

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 944**

51 Int. Cl.:

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 11168543 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2529741**

54 Título: **Composición y comprimido que comprenden raltegravir**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2014

73 Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm , DE

72 Inventor/es:

STUMM, DANIELA y
MEERGANS, DOMINIQUE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 450 944 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

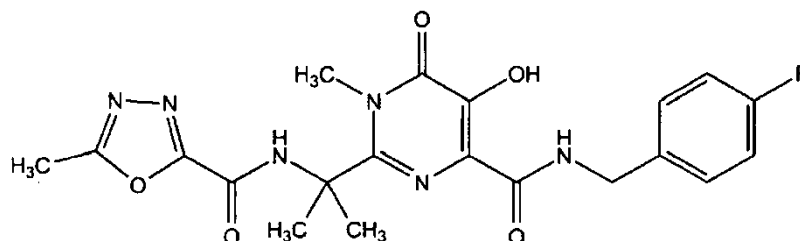
DESCRIPCIÓN

Composición y comprimido que comprenden raltegravir

- 5 La presente invención se refiere a una composición y un comprimido que comprenden raltegravir y a un procedimiento para la preparación de dicho comprimido.

Raltegravir tiene la denominación química N-(2-(4-(4-fluorobencilcarbamoil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxidiazol-2-carboxamida y la siguiente estructura química:

10



15

Se ha descrito que raltegravir es útil para inhibir la integrasa del VIH, la profilaxis de la infección por el VIH, el tratamiento de la infección por el VIH, retrasar la aparición del SIDA, la profilaxis del SIDA y el tratamiento del SIDA, en adultos, niños o bebés. Merck Sharp & Dohme comercializó una composición farmacéutica que contiene raltegravir con el nombre comercial de Isentress®. En esta composición el principio activo raltegravir se entiende que está presente en forma de sal de potasio.

20

Se reivindica que las 5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin 4-carboxamidas N sustituidas y, en particular, raltegravir se divulgan en el documento EP 1 441 735. Se supone que la preparación de raltegravir se describe aparentemente en los ejemplos 18 y 19.

25

Los documentos WO 2006/060712 y WO 2006/060730 reivindican la divulgación de la sal de potasio de raltegravir, así como una ruta alternativa de síntesis para la preparación del ácido libre de raltegravir y su conversión en la sal cristalina de potasio.

30

La sal cristalina de potasio de raltegravir aparentemente se puede preparar por reacción de raltegravir en forma de un ácido libre con una base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio o alcóxido de potasio como se describe en el documento WO 2006/060730. Sin embargo, debido a la estabilidad química limitada de raltegravir en condiciones básicas, este procedimiento de preparación sufre una hidrólisis no deseada de raltegravir. El uso de cantidades en exceso de base puede conducir a la formación de productos de hidrólisis, mientras que el uso de cantidades sub-equivalentes de base puede restringir indebidamente el nivel de conversión resultante en cantidades excesivas de raltegravir sin reaccionar. Además, la formación de productos de hidrólisis ya puede tener lugar, si durante la adición de la base existen localmente altas concentraciones de base con respecto a raltegravir.

35

40

La presencia de estos productos de hidrólisis en la sal de potasio de raltegravir es altamente indeseable y, por lo tanto, puede ser necesaria una purificación adicional de la sal de potasio de raltegravir obtenida. Esta purificación adicional conduce a costes de fabricación adicionales y, lo que es más importante, a una pérdida parcial del valioso raltegravir.

45

Por otro lado, el raltegravir en forma de un ácido libre muestra sólo solubilidad y biodisponibilidad limitadas. Por lo tanto, el uso de raltegravir como un ácido libre en composiciones farmacéuticas ha estado limitado hasta ahora.

50

Por lo tanto, hay una necesidad de composiciones farmacéuticas que comprendan raltegravir como un ácido libre y, sin embargo, que exhiban buenas propiedades de liberación de raltegravir, tanto, *in vitro* como *in vivo*, de modo que unas propiedades de liberación *in vitro* mejoradas indican también unas propiedades de liberación *in vivo* mejoradas.

