

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 380**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2011 E 11714473 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2545048**

54 Título: **Sales de raltegravir y formas cristalinas de las mismas**

30 Prioridad:

13.10.2010 US 392770 P
13.10.2010 US 392759 P
29.11.2010 US 417632 P
29.04.2010 US 329284 P
01.04.2010 US 320062 P
10.06.2010 US 353398 P
22.04.2010 US 326922 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2014

73 Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(100.0%)
5 Basel Street P.O. Box 3190
49131 Petah Tiqva, IL

72 Inventor/es:

KWOKAL, ANA;
HEDVATI, LILACH;
BURSTEIN, REVITAL;
YEORI, ADI y
MOSHKOVITS-KAPTSAN, RINAT

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 524 380 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

Sales de raltegravir y formas cristalinas de las mismas

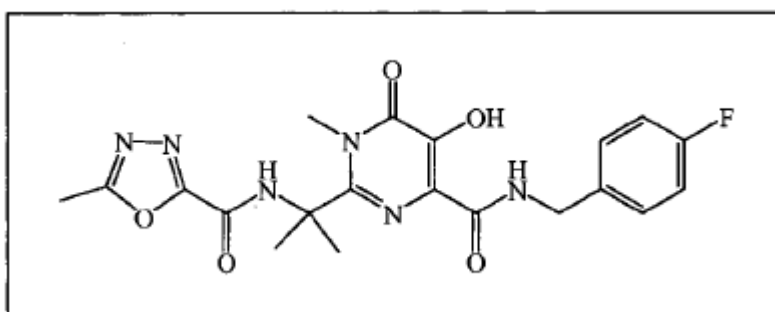
- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes de patente provisionales de EE.UU. Nº 61/320.062, presentada el 1 de abril de 2010; 61/326.922, presentada el 22 de abril de 2010; 61/329.284, presentada el 29 de abril de 2010; 61/353.398, presentada el 10 de junio de 2010; 61/392.759, presentada el 13 de octubre 2010; 61/392.770, presentada el 13 de octubre 2010; y 61/417.632, presentada el 29 de noviembre del 2010.

10 **Campo de la invención**

La presente invención abarca la forma V cristalina de potasio de raltegravir.

15 **Antecedentes de la invención**

- El raltegravir, también conocido como raltegravir hidroxilo libre, *N*-(2-(4-(4-fluorobencilcarbamoil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1, 6-dihidropirimidin-2-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida, que tiene la siguiente fórmula:



- 20 es un fármaco antirretroviral usado para tratar la infección por VIH. El raltegravir se dirige a la integrasa, una enzima del VIH que integra el material genético viral en los cromosomas humanos, una etapa crítica en la patogénesis del VIH. La sal de potasio de raltegravir es comercializada con la denominación comercial ISENTRESS™ por Merck & Co.

- 25 El raltegravir y su preparación se describen en la patente de EE.UU. Nº 7.169.780. En las publicaciones de EE.UU. Nº US 2006/0122205, WO 2010/140156 y WO 2011/024192, se describen la sal de potasio de raltegravir incluyendo las formas amorfas y cristalinas 1, 11, 111 y HIV, así como las formas amorfas y cristalinas de raltegravir hidroxilo libre.

- 30 La presente invención se refiere a las sales de raltegravir, así como a las formas en estado sólido del raltegravir y las sales de raltegravir. Estas propiedades pueden verse influidas por el control de las condiciones en las que se obtienen potasio de raltegravir, sodio de raltegravir, calcio de raltegravir, *terc*-butilamina de raltegravir, litio de raltegravir, dietilamina de raltegravir, diisopropilamina de raltegravir, meglumina de raltegravir y raltegravir hidroxilo libre, en forma sólida.

- 35 El polimorfismo, la aparición de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Una sola molécula puede dar lugar a varios polimorfos distintos que tienen distintas estructuras cristalinas y propiedades físicas tales como punto de fusión, comportamientos térmicos (por ejemplo, medidos por análisis termogravimétrico, "TGA", o calorimetría diferencial de barrido, "DSC"), patrón de difracción de rayos X, huella digital de absorción de infrarrojos y espectro de RMN en estado sólido. Se puede usar una o más de dichas técnicas para distinguir diferentes formas polimórficas de un compuesto.

- 45 El descubrimiento de nuevas sales, y nuevas formas polimórficas y nuevos solvatos de un producto farmacéutico puede proporcionar materiales que tengan propiedades de procesamiento deseables, tales como facilidad de manipulación, facilidad de procesamiento, estabilidad de almacenamiento, facilidad de purificación, o formas cristalinas intermedias deseables que faciliten la conversión en otras formas polimórficas. Las nuevas formas polimórficas y los nuevos solvatos de un compuesto farmacéuticamente útil o sales del mismo también pueden ofrecer una oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Ello amplía el repertorio de materiales que un científico de la formulación tiene disponible para la optimización de las formulaciones, por ejemplo, proporcionando un producto con propiedades diferentes, por ejemplo, mejores características de procesamiento o de manipulación, mejor perfil de disolución o mayor período de caducidad. Al menos por dichas razones, existe la necesidad de sales adicionales y formas en estado sólido de sales de potasio, de sodio, de calcio, de *terc*-butilamina, de meglumina, de litio, de dietilamina y de diisopropilamina de raltegravir, y de raltegravir hidroxilo libre.

55 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona la forma V cristalina de potasio de raltegravir, procesos para prepararla y la composición farmacéutica que la contiene.

5 La presente invención también abarca el uso de una cualquiera de las sales de raltegravir, raltegravir hidroxil libre y formas cristalinas de las mismas para la preparación de la Forma V cristalina de potasio de raltegravir o formulación de la misma, para su uso como un medicamento, en particular, para el tratamiento de la infección por VIH.

10 La presente invención también proporciona un proceso de preparación de la Forma V cristalina de potasio de raltegravir, mediante la preparación de una cualquiera de las sales de raltegravir y formas cristalinas de las mismas o de raltegravir hidroxil libre, y su conversión en potasio de raltegravir.

15 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende la Forma V cristalina de potasio de raltegravir de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamentos, en particular, para el tratamiento de la infección por VIH.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de la infección por VIH, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma V cristalina de potasio de raltegravir de la presente invención o al menos una de las composiciones farmacéuticas anteriores a una persona que padece VIH.

20 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma IV de potasio de raltegravir.
 La Figura 2 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma V de potasio de raltegravir.
 La Figura 3 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma VI de potasio de raltegravir.
 25 La Figura 4 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma VII de potasio de raltegravir.
 La Figura 5 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma VIII de potasio de raltegravir.
 La Figura 6 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma IXa de potasio de raltegravir.
 La Figura 7 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma IXb de potasio de raltegravir.
 30 La Figura 8 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma X de potasio de raltegravir, con los valores del eje horizontal expresados en grados 2 θ .
 La Figura 9 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma XI de potasio de raltegravir.
 La Figura 10 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma XII de potasio de raltegravir.
 La Figura 11 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma XIII de potasio de raltegravir.
 35 La Figura 12 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma S1 de sodio de raltegravir.
 La Figura 13 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma S2 de sodio de raltegravir.
 La Figura 14 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma S3 de sodio de raltegravir.
 La Figura 15 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la sal de litio de raltegravir.
 La Figura 16 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la sal de calcio de raltegravir.
 40 La Figura 17 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la sal de *terc*-butilamina de raltegravir.
 La Figura 18 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la sal de dietilamina de raltegravir.
 La Figura 19 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la sal de diisopropilamina de raltegravir.
 La Figura 20 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma XIV de potasio de raltegravir.
 La Figura 21 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma XV de potasio de raltegravir.
 45 La Figura 22 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma XVI de potasio de raltegravir.
 La Figura 23 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma A1 de raltegravir hidroxil libre.
 La Figura 24 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma A2 de raltegravir hidroxil libre.
 La Figura 25 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma A3 de raltegravir hidroxil libre.
 La Figura 26 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la sal de *terc*-butilamina de raltegravir.
 50 La Figura 27 muestra un termograma de DSC para la Forma IV de potasio de raltegravir.
 La Figura 28 muestra un termograma de TGA para la Forma IV de potasio de raltegravir.
 La Figura 29 muestra un termograma de DSC para la Forma V de potasio de raltegravir.
 La Figura 30 muestra un termograma de TGA para la Forma V de potasio de raltegravir.
 La Figura 32 muestra un espectro FT-Raman de la Forma V de potasio de raltegravir.
 55 La Figura 33 muestra un espectro de RMN de ¹³C en estado sólido de la Forma S2 de sodio de raltegravir.
 La Figura 34 muestra un espectro de RMN de ¹³C en estado sólido de la *terc*-butilamina cristalina de raltegravir.
 La Figura 35 muestra un espectro FT-Raman de la sal de meglumina de raltegravir.
 La Figura 36 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la sal de meglumina de raltegravir amorfa.

60 Descripción detallada de la invención

60 La presente solicitud abarca las siguientes nuevas sales y formas en estado sólido de raltegravir: sal de calcio de raltegravir (sal de calcio de *N*-(2-(4-(4-fluorobencilcarbamoyl)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida); sal de *terc*-butilamina de raltegravir (sal de *terc*-butilamina de *N*-(2-(4-(4-fluorobencilcarbamoyl)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida); sal de meglumina de raltegravir (sal de meglumina de *N*-(2-(4-(4-fluorobencilcarbamoyl)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida); sal de litio de raltegravir (sal

de litio de *N*-(2-(4-(4-fluorobencil-carbamoil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida); sal de dietilamina de raltegravir (sal de dietilamina de *N*-(2-(4-(4-fluorobencil-carbamoil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida); y sal de diisopropilamina de raltegravir (sal de diisopropilamina de *N*-(2-(4-(4-fluorobencil-carbamoil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida).

La presente invención también abarca la Forma V cristalina de la sal de potasio de raltegravir (sal de potasio de *N*-(2-(4-(4-fluorobencil-carbamoil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida); y describe la sal de sodio de raltegravir (sal de sodio de *N*-(2-(4-(4-fluorobencil-carbamoil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida); y raltegravir hidroxi libre (*N*-(2-(4-(4-fluorobencil-carbamoil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida).

En algunas realizaciones, la Forma V cristalina de potasio de raltegravir de la invención está sustancialmente exenta de cualquier otra sal, forma polimórfica o de formas polimórficas específicas de raltegravir, respectivamente. En cualquier realización de la presente invención, la expresión "sustancialmente exenta" pretende significar que las formas de la presente invención contienen el 20 % (p/p) o menos, el 10 % (p/p) o menos, el 5 % (p/p) o menos, el 2 % (p/p) o menos, particularmente el 1 % (p/p) o menos, más particularmente el 0,5 % (p/p) o menos, y lo más particularmente el 0,2 % (p/p) o menos de cualquier otra sal, polimorfo o de un polimorfo específico de raltegravir. En otras realizaciones, la Forma V cristalina de potasio de raltegravir contiene del 1 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p) o del 5 % al 10 % (p/p) de cualquier otra sal, polimorfo o de un polimorfo específico de raltegravir.

La presente invención aborda una necesidad en la técnica por proporcionar nuevas formas cristalinas de potasio de raltegravir que tengan al menos una de las propiedades ventajosas seleccionadas entre: pureza química, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, morfología o hábito cristalino, estabilidad tal como estabilidad térmica y estabilidad mecánica ante la conversión polimórfica, estabilidad a la deshidratación y/o estabilidad de almacenamiento, bajo contenido de disolvente residual, un menor grado de higroscopicidad, fluidez, y características de procesamiento y manipulación ventajosas, tales como compresibilidad y densidad aparente.

En el presente documento, se puede hacer referencia a una forma cristalina como aquella caracterizada por datos gráficos "como los representados" en una figura. Dichos datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X de polvo y espectros de RMN en estado sólido. El experto comprenderá que dichas representaciones gráficas de datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, por ejemplo, en intensidades relativas pico y las posiciones de los picos debido a factores tales como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración de la muestra y la pureza, que son bien conocidas por el experto. Sin embargo, el experto sería perfectamente capaz de comparar los datos gráficos de las figuras del presente documento con los datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida, y confirmar si los dos grupos de datos gráficos están caracterizando la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes. Por lo tanto, se entenderá que una forma cristalina de una sal de raltegravir a la que se hace referencia en el presente documento por estar caracterizada por datos gráficos "como los representados" en una figura incluye cualquier forma cristalina de la sal de raltegravir caracterizada con los datos gráficos que tienen dichas pequeñas variaciones, como las bien conocidas por el experto, en comparación con la figura.

Como se usa en el presente documento, el término "monohidrato" se refiere a hidrato que contiene agua en la red cristalina, en una cantidad equimolar en comparación con el compuesto. En particular, el compuesto es potasio de raltegravir.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una red cristalina que contiene disolvente. En particular, la red cristalina es de potasio de raltegravir y el disolvente es NMP.

Como se usa en el presente documento, el término "aislado" en referencia a cualquiera de las sales de raltegravir o polimorfos de las mismas de la presente invención corresponde a la sal de raltegravir o polimorfo de la misma que está separada físicamente de la mezcla de reacción en la que se forma.

En el presente documento, a menos que se indique lo contrario, las mediciones de XRPD se realizan usando longitud de onda de radiación $K\alpha$ de cobre de 1,54 Å.

Algo, por ejemplo, una mezcla de reacción, se puede caracterizar en el presente documento como que está o que se permite que llegue a la "temperatura ambiente, a menudo abreviada como "TA". Esto significa que la temperatura de lo que se cita está cerca de o es igual a la del espacio en el que se encuentra, por ejemplo, la sala o la campana de humos. Por lo general, la temperatura ambiente es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C o de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 27 °C o de aproximadamente 25 °C.

En el presente documento, se puede hacer referencia a un proceso o a una etapa como que se lleva a cabo "durante la noche". Esto se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo, para el proceso o la etapa, que abarca el tiempo transcurrido durante la noche, cuando dicho proceso o dicha etapa no se pueden observar activamente. Dicho

intervalo de tiempo es de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas, o de aproximadamente 10 a 18 horas, normalmente aproximadamente 16 horas.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "presión reducida" se refiere a una presión de aproximadamente 1 kPa (10 mbar) a aproximadamente 5 kPa (50 mbar).

10 Como se usan en el presente documento, los términos "vol" o "volumen" se pueden usar para referirse a ml por gramo del raltegravir correspondiente. Por ejemplo, la afirmación de que se disuelven 0,5 g de raltegravir en diez volúmenes de un disolvente X se entendería como que se disuelven 0,5 g de raltegravir en 5 ml de disolvente X.

15 Se describe una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma IV. La Forma IV se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 6,5, 7,5, 8,1, 18,4 y 23,2 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 1; y combinaciones de los mismos. La Forma IV cristalina de potasio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 13,0, 17,5, 24,2 y 25,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un termograma de DSC como se representa en la Figura 27; un termograma de TGA como se representa en la Figura 28; y combinaciones de los mismos.

20 Por lo general, la Forma IV de potasio de raltegravir puede ser un solvato de *N*-metil-pirrolidona ("NMP").

25 La presente invención abarca una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma V. La Forma V se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 8,0, 11,9, 18,2 y 26,6 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 2; un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido con señales a 121,9, 144,0, 149,3 y 170,3 $\pm 0,2$ ppm; un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que tiene diferencias en los desplazamientos químicos entre la señal que presenta el desplazamiento químico más bajo y otra en el intervalo de desplazamientos químicos de 100 a 180 ppm de 11,9, 134,0, 139,3 y 160,3 $\pm 0,1$ ppm; un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido sustancialmente como se describe en las Figuras 31; y combinaciones de los mismos. La Forma V cristalina de potasio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 14,9, 19,8, 24,9, 27,7 y 28,9 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un termograma de DSC como se representa en la Figura 29; un termograma de TGA como se representa en la Figura 30; un espectro FT-Raman como se representa en la Figura 32; y combinaciones de los mismos.

30 Por lo general, la Forma V de potasio de raltegravir puede ser un monohidrato, por ejemplo, puede contener del aproximadamente 3,4 % al aproximadamente 3,8 % de agua, en concreto, aproximadamente el 3,6 % en peso de agua.

35 Como se ha tratado anteriormente, la Forma V de potasio de raltegravir tiene propiedades ventajosas. En particular, la Forma V de potasio de raltegravir de la presente invención tiene una velocidad de disolución significativamente superior a la de la Forma I de potasio de raltegravir desvelada en el documento US 7.754.731, lo que conduce a una farmacocinética favorable, por ejemplo, a un aumento de la biodisponibilidad del raltegravir.

40 La Forma V de potasio de raltegravir de la presente invención se puede preparar mediante un proceso que comprende: combinar raltegravir hidroxilo libre con tetrahidrofurano ("THF"), obteniéndose una mezcla de reacción; y añadir una solución acuosa de KOH. Por lo general, el raltegravir hidroxilo libre es la forma A1 hidroxilo libre de raltegravir. La adición de la solución acuosa de KOH puede ir seguida de una etapa de enfriamiento. El enfriamiento se puede realizar a una temperatura tal como de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 5 °C, o a aproximadamente 0 °C. El enfriamiento puede ir seguido de la siembra con la Forma V de potasio de raltegravir. Tras el enfriamiento, se puede mantener la mezcla de reacción, normalmente mientras se agita. El mantenimiento se puede realizar durante un período de tiempo tal como de aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 48 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 2,5 horas. Después, se puede aislar el potasio de raltegravir obtenido. El aislamiento se puede realizar por filtración y lavado con un disolvente adecuado, preferentemente un disolvente miscible en agua tal como THF. Por lo general, la filtración se realiza a temperatura ambiente. Opcionalmente, el precipitado aislado se seca posteriormente.

45 Se describe además una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma VI. La Forma VI se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 5,7, 12,7, 17,1, 19,7 y 25,4 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 3; y combinaciones de los mismos. La Forma V cristalina de potasio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 11,4, 15,8 y 20,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

50 Se describe además una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma VII. La Forma VII se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 7,4, 11,1, 16,0 y 25,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se

representa en la Figura 4; y combinaciones de los mismos. La Forma V cristalina de potasio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 22,4, 25,2, 26,7 y 28,7 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

5 Se describe además una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma VIII. La Forma VIII se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 5,4, 7,4, 13,1, 13,4, 20,6, 22,3, 24,6 y 26,4 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 5; y combinaciones de los mismos. La Forma V cristalina de potasio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos
10 adicionales a 14,6, 20,1, 23,0, 24,1, 27,9, 28,9 y 29,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

Se describe además una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma IXa. La Forma IXa se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 5,3, 7,2, 8,2, 10,6 y 13,7 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 6; y combinaciones de los mismos. La Forma IXa cristalina de potasio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 16,0, 17,2, 18,6, 21,4 y 24,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .
15

Se describe además una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma IXb. La Forma IXb se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 5,3, 7,8, 8,2, 10,6, 12,2 y 13,7 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 7; y combinaciones de los mismos. La Forma IXb cristalina de potasio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 18,9, 19,8, 20,1, 21,5, 22,2 y 24,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .
20

Se describe además una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma X. La Forma X se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 5,7, 8,3, 15,4, 19,1, 19,8 y 20,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 8; y combinaciones de los mismos. La Forma X cristalina de potasio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 22,5, 24,5, 25,4 y 26,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .
25

Se describe además una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma XI. La Forma XI se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 7,9, 14,5, 15,8, 17,3, 21,1 y 23,0 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 9; y combinaciones de los mismos.
30

Se describe además una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma XII. La Forma XII se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 5,2, 8,3, 15,5, 19,1 y 28,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 10; y combinaciones de los mismos. La Forma XII cristalina de potasio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 7,0, 7,5, 11,8, 12,3, 14,7 y 18,1 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .
35

Se describe además una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma XIII. La Forma XIII se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 5,1, 7,2, 7,7, 7,9, 11,9 y 24,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 11; y combinaciones de los mismos.
40

Se describe además una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma XIV. La Forma XIV se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 4,9, 7,7, 19,4, 24,1 y 25,9 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 20; y combinaciones de los mismos. La Forma XIV cristalina de potasio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 13,4, 13,8, 21,3, 24,5 y 30,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .
45

Se describe además una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma XV. La Forma XV se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 5,2, 11,5, 15,6 y 23,1 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 21; y combinaciones de los mismos. La Forma XV cristalina de potasio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 11,9, 12,9, 18,6 y 25,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .
50

Se describe además una forma cristalina de potasio de raltegravir, designada Forma XVI. La Forma XVI se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 4,6,
55

9,3, 13,9, 18,2 y 18,6 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 22; y combinaciones de los mismos. La Forma XVI cristalina de potasio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 13,4, 15,0, 22,1 y 23,6 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

5 Se describe además la sal de sodio de raltegravir aislada. Por lo general, la sal de sodio de raltegravir puede estar en una forma cristalina.

10 Se describe además una forma cristalina de sodio de raltegravir, designada Forma S1. La Forma S1 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 7,9, 11,8, 17,0, 19,7 y 28,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 12; y combinaciones de los mismos. La Forma S1 cristalina de sodio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 14,0, 15,0, 23,9 y 27,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

15 Se describe además una forma cristalina de sodio de raltegravir, designada Forma S2. La Forma S2 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 7,4, 11,8, 19,6 y 26,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 13; un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido con señales a 134,3, 146,1, 149,0, 153,9 y 170,5 $\pm 0,2$ ppm; un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que tiene diferencias en los desplazamientos químicos entre la señal que presenta el desplazamiento químico más bajo y otra en el intervalo de desplazamientos químicos de 100 a 180 ppm de 124,3, 136,1, 139,0, 143,9 y 160,5 $\pm 0,1$ ppm; un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido sustancialmente como se describe en las Figuras 33; y combinaciones de los mismos. La Forma S2 cristalina de sodio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 14,6, 17,2, 23,6, 28,1 y 29,1 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

20 Se describe además una forma cristalina de sodio de raltegravir, designada Forma S3. La Forma S3 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 8,1, 13,6, 15,1, 16,1 y 22,6 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 14; y combinaciones de los mismos. La Forma S3 cristalina de sodio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 20,3, 23,1, 27,4, 30,2 y 32,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

30 Como se ha tratado anteriormente las formas cristalinas de sodio de raltegravir (en concreto, la Forma S1, la Forma S2 y la Forma S3) tienen propiedades ventajosas. En particular, las formas cristalinas de sodio de raltegravir tienen una velocidad de disolución significativamente superior a la de la forma I de potasio de raltegravir desvelada en el documento US 7.754.731, lo que conduce a una farmacocinética favorable, por ejemplo, a un aumento de la biodisponibilidad del raltegravir.

35 Además, se describen nuevas sales de raltegravir, en particular, sales de litio, de calcio, de *terc*-butilamina, de meglumina, de dietilamina, de diisopropilamina. Las sales anteriores se pueden aislar. Preferentemente, las sales anteriores están en forma cristalina.

40 Además, se describe la sal de litio de raltegravir.

45 Se describe además una forma cristalina de la sal de litio caracterizada por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos a 10,4, 11,9, 15,6, 17,2, 20,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 15; y combinaciones de los mismos. La anterior forma cristalina de sal de litio de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 8,1, 14,4, 21,3, 25,3 y 30,1 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

50 Se describe además una forma cristalina de la sal de calcio de raltegravir caracterizada por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos a 6,5, 9,9, 18,0, 19,0 y 21,1 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 16; y combinaciones de los mismos.

