in WinNonLin Version v5.0.1. AUC values were extrapolated to infinity according to the following equation: AUC_{0-∞} = AUC_{0-last} + C_{last}/β, where C_{last} is the last detectable concentration and β is the slope of decline of the terminal phase. Observed maximum plasma concentration (C_{max}), time of C_{max} (T_{max}), and plasma concentration at 12 hr post dosing (C_{12hr}) were determined by inspection.

The pharmacokinetic results for raltegravir for doses A and B of the study are as follows:

Treatment Arm	AUC _{0-∞} (µM • hr)	AUC ₀₋₁₂ (µM • hr)	C _{max} (µM)	C ₁₂ (µM)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
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
B. Tablet Ex1 (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

27

1. The pharmacokinetic values are for raltegravir. The values for T_{max} are the median (min-max); the values for $T_{1/2}$ are the harmonic mean $\pm$ pseudo standard deviation (SD); and the values for all of the other parameters are the arithmetic mean $\pm$ SD.
2. The number of subjects n in each treatment protocol was 20.

5 Figure 1 is a chart showing the individual and mean AUC values for the dose A and B treatment arms.

 Compared to the Isentress® tablets (dose A), the Ex1 tablets (dose B) resulted in increased exposure (i.e., higher AUC values) and notably reduced variability in AUC, C_{max} , and C_{12hr} . The higher AUC values indicate a potential advantage for efficacy for the Ex1 tablets,
10 and may allow for similar efficacy at a lower dose of raltegravir in tablets employing the formulation of Example 1. The reduced variability can be an advantage as well, leading to more consistent plasma levels of raltegravir.

 While the foregoing specification teaches the principles of the present invention,
15 with examples provided for the purpose of illustration, the practice of the invention encompasses all of the usual variations, adaptations and/or modifications that come within the scope of the following claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are incorporated by reference herein in their entireties into the disclosure.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compressed tablet for oral administration, which comprises:
- (A) an intragranular component comprising:
- 5 (i) an effective amount of an alkali metal salt of raltegravir,
- (ii) optionally a first superdisintegrant, and
- (iii) a binder; and
- (B) an extragranular component comprising:
- (i) a second superdisintegrant,
- 10 (ii) a filler, and
- (iii) a lubricant;
- with the proviso that the tablet is free of atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. The compressed tablet according to claim 1, wherein:
- (A)(i) the alkali metal salt of raltegravir is employed on a free phenol basis in an amount of at least about 30 wt.%;
- (A)(ii) the first superdisintegrant is employed in an amount in a range of from zero to about 12 wt.%;
- 20 (A)(iii) the binder is employed in an amount in a range of from about 0.5 wt.% to about 7 wt.%;
- (B)(i) the second superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 20 wt.%;
- (B)(ii) the filler is employed in an amount in a range of from about 10 wt.% to about 40 wt.%; and
- 25 (B)(iii) the lubricant is employed in an amount in a range of from about 0.5 wt.% to about 2.5 wt.%;
- wherein the total amount of superdisintegrant is in a range of from about 6 wt.% to about 20 wt.%; and
- 30 wherein the weight percent of each ingredient in the compressed tablet is based on the total weight of the compressed tablet.
3. A compressed tablet for oral administration according to claim 1, wherein the first superdisintegrant is present in intragranular component A.
- 35 4. The compressed tablet according to claim 3, wherein:
- (A)(i) the alkali metal salt of raltegravir is employed on a free phenol basis in an amount of at least about 30 wt.%;

28

(A)(ii) the first superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 12 wt.%;

(A)(iii) the binder is employed in an amount in a range of from about 0.5 wt.% to about 7 wt.%;

5 (B)(i) the second superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 15 wt.%;

(B)(ii) the filler is employed in an amount in a range of from about 10 wt.% to about 40 wt.%; and

(B)(iii) the lubricant is employed in an amount in a range of from about 0.5 wt.%
10 to about 2.5 wt.%;

wherein the total amount of superdisintegrant is in a range of from about 6 wt.% to about 20 wt.%; and

wherein the weight percent of each ingredient in the compressed tablet is based on the total weight of the compressed tablet.

15

5. The compressed tablet according to any one of claims 1 to 4, wherein:

(A)(ii) the first superdisintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, crospovidone, and combinations thereof;

(A)(iii) the binder has a viscosity in a range of from about 2 to about 100
20 centipoise (cp) at 20°C and is selected from the group consisting of HPMC, HPC, PVP and combinations thereof;

(B)(i) the second superdisintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, crospovidone and combinations thereof;

(B)(ii) the filler is selected from the group consisting of microcrystalline
25 cellulose, mannitol, lactose, Ca phosphate, and combinations thereof; and

(B)(iii) the lubricant is selected from the group consisting of Mg stearate, stearic acid, sodium stearyl fumarate, and combinations thereof.

6. The compressed tablet according to claim 5, wherein:

30 (A)(i) the alkali metal salt of raltegravir is a sodium or potassium salt employed in an amount in a range of from about 50 wt.% to about 65 wt.% on a free phenol basis;

(A)(ii) the first superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 5 wt.% to about 10 wt.%;

(A)(iii) the binder is employed in an amount in a range of from about 2 wt.% to
35 about 6 wt.%;

(B)(i) the second superdisintegrant is employed in an amount in a range of from about 6 wt.% to about 12 wt.%;

(B)(ii) the filler is employed in an amount in a range of from about 6 wt.% to about 25 wt.%; and

(B)(iii) the lubricant is employed in an amount in a range of from about 1 wt.% to about 2.5 wt.%;

5 wherein the total amount of superdisintegrant is in a range of from about 10 wt.% to about 18 wt.%.

7. The compressed tablet according to claim 6, wherein:

(A)(ii) the first superdisintegrant is intragranular croscarmellose Na;

10 (A)(iii) the binder is HPMC;

(B)(i) the second superdisintegrant is extragranular croscarmellose Na;

(B)(ii) the filler is microcrystalline cellulose or a combination of microcrystalline cellulose and dibasic Ca phosphate; and

(B)(iii) the lubricant is Mg stearate.

15

8. The compressed tablet according to claim 7, wherein:

(A)(i) the sodium or potassium salt of raltegravir is employed in an amount in a range of from about 55 wt.% to about 60 wt.% on a free phenol basis;

20 (A)(ii) the intragranular croscarmellose Na is employed in an amount in a range of from about 5 wt.% to about 7 wt.%;

(A)(iii) the HPMC is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 5 wt.%;

(B)(i) the extragranular croscarmellose Na is employed in an amount in a range of from about 8 wt.% to about 10 wt.%;

25 (B)(ii) the filler is microcrystalline cellulose employed in an amount in a range of from about 16 wt.% to about 18 wt.%; and

(B)(iii) the magnesium stearate is employed in an amount in a range of from about 1 wt.% to about 2 wt.%;

30 wherein the total amount of croscarmellose sodium is in a range of from about 13 wt.% to about 17 wt.%.

9. The compressed tablet according to claim 7, wherein:

(A)(i) the sodium or potassium salt of raltegravir is employed in an amount in a range of from about 55 wt.% to about 65 wt.% on a free phenol basis;

35 (A)(ii) the intragranular croscarmellose Na is employed in an amount in a range of from about 5 wt.% to about 8 wt.%;

(A)(iii) the HPMC is employed in an amount in a range of from about 3 wt.% to about 5 wt.%;

20

(B)(i) the extragranular croscarmellose Na is employed in an amount in a range of from about 8 wt.% to about 10 wt.%;

(B)(ii) the filler is a combination of microcrystalline cellulose and dibasic Ca phosphate is employed in an amount in a range of from about 7 wt.% to about 10 wt.%; and

5 (B)(iii) the magnesium stearate is employed in an amount in a range of from about 1 wt.% to about 2 wt.%;

wherein the total amount of croscarmellose sodium is in a range of from about 13 wt.% to about 17 wt.%.

10 10. The compressed tablet according to any one of claims 1 to 9, wherein the tablet is free of poloxamer or reducing sugar.

11. The compressed tablet according to any one of claims 1 to 9, wherein the tablet is free of poloxamer and reducing sugar.

15 12. The compressed tablet according to any one of claims 1 to 11, wherein the alkali metal salt of raltegravir is employed on a free phenol basis in an amount in a range of from about 200 mg to about 600 mg per unit dose.

20 13. The compressed tablet according to any one of claims 1 to 12, wherein the alkali metal salt of raltegravir is a potassium salt of raltegravir.

14. The compressed tablet according to claim 7, which has the following composition:

Ingredient	Relative Amount (wt.%)
raltegravir K salt	62.1 (57.1 on free phenol basis)
croscarmellose Na (intragranular)	6.2
HPMC2910 (6 cp)	4.1
microcrystalline cellulose, having a nominal particle size of about 100 μm , a moisture content of about 3% to about 5%, and a loose bulk density of from about 0.26 to about 0.31 g/cc	17.1
croscarmellose Na (extragranular)	9.0
Mg stearate	1.5
Total	100

30

15. The compressed tablet according to claim 14, which has the following composition:

Ingredient	Relative Amount (wt.%)	Unit Dosage Amount (mg)
raltegravir K salt	62.1 (57.1 on free phenol basis)	434.4 (= 400 mg free phenol)
croscarmellose Na (intragranular)	6.2	43.4
HPMC2910 (6 cp)	4.1	29.0
microcrystalline cellulose, having a nominal particle size of about 100 μm , a moisture content of about 3% to about 5%, and a loose bulk density of from about 0.26 to about 0.31 g/cc	17.1	119.7
croscarmellose Na (extragranular)	9.0	63.0
Mg stearate	1.5	10.5
Total	100	700

16. The compressed tablet according to claim 7, which has the following composition:

Ingredient	Relative Amount (wt.%)
raltegravir K salt	70.0 (64.5 on free phenol basis)
croscarmellose Na (intragranular)	7.0
HPMC2910 (6 cp)	4.7
combination of microcrystalline cellulose & dibasic Ca phosphate which is about 75% microcrystalline cellulose and about 25% anhydrous dibasic Ca phosphate in the form of a powder prepared by the wet dispersion and spray drying of the cellulose and the phosphate	7.8
croscarmellose Na (extragranular)	9.0
Mg stearate	1.5
Total	100

31

17. The compressed tablet according to claim 16, which has the following composition:

Ingredient	Relative Amount (wt.%)	Unit Dosage Amount (mg)
raltegravir K salt	70.0 (64.5 on free phenol basis)	434.4 (400 mg free phenol)
croscarmellose Na (intragranular)	7.0	43.4
HPMC2910 (6 cp)	4.7	29.0
combination of microcrystalline cellulose & dibasic Ca phosphate which is about 75% microcrystalline cellulose and about 25% anhydrous dibasic Ca phosphate in the form of a powder prepared by the wet dispersion and spray drying of the cellulose and the phosphate	7.8	48.4
croscarmellose Na (extragranular)	9.0	55.8
Mg stearate	1.5	9.3
Total	100	620.3

5 18. The compressed tablet according to any one of claims 14 to 17, wherein the potassium salt of raltegravir is Form 1 crystalline potassium salt of raltegravir.

19. The compressed tablet according to any one of claims 1 to 18, wherein the disintegration time of the compressed tablet is less than about 15 minutes.

10 20. A solid fixed-dose combination for oral administration which comprises a first part containing an effective amount of an alkali metal salt of raltegravir, wherein the first part comprises the intragranular component and extragranular component employed in the compressed tablet set forth in any one of claims 1 to 19; and a second part which comprises a

formulation comprising an effective amount of another anti-HIV agent, provided that the fixed-dose combination is free of atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. The fixed-dose combination according to claim 20, wherein the anti-HIV agent in the second part is an HIV attachment inhibitor, a CCR5 inhibitor, a CXCR4 inhibitor, an HIV cell fusion inhibitor, HIV integrase inhibitor, a HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitor, an HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, or an HIV protease inhibitor.