55

Una estrategia general para el aumento de las propiedades de liberación de una composición farmacéutica es el uso de un potenciador de la solubilidad, tal como Span (monooleato de sorbitán), Tween (polisorbato) o Collidon (polivinilpirrolidona). Alternativamente, el tamaño de las partículas del principio activo se reduce con el fin de proporcionar partículas que tienen un área superficial mayor, lo que aumenta su velocidad de disolución. Sin embargo, para raltegravir resultó que ambas opciones no consiguieron una mejora suficiente de la velocidad de disolución de tales composiciones.

Además, los potenciadores de la disolución se disuelven y se mezclan generalmente con el principio farmacéutico activo por granulación, secado por pulverización o extrusión. Estos procedimientos, sin embargo, tienen la

desventaja de requerir una etapa de secado que es costosa y que resulta en un estrés térmico para el principio activo. Por lo tanto, también es deseable proporcionar una composición y un procedimiento para la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen raltegravir, que no requieran la disolución de cualquiera de los componentes.

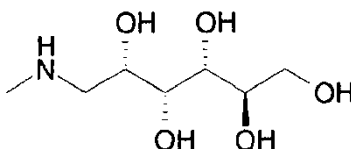
5 Sorprendentemente, se ha encontrado que una composición farmacéutica en forma de una forma farmacéutica oral que comprende raltegravir muestra propiedades de velocidad de disolución superiores de raltegravir si esta composición farmacéutica contiene, además, *N*-metilglucamina.

10 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición que comprende raltegravir en forma amorfa o cristalina y *N*-metilglucamina, en la que la composición está en la forma de una forma farmacéutica oral.

15 La presente invención se basa en el hallazgo de que el perfil de disolución de una composición farmacéutica que comprende raltegravir se puede mejorar de manera significativa con el uso de raltegravir en combinación con *N*-metilglucamina. Además, se ha encontrado que tal composición en forma de un comprimido puede prepararse por compresión directa de una mezcla de los componentes, o por un procedimiento que comprende el procesamiento de granulación en seco, aunque esta realización no está limitada por el procedimiento de fabricación.

20 En la composición de la presente invención raltegravir está presente en forma amorfa o en cualquier forma cristalina, incluyendo solvatos e hidratos. Además, raltegravir puede estar presente en cualquier forma de sal, tal como sal de raltegravir potásico, o en su forma libre de sal como ácido libre. Preferiblemente, raltegravir se encuentra en su forma de ácido libre.

25 La *N*-metilglucamina (también conocida como meglumina) tiene la denominación química (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-6-metilaminohexano-1,2,3,4,5-pentol y la siguiente estructura química:



30 La cantidad de *N*-metilglucamina en la composición de la presente invención no es particularmente relevante y puede ser fácilmente elegida por una persona experta en la materia, de tal forma que aumente la liberación del principio activo de la composición. Por ejemplo, la relación en peso entre raltegravir y *N*-metilglucamina en la composición de la presente invención puede estar en el intervalo de 5:1 a 1:5, tal como en el intervalo de 2:1 a 1:2 y preferiblemente en el intervalo de 1,5:1 a 1:1. La relación en peso se puede seleccionar de tal manera que a partir de una composición farmacéutica o forma farmacéutica que contiene raltegravir en forma de ácido libre al menos 50 %
35 %, preferiblemente al menos 65 %, más preferiblemente al menos 70 % y lo más preferiblemente al menos 80 % en peso de la cantidad total de raltegravir presente en la composición o forma farmacéutica se disuelva en 1 hora después de comenzar la disolución de la composición o forma farmacéutica cuando se ensaya usando 900 ml de agua a pH > 5, en particular 7,6, en el aparato USP Tipo II (paletas) a 100 rpm y 37 °C.

40 La composición de la presente invención puede comprender adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, tales como cargas, agentes aglutinantes, lubricantes, mejoradores de flujo, agentes antiadherentes, agentes disgregantes, agentes aumentadores de la viscosidad y agentes humectantes. Como excipientes farmacéuticamente aceptables, se pueden utilizar cualquiera de los excipientes convencionales conocidos por el experto en la materia.