55 Se describe además una forma cristalina de la sal de *terc*-butilamina de raltegravir caracterizada por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos a 12,4, 16,7, 17,9, 18,6 y 20,9 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos a 4,2, 6,6, 8,4, 16,9 y 21,1 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 17 o 26; un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido con señales a 121,7, 130,2, 141,6, 152,0 $\pm 0,2$ ppm; un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que tiene diferencias en los desplazamientos químicos entre la señal que presenta el desplazamiento químico más bajo y otra en el intervalo de desplazamientos químicos de 100 a 180 ppm de 110,4, 118,9, 130,3 y 140,7 $\pm 0,1$ ppm; un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido sustancialmente como se describe en las Figuras 34; y combinaciones de los mismos. La anterior forma cristalina de sal de *terc*-butilamina de raltegravir

se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 9,0, 13,6, 15,0 y 22,6 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ . Como alternativa, la forma cristalina de sal de *terc*-butilamina de raltegravir según lo definido en cualquiera de los datos anteriores se puede caracterizar además por el patrón de XRDP que tiene picos adicionales a 9,2, 12,2, 12,6, 13,8, 15,2 y 18,0 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

5 Se describe además una forma cristalina de la sal de dietilamina de raltegravir caracterizada por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos a 7,0, 12,6, 13,9, 17,8, 26,9 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 18; y combinaciones de los mismos. La anterior forma cristalina de de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 10,8, 19,8, 21,6 y 23,2 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

10 Se describe además una forma cristalina de la sal de diisopropilamina de raltegravir caracterizada por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos a 12,6, 16,9, 17,6, 17,9 y 21,2 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 19; y combinaciones de los mismos. La anterior forma cristalina de de raltegravir se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 6,2, 8,8, 19,3, 23,0 y 26,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

20 Se describe además la sal de meglumina de raltegravir. La sal de meglumina de raltegravir se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: espectro FT-Raman con picos a: 1426,9, 850,7, 3075,3, 2945,6, 1575,7, 1426,9, 1339,1, 1052,9, 850,7, 827,8 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$; el espectro FT-Raman sustancialmente como se representa en la Figura 35; y combinaciones de los mismos.

25 La meglumina de raltegravir puede estar en forma amorfa. La forma amorfa de la sal de meglumina de raltegravir se puede caracterizar por difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 36.

30 Como se ha tratado anteriormente, la sal de meglumina de raltegravir tiene propiedades ventajosas. En particular, la meglumina de raltegravir tiene una velocidad de disolución significativamente superior a la de la Forma I de potasio de raltegravir desvelada en el documento US 7.754.731, lo que conduce a una farmacocinética favorable, por ejemplo, a un aumento de la biodisponibilidad del raltegravir.

También se describen formas cristalinas de raltegravir hidroxil libre.

35 Se describe una forma cristalina de raltegravir hidroxil libre, designada Forma A1. La Forma A1 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 6,4, 8,3, 10,9, 12,8 y 15,6 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 23; y combinaciones de los mismos. La Forma A1 cristalina de raltegravir hidroxil libre se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 11,9, 13,8, 16,3, 21,7 y 23,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

40 También se describe una forma cristalina de raltegravir hidroxil libre, designada Forma A2. La Forma A2 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 8,1, 13,6, 15,1, 16,1, 22,6 y 23,1 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 24; y combinaciones de los mismos. La Forma A2 cristalina de raltegravir hidroxil libre se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 20,3, 25,5, 27,4, 30,2 y 32,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

50 También se describe una forma cristalina de raltegravir hidroxil libre, designada Forma A3. La Forma A3 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 7,8, 11,8, 15,5, 16,3, 23,3 y 28,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 25; y combinaciones de los mismos. La Forma A3 cristalina de raltegravir hidroxil libre se puede caracterizar además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a 13,5, 18,4, 22,0, 25,1 y 26,7 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .

55 Las formas cristalinas anteriores de raltegravir hidroxil libre se pueden usar para preparar sales de raltegravir tales como potasio de raltegravir, por ejemplo, mediante la reacción de raltegravir hidroxil libre con una base tal como una base de potasio, como se describe en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° US 2006/0122205, Ejemplo 1, etapa 9, o formulación del mismo.

60 Las sales y las formas en estado sólido de raltegravir anteriormente descritas se pueden usar para preparar la sal de potasio de raltegravir y la formulación farmacéutica de la misma.

65 La presente invención engloba un proceso de preparación de la forma V de potasio de raltegravir que comprende la preparación de una cualquiera de las sales y formas en estado sólido de raltegravir anteriores mediante los procesos

de la presente invención y su conversión en potasio de raltegravir. La conversión se puede realizar, por ejemplo, mediante la acidificación de la sal de raltegravir para obtenerse raltegravir hidroxilo libre y la posterior reacción del raltegravir hidroxilo libre formado con una base de potasio.

5 La presente invención engloba además 1) una composición farmacéutica que comprende la Forma V cristalina de potasio de raltegravir y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y 2) el uso de la Forma V cristalina de potasio de raltegravir en la fabricación de una composición farmacéutica; y 3) un método de tratamiento de una persona que padece una infección por VIH, que comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualquier Forma V cristalina de potasio de raltegravir.

10 La composición farmacéutica puede ser útil para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH. La presente invención también proporciona la Forma V cristalina de potasio de raltegravir para su uso como un medicamento, preferentemente para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH.

15 Método de difracción de rayos X de polvo (XRPD):

El análisis de difracción de rayos X de polvo de las formas cristalinas de las sales de raltegravir y del raltegravir hidroxilo libre se realizaron en uno de dos difractómetros de rayos X diferentes, dando los mismos resultados. Un instrumento fue un difractómetro de rayos X de polvo Scintag, de Thermo ARL, modelo X'TRA. Los análisis realizados con el difractómetro Scintag se realizaron con un detector de estado sólido de tubo de Cu, soporte de muestras de aluminio redondo convencional con placa de cuarzo redonda de fondo cero. Se usó radiación $K_{\alpha 1}$ de cobre ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los parámetros de exploración fueron: intervalo: $2-40^\circ 2\theta$; modo de exploración: exploración continua; tamaño de paso: $0,05^\circ$; y velocidad de exploración: $3^\circ/\text{min}$. El otro instrumento fue un difractómetro de polvo X'Pert PRO de Philips. Cuando se usó este instrumento, la muestra se aplicó directamente en el soporte de "fondo cero" PW1817/32 de silicio. El tubo de rayos X fue PW3373/00; LFF de ánodos de Cu y la radiación de rayos X $\lambda(\text{Cu}K_{\alpha 1}) = 1,54 \text{ \AA}$. Los parámetros de exploración fueron: intervalo: $2-40^\circ 2\theta$; modo de exploración: exploración continua; tamaño de paso: $0,0167^\circ$; y velocidad de exploración: $0,05^\circ/\text{s}$.

Las posiciones de los picos se determinaron mediante el uso de polvo de silicio como patrón interno en una mezcla con la muestra medida. La posición del pico de silicio (111) se corrigió para que fuera de $28,45^\circ 2\theta$. Las posiciones de los picos se corrigieron respectivamente, pero no se realizaron correcciones en los difractogramas de las figuras proporcionadas en el presente documento).

35 Método de calorimetría diferencial de barrido ("DSC"):

Instrumento: DSC Q1000 V9.8 Build 296
Módulo: DSC Standard Cell RC
Recipiente: convencional de aluminio
Gas: Nitrógeno, 50,0 ml/min
40 Rampa: $10^\circ\text{C}/\text{min}$ de 25 a 300°C .

Método de análisis termogravimétrico ("TGA"):

Instrumento: AutoTGA 2950HR V5.4A
45 Módulo: TGA 1000 $^\circ\text{C}$
Tamaño de la muestra: aproximadamente 20 mg
Recipiente: Platino
Gas 1: Nitrógeno, 60 ml/min.

50 Métodos de RAMAN:

Método de RAMAN para medir la Forma V de potasio de raltegravir:

Se introdujeron muestras de polvo en el tubo de RMN de 5 mm y se registraron los espectros Raman en el espectrómetro de FT-IR Nicolet 6700 con el módulo de FT-Raman NXR, dotado de láser de excitación de Nd:YVC₄ de 1.064 nm, divisor de haz de CaF₂ y el detector de Ge.

Parámetros del instrumento:

60 Intervalo espectral: $4000-155 \text{ cm}^{-1}$
Resolución: $4,0 \text{ cm}^{-1}$
Número de exploraciones: 128
Potencia del láser: 1,5 W

65 Método de RAMAN para medir la sal de meglumina de raltegravir:

Instrumento: MultiRam, Bruker, T.No. IRFS27, dotado de un detector de NIR HPGe
 Láser: 9395,2 cm⁻¹
 Potencia del láser: 150 Mw
 Resolución: 4 cm⁻¹
 5 Número de exploraciones: 20.

Ejemplos

Ejemplos de referencia:

10 El raltegravir hidroxilo libre y el potasio de raltegravir de partida se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en el documento US 2006/0122205.

15 El potasio de raltegravir amorfo de partida se puede preparar disolviendo potasio de raltegravir (45 g) en agua (10-30 vol) y bombeando la solución resultante en un secador por pulverización a temperatura ambiente. La temperatura de entrada se estableció en 120-130 °C, y la temperatura de salida, en 75-80 °C. Como alternativa, el potasio de raltegravir amorfo se preparó de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 15 que figura más adelante.

Ejemplo 1: Preparación de la Forma IV de potasio de raltegravir

20 Se cargó un vial (20 ml) con raltegravir hidroxilo libre (500 mg) completamente disuelto en *N*-metil-pirrolidona (NMP) (1,5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución de KOH acuoso al 30 % (0,162 ml). Se agitó la mezcla durante 21 h a temperatura ambiente. Se añadió más NMP (7,5 ml) y se agitó la mezcla durante 6,5 h más a temperatura ambiente. Precipitó un sólido y se filtró a presión reducida, proporcionando la Forma IV cristalina de potasio de raltegravir húmeda. Se secó el producto húmedo durante la noche en un horno de vacío a 40 °C, proporcionando la Forma IV cristalina de potasio de raltegravir.

Ejemplo 2: Preparación de la Forma V de potasio de raltegravir

30 Se cargó un vial (20 ml) con raltegravir hidroxilo libre (500 mg) y ciclohexano (2,5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución de KOH acuoso al 30 % (0,162 ml). Se añadió una cantidad adicional de ciclohexano (5 ml). Se agitó la mezcla durante 25 h a temperatura ambiente. Se añadió más NMP (7,5 ml) y se agitó la mezcla durante 6,5 h más a temperatura ambiente. Precipitó un sólido y se retiró de la mezcla usando una espátula, y se filtró a presión reducida, proporcionando la Forma V cristalina de potasio de raltegravir húmeda. Se secó el producto durante la noche en un horno de vacío a 40 °C, proporcionando la Forma V cristalina de potasio de raltegravir.

Ejemplo 3: Preparación de la Forma V de potasio de raltegravir

40 Se cargó un vial (20 ml) con potasio de raltegravir (300 mg) completamente disuelto en agua destilada (11 ml) a temperatura ambiente. Se concentró la solución usando un evaporador rotatorio, proporcionando la Forma V cristalina de potasio de raltegravir húmeda.

Ejemplo 4: Preparación de la Forma V de potasio de raltegravir

45 Se cargó un vial (20 ml) con potasio de raltegravir amorfo (200 mg) y se añadieron 2 gotas de agua destilada. Se agitó la mezcla usando un evaporador rotatorio sin vacío durante 1 h a temperatura ambiente. El producto se secó durante la noche en un horno de vacío a 45 °C, obteniéndose la Forma V cristalina de potasio de raltegravir.

Ejemplo 5: Preparación de la Forma V de potasio de raltegravir

50 Se agitó potasio de raltegravir amorfo (1 g) en agua destilada (1 ml) en un evaporador rotatorio sin vacío durante 80 minutos a temperatura ambiente. El producto obtenido se aisló por filtración al vacío y se lavó con agua destilada (0,75 ml). Se secó el producto durante la noche en un horno de vacío a 45 °C, obteniéndose la Forma V cristalina de potasio de raltegravir.

Ejemplo 6: Preparación de la Forma V de potasio de raltegravir

60 Se cargó un vial (20 ml) con la Forma A1 libre de raltegravir (0,5 g) y una mezcla de heptano y agua (9:1, 10 vol). Se añadió KOH al 30 % (1 eq) a temperatura ambiente. Se añadieron semillas de la Forma V de potasio de raltegravir. Se agitó la suspensión pegajosa así formada durante 4 horas y después se filtró. Se secó el producto así obtenido en un horno de vacío a 40 °C durante toda la noche, obteniéndose la Forma V cristalina de potasio de raltegravir.

Ejemplo 7: Preparación de la Forma V de potasio de raltegravir

65 Se cargó un matraz de 50 ml dotado de un agitador mecánico con agua (1 vol), KOH al 85 % (1 eq) y la Forma A1 libre de raltegravir (1 g). Se obtuvo una solución transparente. Se añadió heptano (9 vol) a temperatura ambiente. Se

añadieron semillas de la Forma V de potasio de raltegravir, formando así una suspensión. Se agitó la suspensión durante 2,5 horas y después se filtró; se secó el producto en un horno de vacío a 40 °C durante toda la noche, obteniéndose la Forma V cristalina de potasio de raltegravir.

5 Ejemplo 8: Preparación de la Forma V de potasio de raltegravir

Se cargó un matraz de 50 ml dotado de un agitador mecánico con agua (1 vol), KOH al 85 % (1 eq) y la Forma A1 libre de raltegravir (1 g). Se obtuvo una solución transparente. La solución se enfrió en baño de hielo. Se añadió tolueno (9 vol). Se añadieron semillas de la Forma V de potasio de raltegravir, formando así una suspensión. Se agitó la suspensión durante 2,5 horas y luego se filtró. El producto así obtenido se secó en un horno de vacío a 40 °C durante toda la noche, obteniéndose la Forma V cristalina de potasio de raltegravir.

Ejemplo 9: Preparación de la Forma V de potasio de raltegravir

15 Se cargó un matraz de 50 ml dotado de un agitador mecánico con agua (2 vol), KOH al 85 % (1 eq) y la Forma A1 libre de RLT (1 g). Se obtuvo una solución transparente. La solución se enfrió en baño de hielo. Se añadió heptano (8 vol); seguido de la adición de semillas de la Forma V de potasio de raltegravir. Se agitó la suspensión pegajosa así formada durante 2,5 horas y se filtró. El producto así obtenido se secó en un horno de vacío a 40 °C durante toda la noche, obteniéndose la Forma V cristalina de potasio de raltegravir.

20 Ejemplo 10: Preparación de la Forma V de potasio de raltegravir

Se cargó un matraz de 50 ml dotado de un agitador mecánico con agua (1 vol), KOH al 85 % (1 eq) y la Forma A1 libre de raltegravir (1 g). Se obtuvo una solución transparente. La solución se enfrió en baño de hielo. Se añadieron heptano (9 vol) y semillas de la Forma V de potasio de raltegravir. Se agitó la suspensión pegajosa así formada durante 2,5 horas y se filtró. El producto así obtenido se secó en un horno de vacío a 40 °C durante toda la noche, obteniéndose la Forma V cristalina de potasio de raltegravir.

30 Ejemplo 11: Preparación de la Forma VI de potasio de raltegravir

Se cargó un vial (20 ml) con suspensión de raltegravir hidroxilado libre (200 mg) en EtOH:H₂O (1000:1, 0,2 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la suspensión hasta 50 °C. Se añadió una solución acuosa de KOH al 45 % (0,044 ml) a 50 °C a la mezcla. Se agitó la mezcla resultante durante 5,5 h a 50 °C. A esta mezcla, se añadió H₂O destilada (1,5 ml) gota a gota, produciéndose una solución incolora. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionándose la Forma VI cristalina de potasio de raltegravir húmeda. El producto se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 3,5 horas, proporcionándose la Forma VI cristalina de potasio de raltegravir.

Ejemplo 12: Preparación de la Forma VII de potasio de raltegravir

40 Se cargó un matraz (100 ml) con raltegravir hidroxilado libre (500 mg) completamente disuelto en 1,4-dioxano (35 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de KOH al 30 % (0,162 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 24 h a temperatura ambiente. Precipitó un sólido y se filtró a presión reducida, proporcionándose la Forma VII de potasio de raltegravir húmeda.

45 Ejemplo 13: Preparación de la Forma VII de potasio de raltegravir

Se cargó un vial (20 ml) con potasio de raltegravir amorfo (500 mg) y diclorometano (2,5 ml). Se agitó la mezcla en un baño de ultrasonidos durante 50 minutos a temperatura ambiente. Se filtró el producto y luego se secó durante la noche en un horno de vacío a 45 °C, obteniéndose amorfo la Forma VII cristalina de potasio de raltegravir.

50 Ejemplo 14: Preparación de la Forma VIII de potasio de raltegravir

Se cargó un vial (20 ml) con potasio de raltegravir amorfo (500 mg) y etanol seco (2,5 ml) para formar una suspensión. Se agitó la suspensión durante 24 h a 60 °C. Se añadió etanol seco (2,5 ml) y se agitó la mezcla resultante durante un período adicional de 7,5 horas a 60 °C. El producto se aisló por filtración al vacío y se lavó con etanol seco (0,5 ml). El potasio de raltegravir húmedo se obtuvo como la Forma VIII cristalina.

Ejemplo 15: Preparación de la Forma IXa de potasio de raltegravir

60 Se cargó un vial (20 ml) con potasio de raltegravir amorfo (500 mg) y ciclohexano (2,5 ml) para formar una mezcla. Se agitó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente, y después se calentó hasta 60 °C y se agitó a 60 °C durante 24 horas más. Se evaporó el ciclohexano durante la noche y, para ello, se añadió una cantidad adicional de ciclohexano (2 ml). Se aisló el producto obtenido por filtración al vacío y luego se secó durante la noche en un horno de vacío a 45 °C, obteniéndose potasio de raltegravir amorfo. Se calentó el potasio de raltegravir amorfo hasta 250 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en un crisol de aluminio (DSC convencional), obteniéndose la Forma IXa de potasio de raltegravir.

Ejemplo 16: Preparación de la Forma IXb de potasio de raltegravir

Se cargó un vial (20 ml) con potasio de raltegravir amorfo (250 mg) y se colocó en un recipiente cerrado de 100 ml que contenía ciclopentilmetiléter (20 ml) a temperatura ambiente. El recipiente se mantuvo a temperatura ambiente durante 40 días. Se secó el producto durante la noche en un horno de vacío a 45 °C, obteniéndose la Forma IXb de potasio de raltegravir.

Ejemplo 17: Preparación de la Forma X de potasio de raltegravir

Se cargó un vial (20 ml) con raltegravir hidroxilo libre (0,5 g) y acetonitrilo (7,5 ml), obteniéndose una solución. Se añadió KOH al 85 % (75,6 mg) a la solución a temperatura ambiente. A continuación, se sometió la solución a ultrasonidos durante 40 minutos. El producto se aisló por filtración al vacío, proporcionándose la Forma X de potasio de raltegravir.

Ejemplo 18: Preparación de la Forma XI de potasio de raltegravir

Se secó la Forma X cristalina de potasio de raltegravir, preparada de acuerdo con el Ejemplo 17, durante la noche en un horno de vacío a 45 °C, proporcionándose la Forma XI cristalina de potasio de raltegravir.

Ejemplo 19: Preparación de la Forma XII de potasio de raltegravir

Se cargó un matraz de 50 ml con un agitador magnético con raltegravir hidroxilo libre (3 g, 99,66 % de pureza, ensayo de 90,73). Se añadió acetonitrilo (26,2 ml, 8,62 vol) para formar una suspensión. Se calentó la suspensión hasta 45 °C hasta que se obtuvo una solución transparente. Se realizó la filtración en caliente y se volvió a calentar la solución filtrada hasta 45 °C, se añadió una solución de KOH al 30 % gota a gota (1 ml, 0,99 eq) durante 15 minutos (después de la adición de la solución de KOH, se observó la precipitación). Se enfrió la solución durante 4 horas a TA, formando una suspensión. Se filtró la suspensión y se lavó el producto recogido con acetonitrilo (1 ml). Se secó el producto al vacío a 40 °C durante la noche, obteniéndose la Forma XII de potasio de raltegravir (2,7 g, 99,63 % de pureza).

Ejemplo 20: Preparación de la Forma XIII de potasio de raltegravir

Se cargó un vial (20 ml) con raltegravir hidroxilo libre (0,25 g) y pentanol (2 ml) para formar una solución. Se añadió KOH al 85 % (38 mg) a temperatura ambiente, formando una solución. Se agitó dicha solución durante 3 horas. El producto precipitó y se aisló por filtración centrífuga. Se secó el producto aislado en un horno de vacío a 40 °C durante 5 h, obteniéndose la Forma XIII cristalina de potasio de raltegravir.

Ejemplo 21: Preparación de la Forma XIV de potasio de raltegravir

Se cargó un vial (20 ml) dotado de un agitador magnético con raltegravir libre (250 mg) y tolueno (2,5 ml). Se obtuvo una solución transparente. Se añadió KOH al 30 % (80 µl) a temperatura ambiente y se agitó la reacción durante cinco horas. Se formó un precipitado sólido y se separó por filtración. Se secó el producto en un horno de vacío a 45 °C durante toda la noche, obteniéndose la Forma XIV de potasio de raltegravir.

Ejemplo 22: Preparación de la Forma XV de potasio de raltegravir

Se cargó un vial (20 ml) con raltegravir libre (0,25 g) y pentanol (2 ml), formando una solución. Se añadió KOH al 85 % (38 mg) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas. El producto precipitó y se aisló por filtración centrífuga. Se analizó la muestra húmeda, mostrándose la obtención de la Forma XV de potasio de raltegravir.

Ejemplo 23: Preparación de la Forma XV de potasio de raltegravir

Se suspendió raltegravir hidroxilo libre (40 mg) en 2 ml de isopropanol, y se añadió KOH-1 g/ml (100 µl). Se dejó la mezcla en un agitador durante 3 horas. Se aislaron cristales húmedos y se analizaron, mostrándose la obtención de la Forma XV de potasio de raltegravir.

Ejemplo 24: Preparación de la Forma XVI de potasio de raltegravir

Se cargó un matraz de 100 ml dotado de agitador mecánico con agua (1 vol), KOH al 85 % (1 eq) y la Forma A1 libre de raltegravir (5 g), y se obtuvo una solución transparente. Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió tolueno (9 vol), y se añadieron semillas de la Forma V de potasio de raltegravir, formándose una suspensión. Se agitó la suspensión durante la noche y se filtró, dando una muestra húmeda de la Forma XVI.

Ejemplo 25: Preparación de la Forma S1 de sodio de raltegravir

5 Se cargó un vial (20 ml) con raltegravir hidroxil libre (250 mg) y acetona (6 ml). Se añadió una solución de NaOH 1 N (0,56 ml). Se agitó la solución resultante durante 24 h a temperatura ambiente y después durante 16 horas a 4 °C. Se añadió dietiléter (10 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 16 h más a 4 °C. Precipitó un sólido y se filtró a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 45 °C. El producto resultante se analizó mediante XRPD, lo que mostró un patrón de la Forma S1 de sodio de raltegravir.

Ejemplo 26: Preparación de la Forma S2 de sodio de raltegravir

10 Se cargó un vial (20 ml) con raltegravir hidroxil libre (250 mg) y ciclohexano (5 ml). Se añadió una solución de NaOH 1 N (0,56 ml). Se agitó la solución resultante durante 24 h a temperatura ambiente y precipitó un sólido. El sólido se filtró a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 45 °C. El producto resultante se analizó mediante XRPD, lo que mostró un patrón de la Forma S2 de sodio de raltegravir.