22. The fixed-dose combination according to claim 20 or claim 21, wherein the combination is a bilayer compressed tablet, in which the first part is in one layer and the second part is in a second layer.

23. The fixed-dose combination according to claim 20 or claim 21, wherein the combination is a monolithic compressed tablet, wherein the first part and the second part are in the same layer.

24. A method for inhibiting HIV integrase in a subject in need of such inhibition which comprises administering to the subject the compressed tablet according to any one of claims 1 to 19 or the fixed-dose combination according to any one of claims 20 to 23.

25. A method for the treatment or prophylaxis of HIV infection or the treatment, prophylaxis or delay in the onset of AIDS in a subject in need thereof which comprises administering to the subject the compressed tablet according to any one of claims 1 to 19 or the fixed-dose combination according to any one of claims 20 to 23.

26. The compressed tablet according to any one of claims 1 to 19 or the fixed-dose combination according to any one of claims 20 to 23, for use in the inhibition of HIV integrase, the treatment or prophylaxis of HIV infection, or the treatment, prophylaxis or delay in the onset of AIDS.

27. The compressed tablet according to any one of claims 1 to 19 or the fixed-dose combination according to any one of claims 20 to 23, for use in the preparation of a medicament for the inhibition of HIV integrase, the treatment or prophylaxis of HIV infection, or the treatment, prophylaxis or delay in the onset of AIDS.

32

1/1

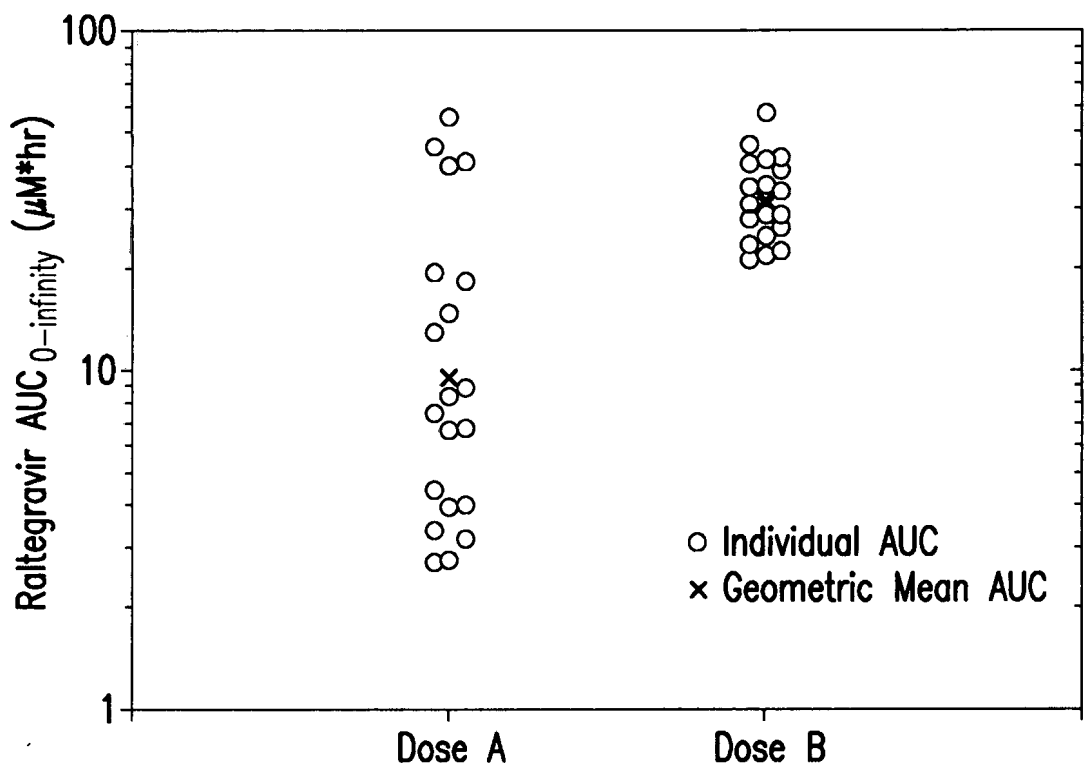


FIG. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/53507

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/78; A61K 31/425 (2010.01) USPC - 514/369 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 514/369 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/49, 256, 269; 424/464, 474 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB, USPT, EPAB, JPAB); Google Patents; Google Search terms used: raltegravir, potassium salt, compressed tablet, intragranular, extragranular, disintegrant, croscarmellose sodium, filler, microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate, lubricant, magnesium stearate, binder, hydroxypropyl methylcellulose												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
Y	US 2008/0118559 A1 (CRUANES et al.) 22 May 2008 (22.05.2008), para [0020], [0028], [0054]-[0055], [0066], [0068], [0070], [0076]-[0077], [0079]-[0081], [0083]-[0084], [0091]-[0095], [0119]-[0124]	1-9, 14-17										
Y	WO 2008/043167 A1 (AURORA et al.) 17 April 2008 (17.04.2008), abstract; pg 3, ln 33 to pg 4, ln 16; pg 6, ln 6-8; pg 7, ln 5-22; pg 8, ln 3-7; pg 11, ln 4-14; pg 12, ln 18-33	1-9, 14-17										
Y,P	FMC BioPolymer. Avicel DG binder: A superior excipient for roller compaction and dry granulation, 29 October 2009, pg 2, para 3-4; pg 5, para 1	16-17										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐												
* Special categories of cited documents: <table><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td>"&" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 10 December 2010 (10.12.2010)	Date of mailing of the international search report 22 DEC 2010											
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774											

33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/53507

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 10-13 and 18-27
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

US 2006/0122205 A1 describe sales cristalinas de potasio de raltegravir.

US 2007/0292504 A1 describe formulaciones farmacéuticas para administración oral en formas de dosificación sólidas que contienen una sal alcalina de raltegravir y una composición que controla la tasa de liberación. El ejemplo 3 describe la preparación a través de un proceso de granulación en seco de comprimidos que contienen sal de raltegravir potásico (400 mg libres de fenol), celulosa microcristalina, lactosa hidratada seca por aspersión, fosfato cálcico dibásico anhidro, HPMC K4M, poloxámero 407, estearil fumarato de sodio y estearato de magnesio .

US 2008/0118559 A1 describe formulaciones farmacéuticas para administración oral en formas de dosificación sólidas que contienen una sal de metal alcalino de raltegravir y un agente anti- nucleante. El ejemplo 3 describe la preparación a través de un proceso de granulación en seco de comprimidos que contienen sal de raltegravir potásico (100 mg, y 25% en peso en base libre de fenol), celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, HPMC 2910 (6 cp), y estearato de magnesio. El ejemplo 6 describe la preparación a través de la granulación en seco de comprimidos recubiertos con película con Opadry White y que contienen sal de raltegravir potásico(400 mg, y 50% en peso en base libre de fenol), celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, HPMC 2910 (6 cp), y estearato de magnesio.

WO 2009/002823 A2 describe comprimidos que comprenden raltegravir y gránulos que contienen sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular, en donde los gránulos tienen una sección interior y una superficie exterior y al menos una porción del lubricante intragranular está en la sección interior de los gránulos. Las tabletas comprimidas son útiles para tratar la infección por VIH.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a comprimidos para administración oral que contienen raltegravir como un ingrediente activo farmacéutico en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Más particularmente, la presente invención incluye una tableta comprimida 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:

23

(i) un segundo superdesintegrante,

(ii) un relleno, y

(iii) un lubricante;

con la condición de que la tableta esté libre de atazanavir o una sal

5 farmacéuticamente aceptable del mismo.

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. Tal

10 como se usa en la presente, el término "libre de una cierta sustancia (por ejemplo, atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) significa que la tableta comprimida de la invención no contiene la sustancia. La tableta comprimida puede incluir uno o más ingredientes adicionales en el Componente A o en el componente B o en cada uno de los componentes A y B. La tableta comprimida puede incluir uno o más ingredientes adicionales en uno o más componentes adicionales. Los ingredientes adicionales pueden ser

15 seleccionados a partir de APIs (ingredientes farmacéuticos activos) (diferentes de atazanavir y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), excipientes, vehículos, y similares.

Una realización de la presente invención (alternativamente conocida en la presente como Realización E1) es una tableta comprimida como se ha definido anteriormente, en donde el primer superdesintegrante está presente en el componente intragranular A; es decir, la presencia del primer superdesintegrante no es opcional. En consecuencia, la Realización E1 es una tableta comprimida que comprende:

(A) un componente intragranular que comprende (i) una cantidad efectiva de una sal de metal alcalino de raltegravir, (ii) un primer superdesintegrante, y (iii) un aglutinante, y
(B) un componente extragranular que comprende (i) un segundo
25 superdesintegrante, (ii) un agente de relleno, y (iii) un lubricante;

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

Las tabletas comprimidas de la presente invención pueden proporcionar un perfil farmacocinético mejorado en comparación con los comprimidos de raltegravir que contienen poloxámero tales como los descritos en US 2007/0292504, que cubre comprimidos Isentress®. Más particularmente, se ha encontrado que los comprimidos que contienen raltegravir de la presente invención proporcionan una absorción del fármaco significativamente mayor (es decir, un AUC significativamente mayor) con una variabilidad de absorción significativamente reducida con respecto a los comprimidos Isentress® (véase el Ejemplo 3 a

continuación). 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.

La presente invención también incluye métodos para la preparación de los comprimidos. La presente invención además incluye el uso de las tabletas comprimidas para la inhibición de la integrasa del VIH, para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, o para el tratamiento, el retraso en su aparición, o la profilaxis del SIDA.

Varias realizaciones, aspectos y características de la presente invención se describen además o serán evidentes a partir de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un gráfico que muestra los valores individuales y promedios de AUC de raltegravir para las ramas de tratamiento de dosis A y dosis B del estudio farmacocinético descrito en el Ejemplo 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las tabletas comprimidas de la presente invención comprenden un componente intragranular y un componente extragranular en donde el componente intragranular contiene una cantidad efectiva de raltegravir en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Como se describe más adelante, los comprimidos se preparan utilizando un método que implica granulación tal que algunos de los ingredientes se combinen antes de la formación de gránulos y otros ingredientes se añaden después de la granulación. El término "componente intragranular" se refiere a los ingredientes de la tableta comprimida que se incorporan antes de la etapa de granulación, y "componente extragranular" se refiere a los ingredientes que se incorporan después de la granulación.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia del compuesto precursor y que no es biológicamente o de otro modo no deseable (por ejemplo, no es tóxico ni de otro modo perjudicial para el receptor del mismo). Sales adecuadas de raltegravir incluyen sales de bases, es decir, sales formadas por reacción del compuesto fármaco con una base. La sal de raltegravir es una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio o potasio, y es más típicamente una sal de potasio. Sales de metales alcalinos

de los compuestos se pueden formar por tratamiento del compuesto disuelto en un disolvente adecuado con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, NaOH o KOH).

El término "cantidad efectiva", como se usa en la presente, significa la cantidad de un API (por ejemplo, raltegravir) que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico o de otro tipo clínico. La cantidad efectiva puede ser una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o condición a ser tratada. La cantidad efectiva puede ser también una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o condición que se está previniendo. Cuando el fármaco inhibe la acción de una enzima (por ejemplo, integrasa del VIH), el término también se refiere a la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la enzima y de este modo producir la respuesta que se busca (es decir, una "cantidad efectiva de inhibición").