45 Los ejemplos preferidos de los materiales de carga son lactosa, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina o copolímeros de polioxipropileno-polioxietileno (poloxámero 407; por ejemplo, Pluronic®). El material de carga está presente adecuadamente en una cantidad de 0 a 80 % en peso, preferiblemente de 0 a 25 % en peso, más preferiblemente de 7 a 21 % en peso del peso total de la composición.

50 El agente de unión puede ser, por ejemplo, celulosa microcristalina (CMC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Preferiblemente, el agente de unión está presente en una cantidad de 1 a 25 % en peso. Más preferiblemente de 3 a 10 % en peso del peso total de la composición.

55 El lubricante y/o el agente antiadherente pueden ser, por ejemplo, un estearato (por ejemplo, estearato de cinc, estearato de magnesio) o estearil fumarato de sodio, talco, politetrafluoroetileno, benzoato de sodio, polietilenglicol 8000, oleato de sodio, ácido succínico, ácido adípico o ácido fumárico. El lubricante está presente adecuadamente en una cantidad de 0,1 a 5 % en peso. Preferiblemente de aproximadamente 1 a 5 % en peso del peso total de la composición.

60

El potenciador de flujo puede ser, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal o talco. Preferiblemente, el potenciador de flujo está presente en una cantidad de 0,2-8 % en peso. Más preferiblemente de 0,3 a 1 % en peso del peso total de la composición.

5 Agentes disgregantes preferidos son croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio o polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona). El agente disgregante está presente adecuadamente en una cantidad de 0,1 a 20 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 7 % en peso del peso total de la composición.

10 Si se desea un cierto perfil de disolución de la composición farmacéutica puede ser ventajoso añadir un agente potenciador de la viscosidad para retrasar la velocidad de disolución de la composición. Agentes potenciadores de la viscosidad adecuados son, por ejemplo polisacáridos (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, agar-agar, goma guar, goma de tragacanto, alginatos, carragenano), proteínas (por ejemplo gelatina), polímeros sintéticos tales como derivados de polivinilo, polímeros de ácido poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 971P, Carbopol 71G o Carbopol 974P), gel no polimérico formador de sustancias
15 (por ejemplo, dióxido de silicio) o glicerina. El agente potenciador de la viscosidad puede estar presente en una cantidad de 0,5 a 10 % en peso, preferiblemente de 1 a 7 % en peso del peso total de la composición.

20 La composición de la presente invención puede estar en forma de polvo descrito anteriormente. Alternativamente, la composición puede estar en la forma de un granulado que puede, por ejemplo, prepararse a partir del polvo anterior descrito por procedimientos de granulación habituales, preferiblemente por compactación, en particular, granulación en seco.

25 La composición farmacéutica de la presente invención tiene un perfil de liberación *in vitro* particularmente ventajoso. El perfil de liberación se puede determinar mediante el uso de 900 ml de agua con un pH > 5, en particular 7,6, en el aparato USP tipo II con una velocidad de paleta de 100 rpm a 37 °C. En estas condiciones, la forma farmacéutica oral de la presente invención permite que una cantidad de al menos 50 % en peso, preferiblemente al menos 65 % en peso, particularmente preferido por lo menos 70 % en peso y lo más preferido al menos 80 % del raltegravir presente en la composición farmacéutica se libere dentro de la primera hora.

30 La forma farmacéutica oral de la presente invención puede estar, por ejemplo, en forma de un comprimido o una cápsula. La cápsula puede contener el granulado descrito anteriormente solo o junto con otros principios farmacéuticamente aceptables en una cápsula, tal como una cápsula de gelatina blanda o dura. El comprimido preferiblemente se obtiene por compresión directa o granulación en seco.