15 Ejemplo 27: Preparación de la Forma S2 de sodio de raltegravir

20 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas (100 ml) con raltegravir hidroxil libre (5 g) y acetona (50 ml). Se añadió una solución de NaOH 1 N (11,2 ml), obteniéndose una suspensión. El calentamiento hasta 40 °C condujo a la disolución. A continuación, se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó. No se produjeron precipitaciones en este momento. Se añadió dietiléter (20 ml) y se agitó la solución durante la noche, tiempo durante el cual precipitó un sólido. Se filtró el sólido a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante se analizó mediante XRPD, lo que proporcionó un patrón de la Forma S2 de sodio de raltegravir.

25 Ejemplo 28: Preparación de la Forma S2 de sodio de raltegravir

30 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas (100 ml) con raltegravir hidroxil libre (5 g) y acetonitrilo (50 ml). Se añadió una solución de NaOH 1 N (11,2 ml), obteniéndose una suspensión. El calentamiento hasta 40 °C condujo a la disolución. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó. No se produjeron precipitaciones en este momento. Se añadió dietiléter (20 ml) y se agitó la solución durante la noche, tiempo durante el cual precipitó un sólido. Se filtró el sólido a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante se analizó mediante XRPD, dando un patrón de la Forma S2 de sodio de raltegravir.

Ejemplo 29: Preparación de la Forma S2 de sodio de raltegravir

35 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas con raltegravir hidroxil libre (5 g) y acetato de etilo (50 ml). Se añadió una solución de NaOH 1 N (11,2 ml), obteniéndose una suspensión. El calentamiento hasta 40 °C condujo a la disolución. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó. Se produjo la precipitación, y se filtró tras 4 horas el sólido a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante se analizó mediante XRPD, lo que proporcionó un patrón de la Forma S2 de sodio de raltegravir.

40

Ejemplo 30: Preparación de la Forma S3 de sodio de raltegravir

45 Se cargó un vial (20 ml) con raltegravir hidroxil libre (250 mg) y formiato de metilo (7,5 ml). Se añadió una solución de NaOH 1 N (0,56 ml). Se agitó la solución resultante durante 24 h a temperatura ambiente y después durante 16 horas a 4 °C. Se añadió dietiléter (7,5 ml) y precipitó un sólido. Se filtró el sólido a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 45 °C. El producto resultante se analizó mediante XRPD, lo que proporcionó un patrón de la Forma S3 de sodio de raltegravir.

50 Ejemplo 31: Preparación de la sal de litio de raltegravir

55 Se suspendió raltegravir hidroxil libre (25,2 mg) en acetona (0,250 ml), y se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (0,062 ml) en una porción. Se agitó la mezcla bien y se obtuvo una solución transparente en unos cuantos segundos. Se dejó evaporar el disolvente bajo un flujo de nitrógeno, y se secó el residuo sólido resultante a temperatura ambiente al vacío durante aproximadamente 24 horas. El producto se caracterizó por XRPD.

Ejemplo 32: Preparación de la sal de calcio de raltegravir

60 Se suspendió una mezcla física de raltegravir hidroxil libre (25,8 mg) e hidróxido de calcio (~4,6 mg) en tetrahidrofurano/agua a 70/30. Se agitó la mezcla bien y la suspensión resultante se sometió a ciclos de temperatura entre la temperatura ambiente y 50 °C usando un agitador Heidolph y una incubadora con una fuente de energía programada para encenderse y apagarse cada 4 horas. Después de aproximadamente 72 horas, se separó el exceso de disolvente por decantación usando una jeringa y se secó el residuo sólido a temperatura ambiente al vacío durante aproximadamente 24 horas. El producto se caracterizó por XRPD.

65 Ejemplo 33: Preparación de sal de *t*-butilamina de raltegravir

Se suspendió raltegravir hidroxilo libre (24,6 mg) en acetato de etilo (0,250 ml), y se añadió *terc*-butilamina (6,5 µl). Se agitó la mezcla bien y se sometió la suspensión resultante a ciclos de temperatura de entre la temperatura ambiente y 50 °C usando un agitador Heidolph y una incubadora con una fuente de energía programada para encenderse y apagarse cada 4 horas. Después de aproximadamente 72 horas, se separó el exceso de disolvente por decantación usando una jeringa y se secó el residuo sólido a temperatura ambiente al vacío durante aproximadamente 24 horas. El producto se caracterizó por XRPD.

Ejemplo 34: Preparación de sal de *terc*-butilamina de raltegravir

Se cargó un matraz de tres bocas de fondo redondo (100 ml) con raltegravir hidroxilo libre (5 g), alcohol *iso*-propílico (45 ml) y agua (5 ml), obteniéndose una mezcla. Se calentó la mezcla hasta 40 °C, y se añadió *terc*-butilamina (1.300 µl) gota a gota. Casi se produjo la disolución y, posteriormente, se produjo la precipitación pesada. Se filtró el sólido obtenido a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante se caracterizó por XRPD.

Ejemplo 35: Preparación de sal de *terc*-butilamina de raltegravir

Se cargó un matraz de tres bocas de fondo redondo (100 ml) con raltegravir hidroxilo libre (5 g), etanol (45 ml) y agua (5 ml), obteniéndose una mezcla. Se calentó la mezcla hasta 40 °C, y se añadió *terc*-butilamina (1.300 µl) gota a gota. Casi se produjo la disolución y, posteriormente, se produjo la precipitación pesada. Se filtró el precipitado obtenido a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante se caracterizó por XRPD.

Ejemplo 36: Preparación de sal de *terc*-butilamina de raltegravir

Se cargó un matraz de tres bocas de fondo redondo (100 ml) con raltegravir hidroxilo libre (5 g) y acetona (50 ml), obteniéndose una mezcla. Se calentó la mezcla hasta 40 °C, y se añadió *terc*-butilamina (1.300 µl) gota a gota. Se produjo la disolución y, posteriormente, se produjo la precipitación pesada. Se filtró el precipitado obtenido a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante se caracterizó por XRPD.

Ejemplo 37: Preparación de sal de *terc*-butilamina de raltegravir

Se cargó un matraz de tres bocas de fondo redondo (100 ml) con raltegravir hidroxilo libre (5 g) y acetato de etilo (50 ml), obteniéndose una mezcla. Se calentó la mezcla obtenida hasta 40 °C, y se añadió *terc*-butilamina (1.300 µl) gota a gota. Se produjo la disolución y, posteriormente, se produjo la precipitación pesada. Se filtró el precipitado obtenido a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante se caracterizó por XRPD.

Ejemplo 38: Preparación de sal de *terc*-butilamina de raltegravir

Se cargó un matraz de tres bocas de fondo redondo (100 ml) con raltegravir hidroxilo libre (5 g), etanol (65 ml) y agua (10 ml), obteniéndose una mezcla. Se calentó la mezcla obtenida hasta 40 °C, y se añadió *terc*-butilamina (1.300 µl) en etanol (2 ml) gota a gota. Tras la disolución, se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente. Se produjo la precipitación, y se filtró el sólido obtenido a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante se caracterizó por XRPD.

Ejemplo 39: Preparación de sal de *terc*-butilamina de raltegravir

Se cargó un matraz de tres bocas de fondo redondo (100 ml) con raltegravir hidroxilo libre (5 g) y acetona (75 ml), obteniéndose una mezcla. Se agitó la mezcla obtenida y se disolvió a temperatura ambiente. Se añadió *terc*-butilamina (1.300 µl) en etanol (2 ml) gota a gota. Se produjo la precipitación pesada, y se filtró el sólido obtenido a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante se caracterizó por XRPD.

Ejemplo 40: Preparación de sal de dietilamina de raltegravir

Se suspendió raltegravir hidroxilo libre (24,6 mg) en acetato de etilo (0,250 ml), y se añadió dietilamina (16,4 µl). Se agitó la mezcla bien y se disolvió el sólido por calentamiento. Se sometió la solución resultante a ciclos de temperatura entre la temperatura ambiente y 50 °C usando un agitador Heidolph y una incubadora con una fuente de energía programada para encenderse y apagarse cada 4 horas. Después de aproximadamente 72 horas, se dejó evaporar el disolvente bajo un flujo de nitrógeno y se secó el residuo sólido a temperatura ambiente al vacío durante aproximadamente 24 horas. El producto se caracterizó por XRPD.

Ejemplo 41: Preparación de sal de diisopropilamina de raltegravir

5 Se suspendió raltegravir hidroxilo libre (25,2 mg) en tolueno (0,250 ml), y se añadió diisopropilamina (8,7 µl) a la suspensión. Se agitó la mezcla y se sometió la suspensión resultante a ciclos de temperatura entre la temperatura ambiente y 50 °C usando un agitador Heidolph y una incubadora con una fuente de energía programada para encenderse y apagarse cada 4 horas. Después de aproximadamente 72 horas, se separó el exceso de disolvente por decantación usando una jeringa, y se secó el residuo sólido a temperatura ambiente al vacío durante aproximadamente 24 horas. El producto se caracterizó por XRPD.

Ejemplo 42: Preparación de la Forma A1 de raltegravir hidroxilo libre

10 Se acidificó una solución de potasio de raltegravir (~3,4 g) en agua con HCl 2 N hasta obtenerse un pH 2. Se extrajo la solución acidificada con mezcla de *tert*-butiléter de metilo (MTBE)/alcohol isopropílico (IPA) (400 ml/100 ml). Se evaporó el extracto orgánico a sequedad. Se obtuvo raltegravir hidroxilo libre (3,1 g) en forma de un polvo blanco.

Ejemplo 43: Preparación de la Forma A1 de raltegravir hidroxilo libre

15 Se acidificó una solución de potasio de raltegravir (~2 g) en agua con HCl 2 N hasta obtenerse un pH 2. Se extrajo la solución acidificada con MTBE (600 ml). Se evaporó el extracto orgánico a sequedad. Se obtuvo raltegravir hidroxilo libre (1,5 g) en forma de un polvo blanco.

20 Ejemplo 44: Preparación de la Forma A2 de raltegravir hidroxilo libre

25 Se cargó un vial (20 ml) con la Forma A1 de raltegravir hidroxilo libre (500 mg) y ciclohexano (2,5 ml). Se calentó la mezcla hasta 50 °C y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua destilada (0,159 ml) a la mezcla enfriada. Se agitó la mezcla resultante durante 24 h a temperatura ambiente. Precipitó un sólido y se separó por filtración a presión reducida, obteniéndose la Forma A2 cristalina de raltegravir hidroxilo libre. El producto resultante se analizó mediante XRPD, lo que mostró la Forma A2 de raltegravir hidroxilo libre.

Ejemplo 45: Preparación de la Forma A3 de raltegravir hidroxilo libre

30 Se cargó un matraz de 2 l con un agitador magnético con raltegravir hidroxilo libre (23 g/26 g). Se añadió metanol (1.600 ml, 32 vol), y se calentó la suspensión resultante a reflujo. Con ello, se obtuvo una solución transparente. Se enfrió la solución lentamente hasta la TA durante 8 horas para formar una suspensión. Se filtró la suspensión y se lavó el producto recogido con metanol (20 ml). Se secó el producto al vacío a 40 °C durante la noche, obteniéndose la Forma A3 de raltegravir hidroxilo libre.

35 Ejemplo 46: Preparación de la Forma V de potasio de raltegravir

40 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml dotado de agitador mecánico con raltegravir hidroxilo libre (2 g) y THF (15 vol., 30 ml), y se obtuvo una solución transparente de color rosáceo. Se añadió gota a gota una solución de KOH al 87,7 % (277 mg, 1,05 equiv.) en H₂O (2 vol.). Se enfrió la solución amarilla transparente resultante hasta 0 °C en baño de hielo. Se añadieron semillas de la Forma V de potasio de raltegravir, formando una suspensión. Se agitó la suspensión durante 2,5 horas, se filtró a 0 °C, y se lavó el sólido separado con THF frío (6 ml). Se secó el producto obtenido en un horno de vacío a 40°C durante la noche, obteniéndose la Forma V cristalina de potasio de raltegravir.

45 Ejemplo 47: Preparación de la Forma V de potasio de raltegravir

50 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml dotado de agitador mecánico con raltegravir hidroxilo libre (2 g) y THF (15 vol., 30 ml), y se obtuvo una solución transparente de color rosáceo. Se añadió gota a gota una solución de KOH al 87,7 % (277 mg, 1,05 equiv.) en H₂O (2 vol.). Se enfrió la solución amarilla transparente resultante hasta 0 °C en baño de hielo. Se añadieron semillas de la Forma V de potasio de raltegravir, formando una suspensión. Se agitó la suspensión durante 2,5 horas, se filtró a 0 °C, y se lavó con THF frío (6 ml). Se secó el producto en un liofilizador, produciéndose la Forma V cristalina de potasio de raltegravir.

55 Ejemplo 48: Preparación de la sal de meglumina de raltegravir

60 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas (50 ml) con raltegravir hidroxilo libre (300 mg), meglumina (132 mg), THF (15 ml) y agua (7,5 ml), obteniéndose una mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente, y se obtuvo una solución transparente de color amarillo. Se evaporó la solución y se secó durante la noche en un horno de vacío a 60 °C. El producto resultante se caracterizó por XRPD.

REIVINDICACIONES

1. Forma V cristalina de potasio de raltegravir, **caracterizada por** los datos seleccionados entre:
- 5 (a) un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 8,0, 11,9, 18,2 y 26,6 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ ;
- (b) un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido con señales a 121,9, 144,0, 149,3 y $170,3 \pm 0,2$ ppm; o
- 10 (c) un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que tiene diferencias en los desplazamientos químicos entre la señal que presenta el desplazamiento químico más bajo y otra del intervalo de desplazamientos químicos de 100 a 180 ppm de 111,9, 134,0, 139,3 y $160,3 \pm 0,1$ ppm; y combinaciones de los mismos.
2. El potasio de raltegravir cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** además por picos de XRD de polvo adicionales a 14,9, 19,8, 24,9, 27,7 y 28,9 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .
- 15 3. El potasio de raltegravir cristalino de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado** además por un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la Figura 2; y/o un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido sustancialmente como se representa en la Figura 31.
- 20 4. El potasio de raltegravir cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** además por datos seleccionados entre: un termograma de DSC como se representa en la Figura 29; un termograma de TGA como se representa en la Figura 30; o un espectro FT-Raman como se representa en la Figura 32; y combinaciones de los mismos.
- 25 5. Un monohidrato del potasio de raltegravir cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
6. El monohidrato de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el monohidrato contiene del aproximadamente 3,4 % al aproximadamente 3,8 % de agua.
- 30 7. El monohidrato de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el monohidrato contiene preferentemente aproximadamente el 3,6 % en peso de agua.
8. Uso de la Forma V cristalina de potasio de raltegravir de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la fabricación de una composición farmacéutica.
- 35 9. Una composición farmacéutica que comprende la Forma V cristalina de potasio de raltegravir de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 10. La Forma V cristalina de potasio de raltegravir de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en terapia.
- 45 11. La Forma V cristalina de potasio de raltegravir de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH.

Figura 1: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma IV de potasio de raltegravir

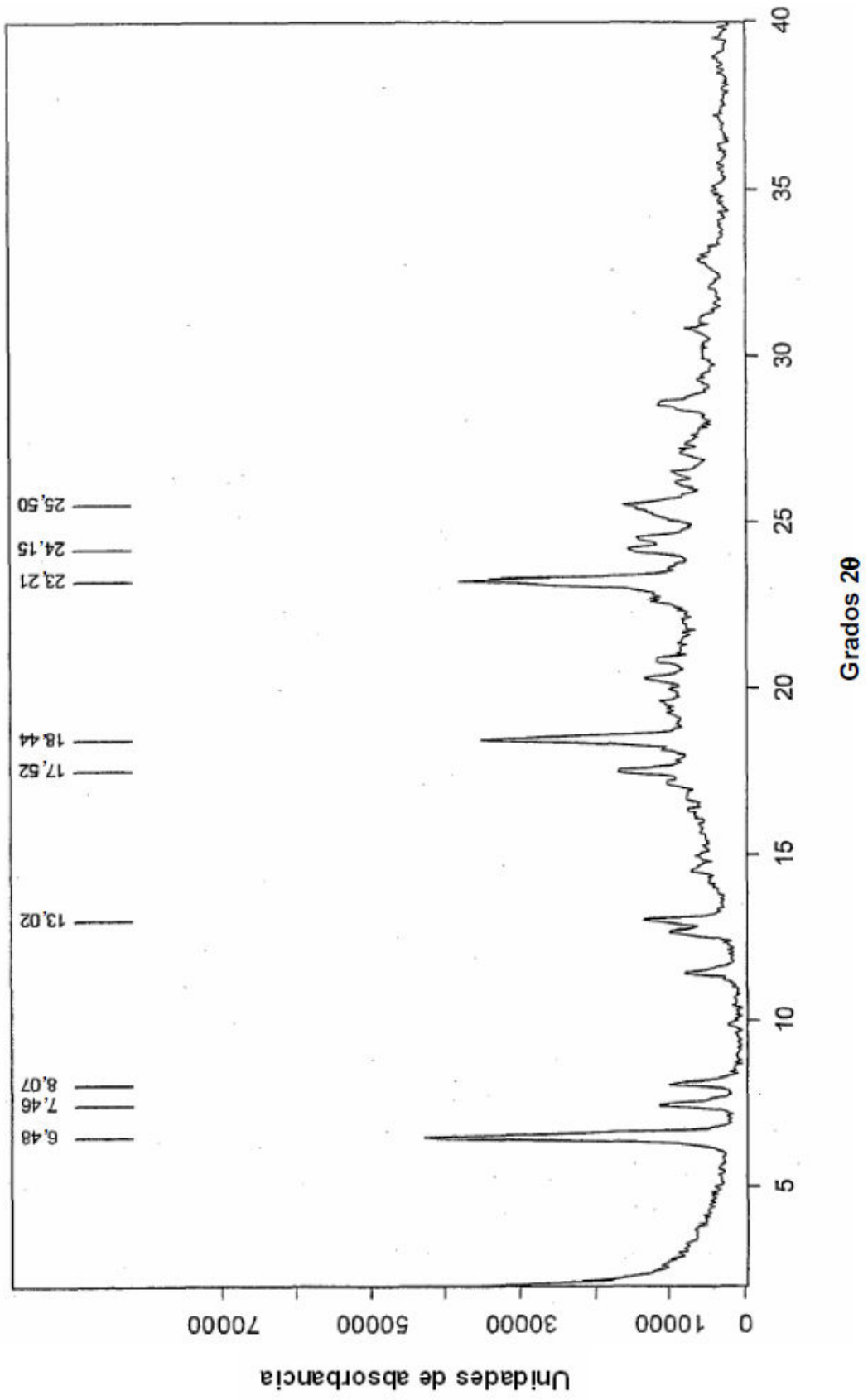


Figura 2: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma V de potasio de raltegravir

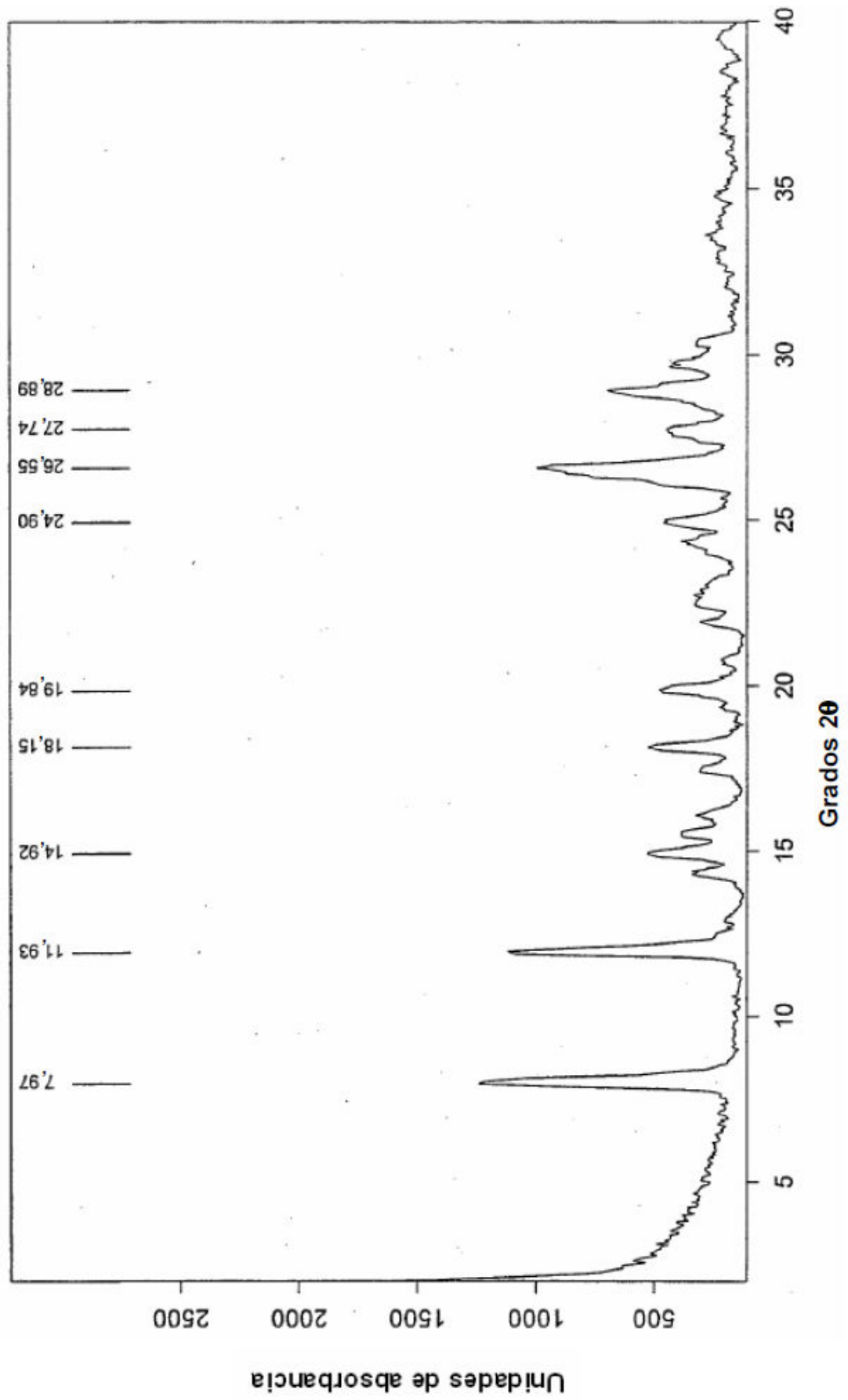


Figura 3: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma VI de potasio de raltegravir

