(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 648 338**

(51) Int. CI.:

A61K 9/22 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.04.2012 PCT/IN2012/000283**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012 WO12147101**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2012 E 12777445 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2701689**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas de raltegravir, procedimientos para su preparación para su uso**

(30) Prioridad:

25.04.2011 IN 1414CH2011

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.01.2018

(73) Titular/es:

HETERO RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
Plot No. B-80&81 A.P.I.E., Balanagar
Hyderabad 500 018, Andhrapradesh, IN

(72) Inventor/es:

PARTHASARADHI REDDY, BANDI;
KHADGAPATHI, PODILI y
KAMALAKAR REDDY, GOLI

(74) Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

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

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE RALTEGRAVIR, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y PARA SU USO.

Prioridad

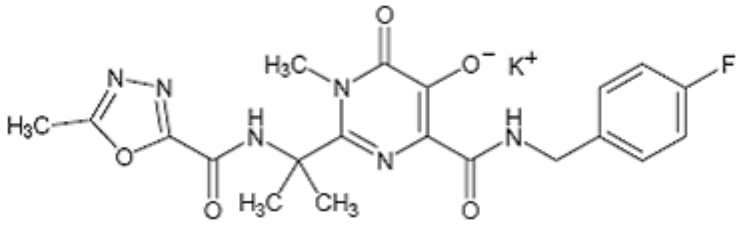
La presente solicitud de patente reivindica la prioridad de la solicitud de patente india 1414/CHE/2011, presentada el 25 de abril de 2011, la totalidad del contenido de la cual se incorpora en el presente documento por referencia.

Campo de la técnica

En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de la transferencia de las hebras de la integrasa del VIH. Más en particular, se describen composiciones farmacéuticas orales de raltegravir o de sus sales farmacéuticamente aceptables y sus procedimientos de preparación y de uso.

Estado de la técnica anterior

Raltegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos fueron descritos en la patente US7169780. El nombre químico de raltegravir potásico es sal monopotásica de N-[(4-fluorofenil)metil]-1,6-dihidro-5-hidroxi-1-metil-2-[1-metil-1-[[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)carbonil]amino]etil]-6-oxo-4-pirimidincarboxamida con la siguiente fórmula estructural:



El raltegravir potásico, un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa del virus de la inmunodeficiencia humana, está indicado en combinación con otros agentes retrovirales para el tratamiento de la infección VIH-1.

El raltegravir está comercializado por Merck como un medicamente bajo receta con la marca ISENTRESS® (raltegravir potásico) para el tratamiento de infecciones por el VIH. Aprobado en 2007 por la U.S. Food and Drug Administration, ISENTRESS® está disponible en la forma de comprimidos orales de 400 miligramos (mg).

La patente US7754731 propiedad de Merck reivindica la sal potásica anhidra cristalina amorfa de raltegravir.
La solicitud WO2006060681 de Merck, reivindica composiciones de raltegravir potásico que comprenden un agente antinucleante seleccionado entre hidroxialquilcelulosa, alquilcelulosa, polivinilpirrolidona y ácido poliacrílico.

La solicitud WO200606071 de Merck reivindica formulaciones orales de raltegravir potásico que comprenden poloxámero como agente solubilizante, hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad, y behenato de glicerilo como agente gelificante.

La solicitud WO2010140156 de Hetero Research Foundation describe raltegravir potásico amorfo y raltegravir potásico cristalino Forma H1.

Existe la necesidad en la técnica de desarrollar formulaciones de raltegravir que sean fáciles de producir utilizando técnicas y equipos convencionales.

Explicación de la invención

Se ha encontrado que las composiciones de raltegravir que comprenden polímeros no gelificantes son comparables con la formulación comercial de raltegravir potásico. En una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende raltegravir o sus sales farmacéuticamente aceptables, un polímero no gelificante, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde el polímero no gelificante comprende un polimetacrilato, un óxido de polietileno, o sus combinaciones.