35 La forma farmacéutica oral de la presente invención puede contener de 1,0 a 1000 mg del principio activo, raltegravir, preferiblemente de 300 mg a 500 mg, tal como en particular 400 mg. Una posología preferida de raltegravir para seres humanos adultos es la administración oral en forma de cápsulas o comprimidos en una cantidad de 100 mg a 600 mg dos veces al día. El nivel de dosis y la frecuencia de administración específicos para cualquier paciente particular pueden variar y dependerán de varios factores incluyendo la edad del paciente, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular.
40

45 En una forma de realización adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del comprimido antes descrito. En una realización este procedimiento comprende las etapas de mezclar raltegravir, *N*-metilglucamina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener un polvo y preparar el comprimido por compresión directa de dicho polvo.

50 En una realización diferente, este procedimiento comprende las etapas de mezclar raltegravir, *N*-metilglucamina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener un polvo, preparar un granulado por compactación, preferiblemente granulación en seco, de dicho polvo, mezclar opcionalmente dicho granulado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y comprimir dicho granulado y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener un comprimido.

55 El comprimido de la presente invención puede tener uno o más recubrimientos.

Por último, la presente invención también se refiere al uso de *N*-metilglucamina para acelerar la liberación de raltegravir presente en su forma de ácido libre de una forma farmacéutica oral que contiene raltegravir.

Figuras

60 La Figura 1 muestra los perfiles de disolución de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 1 y 2.

65 La Figura 2 muestra el perfil de disolución de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo 1, así como los perfiles de disolución de las composiciones obtenidas en los Ejemplos 9 y 10 en comparación con el perfil de disolución de Isentress® 400 mg comprimidos.

La invención se ilustrará ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no pretenden que se consideren como limitativos.

5 En los ejemplos, las cantidades de raltegravir, *N*-metilglucamina y otros excipientes indicados en las tablas se refieren a los contenidos por un único comprimido.

Los perfiles de disolución se midieron en 900 ml de agua a pH 7,6 y 37 °C utilizando un aparato de paletas USP II a 100 rpm.

10 **Ejemplo 1**

Tabla 1

Raltegravir	400,00 mg
<i>N</i> -Metilglucamina	300,00 mg
Carbopol® 971 P	10,00 mg
Poloxámero 407	136,30 mg
Estearato de magnesio	26,00 mg
Estearato de magnesio	15,00 mg
Dióxido de sílice	2,70 mg

15 Una mezcla de raltegravir ácido libre, *N*-metilglucamina, Carbopol® 971 P, Poloxámero 407, dióxido de sílice y estearato de magnesio se preparó en un mezclador de caída libre (Turbula TB 10) durante 10 min y se tamizó a través de un tamiz de 1000 µm. Posteriormente, la mezcla se compactó y se granuló hasta el tamaño de partícula deseado usando un tamiz de raspado de 1 mm (Comil U5). El estearato de magnesio restante se añadió al granulado obtenido y el material se mezcló de nuevo en el mezclador de caída libre durante 3 min. Esta mezcla se
20 comprimió en comprimidos con una prensa excéntrica (Korsch EK0). La dureza de los comprimidos preparados fue 60 - 120 N.

La disolución de los comprimidos en agua a pH 7,6 es rápida y completa. El perfil de disolución de los comprimidos del Ejemplo 1 se muestra en la Figura 1.

25 **Ejemplo 2**

Tabla 2

Raltegravir	400,00 mg
<i>N</i> -Metilglucamina	300,00 mg
Carbopol® 974 P	12,00 mg
Poloxámero 407	134,30 mg
Estearato de magnesio	26,00 mg
Estearato de magnesio	15,00 mg
Dióxido de sílice	2,70 mg

30 Una mezcla de raltegravir ácido libre, *N*-Metilglucamina, Carbopol® 974P, poloxámero 407, dióxido de sílice y estearato de magnesio se preparó en un mezclador de caída libre (Turbula TB 10) durante 10 min y se tamizó a través de un tamiz de 1000 µm. Posteriormente, la mezcla se compactó y se granuló hasta el tamaño de partícula deseado usando un tamiz de raspado de 1 mm (Comil U5). El estearato de magnesio restante se añadió al granulado obtenido y el material se mezcló de nuevo en el mezclador de caída libre durante 3 min. Esta mezcla se
35 comprimió en comprimidos con una prensa excéntrica (Korsch EK0). La dureza de los comprimidos preparados fue 60 - 120 N.