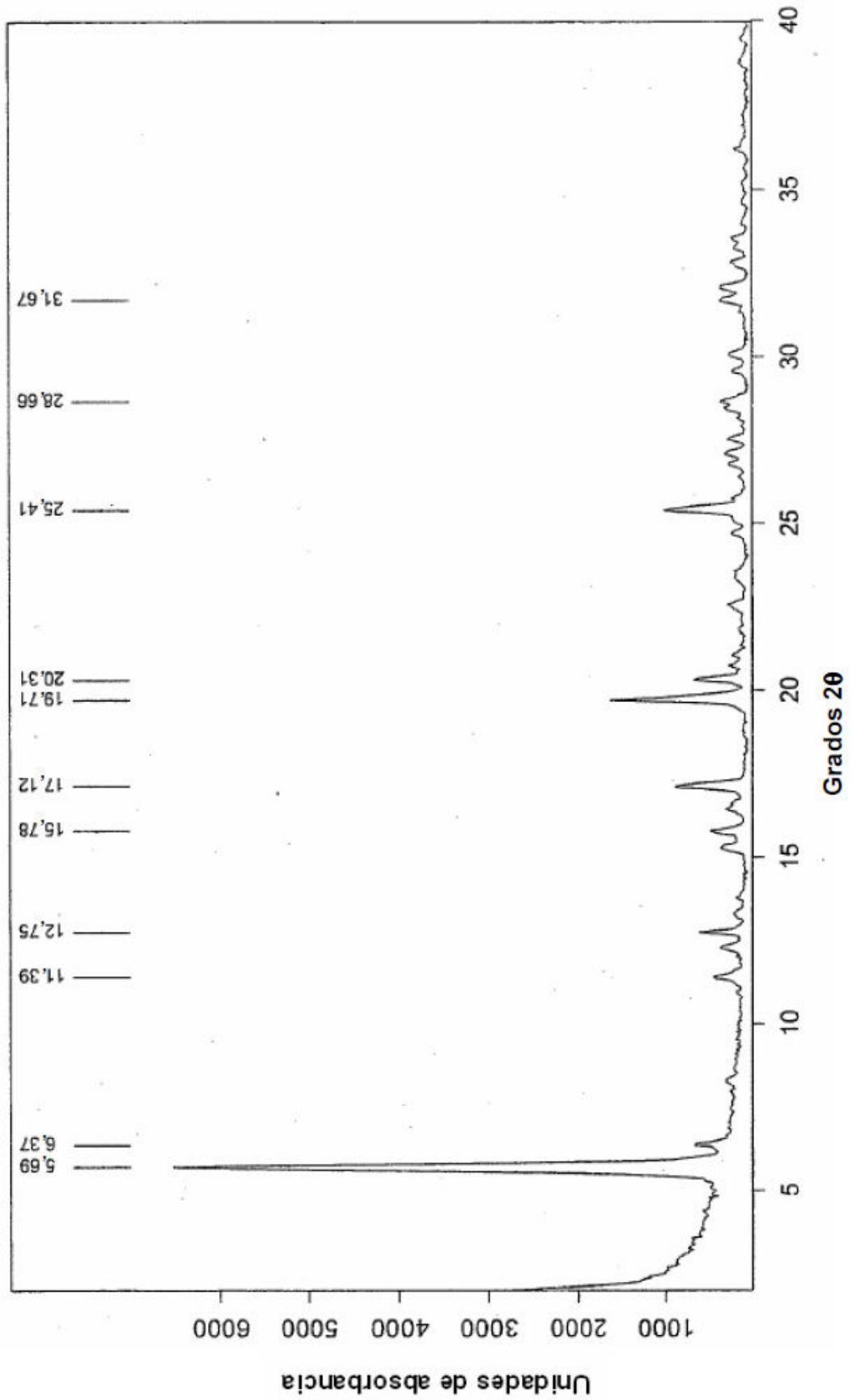


Figura 4: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma VII de potasio de raltegravir

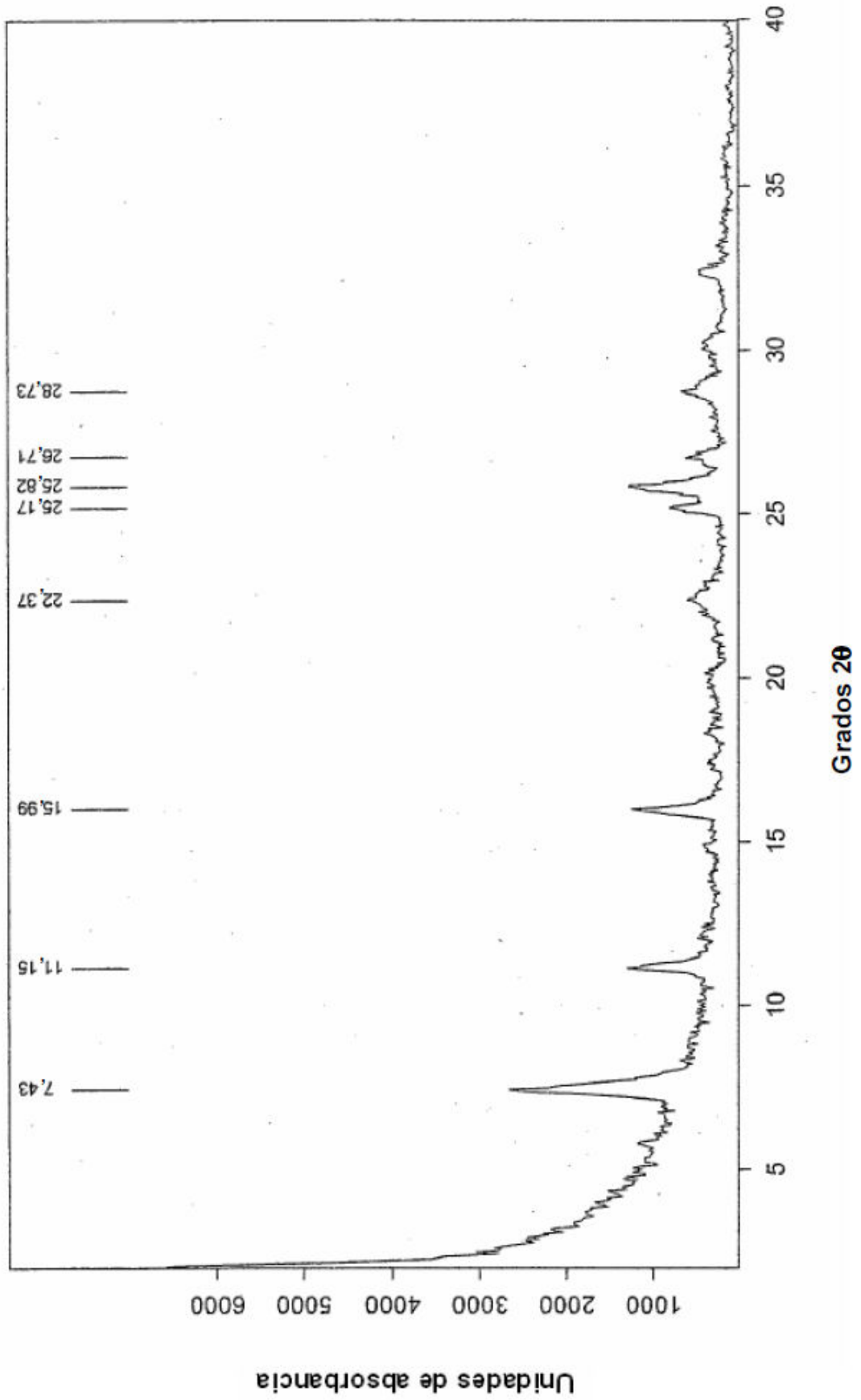


Figura 5: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma VIII de potasio de raltegravir

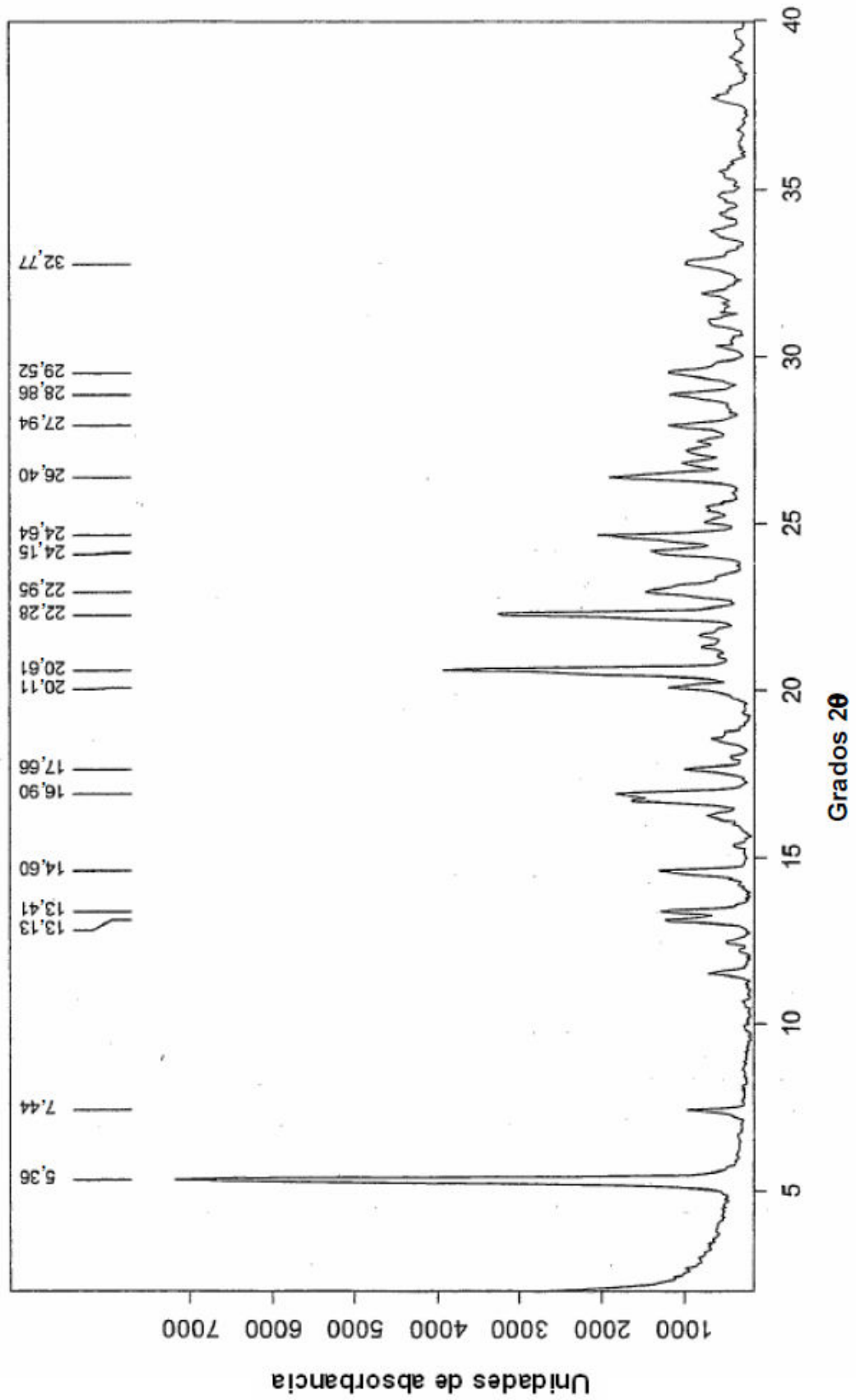


Figura 6: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma IXa de potasio de raltegravir

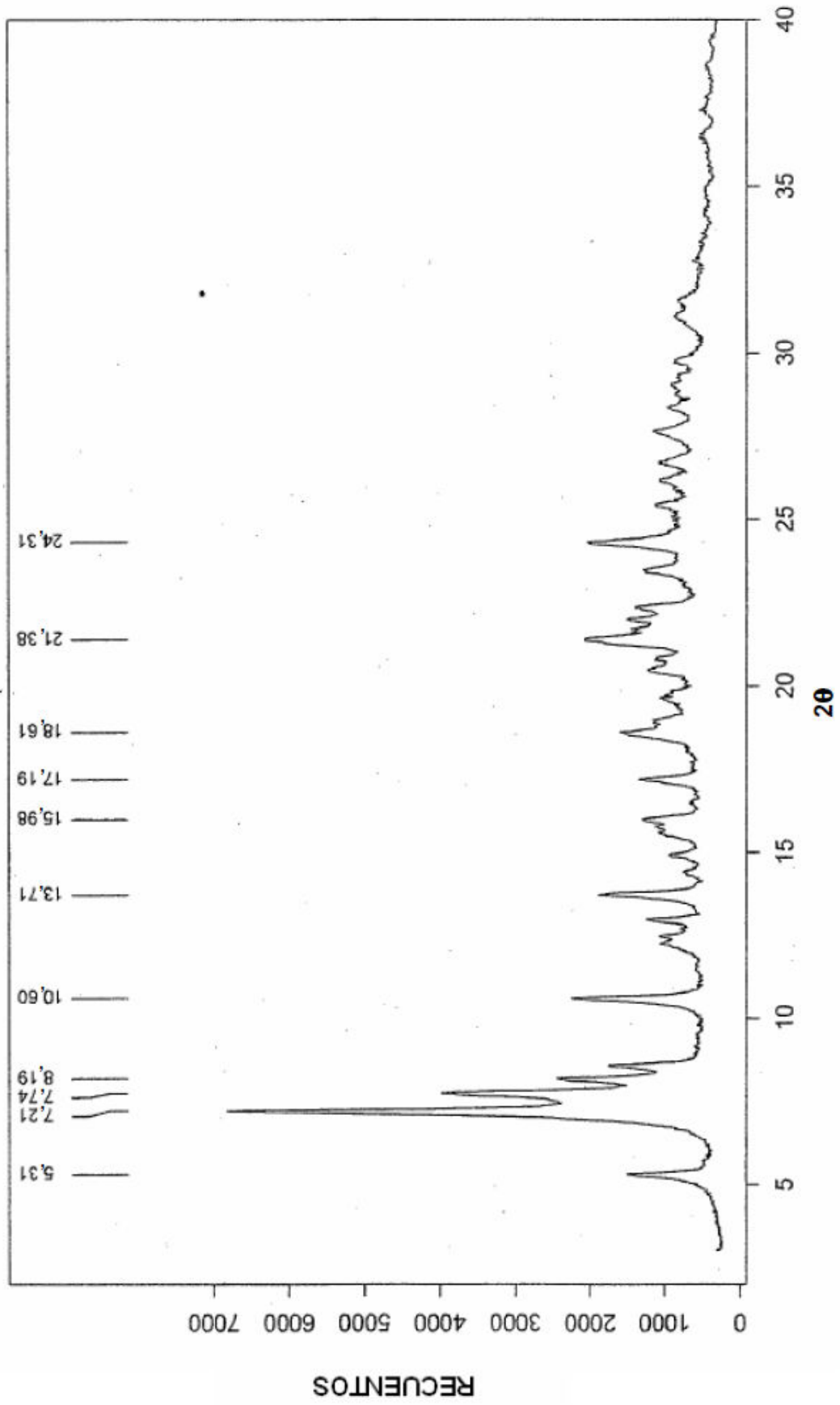
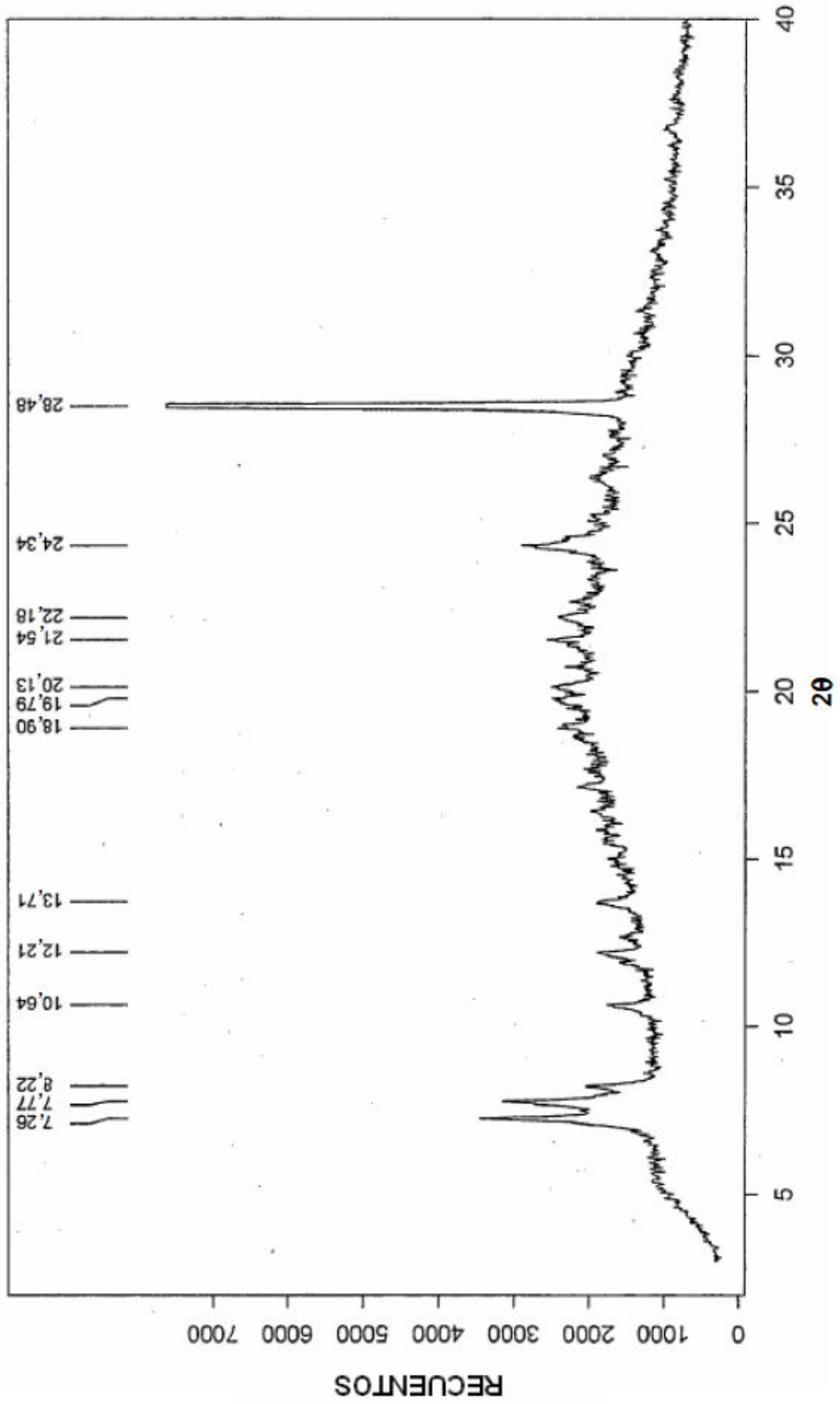


Figura 7: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma IXb de potasio de raltegravir



* El pico a 28,48 corresponde al polvo del silicio (Si)

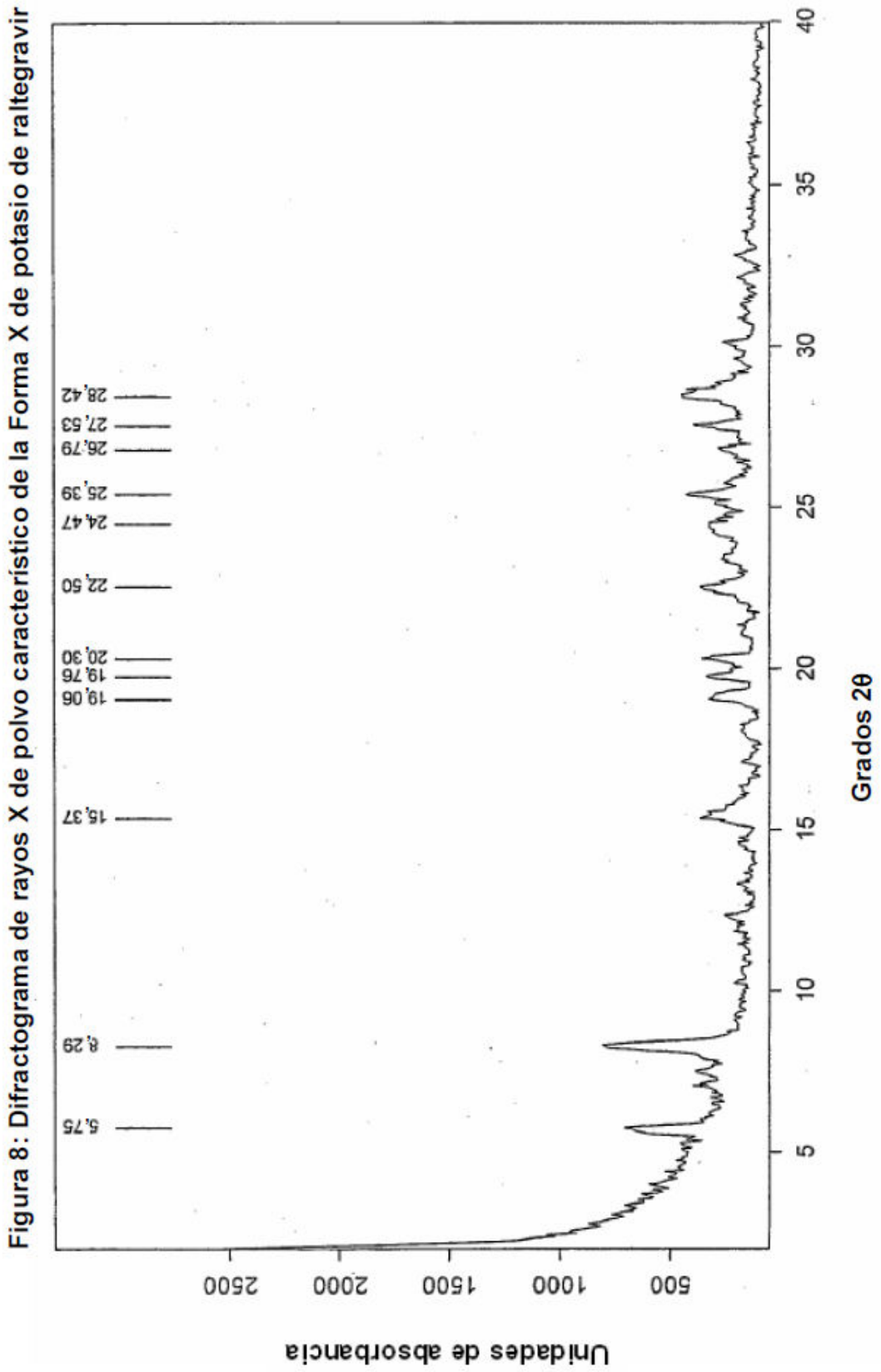
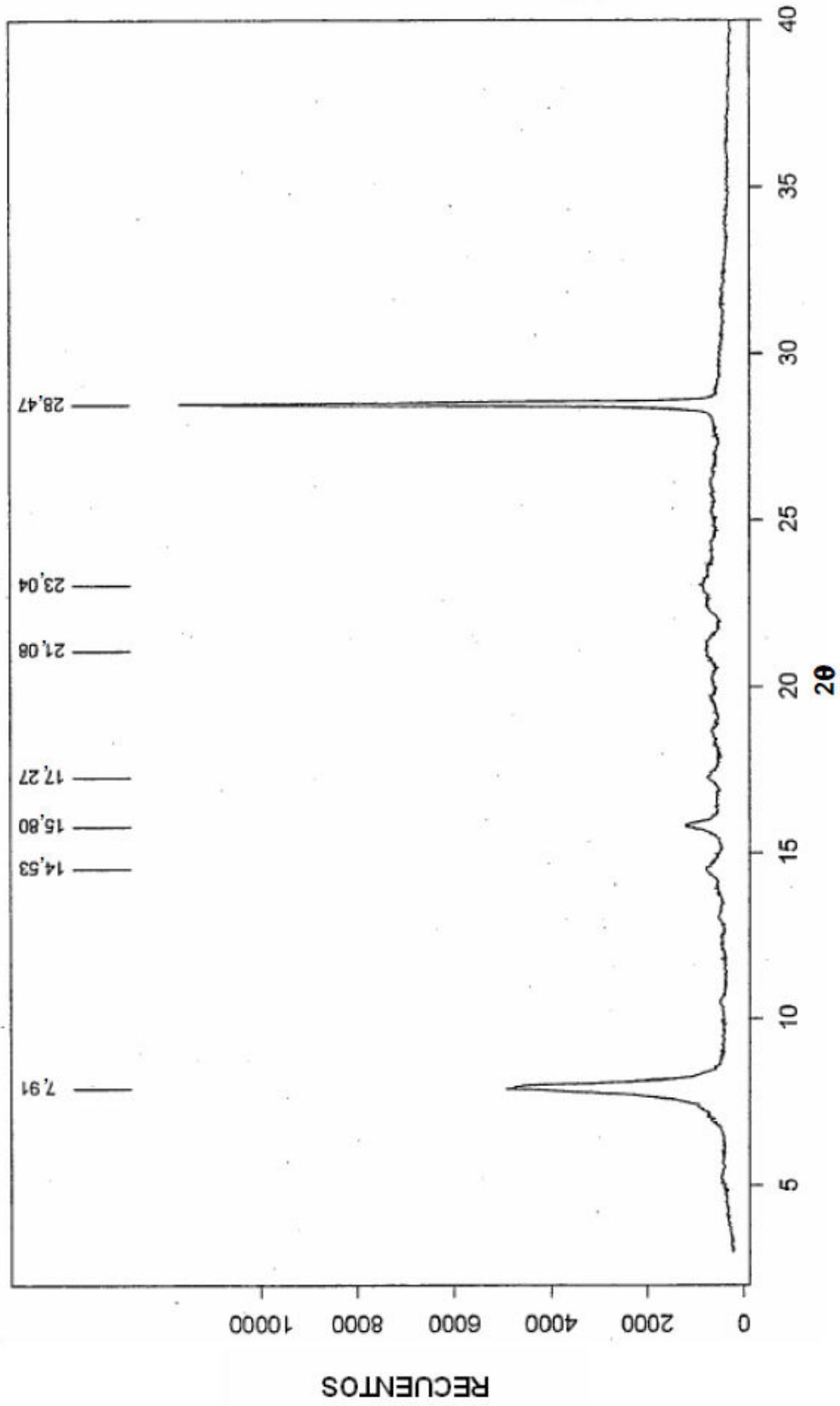