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica comprende raltegravir, polímero no gelificante seleccionado entre polimetacrilatos y/o óxido de polietileno, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizado por que dicha composición comprende menos del 2% en peso de un agente antinucleante, un agente

solubilizante o una de sus combinaciones, donde el agente antinucleante es un polímero soluble en agua, y el agente solubilizante se selecciona del grupo que consiste en poloxámeros y macrogolglicéridos de ácidos grasos.
En otra realización, un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende la utilización de granulación húmeda, granulación seca, granulación por rociado, compresión directa, o extrusión-esferonización.

En un objeto de la invención, un procedimiento de granulación húmeda para la preparación de un comprimido de raltegravir que comprende polímero no gelificante, comprende: (i) mezclar en seco raltegravir con uno o más excipientes, (ii) granulación húmeda de la mezcla seca de la etapa (i) utilizando una solución de aglutinante para formar gránulos seguido de secado, (iii) lubricar los gránulos secados con la parte restante de excipientes y finalmente compresión en forma de comprimidos.

En otro objeto de la invención, el procedimiento para la preparación de un comprimido de raltegravir, que comprende un polímero no gelificante, mediante granulación seca comprende: (i) tamizado y mezclado de raltegravir con uno o más excipientes, (ii) compresión de la mezcla de la etapa (i) para formar pastillones y a continuación triturado de los pastillones obtenidos para formar gránulos; (iii) mezclado de los gránulos con la parte restante de los excipientes; y (iv) finalmente compresión de los gránulos de la etapa (iii) en comprimidos.

Descripción Detallada
Por “sales” o “sales farmacéuticamente aceptables”, se entiende aquellas sales y ésteres que son, según un criterio médico razonable, apropiadas para su uso en contacto con tejidos humanos y de animales inferiores sin presentar una innecesaria toxicidad, irritación, o respuesta alérgica, en consonancia con un balance riego/beneficio razonable, y efectivo para el uso al que se destina.

“Libre de” se utiliza en el presente documento en el sentido de que un ingrediente no se añade intencionadamente como un ingrediente principal durante la preparación de una composición; la composición puede contener trazas del ingrediente, tales como aproximadamente 2%, o 1%, o 0.5%, en peso.

Una composición farmacéutica comprende raltegravir o sus sales farmacéuticamente aceptables, polímero no gelificante y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una composición farmacéutica que comprende raltegravir, polímero no gelificante seleccionado entre polimetacrilatos y/o óxido de polietileno y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada por que dicha composición está libre de agente antinucleante.

“Agente antinucleante” se define como un polímero soluble en agua. El término “polímero soluble en agua” se utiliza para cualquier polímero que es completamente soluble en agua o que se disuelve o se solubiliza en agua (por ejemplo, en una cantidad de al menos aproximadamente 0.005 mg/ml). Ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen hidroxialquilcelulosas, alquilcelulosas, polivinilpirrolidonas y ácidos poliacrílicos.

“Polímero no gelificante” se define como un polímero que es insoluble y esencialmente no hinchable en contacto con medio acuoso, en concreto agua. Polímero no gelificante excluye específicamente polímeros solubles en agua (por ejemplo, en una cantidad de al menos aproximadamente 0.005 mg/ml) y/o que se hinchen en agua como las hidroxialquilcelulosas, alquilcelulosas, polivinilpirrolidonas, y ácidos poliacrílicos.

Polimetacrilatos no gelificantes apropiados incluyen, por ejemplo y sin suponer ninguna limitación, polímero poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo), polímero poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo), copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido metacrílico) o sus combinaciones. Los polímeros no gelificantes excluyen ácidos poliacrílicos como los polímeros carbómeros (Carbopol). Ejemplos de polímeros no gelificantes incluyen Eudragit RL (poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0.2), y Eudragit RS (poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0.1), Eudragit NE 30 D (poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) 2:1), Eudragit L30 D-55 (poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1), Eudragit FS 30D (poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1), Eudragit L100 55 (poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1), óxido de polietileno (Sentry Polyox) o sus combinaciones. Cabe resaltar que el óxido de polietileno es diferente al polietilenglicol. El óxido de polietileno es un homopolímero no-iónico de alto peso molecular de óxido de etileno con la fórmula molecular (CH2CH2O)n. En comparación, el polietilenglicol es un polímero de adición de bajo peso molecular de óxido de etileno y agua, con la fórmula molecular H(OCH2CH2)nOH, donde n representa la media de grupos oxietileno.