El componente intragranular incluye, además de la sal de raltegravir, un aglutinante, y opcionalmente un superdesintegrante. El término "superdesintegrante" se refiere a una sustancia, o una mezcla de sustancias, empleadas en la tableta para facilitar su disolución o desintegración después de la administración. El superdesintegrante intragranular es croscarmelosa sódica adecuadamente, crospovidona, o glicolato sódico de almidón, y es típicamente croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón, y es más típicamente croscarmelosa sódica. El superdesintegrante empleado en el componente intragranular de la tableta comprimida opcionalmente puede ser una combinación de dos o más superdesintegrantes, tal como una combinación de croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón. Los superdesintegrantes en la combinación se pueden añadir por separado o como una mezcla para mezclar con los otros ingredientes del componente intragranular.

El término "aglutinante" se refiere a una sustancia o mezcla de sustancias que proporciona o mejora la cohesión de los gránulos y también puede contribuir a la cohesión de las tabletas comprimidas. Un aglutinante, por ejemplo, asegura que la tableta permanezca intacta después de la compresión. Aglutinantes adecuados incluyen sustancias tales como gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, y diversas celulosas. En un aspecto de la invención, los aglutinantes son de baja viscosidad. El término "baja viscosidad" se refiere a un aglutinante que produce una solución acuosa al 2% en peso (es decir, peso del polímero/peso de agua) que tiene una viscosidad en un rango entre 2 y 100 centipoises aproximadamente (cps) a 20 ° C (1 cps = 1 mPa s). Los aglutinantes de baja viscosidad adecuados para utilizar en los comprimidos de la invención producen típicamente una

solución al 2% en peso con una viscosidad en un rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 cps (por ejemplo, desde aproximadamente 3 a aproximadamente 20 cps) a 20 ° C. Aglutinantes adecuados incluyen polímeros solubles en agua de baja viscosidad tales como hidroxialquilcelulosas, alquilcelulosas, y polivinilpirrolidonas. El aglutinante de baja viscosidad es típicamente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), o metilcelulosa. El aglutinante de baja viscosidad, es más típicamente HPMC, HPC, o PVP. En un aspecto de la invención, el aglutinante de baja viscosidad es una HPMC que tiene un contenido de hidroxipropilo de aproximadamente 7 a aproximadamente 12% en peso. Un contenido de metoxilo entre 28 y 30% en peso, y una viscosidad para soluciones acuosas al 2% peso/peso desde aproximadamente 3 a aproximadamente 20 cps. En otro aspecto, el aglutinante es una HPMC que es tipo Farmacopea de sustitución estándar EE.UU. 2208,2906 o 2910, tal como HPMC 2910 (6 cps) que está disponible como Pharmacoat de Shin- Etsu Chemical Co.

El aglutinante puede ser una combinación de dos o más aglutinantes. Por ejemplo, el aglutinante puede ser una combinación de polímeros solubles en agua de baja viscosidad (por ejemplo, dos o más polímeros HPMC), en donde la mezcla polimérica produce una solución al 2% en peso con una viscosidad media en el intervalo de baja viscosidad. La viscosidad media de la mezcla de polímeros normalmente difiere de la viscosidad de cada polímero componente. Los aglutinantes en la combinación se pueden añadir por separado o como una mezcla para mezclar con los otros ingredientes en el componente intragranular.

El componente extragranular incluye un superdesintegrante, un agente de relleno y un lubricante. El superdesintegrante extragranular (alternativamente conocido en la presente como el "segundo superdesintegrante") puede ser igual o diferente que el superdesintegrante intragranular (alternativamente conocido en la presente como "primer superdesintegrante").

El superdesintegrante extragranular es croscarmelosa sódica adecuadamente, crospovidona, o glicolato sódico de almidón, y es típicamente croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón, y es más típicamente croscarmelosa sódica. En un aspecto de la invención, el componente intragranular de la tableta comprimida no contiene un superdesintegrante y el componente extragranular incluye un superdesintegrante tal como croscarmelosa sódica. La tableta comprimida contiene preferiblemente un superdesintegrante intragranular y uno extragranular. Las tabletas comprimidas que contienen ambos superdesintegrantes se consideran más robustas, es decir, los comprimidos tienen una mejor reproducibilidad en términos de sus características de compactación y disolución en comparación con tabletas análogas que contienen sólo el superdesintegrante extragranular. Así, en un aspecto de la

37

invención, la tableta contiene tanto un superdesintegrante intragranular como un superdesintegrante extragranular y ambos superdesintegrantes son croscarmelosa sódica o ambos son una combinación de croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón. En otro aspecto, la tableta contiene un superdesintegrante intragranular y un superdesintegrante extragranular y ambos son croscarmelosa sódica.

Un agente de relleno (también conocido en la técnica como un "diluyente") es una sustancia utilizada para impartir volumen a la tableta. Agentes de relleno adecuados incluyen fosfato de calcio dibásico anhidro, dihidrato de fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, sulfato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina , celulosa en polvo, glucosa, fructosa, lactosa, manitol, dextrina, dextrosa, dextratos, caolín, lactitol, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, almidón, sacarosa, trehalosa, talco y combinaciones de los mismos. En un aspecto de la invención, el relleno es lactosa, celulosa microcristalina, manitol, fosfato cálcico dibásico anhidro o dihidrato de fosfato cálcico dibásico. En otro aspecto de la invención, el relleno no es un azúcar reductor, es decir, en este aspecto el aglutinante no es la glucosa, fructosa, lactosa, maltosa, dextrosa, o similares. En una característica de este aspecto, el relleno es celulosa microcristalina, manitol, fosfato cálcico dibásico anhidro, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, o una combinación de los mismos. En otra característica de este aspecto, el relleno es la celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, o una combinación de los mismos.

En otro aspecto de la invención, el relleno es celulosa microcristalina. Un ejemplo de una celulosa microcristalina adecuada es una que se puede caracterizar por tener un tamaño de partícula nominal de aproximadamente 100 µm, un contenido de humedad de aproximadamente 3% a aproximadamente 5%, y una densidad aparente suelta de aproximadamente 0.28 a aproximadamente 0.33 g /cc. Una celulosa microcristalina que tiene las características anteriores es, por ejemplo, Avicel PH- 102. Otras celulosas microcristalinas adecuadas son aquellas con las siguientes características:

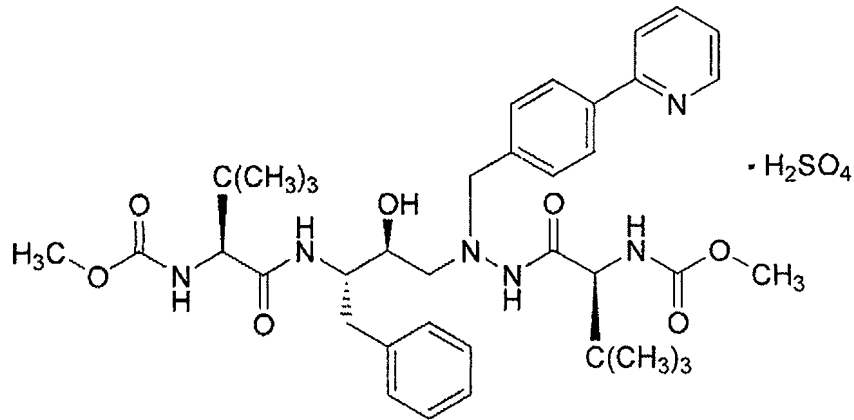
Tamaño de partícula nominal	Contenido de humedad (%)	Densidad aparente suelta (g/cc)	Ejemplo
50	3.0 a 5.0	0.26- 0.31	AVICEL PH- 101
50	< 3	0.26- 0.31	AVICEL PH- 103
20	<5.0	0.20 a 0,30	AVICEL PH- 105

Por consiguiente, las formas adecuadas de celulosa microcristalina para uso en las tabletas comprimidas de la invención incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como Avicel PH- 101, Avicel PH- 102, AVICEL PH- 103, y Avicel PH- 105 (todos están disponibles en FMC Corporation), y combinaciones de los mismos. Así, por ejemplo, la
5 celulosa microcristalina empleada en la tableta puede ser AVICEL PH- 102 o AVICEL PH 105- o una combinación de los mismos.

En aún otro aspecto de la invención, el relleno es una combinación de celulosa microcristalina y fosfato cálcico dibásico anhidro. Un ejemplo de una combinación adecuada es un polvo que contiene aproximadamente 75% de celulosa microcristalina y 25% de fosfato
10 de calcio dibásico anhidro, en donde el polvo se prepara la dispersión en húmedo y secado por aspersión de la celulosa y el fosfato. Tal producto está disponible comercialmente como AVICEL DG de FMC Corporation.

La función del lubricante es mejorar el flujo de gránulos resultantes de la etapa de granulación antes de su compresión y/o evitar la adhesión de la tableta comprimida al equipo
15 de compresión. Lubricantes adecuados incluyen estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, ácido esteárico, talco, estearato de zinc, y estearil fumarato de sodio. En un aspecto de la invención, el lubricante es estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio,
20 o una combinación de dos o más de los mismos. En otro aspecto, el lubricante es estearato de magnesio. Cuando una combinación de lubricantes se emplea, los lubricantes se pueden añadir por separado o como una mezcla de los gránulos.

La tableta comprimida de la invención no contiene atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tales como sulfato de atazanavir. El sulfato de
25 atazanavir tiene la estructura:



Descripción adicional de atazanavir, sulfato de atazanavir, y métodos para la preparación y uso se pueden encontrar, por ejemplo, en 6087383 EE.UU., 2005/0256202 Al EE.UU. y WO 2009/002823 A2. Atazanavir está disponible comercialmente como un medicamento de prescripción de Bristol- Myers Squibb Company bajo el nombre comercial Reyataz® (sulfato de atazanavir) en forma de cápsulas de 100,150, 200 y 300 mg.

A menos que lo aclare el contexto o que expresamente se afirme lo contrario en este documento, el porcentaje en peso de raltegravir en la tableta comprimida se expresa en términos del fenol libre a pesar de que éste se emplea en forma de una sal. Los porcentajes en peso de los ingredientes de los comprimidos (por ejemplo, el primero y segundo superdesintegrantes, el aglutinante, el relleno, el lubricante, etc.) se basan en el peso total del comprimido.

Una segunda realización de la presente invención (Realización E2) es una tableta comprimida como originalmente se ha definido anteriormente (es decir, como se define en el Resumen de la invención) en donde:

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

(A) (ii) el primer superdesintegrante se emplea en una cantidad en un rango de cero a aproximadamente 12% en peso;

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

(B) (i) el segundo superdesintegrante se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 20% en peso;

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

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

en donde la cantidad total de superdesintegrante está en un rango de aproximadamente 6% en peso a aproximadamente 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.

Una tercera realización de la presente invención (Realización E3) es una tableta comprimida como se define en la Realización E1, en donde:

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

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

(A) (iii) el aglutinante (por ejemplo, un aglutinante de baja viscosidad) se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 7% en peso;

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

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

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

en donde la cantidad total de superdesintegrante está en un rango de aproximadamente 6% en peso a aproximadamente 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.