Figura 9: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma XI de potasio de raltegravir



* El pico a 28,47 corresponde al polvo del silicio (Si)

Figura 10: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma XII de potasio de raltegravir

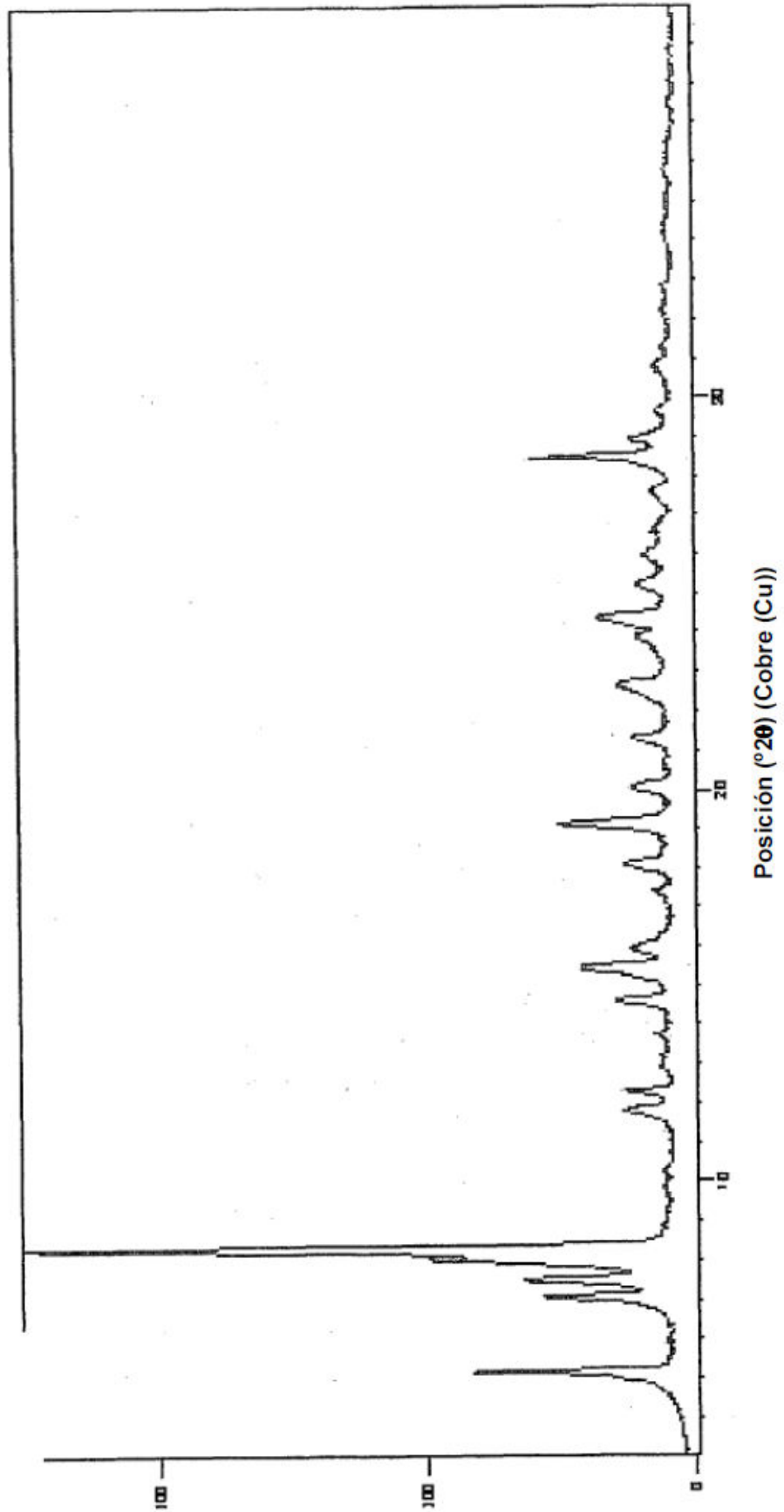


Figura 11: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma XIII de potasio de raltegravir

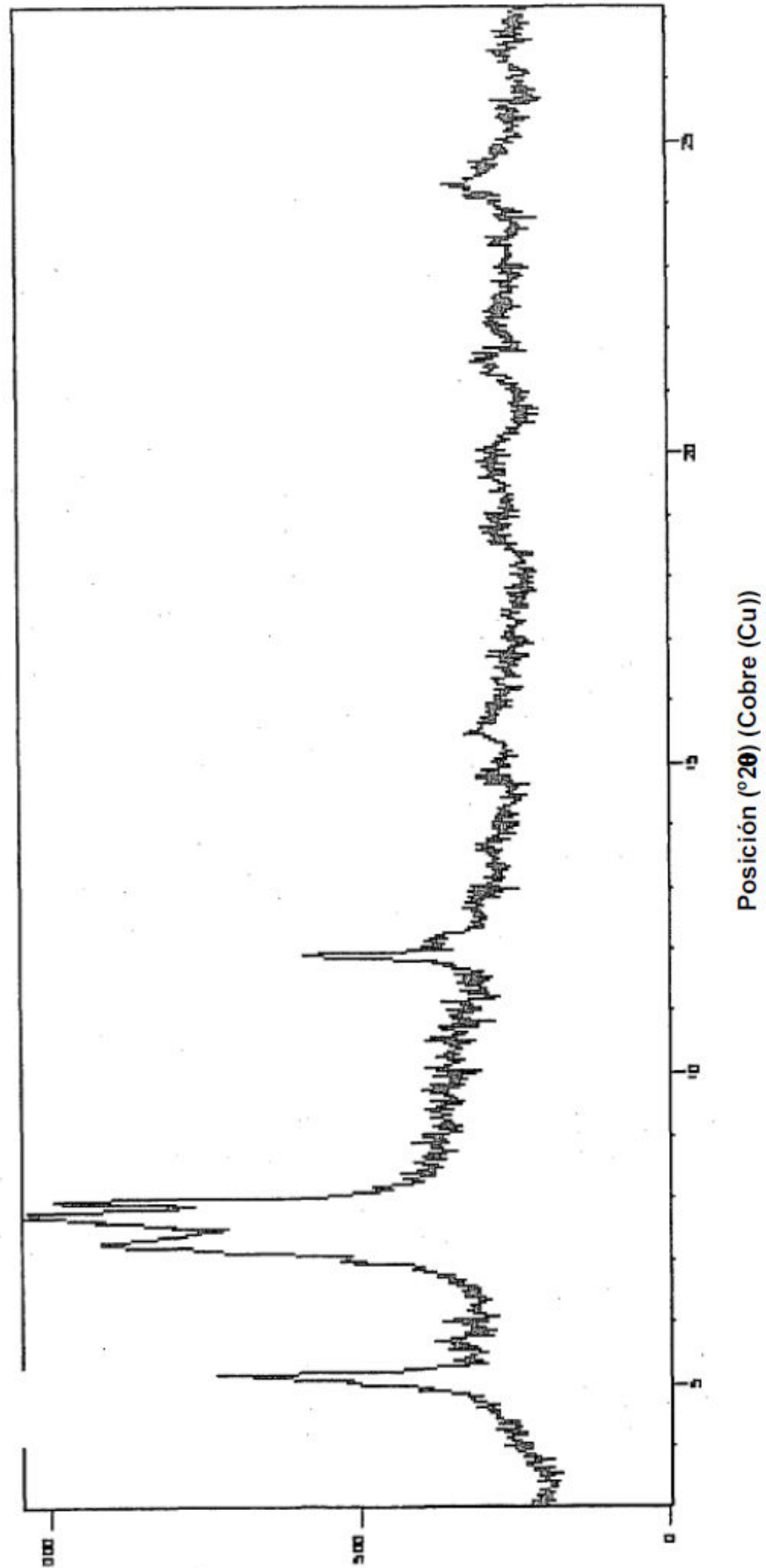


Figura 12: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma S1 de sodio de raltegravir

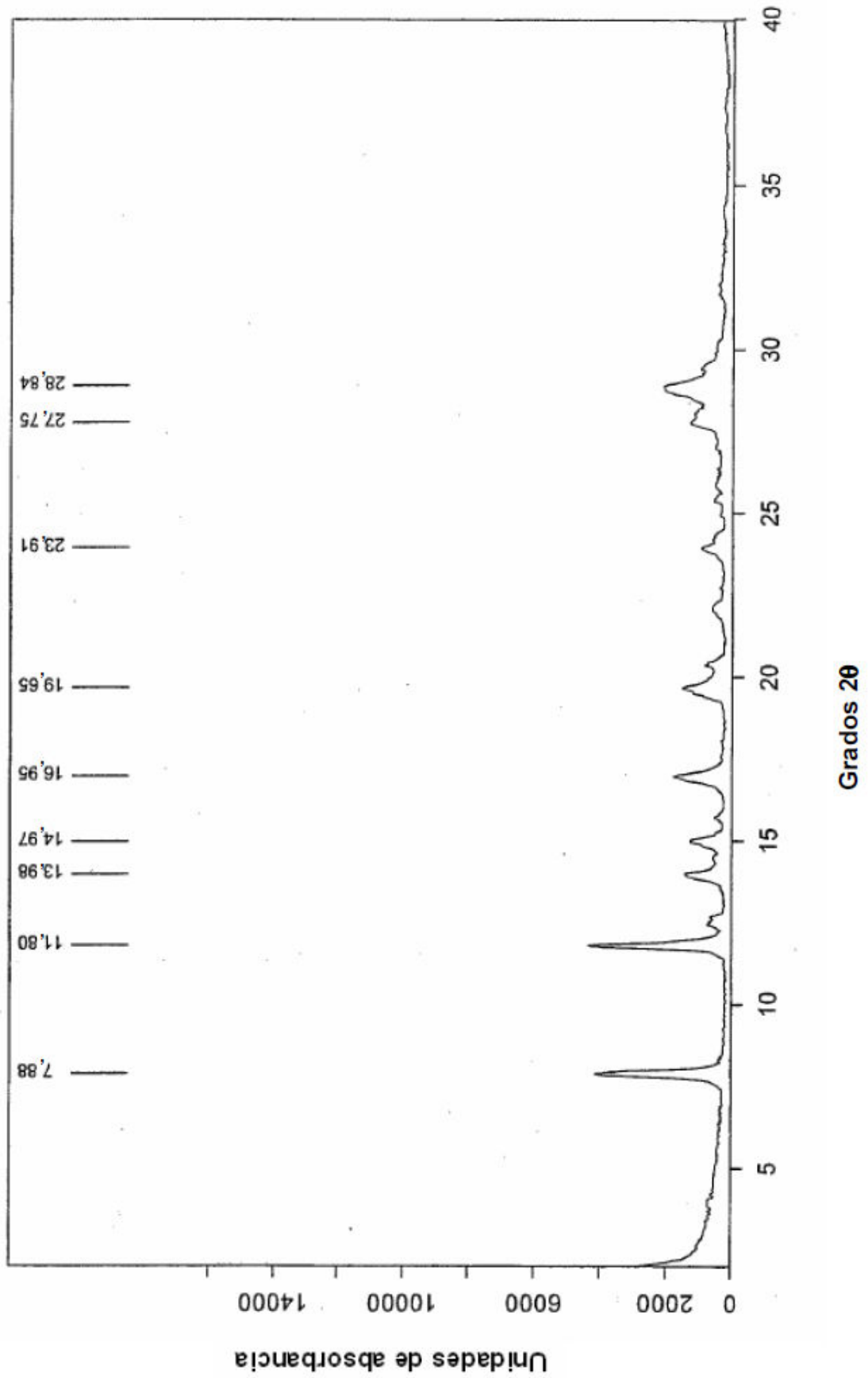


Figura 13: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma S2 de sodio de raltegravir

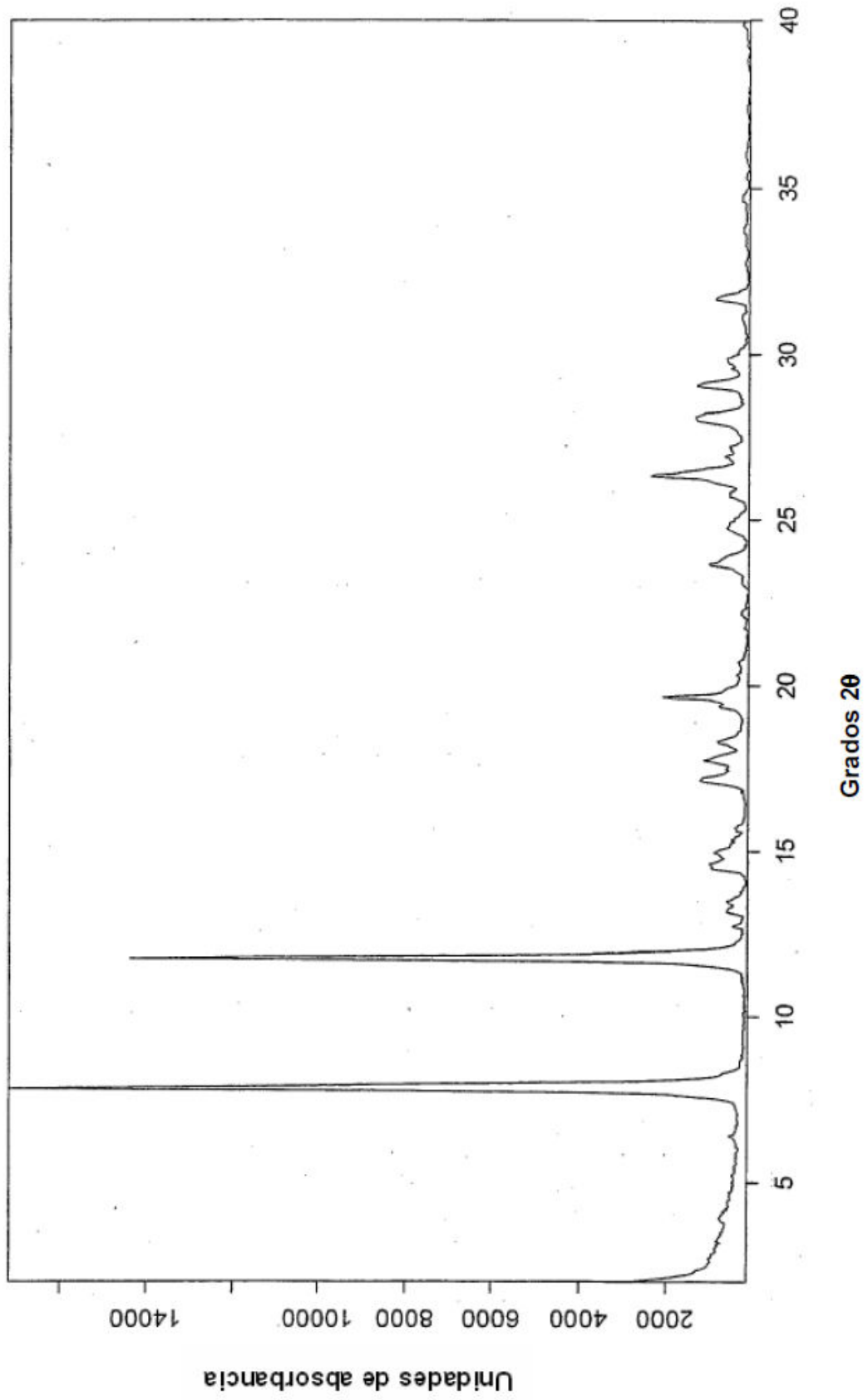


Figura 14: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma S3 de sodio de raltegravir

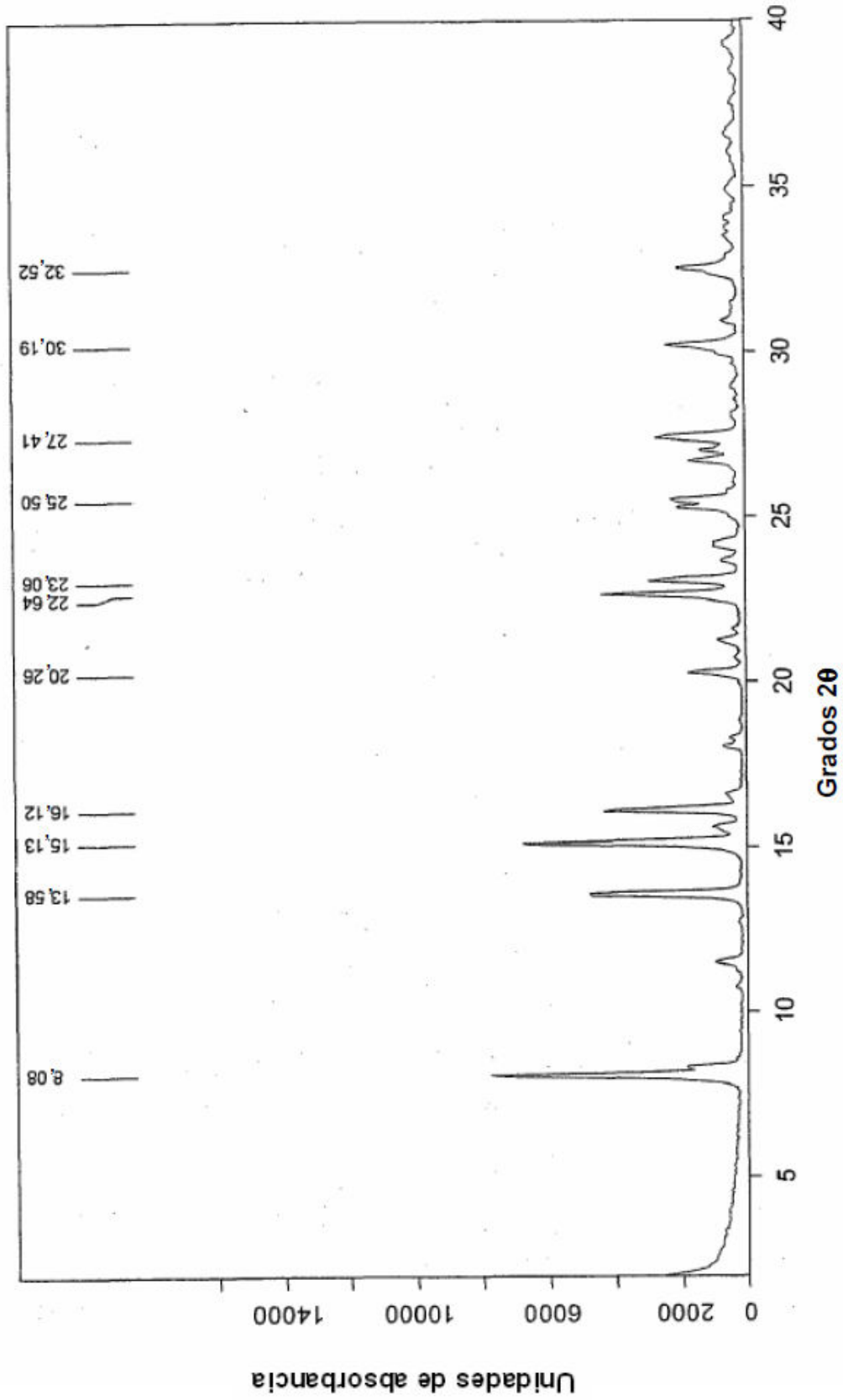


Figura 15: Difractograma de rayos X de polvo característico de la sal de litio de raltegravir

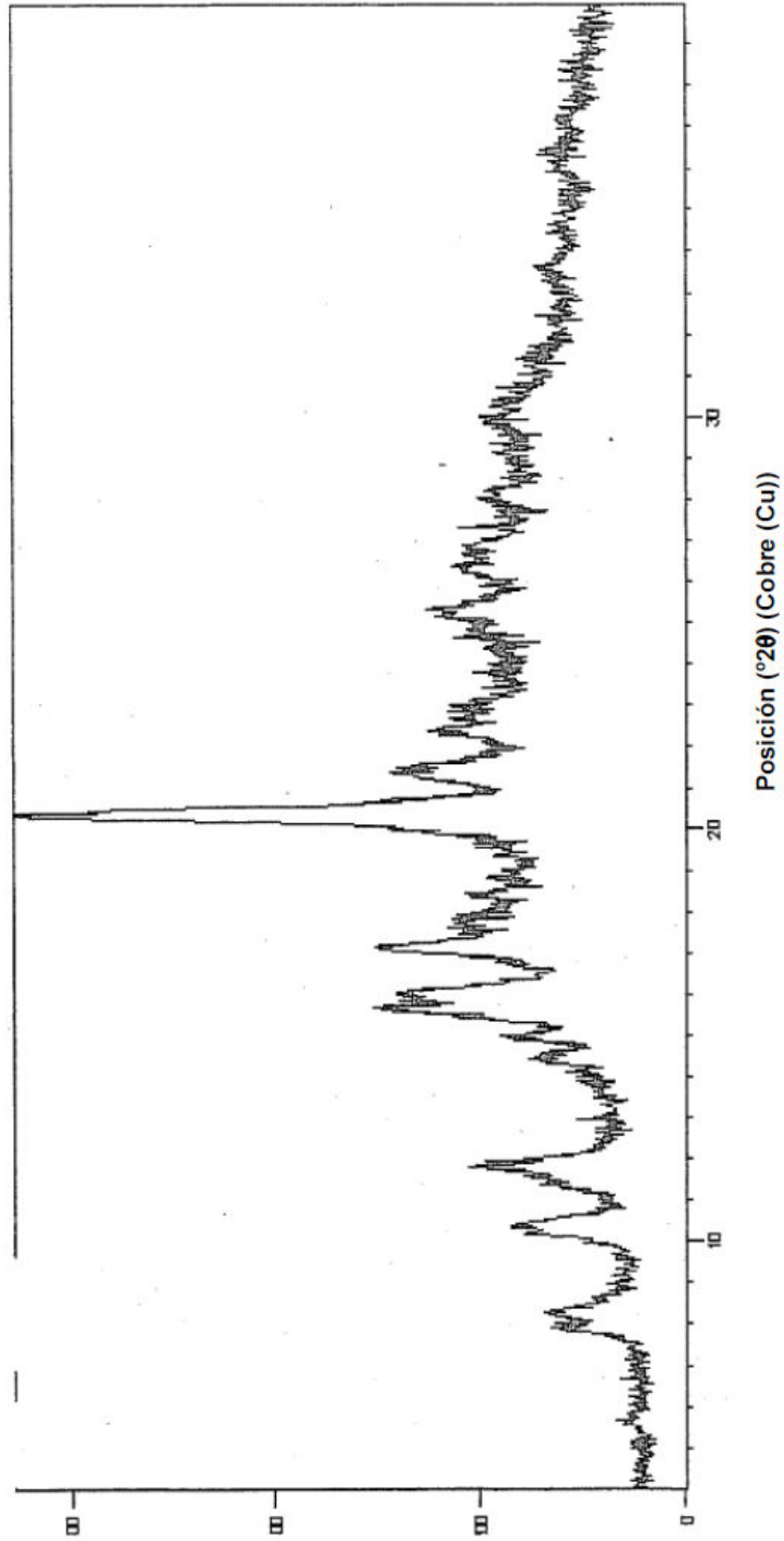


Figura 16: Difractograma de rayos X de polvo característico de la sal de calcio de raltegravir