El polímero no gelificante puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 por ciento peso/peso (%p/p), específicamente aproximadamente 1 a aproximadamente 15%

p/p, y más concretamente de aproximadamente 3 a aproximadamente 10% p/p basado en el peso total de la composición.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse en formas farmacéuticas sólidas como comprimidos, cápsulas, comprimidos con gránulos gastro-resistentes (Multiple Unit Pellet System (MUPS)), gránulos, dispersiones sólidas, pellets, grageas, partículas, mini comprimidos, comprimidos orales desintegrables y similares.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica oral comprende raltegravir, polímeros no gelificantes y uno o más excipientes seleccionados entre diluyentes, aglutinantes, lubricantes, y/o deslizantes.

Los diluyentes apropiados incluyen talco, lactosa, azúcar, almidones, almidones modificados, manitol, sorbitol, sales inorgánicas, derivados de celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio, xilitol, lactitol, almidón, almidón pregelatinizado, caolín, sacarosa, manitol, sorbitol, dextratos, dextrina, maltodextrina, dextrosa, carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio y similares y sus mezclas.

El diluyente farmacéuticamente aceptable puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 % p/p, concretamente de aproximadamente 15 a aproximadamente 45% p/p, y más concretamente de aproximadamente 30 a aproximadamente 40%p/p basado en el peso total de la composición.

El término “aglutinantes”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a sustancias que se utilizan para provocar la adhesión de las partículas de polvo en la granulación de comprimidos. Aglutinantes apropiados incluyen, por ejemplo y sin que supongan una limitación, lactosa, almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidones modificados, azúcares, goma guar, pectina, ceras aglutinantes, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copovidona, alginato de sodio, acacia, ácido algínico, tragacanto, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, povidona y almidón pregelatinizado y similares o sus mezclas.

El término “lubricante”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a sustancias utilizadas en composiciones de comprimidos para reducir la fricción durante la compresión del comprimido. Lubricantes apropiados incluyen, por ejemplo y sin que supongan una limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, estearato de zinc, ácido esteárico, ácido fumárico, ácido palmítico, talco, cera de carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilenglicoles y similares o sus combinaciones.

El término “deslizante”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a excipientes utilizados en formulaciones de comprimidos y cápsulas para mejorar las propiedades de flujo durante la compresión de comprimidos y para proporcionar un efecto antiaglomerante. Tales compuestos incluyen, por ejemplo y sin que suponga una limitación, sílice coloidal, silicato de calcio, silicato de magnesio, hidrogel de silicio, almidón de maíz, talco, y similares o sus combinaciones.

Los comprimidos pueden recubrirse con una solución o dispersión acuosa o no acuosa de agentes formadores de película. Opcionalmente, el recubrimiento por película puede ser una barrera contra la humedad. La solución de recubrimiento principalmente comprende polímeros formadores de película y uno o más plastificantes, opacadores, surfactantes, agentes antiaglomerantes, colorantes y similares.

El recubrimiento puede aplicarse mediante la solubilización o suspensión de los excipientes en disolventes como el alcohol isopropílico, agua, acetona, etanol, cloruro de metileno y similares o sus mezclas.

El presente documento también proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende raltegravir, polímero no gelificante y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, utilizando granulación húmeda, granulación seca, granulación por rociado, compresión directa, o extrusión-esferonización donde la composición está libre de agente antinucleante y de agente solubilizante.

“Solubilizante” se refiere a un agente que actúa para prevenir o minimizar la precipitación de raltegravir en el tracto gastrointestinal manteniéndolo solubilizado durante varias horas después de la administración; solubilizantes incluyen poloxámeros y macrogolglicéridos de ácidos grasos.