Una cuarta realización de la presente invención (Realización E4) es una tableta comprimida como originalmente se ha definido anteriormente o como se define en cualquiera de las realizaciones E1 a E3, en donde:

(A) (ii) el primer superdesintegrante se selecciona del grupo que consta de croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, crospovidona, y combinaciones de los mismos;

(A) (iii) el aglutinante tiene una viscosidad en un rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 centipoises (cp) a 20 ° C y se selecciona del grupo que consiste de HPMC, HPC, PVP y combinaciones de los mismos;

(B) (i) el segundo superdesintegrante se selecciona del grupo que consta de croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona, y combinaciones de los mismos;

(B) (ii) el material de relleno se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, manitol, lactosa, fosfato de Ca, y combinaciones de los mismos, y

(B) (iii) el lubricante se selecciona del grupo que consta de estearato de Mg, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, y combinaciones de los mismos.

En un primer aspecto de la realización E4;

(A) (ii) el primer superdesintegrante se selecciona del grupo que consta de croscarmelosa sódica, almidón glicolato de sodio, y crospovidona;

(A) (iii) el aglutinante tiene una viscosidad en un rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 centipoises (cp) a 20 ° C y se selecciona del grupo que consiste de HPMC, HPC, y PVP;

5 (B) (i) el segundo superdesintegrante se selecciona del grupo que consta de croscarmelosa sódica, almidón glicolato de sodio, y crospovidona;

(B) (ii) el material de relleno se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, manitol, lactosa, fosfato de Ca, y combinaciones de los mismos, y

10 (B) (iii) el lubricante se selecciona del grupo que consta de estearato de Mg, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, y combinaciones de los mismos. En una característica del primer aspecto, el relleno se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, fosfato de calcio, y combinaciones de los mismos. En otra característica del primer aspecto de la realización E4, el relleno es celulosa microcristalina. En todavía otra característica del primer aspecto de la realización E4, el relleno es una combinación de celulosa microcristalina y fosfato dibásico de Ca (por ejemplo, fosfato de calcio dibásico anhidro).

15 En un segundo aspecto de la realización E4, el relleno se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, fosfato de calcio, y combinaciones de los mismos. En un tercer aspecto de la realización E4, el relleno es celulosa microcristalina. En un cuarto aspecto de la realización E4, el relleno es una combinación de celulosa microcristalina y fosfato dibásico de Ca (por ejemplo, fosfato de calcio dibásico anhidro).

20 Otra realización de la presente invención (Realización E5) es una tableta comprimida como originalmente se ha definido anteriormente o como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde:

(A) (i) la sal de metal alcalino de raltegravir es una sal de Na o K empleada en una cantidad que oscila desde aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 65% en peso;

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

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

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

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

(B) (iii) el lubricante se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 2,5% en peso;

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

Otra realización de la presente invención (Realización E6) es idéntica a la realización E5, excepto que el relleno - (B) (ii)- - se emplea en una cantidad que oscila desde
5 aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 25% en peso.

En un aspecto de la realización E5 y realización E6, el primer superdesintegrante y el segundo superdesintegrante son la misma sustancia o la misma combinación de sustancias.

Otra realización de la presente invención (Realización E7) es una tableta comprimida como originalmente se ha definido anteriormente o como se define en cualquiera de las
10 realizaciones E1 a E6, 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

15 microcristalina y fosfato de calcio dibásico (por ejemplo, fosfato de calcio dibásico anhidro)
y

(B) (iii) el lubricante es estearato de Mg.

Otra realización de la presente invención (Realización E8) es idéntica a la realización E7, excepto que el relleno es celulosa microcristalina (es decir, el relleno no es una
20 combinación de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico).

Otra realización de la presente invención (realización E9) es una tableta comprimida como se define en la Realización E8, en donde:

(A) (i) la sal de metal alcalino de raltegravir es una sal de Na o K empleada en una cantidad que oscila desde aproximadamente 55% en peso a aproximadamente 60% en peso;

25 (A) (ii) la croscarmelosa sódica intragranular se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 7% en peso;

(A) (iii) la HPMC se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5% en peso;

(B) (i) la croscarmelosa sódica extragranular se emplea en una cantidad que oscila
30 desde aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 10% en peso;

(B) (ii) la celulosa microcristalina se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 16% en peso a aproximadamente 18% en peso; y

(B) (iii) el estearato de magnesio se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 2% en peso;

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

Otra realización de la presente invención (Realización E10) es una tableta comprimida como se define en la Realización E7, en donde:

5 (A) (i) la sal sódica o potásica de raltegravir se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 55% en peso a aproximadamente 65% en peso en base libre de fenol;

(A) (ii) la croscarmelosa sódica intragranular se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 8% en peso;

10 (A) (iii) la HPMC se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5% en peso;

(B) (i) la croscarmelosa sódica extragranular se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 10% en peso;

15 (B) (ii) el relleno es una combinación de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 7% en peso a aproximadamente 10% en peso; y

(B) (iii) el estearato de magnesio se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 2% en peso;

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

20 Otra realización de la presente invención (Realización E11) es una tableta comprimida como originalmente se ha definido anteriormente o como se define en cualquiera de las realizaciones E1 a E10, en donde la sal de metal alcalino de raltegravir se emplea en una base de fenol libre en una cantidad que oscila desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg por dosis unitaria.

25 Otra realización de la presente invención (Realización E12) es una tableta comprimida como se definió originalmente o como se define en cualquiera de las realizaciones E1 a E11, en donde la sal de metal alcalino de raltegravir es una sal de raltegravir potásico.

30 Otra realización de la presente invención (Realización E13) es una tableta comprimida como se define en la Realización E7, en donde la tableta tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad relativa (% en peso)
Sal K 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 1	17,1
Croscarmelosa sódica (extragranular)	9.0
Estearato de magnesio	1.5
Total	100

1. Una celulosa microcristalina apropiada es AVICEL PH- 102.

En un aspecto de esta realización, la cantidad de dosificación unitaria de potasio de raltegravir en la tableta es 434,4 mg (400 mg en términos de fenol libre).

Otra realización de la presente invención (Realización E1 4) es una tableta comprimida tal como se define en la Realización E7, en donde la tableta tiene la siguiente composición:

41

Ingrediente	Cantidad relativa (% en peso)
Sal K de raltegravir	70,0 (64.5 en base libre de fenol)
croscarmelosa Sódica (intragranular)	7.0
HPMC2910 (6 cp)	4.7
combinación de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico la cual se compone de celulosa microcristalina 75% y aproximadamente 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 ¹	7.8
Croscarmelosa sódica (extragranular)	9.0
Estearato de Mg	1.5
Total	100

1. Un relleno adecuado es AVICEL DG.

En un aspecto de esta realización, la cantidad de dosificación unitaria de potasio de raltegravir en la tableta es 434.4 mg (400 mg en términos del fenol libre).

Otra realización de la presente invención (Realización El 5) es una tableta comprimida como se definió originalmente antes o como se define en cualquiera de las realizaciones E1 a E14, en donde la sal de metal alcalino de raltegravir es una sal de raltegravir potásico, que es la Forma 1 de sal cristalina de potasio de raltegravir. La Forma 1 de sal cristalina es la sal cristalina

descrita y caracterizada en el Ejemplo 2 en 2006/0122205 AI EE.UU. La Forma 1 de sal de raltegravir se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvos obtenido utilizando radiación $K\alpha$ de cobre (es decir, la fuente de radiación es una combinación de radiación de $Cu\ \alpha K$ y $K\alpha_2$) que comprende valores 2θ (es decir, las reflexiones a valores 2θ) en grados de 5.9, 20.0 y 20.6. En un aspecto de esta realización, la Forma 1 de sal cristalina de potasio de raltegravir se caracteriza por un patrón de polvo de difracción de rayos X obtenido utilizando radiación $K\alpha$ de cobre que comprende valores 2θ en grados de 5.9, 12.5, 20.0, 20.6 y 25.6. Un patrón XRPD representativo para la Forma 1 se presenta en la Figura 1 de 2006/0122205 AI EE.UU.

Otra realización de la presente invención (Realización E1 6) es una tableta comprimida como se definió originalmente antes o como se define en cualquiera de las realizaciones E1 a E15, en donde la tableta está libre de azúcares reductores, es decir, un azúcar reductor no está en la tableta. Los azúcares reductores son azúcares que actúan como agentes reductores y fácilmente reducen soluciones alcalinas de sales de cobre. Un azúcar que produce un color rojo ladrillo cuando se ensaya con el reactivo de Benedict o solución de Fehling es un azúcar reductor. El color en la solución de ensayo se debe a la reducción de iones de $Cu(II)$ a óxido de cobre (I) por el azúcar. Los azúcares reductores incluyen glucosa, fructosa, lactosa, maltosa y arabinosa.

Las composiciones que contienen un azúcar reductor y una amina son susceptibles a la reacción de condensación de Maillard lo cual puede conducir a la formación de productos de degradación de color marrón. Las tabletas de la invención que están libres de azúcares reductores por tanto son más compatibles con sustancias que contienen aminas que pueden estar presentes en la tableta. El uso de tabletas libres de azúcares reductores es particularmente atractivo cuando la tableta incluye un segundo ingrediente farmacéutico activo que tiene uno o más grupos amina (por ejemplo, una tableta monolítica que contiene una combinación de dosis fija de raltegravir y un antiviral de VIH que contiene amina).

Otra realización de la presente invención (Realización E1 7) es una tableta comprimida como se describió originalmente o como se define en cualquiera de las realizaciones E1 a E15, en donde la tableta está libre de poloxámero, es decir, no tiene poloxámero en la tableta. Los poloxámeros son copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Típicamente los copolímeros tienen un peso molecular promedio en un intervalo entre 1000 y 20.000 aproximadamente y un contenido en oxietileno entre 40 y 90% en peso. Los poloxámeros pueden utilizarse en formulaciones farmacéuticas como, por ejemplo, agentes solubilizantes,

42

agentes emulsionantes, o agentes humectantes. Poloxámeros representativos incluyen poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338, y poloxámero 407. En ciertas formulaciones de tabletas, un alto nivel de poloxámero puede afectar negativamente la compactación y puede resultar en que el material de la tableta se pegue a la pared del troquel durante la formación compresiva de la tableta. Un nivel alto de poloxámero también puede inhibir la absorción de ciertos ingredientes activos. Isentress[®] contiene un nivel relativamente alto de poloxámero y las tabletas se caracterizan por tener una liberación relativamente lenta de raltegravir después de la administración. Se cree que la introducción de otro antiviral del VIH a tal formulación para proporcionar una combinación de dosis fija con raltegravir podría afectar negativamente la absorción del antiviral.

Otra realización de la presente invención (Realización E18) es una tableta comprimida como se definió originalmente antes o como se define en cualquiera de las realizaciones E1 a E15, en donde la tableta está libre de poloxámeros y azúcares reductores, es decir, ni un poloxámero ni un azúcar reductor está contenido en la tableta.

Otra realización de la presente invención (Realización E19) es una tableta comprimida como se definió originalmente antes o como se define en cualquiera de las realizaciones E1 a E18, en donde el tiempo de desintegración de la tableta comprimida es menor de 15 minutos aproximadamente. En un aspecto de esta realización, el tiempo de desintegración se encuentra en un rango que oscila entre 5 minutos y 12 minutos aproximadamente. El tiempo de desintegración se determina de la manera descrita en el Ejemplo 2.