La disolución de los comprimidos en agua a pH 7,6 es rápida y completa. El perfil de disolución de los comprimidos del Ejemplo 2 se muestra en la Figura 1.

40 **Ejemplo 3**

Tabla 3

Raltegravir	400,00 mg
<i>N</i> -Metilglucamina	385,00 mg
Poloxámero 407	64,00 mg

Estearato de magnesio	26,00 mg
Estearato de magnesio	15,00 mg

Una mezcla de raltegravir ácido libre, *N*-Metilglucamina, Poloxámero 407 y estearato de magnesio se preparó en un mezclador de caída libre (Turbula TB 10B) durante 10 min y se tamizó a través de un tamiz de 1200 µm. Posteriormente, la mezcla se compactó y se granuló hasta el tamaño de partícula deseado usando un tamiz de raspado de 1 mm (Comil U5). El estearato de magnesio restante se añadió al granulado obtenido y el material se mezcló de nuevo en el mezclador de caída libre durante 3 min. Esta mezcla se comprimió en comprimidos con una prensa excéntrica (Korsch EK0).

La disolución de los comprimidos preparados en agua a pH 7,6 es rápida, completa y superior en comparación con los comprimidos de referencia (Isentress® 400 mg comprimidos).

Ejemplo 4

Tabla 4

Raltegravir	400,00 mg
<i>N</i> -Metilglucamina	300,00 mg
HPMC	35,00 mg
Poloxámero 407	114,00 mg
Estearato de magnesio	26,00 mg
Estearato de magnesio	15,00 mg

Una mezcla de raltegravir ácido libre, *N*-Metilglucamina, HPMC, Poloxámero 407 y estearato de magnesio se preparó en un mezclador de caída libre (Turbula TB 10B) durante 10 min y se tamizó a través de un tamiz de 1200 micras. Posteriormente, la mezcla se compactó y se granuló hasta el tamaño de partícula deseado usando un tamiz de raspado de 1 mm (Comil U5). El estearato de magnesio restante se añadió al granulado obtenido y el material se mezcló de nuevo en el mezclador de caída libre durante 3 min. Esta mezcla se comprimió en comprimidos con una prensa excéntrica (Korsch EK0).

La disolución de los comprimidos preparados en agua a pH 7,6 es rápido, completo y superior en comparación con los comprimidos de referencia (Isentress® 400 mg comprimidos).

Ejemplo 5

Tabla 5

Raltegravir	400,00 mg
<i>N</i> -Metilglucamina	385,00 mg
Poloxámero 407	64,00 mg
Estearato de magnesio	26,00 mg

Una mezcla de raltegravir ácido libre, *N*-Metilglucamina, Poloxámero 407 y estearato de magnesio se preparó en un mezclador de caída libre (Turbula TB 10B) durante 10 min y se tamizó a través de un tamiz de 1200 µm. Esta mezcla se comprimió directamente en comprimidos con una prensa excéntrica (Korsch EK0).

La disolución de los comprimidos preparados en agua a pH 7,6 es rápida, completa y superior en comparación con los comprimidos de referencia (Isentress® 400 mg comprimidos).

Ejemplo 6

Tabla 6

Raltegravir	400,00 mg
<i>N</i> -Metilglucamina	300,00 mg
Poloxámero 407	181,00 mg
Estearato de magnesio	9,00 mg
Estearato de magnesio	20,00 mg

Una mezcla de raltegravir ácido libre, *N*-Metilglucamina, poloxámero 407 y estearato de magnesio se preparó, se añadió la cantidad adicional de estearato de magnesio y la mezcla resultante se comprimió en comprimidos.

Ejemplo 7

5

Raltegravir	400,00 mg
<i>N</i> -Metilglucamina	300,00 mg
Carbopol® 71 G	20,00 mg
Poloxámero 407	181,00 mg
Estearato de magnesio	9,00 mg

Ejemplo 7A:

Los componentes anteriores se mezclaron y la mezcla resultante se comprimió directamente en comprimidos.