El procedimiento de compresión directa para la preparación de los comprimidos de raltegravir comprende las etapas de: (i) mezcla en seco con uno o más excipientes seguido de mezclado, (ii) lubricado de la mezcla obtenida en la etapa (i), y (iii) finalmente, compresión de la mezcla de la etapa (ii) en forma de comprimidos.

Granulación seca comprende, (a) tamizado y mezclado de raltegravir con uno o más excipientes, (b) compresión de la mezcla de la etapa (a) para formar pastillones y a continuación triturado de los pastillones obtenidos para formar gránulos; (c) mezclado de los gránulos con todos, ninguno, o la parte restante de los excipientes; y (d) finalmente compresión de los gránulos de la etapa (c) en comprimidos.

Alternativamente, la granulación seca incluye; compactación de raltegravir y otros excipientes en un compactador de rodillo; los compactados obtenidos se pasaron a través de un tamiz ASTM #20 para obtener gránulos. Los gránulos se lubricaron y se comprimieron en comprimidos en una máquina de compresión rotativa y, opcionalmente, los comprimidos se recubrieron con Opadry.

En una realización de la invención, la composición de comprimidos comprende raltegravir, polímero no gelificante y un excipiente farmacéuticamente aceptable más, donde la composición está libre de agente antinucleante y de agente solubilizante; donde el comprimido se prepara por compresión directa o granulación seca.

En otra realización, la forma de dosificación de comprimido de raltegravir comprende oxido de polietileno, un polímero no gelificante y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, libre de agente antinucleante y de agente solubilizante.

Composición en forma de comprimidos que comprende raltegravir, polimetacrilatos no gelificantes como, por ejemplo, polímero poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo), polímero poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo), copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido metacrílico) o sus combinaciones y un excipiente farmacéuticamente aceptable más, donde la composición está libre de agente antinucleante y de agente solubilizante.

Composiciones de raltegravir que comprenden polímeros no gelificantes mejorarán las características farmacocinéticas al retrasar la liberación del principio activo en pH ácidos, retrasando así la Tmax.

El término “raltegravir”, tal como se utiliza en el presente documento, incluye raltegravir en forma de base libre, de sal farmacéuticamente aceptable, raltegravir potásico amorfo, raltegravir potásico cristalino Forma H1, raltegravir potásico monohidrato cristalino, raltegravir potásico dihidrato cristalino o cualquiera de sus isómeros, derivados, hidratos, solvatos, o sus profármacos o combinaciones.

En una realización, un método de tratamiento de un paciente necesitado de un tratamiento de raltegravir comprende la administración a un paciente de la composición farmacéutica que comprende raltegravir o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un polímero no gelificante, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
La invención se ejemplifica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no se pretende que supongan una limitación al ámbito de protección. El Experto en la materia puede determinar la composición de otras formas farmacéuticas y sustituir los excipientes equivalentes descritos en el presente documento o con aquellos conocidos en la industria sin la necesidad de experimentación adicional.

Ejemplos 1-4
Composiciones de raltegravir en forma de comprimidos preparados por granulación seca:

S. No	**Ingredientes**	**Ejemplo -1**	**Ejemplo - 2**	**Ejemplo - 3**	**Ejemplo - 4**
		mg/comprimido	**mg/comprimido**	**mg/comprimido**	**mg/comprimido**
Porción Intragranular					
1	Raltegravir potásico	434.4	434.4	434.4	434.4
2	Celulosa microcristalina	231.5	297.4	261.3	211.5
3	Lactosa monohidrato	50	15	25	40
4	Eudragit RL PO	26.1	--	--	--
5	Óxido de polietileno	17.4	17.4	43.5	78.3
6	Estearato magnésico	7	7	7	7
7	Estearil fumarato de sodio	4	4	4	4
Porción Extragranular					
8	Celulosa microcristalina	93.6	86.1	86.1	86.1
9	Estearato magnésico	6	8.7	8.7	8.7