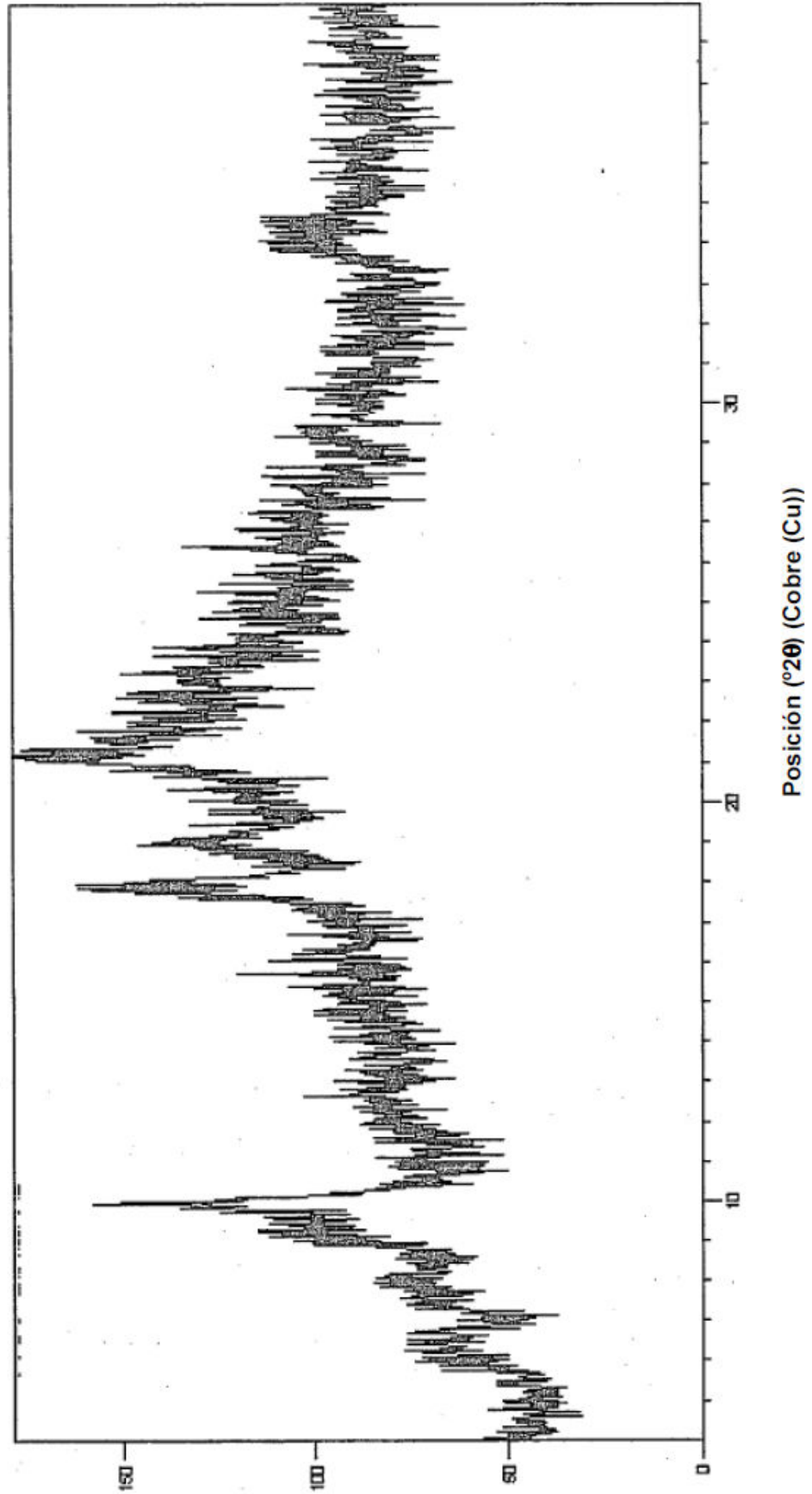


Figura 17: Difractograma de rayos X de polvo característico de la sal de *terc*-butilamina de raitegravir

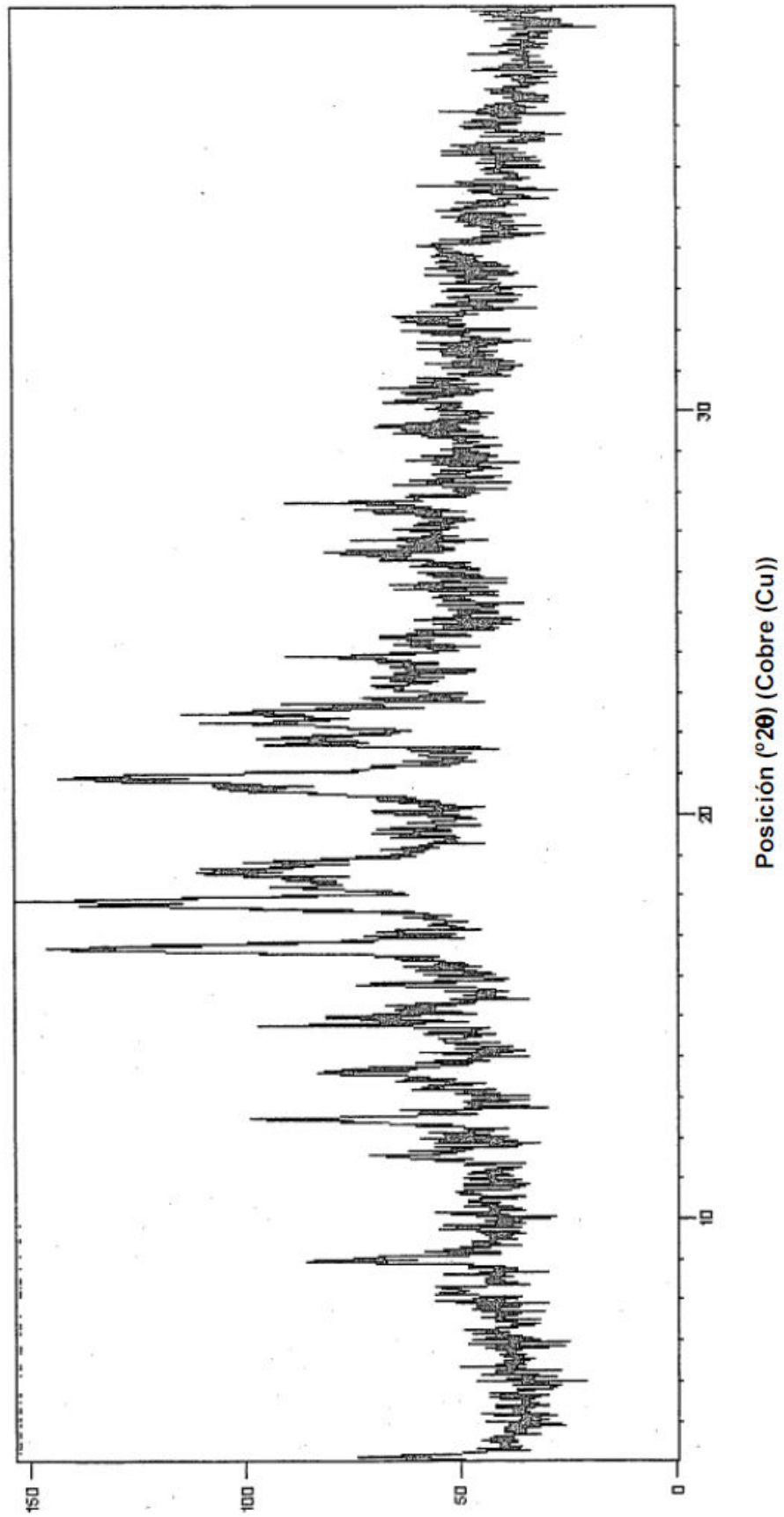


Figura 18: Difractograma de rayos X de polvo característico de la sal de dietilamina de raltegravir

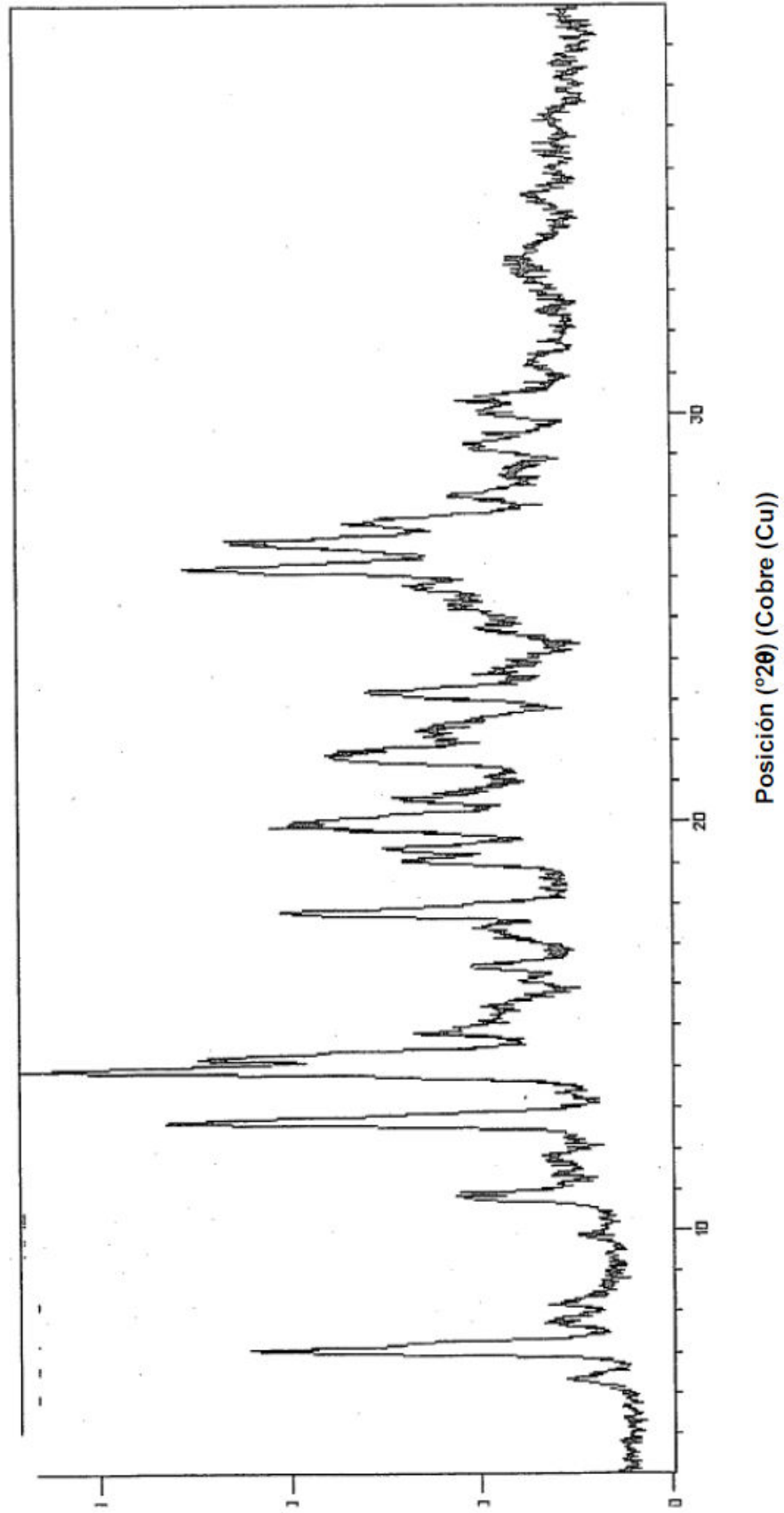


Figura 19: Difractograma de rayos X de polvo característico de la sal de diisopropilamina de raltegravir

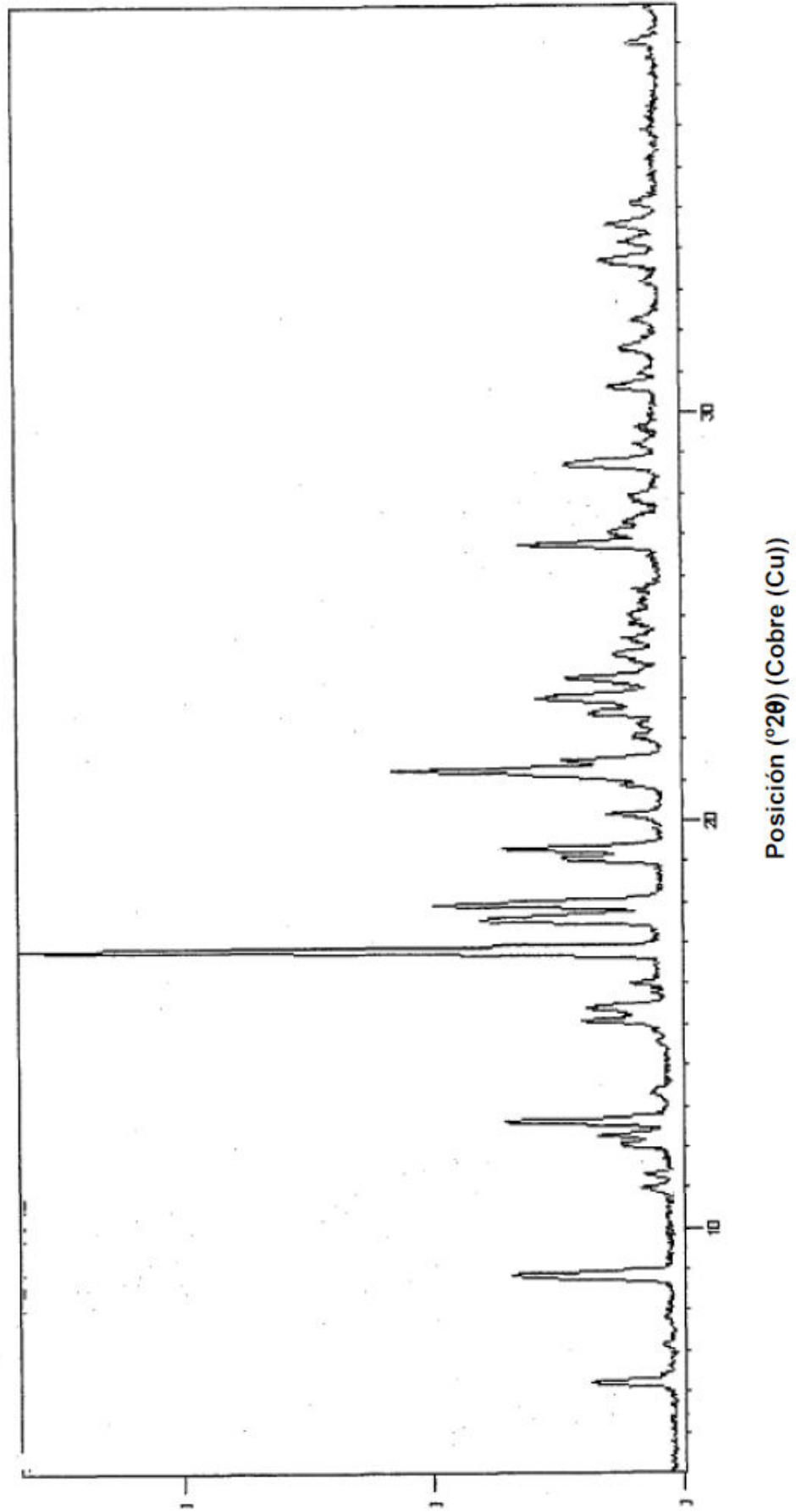


Figura 20: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma XIV de potasio de raltegravir

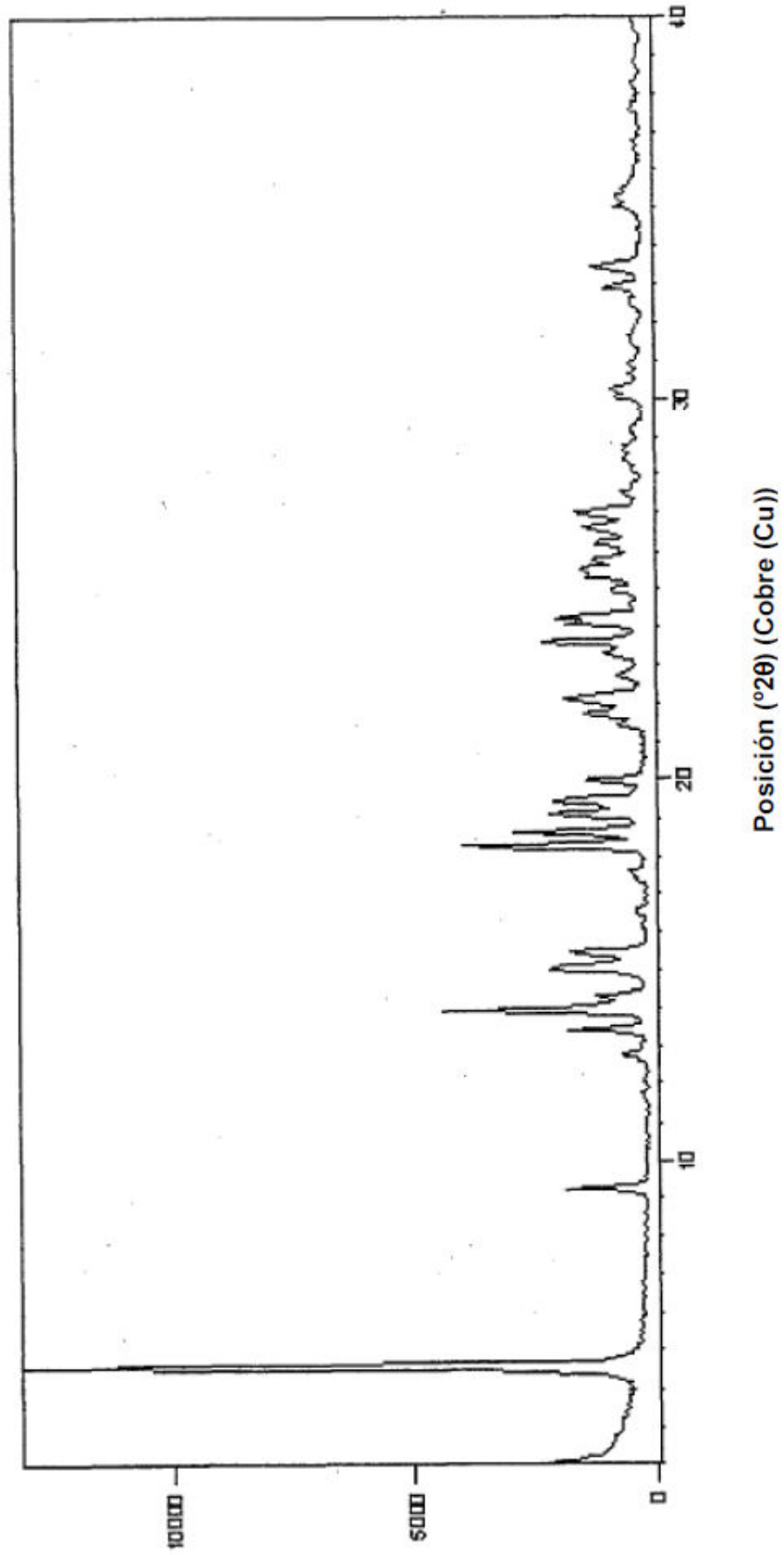
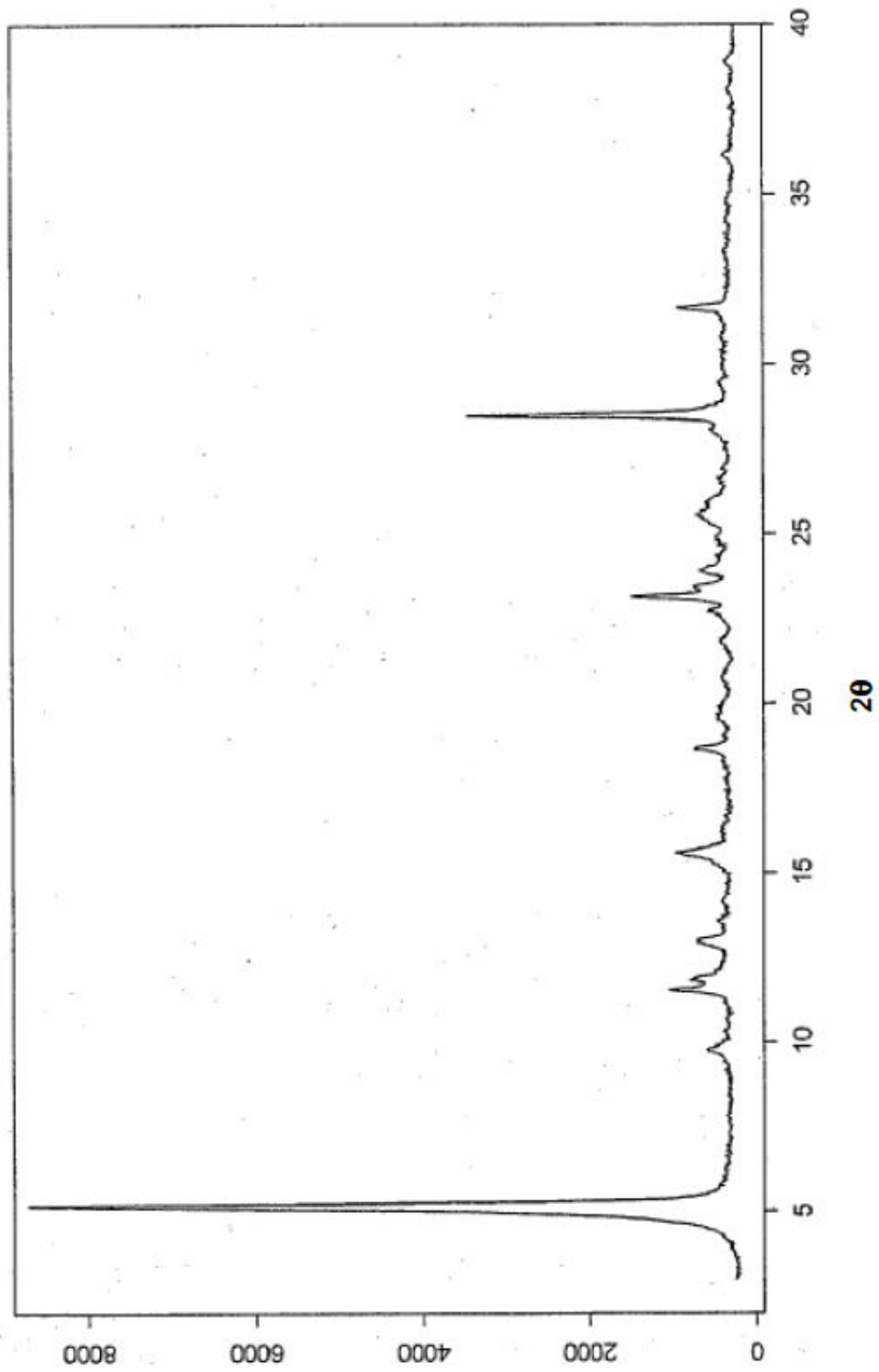