Las tabletas comprimidas como se describieron anteriormente y como se describen en cada uno de los aspectos anteriores y realizaciones se pueden preparar mediante granulación en húmedo en la cual se aumenta el tamaño de partícula global de una formulación adecuada a través de la agregación permanente de las partículas más pequeñas. La granulación en húmedo implica la humectación de una mezcla bien hecha de los ingredientes intragranulares secos (por ejemplo, la sal de raltegravir, el primer superdesintegrante, y el aglutinante) con suficiente disolvente (por ejemplo, agua o agua con un co-disolvente de alcohol) para humectar la mezcla seca de tal manera que las partículas en la mezcla se adhieran entre sí para formar partículas más grandes y, luego tamizar, triturar, o de otra manera manipular el tamaño de las partículas. Una vez formado, el granulado húmedo resultante puede luego ser secado y molido en partículas de un tamaño adecuado (es decir, gránulos), los gránulos mezclados con un lubricante y

opcionalmente otros ingredientes extragranulares (por ejemplo, el segundo superdesintegrante y el relleno), y los gránulos lubricados se comprimen en tabletas.

Las tabletas comprimidas pueden ser recubiertas con azúcar para enmascarar cualquier sabor desagradable o pueden recubrirse con película (por ejemplo, polímero) para proteger la tableta de la degradación atmosférica. Además el revestimiento no debe afectar adversamente la liberación del fármaco después de la administración oral. Una suspensión de recubrimiento de película adecuada es Opadry II (39K) (disponible en Colorcon, West Point, PA), que es polímero basado en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), con triacetina, lactosa, y dióxido de titanio. Las películas se pueden aplicar por pulverización de la suspensión sobre las tabletas y luego secado. Técnicas adecuadas de revestimiento de película se describen en Pharmaceutical Sciences of Remington. Edición 18^a, editado por AR Gennaro, 1990, Mack Publishing Co., pp 1665- 1675, y en Remington- The Science and Practice of Pharmacy, edición 21^a, 2005, capítulo 46.

Tecnología y equipo adecuado para la preparación de tabletas comprimidas de la presente invención se describen en Pharmaceutical Sciences of Remington. Edición 18^a, editado por AR Gennaro, 1990, capítulo 89 y en Remington- The Science and Practice of Pharmacy, edición 21^a, 2005, capítulo 45.

La presente invención incluye un proceso (alternativamente conocido en la presente como "Proceso PI " para la preparación de una tableta comprimida que comprende una cantidad efectiva de una sal de metal alcalino de raltegravir, opcionalmente un primer superdesintegrante, un aglutinante (por ejemplo, un aglutinante de baja viscosidad), un segundo superdesintegrante, un agente de relleno y un lubricante; en donde el método comprende:

(A) mezclar en seco la sal raltegravir, el primer superdesintegrante (opcional) y el aglutinante para obtener una mezcla seca;

(B) granular en húmedo la mezcla seca y luego opcionalmente moler o tamizar la mezcla granulada húmeda;

(C) secar la mezcla granulada húmeda del Paso B para obtener gránulos secos;

(D) moler y tamizar los gránulos secos del Paso C;

(E) mezclar los gránulos molidos tamizados resultantes del Paso D con el segundo superdesintegrante, el relleno y el lubricante para obtener una mezcla lubricada granular, y

(F) comprimir la mezcla lubricada granular del Paso E para obtener la tableta; con la condición de que el proceso no emplee atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del

23

mismo y la tableta resultante no contenga atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La mezcla se lleva a cabo en la Etapa A durante un tiempo suficiente para obtener una mezcla relativamente uniforme de los ingredientes. El mezclado puede realizarse en cualquier equipo adecuado de mezclado tal como un granulador de alto corte, un mezclador en V, o un mezclador de contenedor (*bin*). La granulación en húmedo del Paso B puede llevarse a cabo mediante la adición del fluido de granulación (normalmente agua) al mezclador que contiene los ingredientes mezclados y el mezclado de los ingredientes húmedos. El granulado húmedo luego puede ser molido o tamizado en una operación separada (por ejemplo, al forzar el granulado húmedo a través de una malla mesh de tamaño adecuado). Alternativamente, algunos mezcladores están equipados con una aspa picadora que opera independientemente de las cuchillas de mezclado, obviando la necesidad de una operación separada de molienda/tamizado. El secado en el Paso C puede llevarse a cabo de cualquier manera conveniente, tal como mediante secado en bandeja o secado en lecho fluido a una temperatura en un rango que oscila entre 40 ° C y 90 ° C aproximadamente. El granulado típicamente se seca a un LOD de aproximadamente 0.5- 3%. La operación de molidura y tamizado del Paso D se realiza para conseguir un tamaño de partícula adecuado; por ejemplo, partículas con un diámetro promedio en un rango que oscila entre 50 y 1200 micras. El mezclado en el Paso E se lleva a cabo durante un tiempo suficiente para obtener una mezcla uniforme de los gránulos con los ingredientes extragranulares. En un aspecto del proceso PI, el Paso E comprende (e- i) mezclar los gránulos molidos y tamizados resultantes del Paso D con el segundo superdesintegrante y el relleno y, luego (e- ii) añadir el lubricante a la mezcla resultante del sub- paso e(i) para obtener una mezcla lubricada granular. Luego la mezcla granular se comprime en una tableta en el Paso F utilizando una prensa de tabletas estándar, tal como una prensa rotativa para proporcionar comprimidos con, por ejemplo, una forma circular u ovalada. A menos que expresamente se indique lo contrario (como en el Paso C), los pasos del proceso PI se llevan a cabo bajo condiciones ambientales, es decir, en o cerca de 25 °C aproximadamente.

Las mezclas granulares preparadas según el Proceso P1 pueden tener propiedades de flujo y compresión benéficas. Por ejemplo, las mezclas granulares que contienen la sal K de raltegravir preparadas como se describe en el Ejemplo 1 a continuación tienen excelentes propiedades de flujo y una tendencia reducida a pegarse o adherirse a herramientas de

compresión en comparación con mezclas de granulación en seco análogas que se describen en 2007/0292504 Al EE.UU. (véase en la presente a continuación el ejemplo 3 en '504 EE.UU. y el Ejemplo de Referencia 1 más adelante) y en 2008/0118559 Al EE.UU. (véase el Ejemplo 6 en '559 EE.UU.).

Realizaciones del proceso PI incluyen el proceso como se acaba de describir incorporando uno o más de las características (i) a (xiv) como sigue:

(i- a) la sal de metal alcalino de raltegravir es una sal sódica o una sal de potasio del Compuesto I;

(i- b) la sal de metal alcalino de raltegravir es una sal de raltegravir potásico; o (i- c) la sal de metal alcalino de raltegravir es la Forma 1 de la sal cristalina de raltegravir potásico;

(ii- a) la sal de metal alcalino de raltegravir se emplea en una cantidad de al menos aproximadamente 30% en peso en base libre de fenol;

(ii- b) la sal de metal alcalino de raltegravir es una sal de Na o K empleada en una cantidad en un rango que oscila entre 50% y aproximadamente 65% en peso en base libre de fenol;

(ii- c) la sal de metal alcalino de raltegravir (por ejemplo, una sal de raltegravir potásico) se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 55% y aproximadamente 60% en peso en base libre de fenol; o

(ii- d) la sal de metal alcalino de raltegravir (por ejemplo, una sal de K de raltegravir) se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 55% y aproximadamente 65% en peso en base libre de fenol;

(iii- a) el primer superdesintegrante se selecciona del grupo que consta de croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona, y combinaciones de los mismos;

(iii- b) el primer superdesintegrante se selecciona del grupo que consta de croscarmelosa sódica, almidón glicolato de sodio, y crospovidona; o

(iii- c) el primer superdesintegrante es croscarmelosa sódica;

(iv- a) el primer superdesintegrante se emplea en una cantidad en un rango entre 0 % en peso y aproximadamente 12% en peso;

(iv- b) el primer superdesintegrante se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 3% en peso y aproximadamente 12% en peso;

99

(iv- c) el primer superdesintegrante se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 5% en peso y aproximadamente 10% en peso; o

(iv- d) el primer superdesintegrante (por ejemplo, croscarmelosa de Na) se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 5% en peso y aproximadamente 7% en peso;

(v- a) el aglutinante tiene una viscosidad en un rango que oscila entre 2 y aproximadamente 100 centipoises (cp) a 20 ° C y se selecciona del grupo que consiste de HPMC, HPC y PVP; o

(v- b) el aglutinante es HPMC;

(vi- a) el aglutinante se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 0.5% en peso y aproximadamente 7% en peso; o

(vi- b) el aglutinante se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 2% y 6% en peso aproximadamente; o

(vi- c) el aglutinante (por ejemplo, HPMC) se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 3% en peso a aproximadamente 5% en peso;

(vii- a) el segundo superdesintegrante es opcionalmente el mismo que el primer superdesintegrante y se selecciona del grupo que consta de croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona y combinaciones de los mismos;

(vii- b) el segundo superdesintegrante es opcionalmente el mismo que el primer superdesintegrante y se selecciona del grupo que consta de croscarmelosa sódica, almidón glicolato de sodio, y crospovidona; o

(vii- c) el segundo superdesintegrante es opcionalmente el mismo que el primer superdesintegrante y es croscarmelosa sódica;

(viii- a) el segundo superdesintegrante se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 3% en peso a aproximadamente 20% en peso; (en una sub- característica de viii- a, el primer superdesintegrante se emplea en la cantidad establecida en la característica iv- a, el segundo superdesintegrante se emplea como se establece en esta característica, y la cantidad total de superdesintegrante está en un rango que oscila entre 6 % en peso a aproximadamente 20% en peso.)

(viii- b) el segundo superdesintegrante se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 3% en peso y aproximadamente 15% en peso; (en una sub- característica de viii- b, el primer superdesintegrante se emplea en la cantidad establecida en la característica iv- b, el

segundo superdesintegrante se emplea como se establece en esta característica, y la cantidad total de superdesintegrante está en un rango que oscila entre 6 % en peso a aproximadamente 20 % en peso)

(viii- c) el segundo superdesintegrante se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 6% en peso y aproximadamente 12% en peso; (En una sub- característica de viii- c, el primer superdesintegrante se emplea en la cantidad establecida en la característica IV- c, el segundo superdesintegrante se emplea como se establece en esta característica, y la cantidad total de superdesintegrante IS 111 SL VSLYi GE de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 18 % en peso) o

(viii- d) el segundo superdesintegrante (por ejemplo, croscarmelosa de Na) se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 8% en peso a aproximadamente 10% en peso; (en una característica de sub- VIII- d, el primer superdesintegrante se emplea en la cantidad establecida en la característica iv- d, el segundo superdesintegrante se emplea como se establece en esta característica, y la cantidad total de superdesintegrante está en un rango que oscila entre 13 % y 17 % en peso)

(ix- a) el relleno se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, manitol, lactosa, fosfato de Ca, y combinaciones de los mismos;

(ix- b) el relleno es la celulosa microcristalina (por ejemplo, AVICEL PH 102- o similares);

ó

(ix- c) el relleno es una combinación de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico (por ejemplo, AVICEL DG o similares);

(x- a) el relleno se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 10% y 40% aproximadamente en peso; ó

(x- b) el relleno se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 10 % en peso y alrededor del 25% en peso;

(x- c) el material de relleno (por ejemplo, celulosa microcristalina) se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 16% y 18% en peso aproximadamente; o

(x- d) el material de relleno (por ejemplo, una combinación de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico) se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 7% y 10% en peso aproximadamente;

AS

(xi- a) el lubricante se selecciona del grupo que consta de estearato de Mg, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, y combinaciones de los mismos; ó

(xi- b) el lubricante comprende estearato de magnesio;

(xii- a) el lubricante se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 0.5% y 2.5% en peso aproximadamente; o

(xii- b) el lubricante se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 1% y 2.5% en peso aproximadamente; o

(xii- c) el lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) se emplea en una cantidad en un rango que oscila entre 1% y 2% en peso aproximadamente;

(xiii- a) el procedimiento comprende además: (F) revestir la tableta comprimida; ó

(xiii- b) el procedimiento comprende además: (F) revestir de la tableta comprimida con una suspensión de recubrimiento de película (por ejemplo, Opadry II HP) para proporcionar un comprimido recubierto en donde el recubrimiento es de aproximadamente 2 a aproximadamente 4% del peso de la tableta comprimida, y

(xiv- a) la sal de metal alcalino de raltegravir (por ejemplo, sal de raltegravir potásico) se emplea en una cantidad por tableta en un rango que oscila entre 200 mg y 600 mg en base libre de fenol, ó

(xiv- b) la sal de metal alcalino de raltegravir (por ejemplo, sal de raltegravir potásico) se emplea en una cantidad por tableta de 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, o 600 mg aproximadamente en base libre de fenol.