Peso del comprimido sin recubrir		**870**	**870**	**870**	**870**
Recubrimiento					
10	Opadry II Rosa	21.75	21.75	21.75	21.75
11	Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Peso total		**891.75**	**891.75**	**891.75**	**891.75**

Procedimiento de fabricación abreviado:
i) Los materiales intragranulares se tamizaron y se mezclaron,
ii) La mezcla de la etapa (i) se compactó y los pastillones resultantes se molieron utilizando un molino cónico o un molino de martillos,
iii) los gránulos molidos de la etapa (ii) se tamizaron completamente a través de un tamiz # 30,
iv) los materiales extragranulares se tamizaron a través de un tamiz # 40,
v) el estearato de magnesio extra granular se tamizó a través de un tamiz # 60,
vi) los materiales de las etapas (iii), (iv) y (v) se mezclaron juntos y se comprimieron en forma de comprimidos,
vii) opcionalmente los comprimidos se recubrieron con Opadry II rosa.

Ejemplos 5-8
Composiciones de raltegravir en forma de comprimidos preparados por granulación húmeda:

S. No	**Ingredientes**	**Ejemplo-5**	**Ejemplo -6**	**Ejemplo -7**	**Ejemplo -8**
		mg/comprimido	**mg/comprimido**	**mg/comprimido**	**mg/comprimido**
Porción Intragranular					
1	Raltegravir potásico	434.4	434.4	434.4	434.4
2	Celulosa microcristalina	300	300	300	280
3	Lactosa monohidrato	25	25	25	25
Solución aglutinante					
4	Eudragit RL PO	8.7	--	--	--
5	Eudragit NE 30 D	--	9	--	--
6	Eudragit FS 30 D	--	--	9	--
7	Eudragit L 100 55	--	--	--	10
8	Alcohol isopropílico	c.s.	--	--	c.s.
9.	Acetona	c.s.	--	--	c.s.
10	Agua purificada	--	c.s.	c.s.	--
Porción Extragranular					
11	Celulosa microcristalina	93.2	92.9	92.9	111.9
12	Estearato de magnesio	8.7	8.7	8.7	8.7
Peso del comprimido sin recubrir		**870**	**870**	**870**	**870**
Recubrimiento					
13	Opadry II Rosa	21.75	21.75	21.75	21.75
14	Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Peso total		**891.75**	**891.75**	**891.75**	**891.75**

Procedimiento de fabricación abreviado:
i) Los materiales intragranulares se tamizaron y se mezclaron,
ii) la mezcla de la etapa (i) se granuló utilizando la solución aglutinante y los gránulos resultantes se secaron y se molieron utilizando un molino cónico o un molino de martillos,
iii) los gránulos molidos de la etapa (ii) se tamizaron completamente a través de un tamiz # 20,
iv) los materiales extragranulares se tamizaron a través de un tamiz # 40,

v) el estearato de magnesio extra granular se tamizó a través de un tamiz # 60,
vi) los materiales de las etapas (iii), (iv) y (v) se mezclaron juntos y se comprimieron en forma de comprimidos,
vii) opcionalmente los comprimidos se recubrieron con Opadry II rosa.

Ejemplo 9
Composiciones de raltegravir en forma de comprimidos preparados por el método de extrusión-esferonización:

S. No	**Ingredientes**	**mg/comprimido**
Intragranular		
1	Raltegravir potásico	434.40
2	Celulosa microcristalina	254.30
3	Lactosa monohidrato	25.00
4	Eudragit RL PO	8.70
5	Agua purificada	c.s.
6	Alcohol isopropílico	c.s.
Extragranular		
7	Celulosa microcristalina	138.90
8	Estearato de magnesio	8.70
Peso del comprimido sin recubrir		**870.00**
6	Opadry Rosa	21.75
7	Agua purificada	c.s.
Peso total del comprimido		**891.75**

Procedimiento de fabricación abreviado:
i) Los materiales intragranulares se tamizaron y se granularon con agua purificada utilizando un granulador-mezclador de alta velocidad,
ii) los gránulos húmedos de la etapa (i) se extruyeron y los extrudatos resultantes se esferonizaron mediante un esferonizador para obtener gránulos esféricos,
iii) los gránulos esféricos de la etapa (ii) se secaron completamente,
iv) los materiales extragranulares se tamizaron a través de un tamiz # 40,
v) el estearato de magnesio extra granular se tamizó a través de un tamiz # 60,
vi) los materiales de las etapas (iii), (iv) y (v) se mezclaron juntos y se comprimieron en forma de comprimidos,
vii) opcionalmente los comprimidos se recubrieron con Opadry II rosa.