Figura 21: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma XV de potasio de raltegravir



* El pico a 28,5 corresponde al polvo del silicio (Si)

Figura 22: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma XVI de potasio de raltegravir

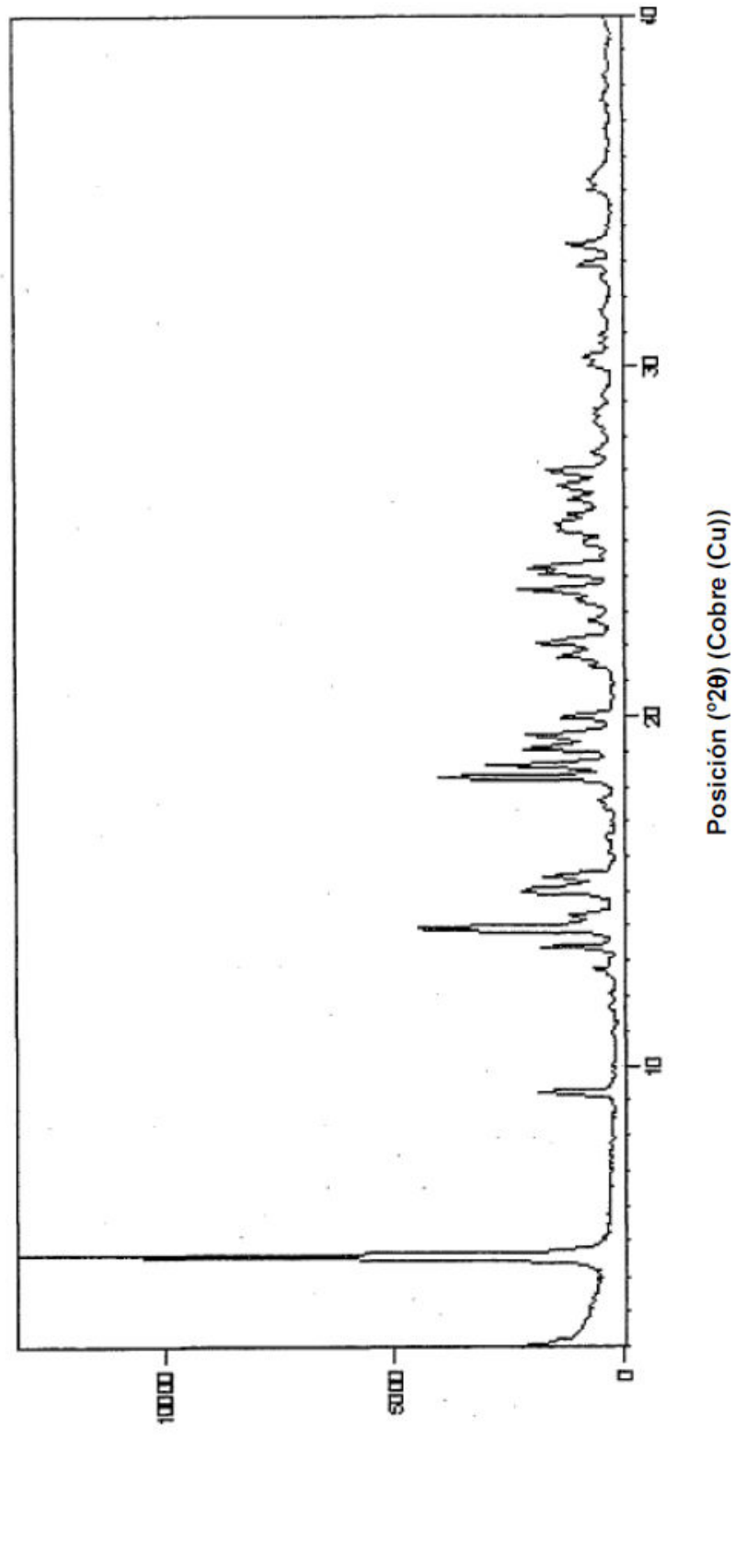


Figura 23: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma A1 de raltegravir hidroxil libre

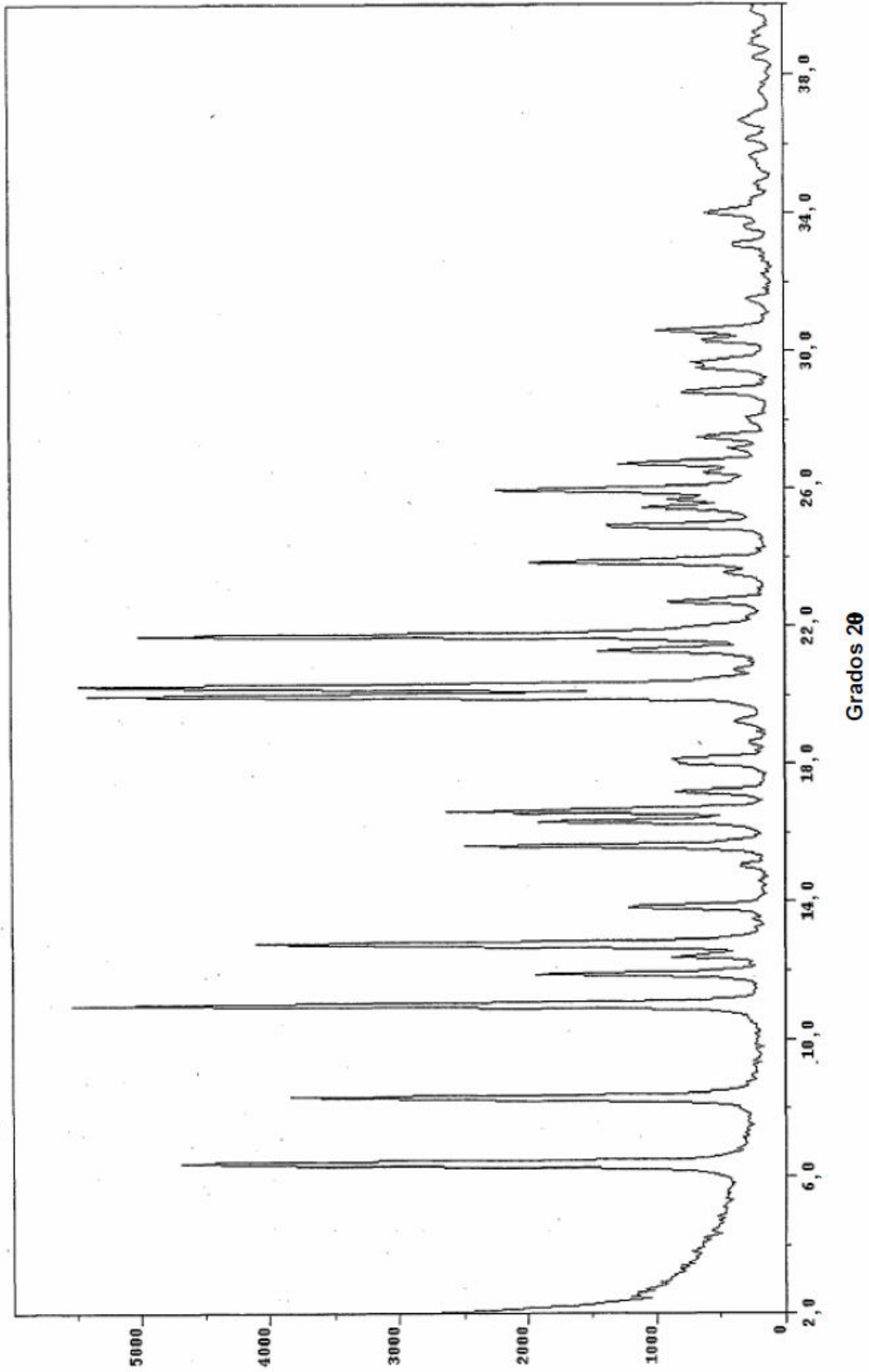


Figura 24: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma A2 de raltegravir hidroxí libre

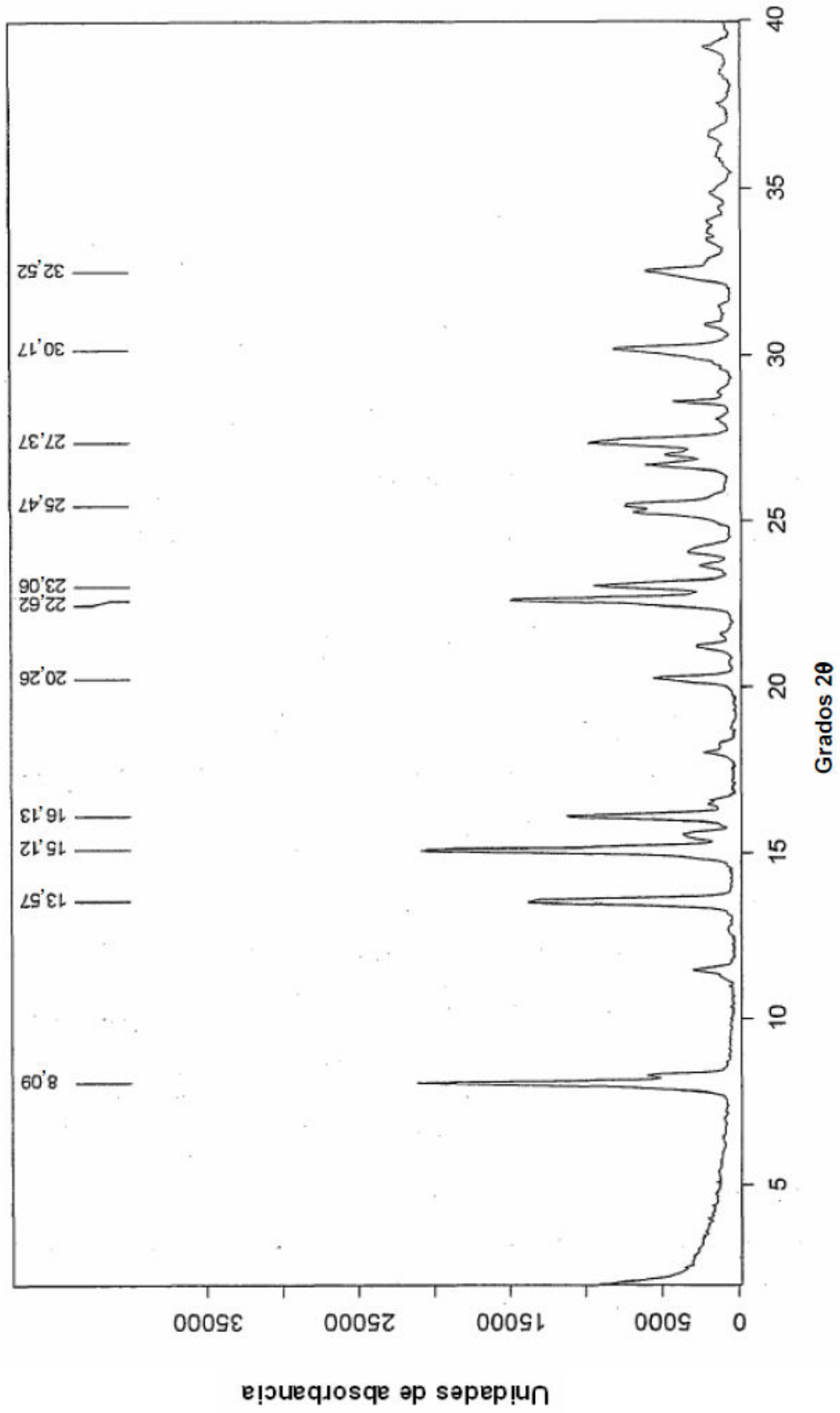


Figura 25: Difractograma de rayos X de polvo característico de la Forma A3 de raltegravir hidróxido libre

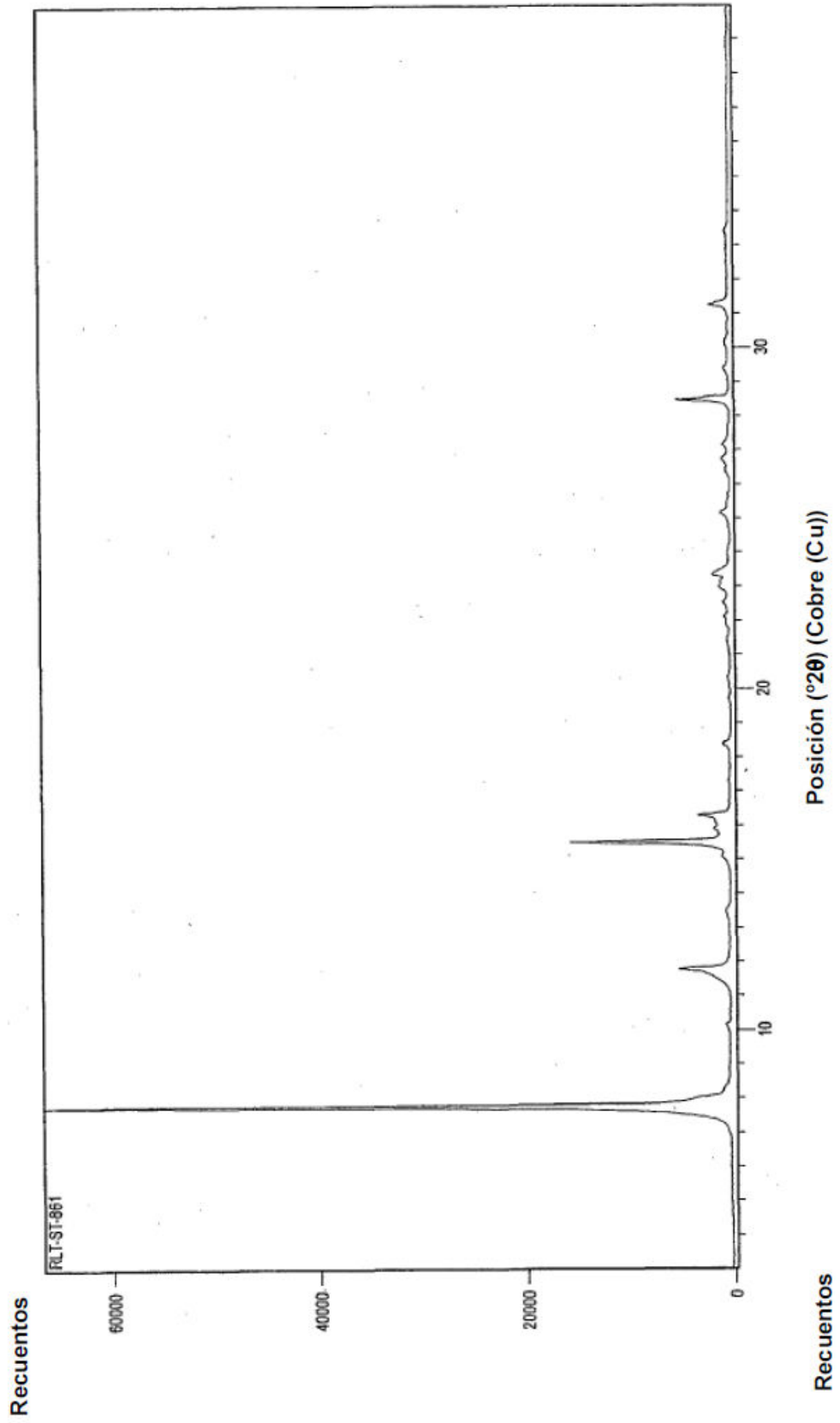
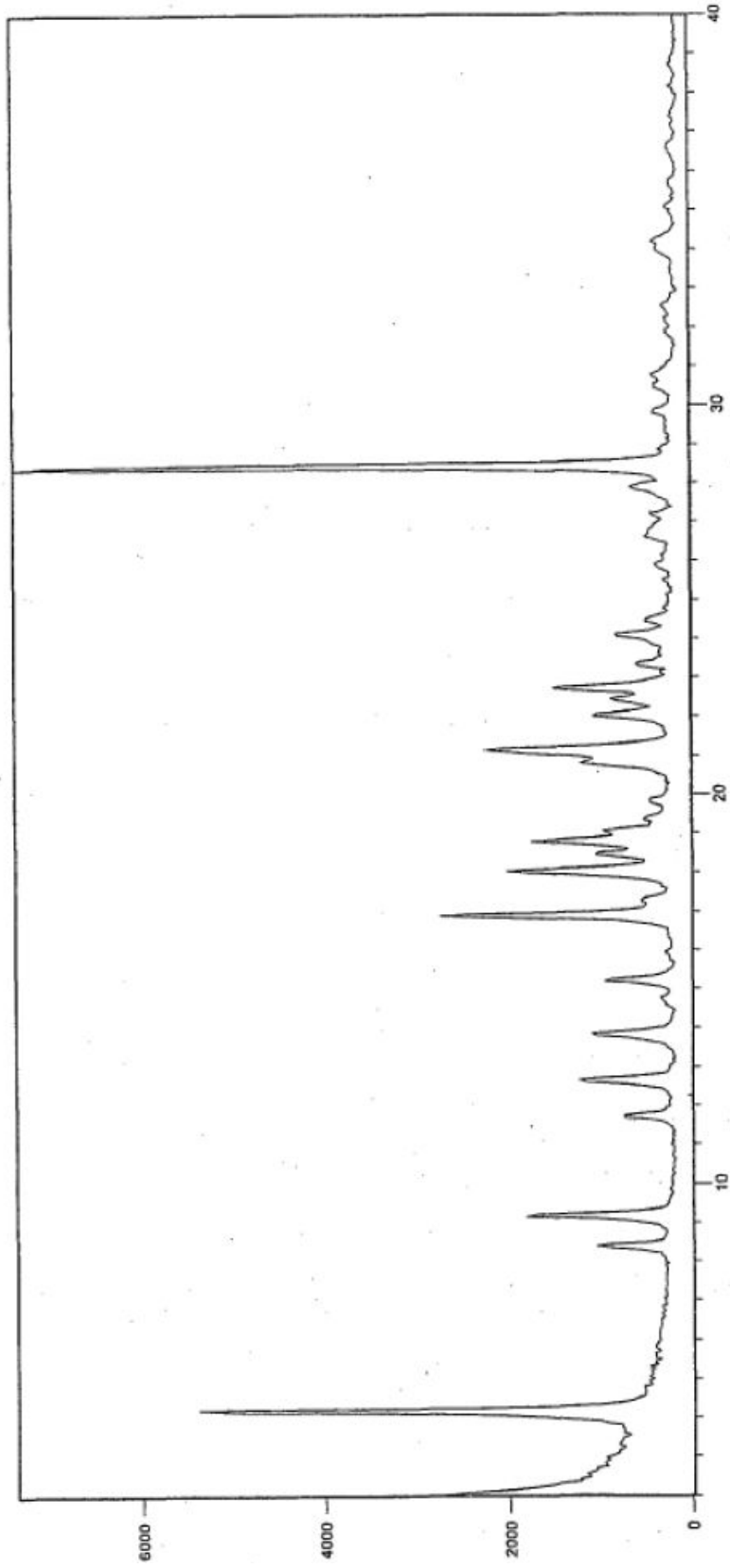


Figura 26: Difractograma de rayos X de polvo característico de la sal de *terc*-butilamina de raltegravir



Posición ($^{\circ}2\theta$) (Cobre (Cu))

* El pico a 28,4 corresponde al polvo del silicio (Si)