Se entiende que cada incorporación de una sola de las características anteriores (i) a (xiv) en el Proceso PI como se había descrito originalmente constituye una realización del proceso PI. También se entiende que cada incorporación de dos o más de las características (i) a (xiv) en el Proceso PI como se había descrito originalmente constituye una realización del Proceso PI. Cualquier combinación de las características (i) a (xiv) está dentro del alcance del Proceso PI, a menos que tal combinación sea internamente inconsistente o de otra manera resulte en un proceso inoperante.

Otra realización del Proceso PI es el Proceso PI como describió anteriormente, en donde la identidad y la cantidad de cada uno de los ingredientes empleados en el proceso es como se ha establecido para la tableta comprimida descrita anteriormente en la Realización E13.

Otra realización del Proceso PI es el Proceso PI como se había descrito anteriormente, en donde la identidad y la cantidad de cada uno de los ingredientes empleados en el proceso es como se ha establecido para la tableta comprimida descrita anteriormente en la Realización E14.

La presente invención también incluye una tableta comprimida preparada por el proceso de PI como originalmente se estableció anteriormente o como se establece en cualquiera de las realizaciones anteriores del proceso P1.

Las tabletas comprimidas de la presente invención son útiles en la inhibición de la integrasa del VIH, el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH y el tratamiento, profilaxis o retraso en la aparición de condiciones patológicas subsiguientes tales como el SIDA. El tratamiento del SIDA, la profilaxis del SIDA, retrasar la aparición del SIDA, el tratamiento de la infección por VIH, o la profilaxis de la infección por VIH se definen incluyendo, pero no se limitan a, tratamiento o profilaxis de una amplia gama de estados de infección por VIH: SIDA, ARC, sintomáticos y asintomáticos, y la real o posible exposición al VIH. Por ejemplo, las tabletas de la presente invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH después de exposición sospechada pasada al VIH por medios tales como la transfusión de sangre, el intercambio de fluidos corporales, mordeduras, pinchazos accidentales o exposición a la sangre del paciente durante cirugía.

La presente invención incluye un método para inhibir la integrasa del VIH (por ejemplo, integrasa del VIH- 1) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la tableta comprimida como se definió originalmente antes en el Resumen de la invención. La invención también incluye un método para el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH (por ejemplo, infección por VIH- 1) o para, el tratamiento, profilaxis, o el retraso en la aparición del SIDA (por ejemplo, el SIDA causado por el VIH- 1) en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto la tableta comprimida de la invención tal como se describió originalmente. En estos métodos, la tableta comprimida de la presente invención puede emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes anti- VIH seleccionados de agentes antivirales, agentes anti- infecciosos, e inmunomoduladores de VIH. Las realizaciones de estos métodos incluyen los métodos como se acaban de describir en donde la tableta comprimida es una tableta como se establece en cualquiera de las realizaciones anteriores de los mismos (por ejemplo, las tabletas como se describieron en las realizaciones E1 a E19 y los comprimidos resultantes del proceso PI).

El término "sujeto" (se utiliza indistintamente en la presente con "paciente") se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

Cuando una tableta de la presente invención se emplea o se administra en combinación con otro agente (por ejemplo, un agente anti- VIH), el comprimido y el agente pueden ser administrados por separado o juntos, y cuando se administran por separado, la tableta y el agente pueden ser dados al mismo tiempo o en momentos diferentes (por ejemplo, de forma alternativa).

La presente invención también incluye una tableta comprimida para administración oral que es la tableta comprimida como originalmente se define y describe en el Resumen de la Invención (i) para uso en, (ii) para uso como un medicamento para, o (iii) para su uso en la preparación o fabricación de un medicamento para: (a) tratamiento (por ejemplo, del cuerpo humano), (b) medicina, (c) inhibición de la integrasa del VIH, (d) tratamiento o profilaxis de la infección por VIH, o (e) tratamiento, profilaxis, o retraso en la aparición o progresión del SIDA. Realizaciones de estos usos incluyen los usos que se acaban de describir en donde la tableta comprimida de la invención como se definió originalmente se sustituye por las realizaciones anteriormente descritas de los mismos (que incluyen, entre otras cosas, los comprimidos como se establecen en las Realizaciones E1 a E19 y los comprimidos resultantes del proceso PI). En estos usos, las tabletas comprimidas de la presente invención pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes anti- VIH seleccionados de agentes antivirales (diferentes de atazanavir y sales farmacéuticamente aceptables del mismo), agentes anti- infecciosos, e inmunomoduladores del VIH.

Un "agente anti- VIH" es cualquier agente que es directa o indirectamente eficaz en la inhibición de la integrasa del VIH u otra enzima requerida para la replicación o infección por VIH, el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH, y/o el tratamiento, profilaxis o el retraso en la aparición o progresión del SIDA. Se entiende que un agente anti- VIH es eficaz en el tratamiento, prevención, o retraso del inicio o progresión de la infección por VIH o SIDA y/o enfermedades o condiciones derivadas de la misma o asociadas con la misma. Por ejemplo, los comprimidos de esta invención pueden ser eficazmente administrados, ya sea en períodos de pre-exposición y/o post- exposición, en combinación con cantidades eficaces de uno o más antivirales,

inmunomoduladores, anti infecciosos, o vacunas para VIH útiles para tratar infecciones por VIH o SIDA, tales como las descritas en la Tabla 1 del documento WO 01/38332 o en la Tabla en el documento WO 02/30930, excepto para atazanavir y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Adecuados antivirales contra el VIH para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los que se enumeran en la Tabla A como sigue:

Tabla A

Nombre	Tipo
abacavir, ABC, Ziagen ®	RTIn
abacavir + lamivudina, Epzicom ®	RTIn
abacavir + lamivudina + zidovudina, Trizivir ®	RTIn
amprenavir, Agenerase ®	PI
AZT, zidovudina, azidotimidina, Retrovir ®	RTIn
darunavir, Prezista ®	PI
ddC, zalcitabina, dideoxicitidina, Hivid ®	RTIn
ddI, didanosina, dideoxiinosina, Videx®	RTIn
ddI (con cubierta entérica), Videx EC®	RTIn
delavirdina, DLV, Rescriptor®	RTInn
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	RTInn
efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF, Atripla®	RTInn + RTIn
emtricitabina, FTC, Emtriva®	RTIn
emtricitabina + tenofovir DF, Truvada®	RTInn
emvirine, Coactinon®	RTInn
enfuvirtida, Fuzeon®	F1
didanosina con cubierta entérica, Videx EC®	RTIn
etravirina, TMC- 125	RTInn
fosamprenavir cálcico, Lexiva®	PI
indinavir, Crixivan®	PI
lamivudina, 3TC, Epivir®	RTIn
lamivudina + zidovudina, Combivir®	RTIn
Lopinavir	PI

A7

lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapina, NVP, Viramune®	RTInn
rilpivirina, TMC- 278	RTInn
ritonavir, Norvir®	PI
saquinavir, Invirase ®, Fortovase®	PI
estavudina, d4T, didehidrodeoxitimidina, Zerit ®	RTIn
tenofovir DF (DF = disoproxil fumarato), TDF, Viread ®	RTIn
tipranavir, Aptivus ®	PI

EI = inhibidor de entrada; FI = inhibidor de fusión; InI = inhibidor de la integrasa, PI = inhibidor de la proteasa; RTIn = inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa ; RTInn = inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa. Algunos de los medicamentos que figuran en la tabla se utilizan en forma de sal, por ejemplo, sulfato de abacavir, sulfato de indinavir, mesilato de nelfinavir.

Se entiende que el alcance de las combinaciones de la tableta comprimida de esta invención con agentes anti- VIH no se limita a los antivirales VIH listados en la Tabla A y/o enumerados en las Tablas anteriormente mencionadas en el documento WO 01/38332 y WO 02/30930, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento o la profilaxis de infecciones por VIH o SIDA, con exclusión de las composiciones que contienen atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los agentes antivirales contra el VIH y otros agentes típicamente se emplean en estas combinaciones en sus intervalos de dosificación convencionales y regímenes como se informó en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las dosificaciones descritas en Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57a edición (2003), la 58^a edición (2004), la 59^a edición (2005), y las ediciones posteriores de los mismos.

Se entiende además que los usos y métodos de tratamiento establecidos en la presente excluyen la administración de las tabletas comprimidas y combinaciones de dosis fijas (descritas más adelante) de la invención con atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las tabletas comprimidas de la invención pueden contener adecuadamente entre 50 mg y 800 mg aproximadamente de raltegravir por tableta, y contienen típicamente entre 100 mg y 700 mg aproximadamente por tableta, y más típicamente contienen entre 200 mg y 600 mg aproximadamente por tableta. El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación pueden variar de un paciente a otro, debido, por ejemplo, a la edad del paciente, el peso corporal, salud general, sexo y dieta. El nivel de dosis apropiado de raltegravir adecuado para un paciente particular puede ser determinado por la persona de experiencia ordinaria en la técnica sin experimentación excesiva. Se cree que las tabletas comprimidas de la invención que contiene de 200 a 600 mg de raltegravir administradas por vía oral a seres humanos adultos una vez o dos veces por día pueden ser efectivas en el tratamiento de la infección por VIH.

La presente invención también incluye una combinación sólida de dosis fija (alternativamente conocida en la presente como combinación "FDC") 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 empleados en la tableta comprimida como se describió originalmente en el Resumen de la Invención o como se describe en cualquiera de los aspectos o realizaciones (por ejemplo, realizaciones E1 a E19) de los mismos; y una segunda parte que comprende una formulación que comprende una cantidad efectiva de otro agente anti- VIH, siempre que la combinación de dosis fija esté libre de atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El agente anti- VIH en la segunda parte puede ser cualquier agente anti- VIH como se definió y describió anteriormente, a excepción de atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización (Realización FDC- E1) el agente anti- VIH en la segunda parte es un inhibidor de la fijación del VIH, un inhibidor de CCR5, un inhibidor de CXCR4, un inhibidor de fusión celular del 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 (que no sea atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En otra realización (Realización FDC- E2), el agente anti- VIH en la segunda parte se selecciona del grupo formado por los agentes mencionados en la Tabla A anterior.

Otra realización de la combinación de dosis fija (Realización FDC- E3) es la combinación como se había descrito originalmente o como se describe en cualquiera de las

18

realizaciones FDC- E1 y E2 FDC- , en donde la combinación es una tableta comprimida de dos capas, en la que la primera parte está en una capa y la segunda parte está en una segunda capa. Comprimidos bicapa pueden prepararse mediante la compresión de la primera parte y la segunda parte juntas. Los comprimidos bicapa se pueden preparar alternativamente mediante la introducción de la primera o segunda parte en una prensa de tabletas; comprimiendo esa parte para formar una primera capa de la tableta, introducir la otra de las partes en la prensa de tabletas; y comprimir ambas partes para proporcionar una tableta bicapa.