10

Ejemplo 7B:

Los componentes anteriores se mezclaron y la mezcla resultante se granuló en seco. A continuación, el granulado obtenido se comprimió en comprimidos.

15

Ejemplo 8

Los comprimidos se prepararon usando la granulación en seco de los siguientes ingredientes:

20

Raltegravir	400,00 mg
<i>N</i> -Metilglucamina	300,00 mg
Carbopol®71 G	20,00 mg
Poloxámero 407	126,30 mg
Estearato de magnesio	26,00 mg
Estearato de magnesio	15,00 mg
Dióxido de sílice	2,70 mg

Raltegravir	400,00 mg
<i>N</i> -Metilglucamina	300,00 mg
Carbopol® 974 P	12,00 mg
Poloxámero 407	134,30 mg
Estearato de magnesio	26,00 mg
Estearato de magnesio	15,00 mg
Dióxido de sílice	2,70 mg

Raltegravir	400,00 mg
<i>N</i> -Metilglucamina	300,00 mg
HPMC	70,00 mg
Poloxámero 407	79,00 mg
Estearato de magnesio	26,00 mg
Estearato de magnesio	15,00 mg
Dióxido de sílice	3,00 mg

Los comprimidos se prepararon por compresión directa de una mezcla en polvo que contiene los siguientes componentes:

25

Raltegravir	400,00 mg
<i>N</i> -Metilglucamina	300,00 mg
HPMC	70,00 mg
Poloxámero 407	91,00 mg
Estearato de magnesio	26,00 mg
Dióxido de sílice	3,00 mg

Ejemplo 9

- 5 Raltegravir ácido libre se mezcló con *N*-metilglucamina en la relación en peso de 2:1. El perfil de disolución de la composición obtenida se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 10

- 10 Raltegravir ácido libre se mezcló con *N*-metilglucamina en la relación en peso de 1:1. El perfil de disolución de la composición obtenida se muestra en la Figura 2.

Los perfiles de disolución de las composiciones obtenidas en los ejemplos 9 y 10 demuestran el efecto ventajoso de la *N*-metilglucamina en la velocidad de disolución de raltegravir.

15

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende raltegravir en forma amorfa o cristalina y *N*-metilglucamina, en la que la composición está en la forma de una forma farmacéutica oral.
- 5 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que raltegravir está presente en su forma de ácido libre.
3. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que la relación en peso entre raltegravir y *N*-metilglucamina se encuentra en el intervalo de 5:1 a 1:5, preferiblemente en el intervalo de 1,5:1 a 1:1.
- 10 4. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además un agente potenciador de la viscosidad.
- 15 5. Composición de acuerdo con la reivindicación 4, donde en el agente potenciador de la viscosidad es un polímero del ácido poliacrílico.
6. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 7. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la forma de un granulado.
8. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que es un comprimido o una cápsula.
- 25 9. Comprimido de acuerdo con la reivindicación 8, que se puede obtener mediante compresión directa o granulación en seco.
10. Procedimiento para la preparación del comprimido de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende las etapas de mezclar raltegravir, *N*-metilglucamina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener un polvo y preparar el comprimido por compresión directa de dicho polvo.
- 30 11. Procedimiento para la preparación del comprimido de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende las etapas de mezclar raltegravir, *N*-metilglucamina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener un polvo, preparar un granulado por compactación, preferiblemente granulación en seco, de dicho polvo, mezclar opcionalmente dicho granulado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y comprimir dicho granulado y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales para obtener un comprimido.
- 35 12. *N*-metilglucamina para su uso en un procedimiento para el tratamiento por terapia, en el que el uso acelera la tasa de disolución *in vivo* en un medio acuoso de raltegravir presente en su forma de ácido libre a partir de una forma farmacéutica oral que contiene raltegravir.
- 40 13. El uso de *N*-metilglucamina para acelerar la tasa de disolución *in vitro* en un medio acuoso de raltegravir presente en su forma de ácido libre a partir de una forma farmacéutica oral que contiene raltegravir.