Ejemplo 10
Comparación de un comprimido de raltegravir preparado con un polímero no gelificante y un comprimido de raltegravir preparado sin un polímero no gelificante:

El raltegravir potásico es muy lábil en pH ácido ya que puede precipitar o degradarse. La utilización de un polímero no gelificante en una composición de raltegravir no permite la liberación o retrasa ligeramente la liberación del principio activo desde la formulación cuando ésta se encuentra en el rango de pH ácido, como en el estómago, aumentando así la Tmax de la formulación y disminuyendo la Cmax. Además, se minimizan la absorción rápida y la variación intra-inter sujeto. Adicionalmente, no hay necesidad de utilizar un solubilizante en la formulación de raltegravir cuando se utiliza un polímero no gelificante.

La Tabla a continuación proporciona los resultados comparativos del perfil de disolución de un comprimido de raltegravir potásico preparado con un polímero no gelificante y un comprimido de raltegravir potásico preparado sin un polímero no gelificante. Condiciones de disolución: 0.001N HCl, 900 ml, USP-II, 100 rpm. Tal como se puede observar, la formulación que contiene un polímero no gelificante libera menos raltegravir activo en las condiciones de pH bajo utilizadas en el estudio. Este retraso ayudará a prevenir la precipitación no deseada así como la degradación del principio activo. En comparación, la formulación sin polímero no-gelificante muestra una disminución de la concentración del principio activo en el tiempo debida a la degradación del principio activo.

Tiempo en minutos	% liberación acumulada del principio activo	
	Con polímero no gelificante	Sin polímero no-gelificante
15	41	59
30	60	76
45	75	71
60	82	48
90	85	31

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende: raltegravir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un polímero no gelificante, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde el polímero no gelificante comprende un polimetacrilato, un óxido de polietileno, o sus combinaciones.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el polimetacrilato es poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo), poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo), un copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido metacrílico), o sus combinaciones.

3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el polímero no gelificante está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20% p/p basado en el peso total de la composición.

4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que comprende menos del 2% en peso de un agente antinucleante, un agente solubilizante o una de sus combinaciones, donde el agente antinucleante es un polímero soluble en agua, y el agente solubilizante se selecciona del grupo que consiste en poloxámeros y macrogolglicéridos de ácidos grasos.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, que comprende menos del 0.5% en peso del agente antinucleante, el agente solubilizante o sus combinaciones.

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la composición se encuentra en forma de comprimido, cápsula, comprimidos con gránulos gastro-resistentes (Multiple Unit Pellet System (MUPS)), gránulos, pellets, grageas, partículas, o minicomprimidos.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, donde la composición se encuentra en forma de comprimido y comprende óxido de polietileno.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, donde la composición se encuentra en forma de comprimido y donde el polimetacrilato es poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo), poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo), un copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido metacrílico), o sus combinaciones.

9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 donde raltegravir se encuentra en forma de raltegravir potásico amorfo, raltegravir potásico cristalino Forma H1, raltegravir potásico monohidrato cristalino, raltegravir potásico dihidrato cristalino o sus combinaciones.

10. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 4, o 6-8, que comprende: Utilizar granulación húmeda, granulación seca, granulación por rociado, compresión directa, o extrusión-esferonización.

11. Composición de raltegravir según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para el tratamiento de un paciente que lo necesita.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- **IN 1414CHE2011**
- **US 7169780 B**
- **US 7754731 B**
- **WO 2006060681 A**
- **WO 200606071 A**
- **WO 2010140156 A**