Otra realización de la combinación de dosis fija (Realización FDC- E4) es la combinación como se describió originalmente o como se describe en cualquiera de las realizaciones FDC- E1 y FDC- E2, en donde la combinación es una tableta comprimida monolítica, en donde la primera parte y la segunda parte están en la misma capa. Las tabletas monolíticas pueden prepararse mezclando la primera parte y segunda parte entre sí y comprimiendo la mezcla en una prensa de tabletas.

Otra realización de la combinación de dosis fija (Realización FDC- E5) es la combinación como se describió originalmente o como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores FDC- E1 a FDC- E4, en donde la combinación es recubierta de azúcar y/o recubierta con película en la forma descrita anteriormente.

Las abreviaturas empleadas en este documento incluyen las siguientes: API = ingrediente farmacéutico activo; APCI = ionización química a presión atmosférica (espectroscopía de masas); cp = centipoises; CPCG- 3 = Pulverizador – Revestidor – Granulador Glatt - 3; EDTA = ácido etilendiaminotetraacético; EG = extragranular; g = gramo (s), HEC- hidroxietilcelulosa; HPC- hidroxipropilcelulosa; HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa, HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento; IG = intragranular, LC/MS = cromatografía líquida/espectrometría de masas; LOD = pérdida en el secado; MRM = monitoreo de reacción múltiple; PK = farmacocinética; PVP = polivinilpirrolidona; SD = desviación estándar.

Los siguientes ejemplos sirven solamente para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no deben interpretarse como limitaciones del alcance o espíritu de la invención. El Raltegravir puede prepararse como se describe en el Ejemplo 1 de 2006/0122205 Al EE.UU. La Forma 1 de la sal monopotásica cristalina de raltegravir puede prepararse como se describe en el Ejemplo 2 de 2006/0122205 Al EE.UU.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Tabletas Isentress®

Las tabletas Isentress® se preparan utilizando el procedimiento de granulación en seco descrito en el Ejemplo 3 en 2007/0292504 EE.UU., después de lo cual los núcleos de las tabletas se recubren con película Opadry II, en donde las tabletas Isentress® tienen la siguiente composición:

Ingrediente ¹	Cantidad por Tableta (Mg)	Cantidad por lote (Porcentaje en peso)
Sal potásica de raltegravir ²	434,4	50,0
(En base libre de fenol)	(400)	(46.0)
Celulosa microcristalina IG (AVICEL PH- 102)	169,4	19,5
Monohidrato de lactosa IG	26,06	3.0
Fosfato cálcico dibásico anhidro IG	69,5	8.0
HPMC IG (Hipromelosa 2208)	43,44	5.0
poloxámero 407 IG (grado micronizado) ³	104,3	12,0
Estearil fumarato sódico IG	8,69	1.0
Estearato de magnesio IG	8,69	1.0
Por ejemplo estearato de magnesio	4,34	0.5
Total:	868,82	100
Recubrimiento de película Opadry II	26,1	3.0

- 1. IG = intragranular; EG- extragranular.
- 2. Forma 1 sal monopotásica cristalina de raltegravir; factor de conversión = 1,086.
- 3. Se obtiene en BASF. Tamaño medio de partícula = 50 µm.

EJEMPLO 1

Preparación de Comprimidos que Contienen Potasio de Raltegravir y Croscarmelosa Sódica Intragranular y Extragranular (Tablet Ej1)

99

Ingrediente	Cantidad por Tableta Cantidad por lote (mg)	
	(% en peso)	
Sal potásica de raltegravir IG	434,4	62,1
(En base libre de fenol)	(400)	(57.1)
Croscarmelosa de sodio, IG	43,4	6.2
HPMC 2910 (6CP), IG	29,0	4.1
Celulosa microcristalina, EG	119,7	17,1
(Avicel PH- 102)		
Croscarmelosa de sodio, EG	63,0	9.0
Estearato de magnesio, EG	10,5	1.5
Total	700	100

1. Forma 1 sal monopotásica cristalina de raltegravir; factor de conversión = 1.086.

Las tabletas comprimidas que contienen 400 mg de raltegravir en base libre de fenol se prepararon mezclando primero una mezcla (aproximadamente 4 kg) de la sal de raltegravir potásico, HPMC y la porción intragranular de croscarmelosa sódica en un granulador de alto corte Fielder 10/25L a una velocidad del impulsor de 500 rpm y una velocidad picadora de 1800 rpm durante 0.5 minutos, a continuación, se agregó agua USP (40% en peso; alrededor de 1.6 kg) al granulador y se granuló a 250 rpm durante 5 minutos a una velocidad de pulverización de 320 g/minuto . Luego el material granulado se secó en un granulador de lecho fluido GPG- 3 a una temperatura de entrada de aire de 80 ° C durante 20- 30 minutos, en donde la tasa de flujo de aire fue inicialmente 200 pies cúbicos por minuto (= 5.66 m³/min) y se redujo gradualmente durante el período de secado a una tasa de flujo final de 100 pies cúbicos por minuto (= 1.42 m³/min), para proporcionar un granulado seco con un LOD de 1% en peso aproximadamente. El granulado seco luego se molió y se tamizó utilizando un Quadro 197 Comil con una barra cuadrada operado a 2000 rpm equipado con una malla ralladora con una abertura de 1,27 mm (es decir, malla No. 50) para proporcionar los gránulos que se mezclaron con la celulosa microcristalina y la porción extragranular de croscarmelosa sódica en un mezclador de recipiente en V de 8- cuartos a una velocidad de rotación de 25 rpm durante 5 minutos. Luego se agregó estearato de magnesio (pre- tamizado usando una criba con tamaño de malla No. 40) al mezclador y la mezcla se mezcló durante 5 minutos más a una velocidad del impulsor de 25 rpm.

Los gránulos lubricados se comprimieron entonces en tabletas de 700 mg utilizando una prensa rotatoria para comprimidos con una herramienta en forma ovalada plana a una fuerza de compresión necesaria para conseguir una dureza de los comprimidos de aproximadamente 15 kilopondios (es decir, 147 newtons) medida mediante el uso de un lector de dureza Key modelo HT- 300. Luego los núcleos de las tabletas se recubrieron con Opadry II en un revestidor de película Vector (recipiente de 3.75 L) para proporcionar comprimidos recubiertos con película con aproximadamente un aumento de peso del 3% con respecto al núcleo de la tableta.

Ejemplo 2

Preparación de los Comprimidos que Contienen Potasio de Raltegravir y Croscarmelosa Sódica Intragranular y Extragranular (Tableta Ej2)

Ingrediente	Cantidad,por Tableta Cant. por lote (mg) (porcentaje en peso)	
Sal potásica de raltegravir IG	434,4	70,03
(En base libre de fenol)	(400)	(64.5)
Croscarmelosa de sodio, IG	43,4	7
HPMC 2910 (6 CP), IG	29,0	4,67
Celulosa microcristalina y Fosfato de calcio dibásico, EG (AVICEL DG)	48,4	7.8
Croscarmelosa de sodio, EG	55,8	9.0
Estearato de magnesio, EG	9.3	1.5
Total	620,3	100

1. Forma 1 sal monopotásica cristalina de raltegravir; factor de conversión = 1.086.

Preparación. Comprimidos que contienen 400 mg de raltegravir (= 64,5% carga de fármaco), y con los ingredientes se muestra en la tabla anterior se prepararon según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Estos comprimidos contenían los mismos ingredientes que las tabletas preparadas en el Ejemplo 1, excepto que el AVICEL DG (7.8 % en peso) se reemplazó por Avicel PH- 102 (17.1 % en peso) como el material de relleno extragranular.

Desintegración. Los tiempos de desintegración de las tabletas Ej1 y Ej2 se obtuvieron según el método USP <701> utilizando un sistema de desintegración Vankel VK100 (Varian, Inc.), en donde un solo comprimido se colocó en la cesta y la cesta se sumergió en HCl 0.01 N acuoso (agua desionizada) a 37 °C. El tiempo de desaparición de la tableta después de la inmersión es el tiempo de desintegración. Los tiempos de desintegración (promedio de dos corridas para cada tipo de tableta) de las tabletas Ex1 y Ex2 fueron aproximadamente los mismos, es decir, aproximadamente 10 minutos para la tableta Ex1 y alrededor de 9 minutos para la tableta Ej2.

Ejemplo 3

Estudio Farmacocinético de Raltegravir Co- Administrado con Atazanavir en Hombres y Mujeres Sanos

Se realizó un estudio cruzado aleatorizado de 5 periodos con etiqueta abierta que investiga la farmacocinética de dosis orales únicas de las formulaciones que contienen la sal de raltegravir potásico y sulfato de atazanavir se llevó a cabo en hombres y mujeres, con la dosificación realizada con una comida ligera. En los primeros de los dos períodos, cada sujeto recibió en sucesión una dosis única de:

(A) Una tableta de raltegravir de 400 mg preparada sustancialmente de la forma descrita en el Ejemplo de Referencia 1 (es decir, Isentress ®), co- administrado con Reyataz ® (300 mg), y

(B) Una tableta de 400 mg de raltegravir preparada sustancialmente de la forma descrita en el Ejemplo 1 de referencia (es decir, "Tablet Ej1"), se co-administró con Reyataz ® (300 mg). Las muestras de sangre fueron tomadas antes de la dosis y a las 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, y 48 horas después de la dosis. Hubo al menos un período de interrupción en el tratamiento de 5- días entre cada una de las dosis en los grupos de tratamiento A, B, C, D y E a partir de la administración de la dosis del período anterior. La seguridad de los sujetos se monitoreó antes y después de cada dosis mediante evaluación clínica de las experiencias adversas y por inspección de otros parámetros de seguridad incluyendo pruebas de seguridad de laboratorio de sangre y orina, signos vitales, exámenes físicos, y electrocardiogramas.

Preparación de muestras y análisis: Para ensayo de raltegravir, las muestras de plasma se extrajeron utilizando extracción líquido- líquido de 96- pozos. Los extractos de plasma se

inyectaron en una columna HPLC Ace C18((50 x 3,0 mm, 3 um, titanio) y se analizaron bajo condiciones isocráticas con una fase móvil compuesta de 42.5/57.5 (v/v%) 0,1 mM EDTA en ácido fórmico 0.1%/metanol, a una tasa de flujo 0.5 ml/minuto. Los extractos de muestra fueron ionizados usando un interfaz APCI, y fueron monitoreados por MRM en el modo de ionización positiva. El rango dinámico del ensayo LC/MS/MS fue 2- 1000 ng/ml sobre la base de una alícuota de 200 µL de plasma humano.

Cálculos Farmacocinéticos: El área bajo la curva de una gráfica de concentración plasmática en función del tiempo hasta la última concentración detectable ($AUC_{0-ultima}$ se calculó utilizando un modelo no compartimental y el método de aproximaciones lineal hacia arriba, logarítmica hacia abajo en la versión v5.0.1 WinNonLin. Los valores de AUC fueron extrapolados hasta el infinito según la siguiente ecuación: $AUC_{\infty} = AUC_{0-ultimo} + C_{ultimo} / \beta$, donde C_{ultimo} es la última concentración detectable y β es la pendiente de descenso de la fase terminal. La concentración plasmática máxima observada (C_{max}), tiempo de C_{max} (T_{max}), y concentración plasmática a las 12 horas después de la dosificación (C_{12hr}) se determinaron por inspección.