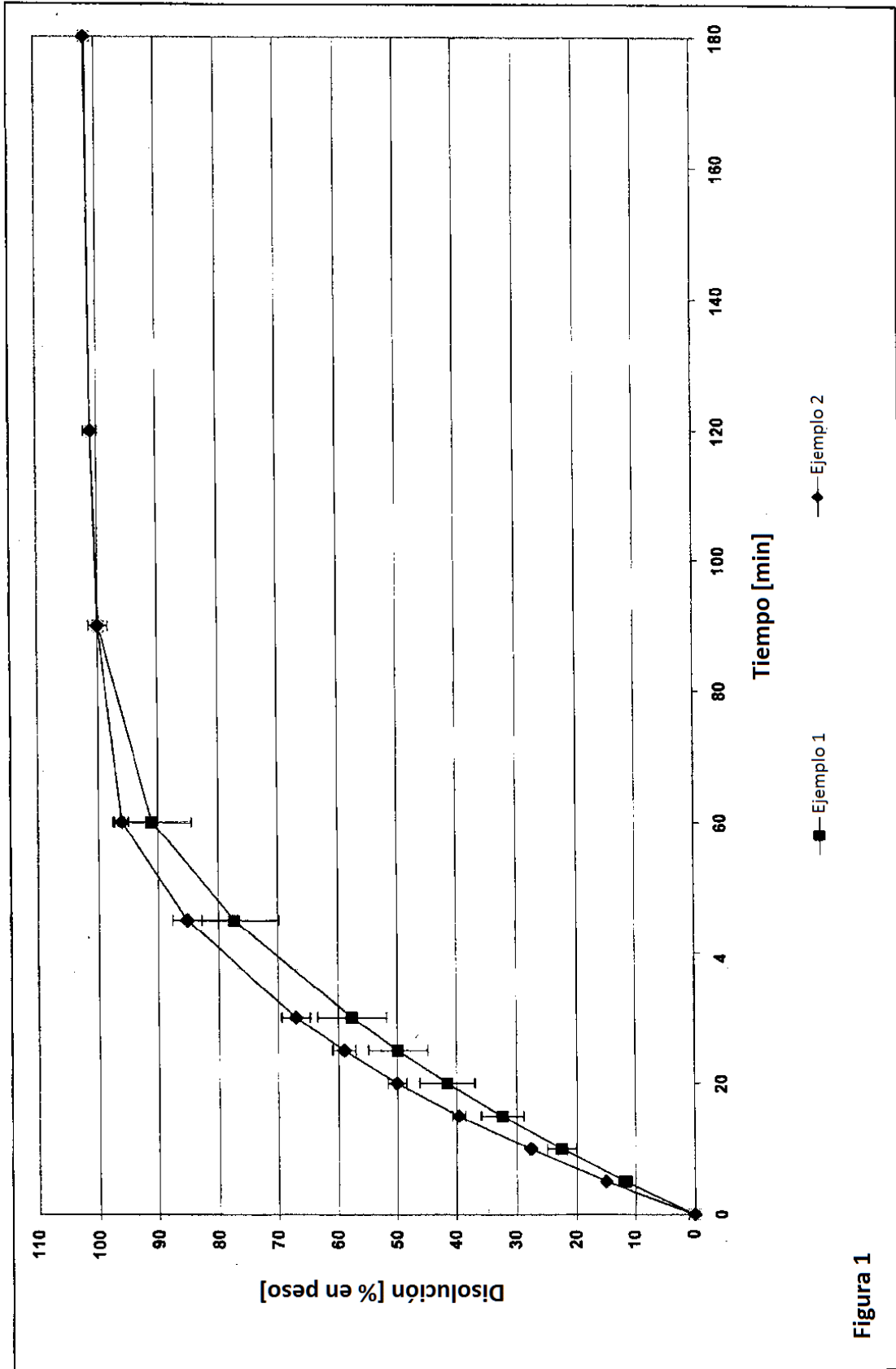


Figura 1

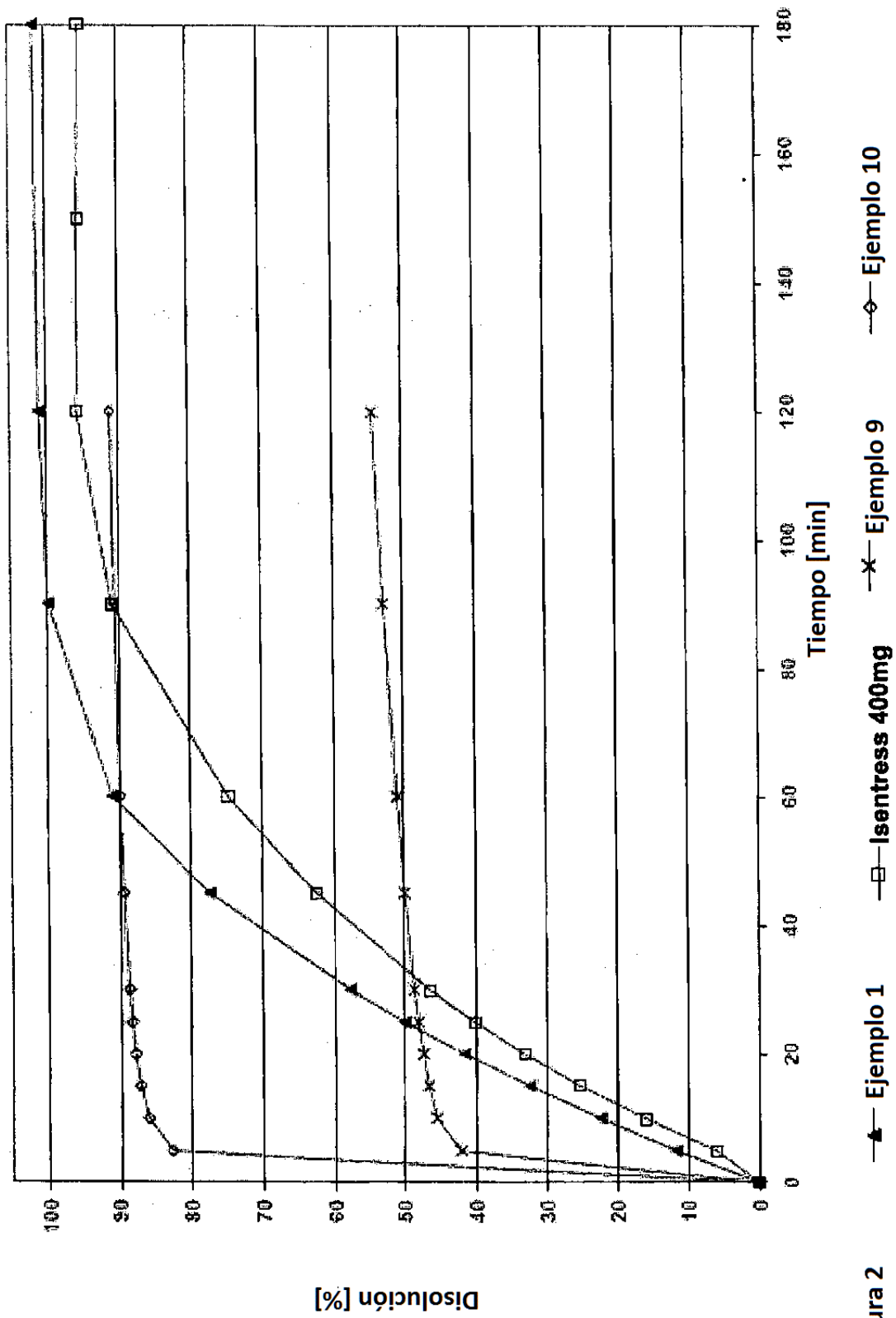


Figura 2 —▲— Ejemplo 1 —□— Isentress 400mg —×— Ejemplo 9 —◇— Ejemplo 10