Los resultados de farmacocinéticos de raltegravir en dosis de A y B del estudio son como sigue:

Grupo de tratamiento	$AUC_{0-\infty}$ (µM • hr)	AUC_{0-12} (µM • h)	C_{max} (µM)	C_{12} (µM)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
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
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

- Los valores farmacocinéticos son para raltegravir. Los valores parra T_{max} son la media (mín- máx); los valores de $T_{1/2}$ son la media armónica ± pseudo desviación estándar (DE), y los valores para todos los demás parámetros son la media aritmética ± desviación estándar.
- El número de sujetos n en cada protocolo de tratamiento fue de 20.

51

La figura 1 es un gráfico que muestra los valores AUC medios e individuales para los grupos de tratamiento de dosis A y B.

En comparación con las tabletas Isentress® (dosis A), las tabletas Ej1 (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.

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, la práctica de la invención abarca todas las variaciones habituales, adaptaciones o modificaciones que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en la presente se incorporan en la presente como referencia en su totalidad en la divulgación.

REINVINDICACIONES:

- 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;

con la condición de que la tableta está libre de atazanavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. La tableta comprimida según la reivindicación 1, en donde:
 - (A) (i) la sal de metal alcalino de raltegravir se emplea en base libre de fenol en una cantidad de al menos aproximadamente 30% en peso;
 - (A) (ii) el primer superdesintegrante se emplea en una cantidad en un rango de cero a aproximadamente 12% en peso.;
 - (A) (iii) el aglutinante se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 0.5 % en peso a aproximadamente 7% en peso;
 - (B) (i) el segundo superdesintegrante se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 20% en peso;
 - (B) (ii) el material de relleno se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 40% en peso; y
 - (B) (iii) el lubricante se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 2.5% en peso;

en donde la cantidad total de superdesintegrante está en un rango de aproximadamente 6% en peso a aproximadamente 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.

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

4. La tableta comprimida según la reivindicación 3, en donde:

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

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

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

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

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

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

en donde la cantidad total de superdesintegrante está en un rango de aproximadamente 6% en peso a aproximadamente 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.

5. La tableta comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

(A) (ii) el primer superdesintegrante se selecciona del grupo formado por croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona, y combinaciones de los mismos;

(A) (iii) el aglutinante tiene una viscosidad en un rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 centipoises (cp) a 20 ° C y se selecciona del grupo que consiste de HPMC, HPC, PVP y combinaciones de los mismos;

(B) (i) el segundo superdesintegrante se selecciona del grupo que consta de croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona y combinaciones de los mismos;

(B) (ii) el material de relleno se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, manitol, lactosa, fosfato de Ca, y combinaciones de los mismos, y

(B) (iii) el lubricante se selecciona del grupo que consta de estearato de Mg, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, y combinaciones de los mismos.

6. La tableta comprimida según la reivindicación 5, en donde:

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

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

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

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

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

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

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

7. La tableta comprimida según la reivindicación 6, 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.

8. La tableta comprimida según la reivindicación 7, en donde:

54

(A) (i) la sal sódica o potásica de raltegravir se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 55% en peso a aproximadamente 60% en peso en base libre de fenol;

(A) (ii) la croscarmelosa sódica intragranular se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 7% en peso;

(A) (iii) la HPMC se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5% en peso;

(B) (i) la croscarmelosa sódica extragranular se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 10% en peso;

(B) (ii) el material de relleno es la celulosa microcristalina en una cantidad que oscila desde aproximadamente 16% en peso a aproximadamente 18% en peso; y

(B) (iii) el estearato de magnesio se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 2% en peso;

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

9. La tableta comprimida según la reivindicación 7, en donde:

(A) (i) la sal sódica o potásica de raltegravir se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 55% en peso a aproximadamente 65% en peso en base libre de fenol;

(A) (ii) la croscarmelosa sódica intragranular se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 8% en peso;

(A) (iii) la HPMC se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5% en peso;

(B) (i) la croscarmelosa sódica extragranular se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 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 aproximadamente 7% en peso a aproximadamente 10% en peso; y

(B) (iii) el estearato de magnesio se emplea en una cantidad que oscila desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 2% en peso;

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

10. La tableta comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la tableta está libre de poloxámero o azúcar reductor.

11. La tableta comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la tableta está libre de poloxámero y azúcar reductor.

12. La tableta comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la sal de metal alcalino de raltegravir se emplea en base libre de fenol en una cantidad que oscila desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg por dosis unitaria.

13. La tableta comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la sal de metal alcalino de raltegravir es una sal potásica de raltegravir.

14. La tableta comprimida según la reivindicación 7, que tiene la siguiente composición:

59

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 1	17,1
Croscarmelosa sódica (extragranular)	9.0
Estearato de magnesio	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	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 aproximadamente, 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	63.8
Estearato de Mg	1.5	10.5
Total	100	700

16. La tableta comprimida según la reivindicación 7, que tiene la siguiente composición:

55

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
combinación de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico la cual se compone de celulosa microcristalina 75% y aproximadamente 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 ¹	7.8
Croscarmelosa sódica (extragranular)	9.0
Estearato de Mg	1.5
Total	100

17. La tableta comprimida según la reivindicación 16, que tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad relativa (% en peso)	Cantidad de dosificación unitaria (mg)
Sal de raltegravir potásico	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 que se trata de celulosa microcristalina 75% y aproximadamente el 25% anhidro fosfato de calcio dibásico 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

18. La tableta comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde la sal potásica de raltegravir es la Forma 1 de la sal potásica cristalina de raltegravir.

19. La tableta comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el tiempo de desintegración de la tableta comprimida es menor a 15 minutos aproximadamente.

20. Una combinación de dosis 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 19, 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.

21. La combinación de dosis fija según la reivindicación 20, 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.

22. La combinación de dosis fija según la reivindicación 20 o reivindicación 21, 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.

23. La combinación de dosis fija según la reivindicación 20 o reivindicación 21, en la combinación es una tableta comprimida monolítica, en donde la primera parte y la segunda parte están en la misma capa.

24. Un método para inhibir la integrasa del VIH en un sujeto necesitado de tal inhibición, que comprende administrar al sujeto la tableta comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o la combinación de dosis fija según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23.

25. Un método para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o el tratamiento, profilaxis o el retraso en la aparición del SIDA en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto la tableta comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o la combinación de dosis fija según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23.

26. La tableta comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o la combinación de dosis fija según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, para su uso en la inhibición de la integrasa del VIH, el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH, o el tratamiento, profilaxis o el retraso en la aparición del SIDA.

27. La tableta comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o la combinación de dosis fija según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, para su uso en la preparación de un medicamento para la inhibición de la integrasa del VIH, el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH, o el tratamiento, la profilaxis o el retraso en la aparición del SIDA.

5X

RESUMEN

Están descritas tabletas comprimidas para administración oral que contienen raltegravir en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las tabletas comprenden: (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 el cual comprende (i) un segundo superdesintegrante, (ii) un relleno, y (iii) un lubricante. También están descritos métodos para preparar las tabletas y el uso de las tabletas, opcionalmente en combinación con otros agentes anti-VIH, para la inhibición de la integrasa del VIH, para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, o para el tratamiento, retraso en la aparición, o la profilaxis del SIDA.

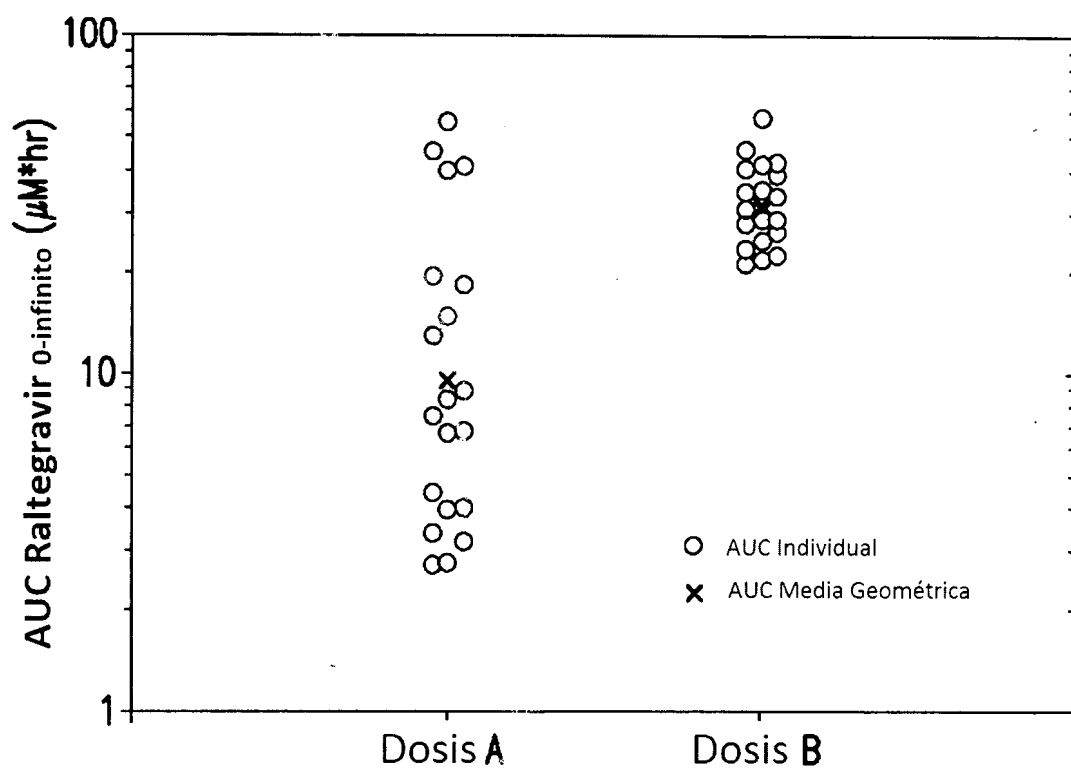


FIG.1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference MRLIFD00027	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 10/53507	International filing date (day/month/year) 21 October 2010 (21.10.2010)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26 October 2009 (26.10.2009)
Applicant MERCK SHARP & DOHME CORP.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/53507

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 10-13 and 18-27
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 10/53507										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/78; A61K 31/425 (2010.01) USPC - 514/369 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 514/369 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/49, 256, 269; 424/464, 474 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB, USPT, EPAB, JPAB); Google Patents; Google Search terms used: raltegravir, potassium salt, compressed tablet, intragranular, extragranular, disintegrant, croscarmellose sodium, filler, microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate, lubricant, magnesium stearate, binder, hydroxypropyl methylcellulose												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
Y	US 2008/0118559 A1 (CRUANES et al.) 22 May 2008 (22.05.2008), para [0020], [0028], [0054]-[0055], [0066], [0068], [0070], [0076]-[0077], [0079]-[0081], [0083]-[0084], [0091]-[0095], [0119]-[0124]	1-9, 14-17										
Y	WO 2008/043167 A1 (AURORA et al.) 17 April 2008 (17.04.2008), abstract; pg 3, ln 33 to pg 4, ln 16; pg 6, ln 6-8; pg 7, ln 5-22; pg 8, ln 3-7; pg 11, ln 4-14; pg 12, ln 18-33	1-9, 14-17										
Y,P	FMC BioPolymer. Avicel DG binder: A superior excipient for roller compaction and dry granulation, 29 October 2009, pg 2, para 3-4; pg 5, para 1	16-17										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐												
* Special categories of cited documents: <table><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td>"&" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 10 December 2010 (10.12.2010)		Date of mailing of the international search report 22 DEC 2010										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774										



No. 12-068959- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:31:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

☒

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

☐

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

☐

Completa ☐

Incompleta ☐