Figura 27: Termograma de DSC de la Forma IV de potasio de raltegravir

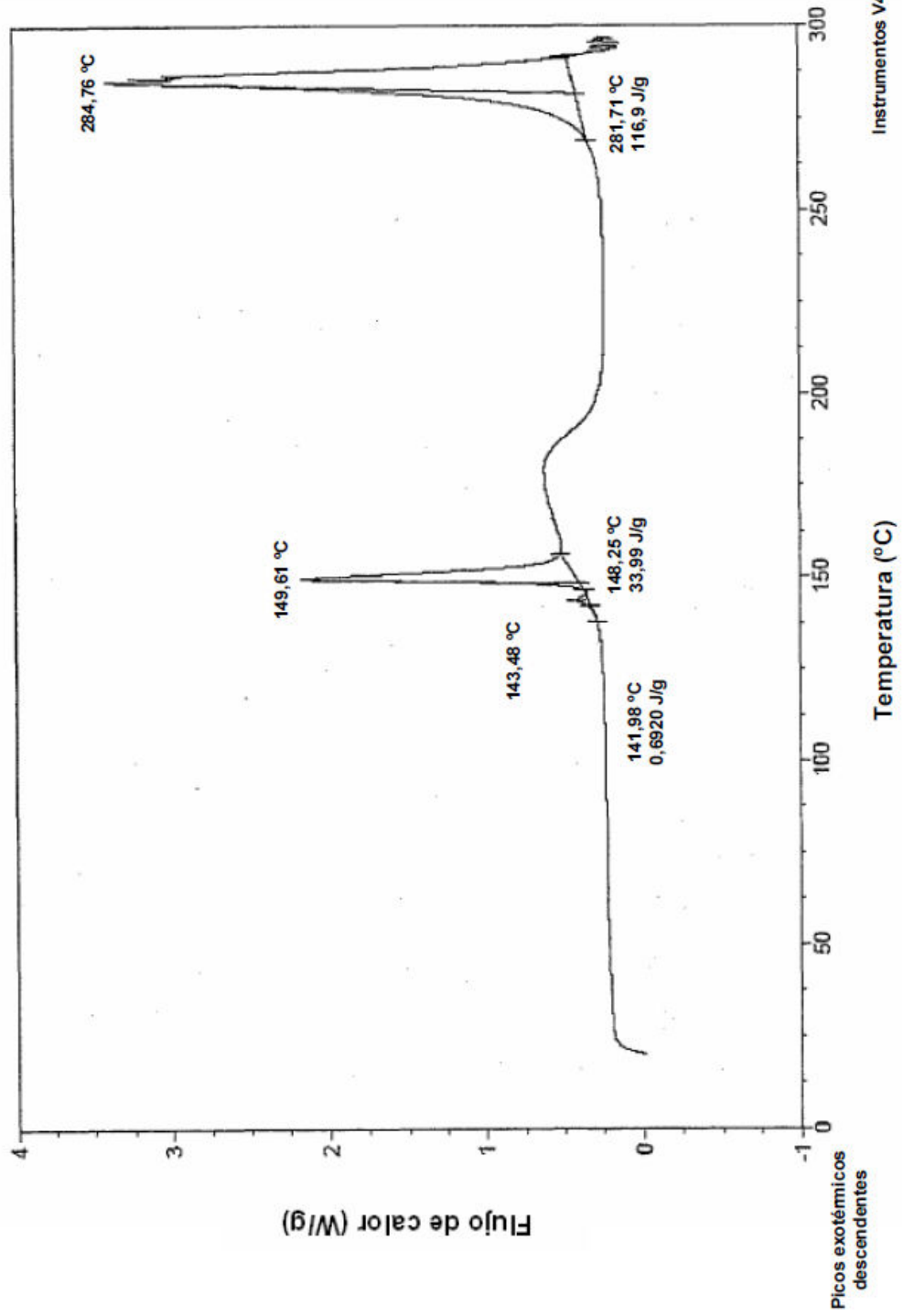


Figura 28: Termograma de TGA de la Forma IV de potasio de raltegravir

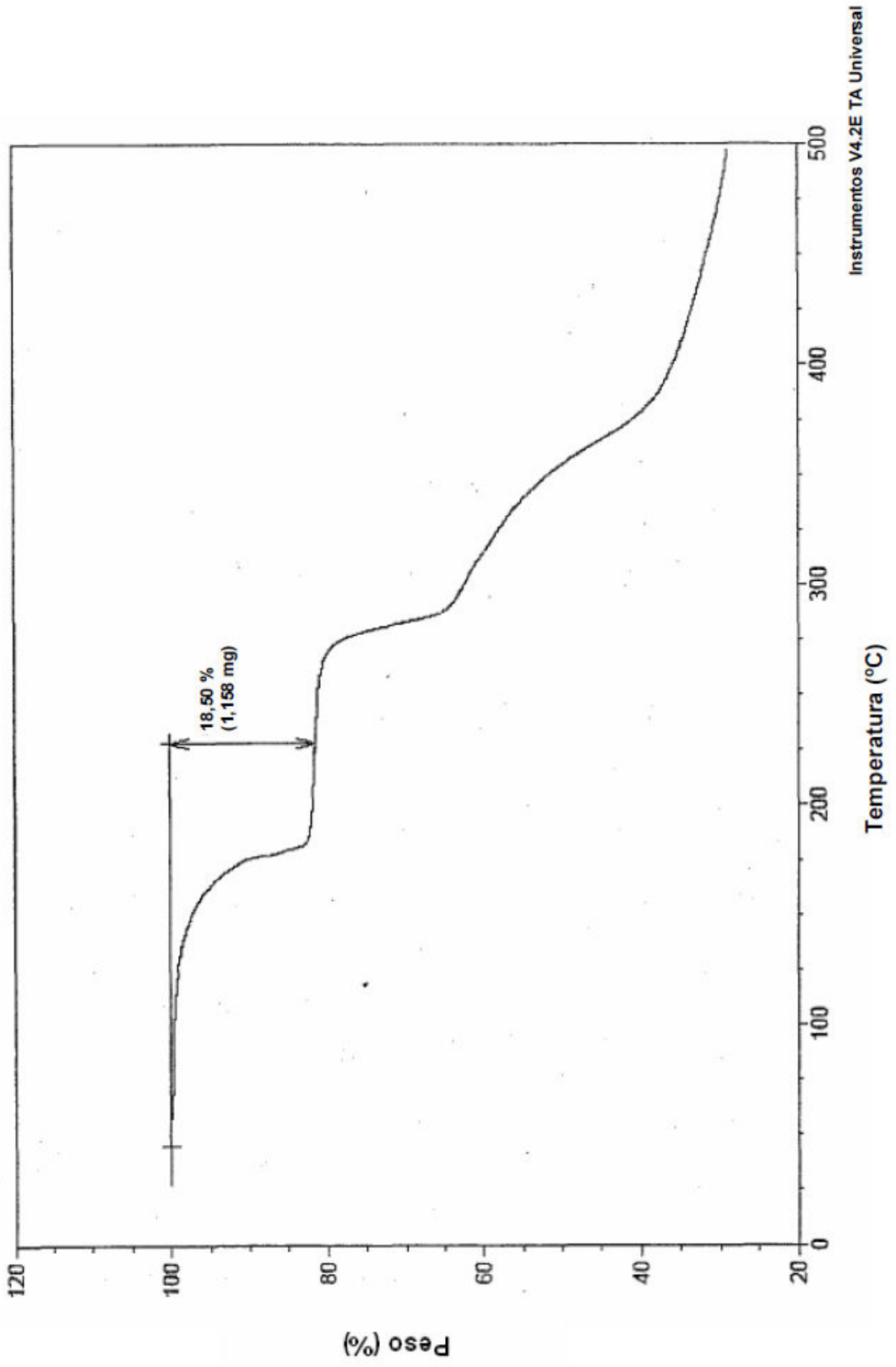


Figura 29: Termograma de DSC de la Forma V de potasio de raltegravir

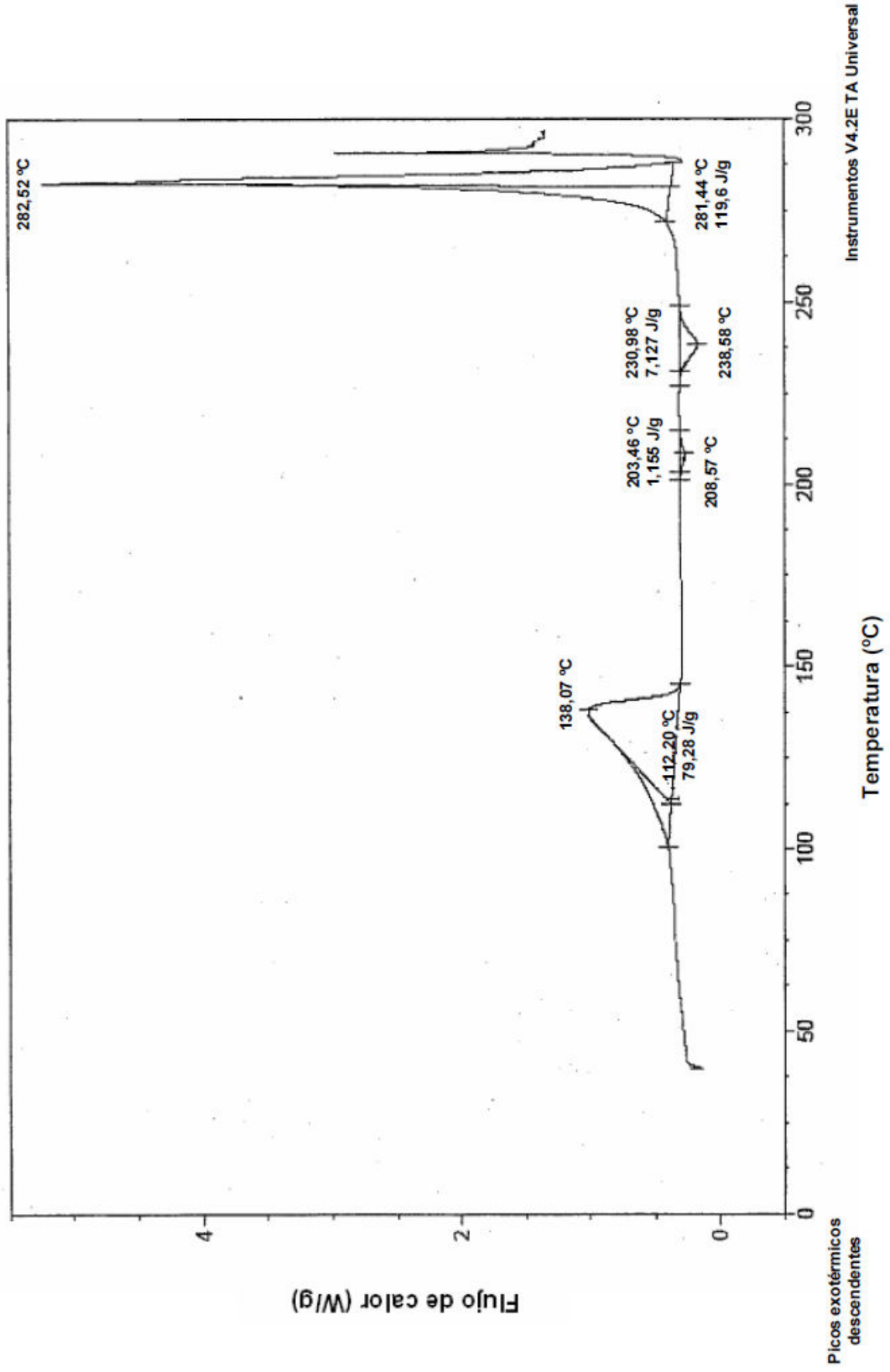


Figura 30: Termograma de TGA de la Forma V de potasio de raltegravir

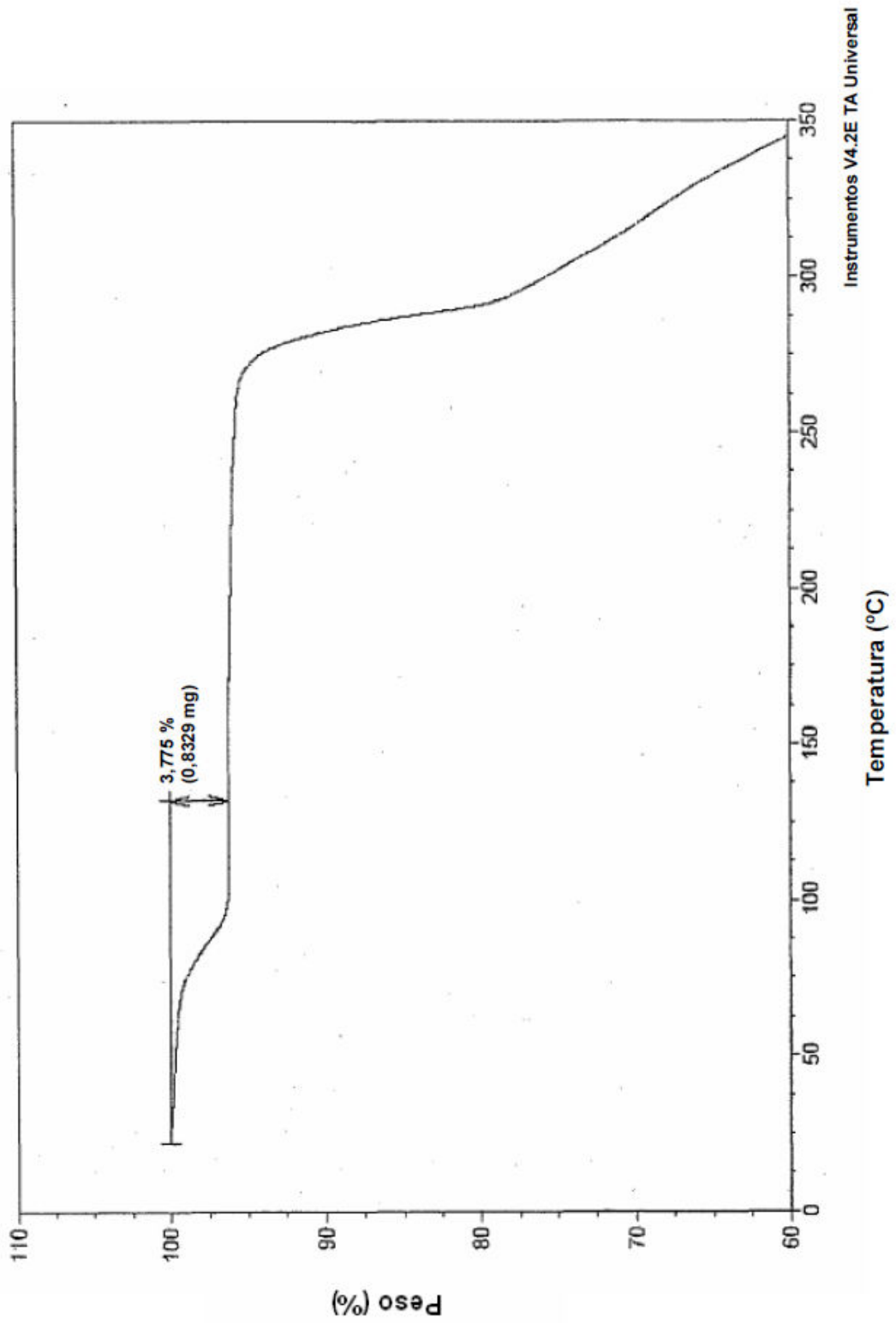


Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido de la Forma V de potasio de raltegravir

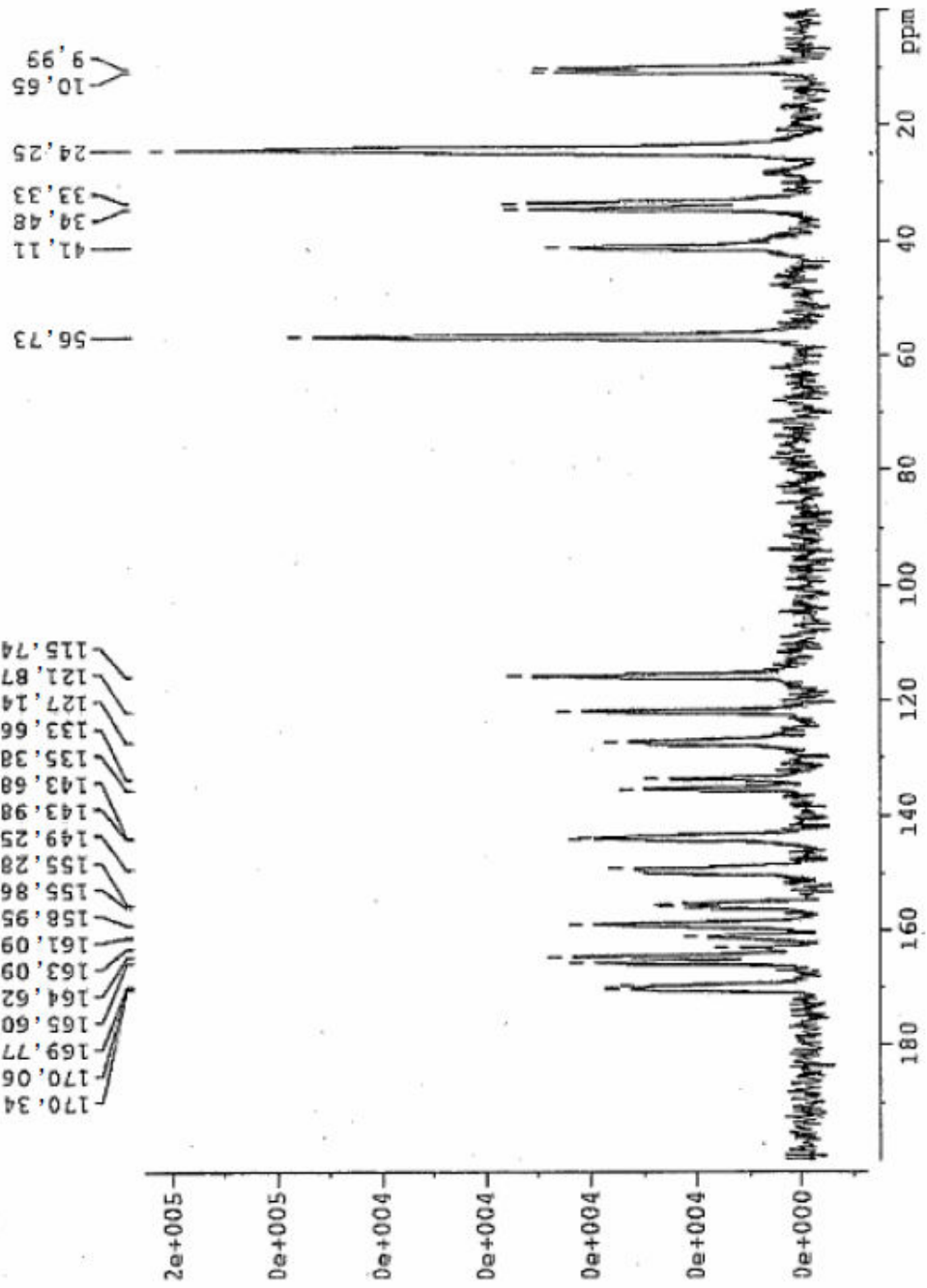


Figura 32: Espectro FT-Raman de la Forma V de potasio de raltegravir (monohidrato)

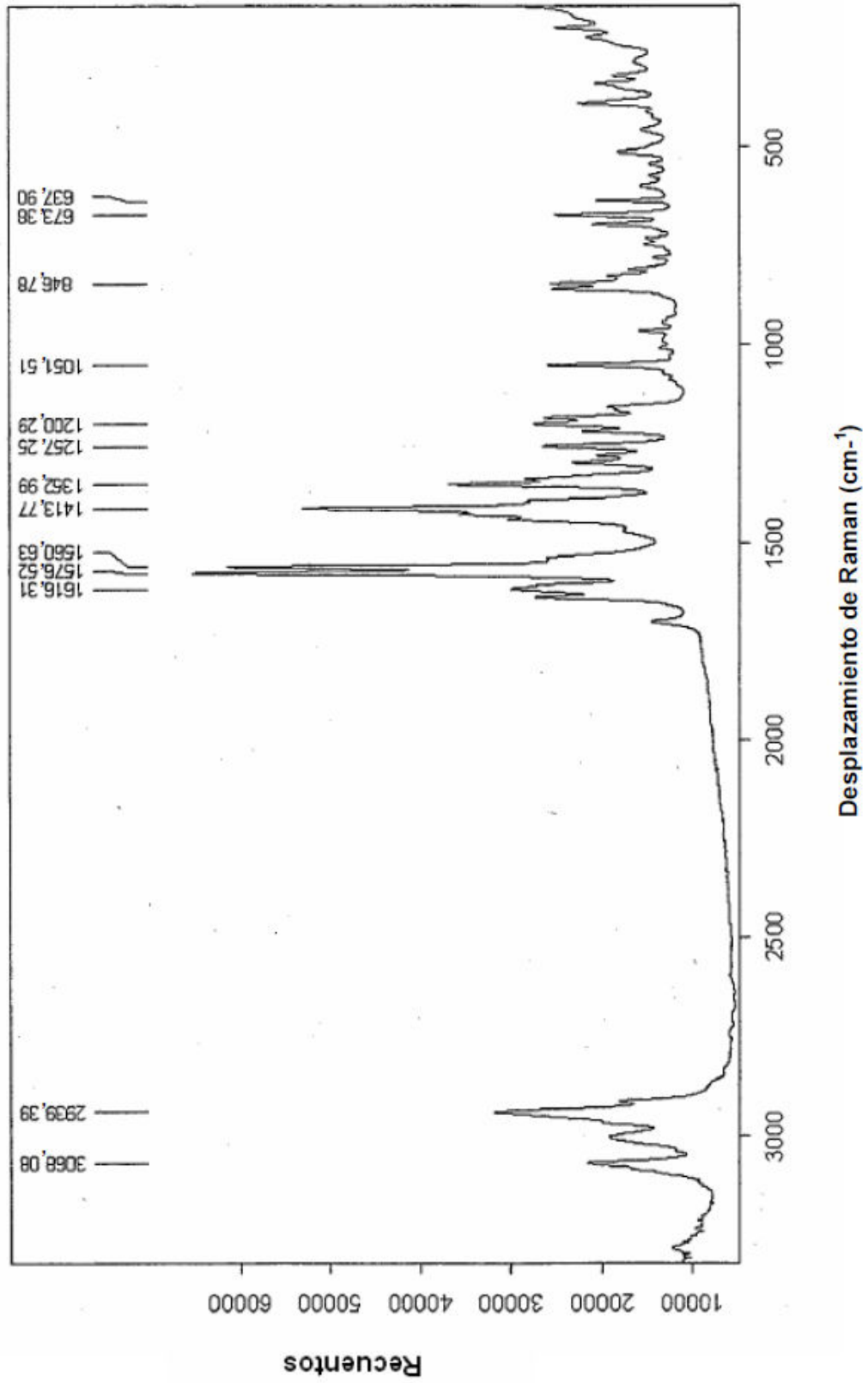


Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido de la Forma S2 de sodio de raltegravir

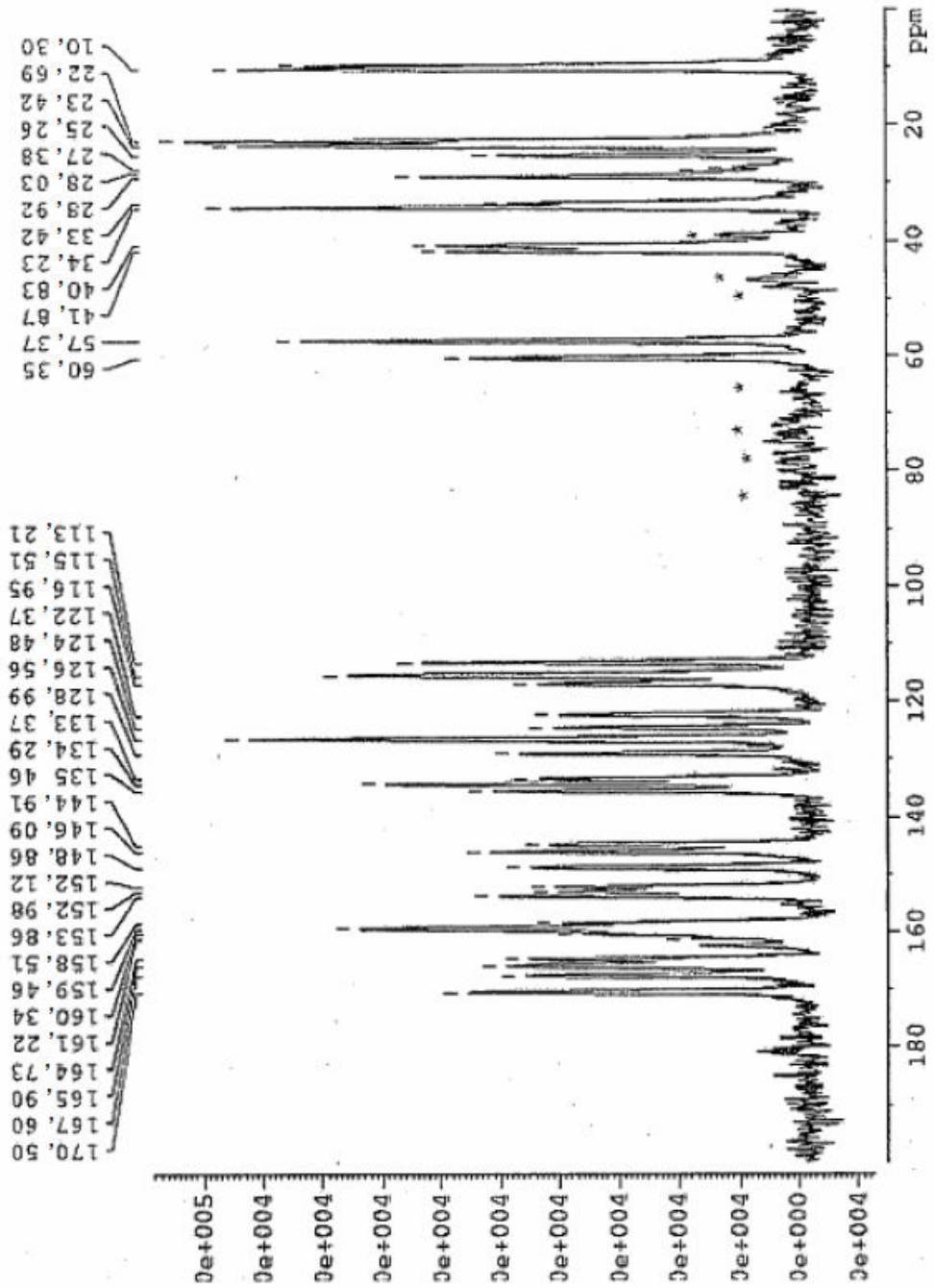


Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido de *terc*-butilamina de raltegravir cristalina

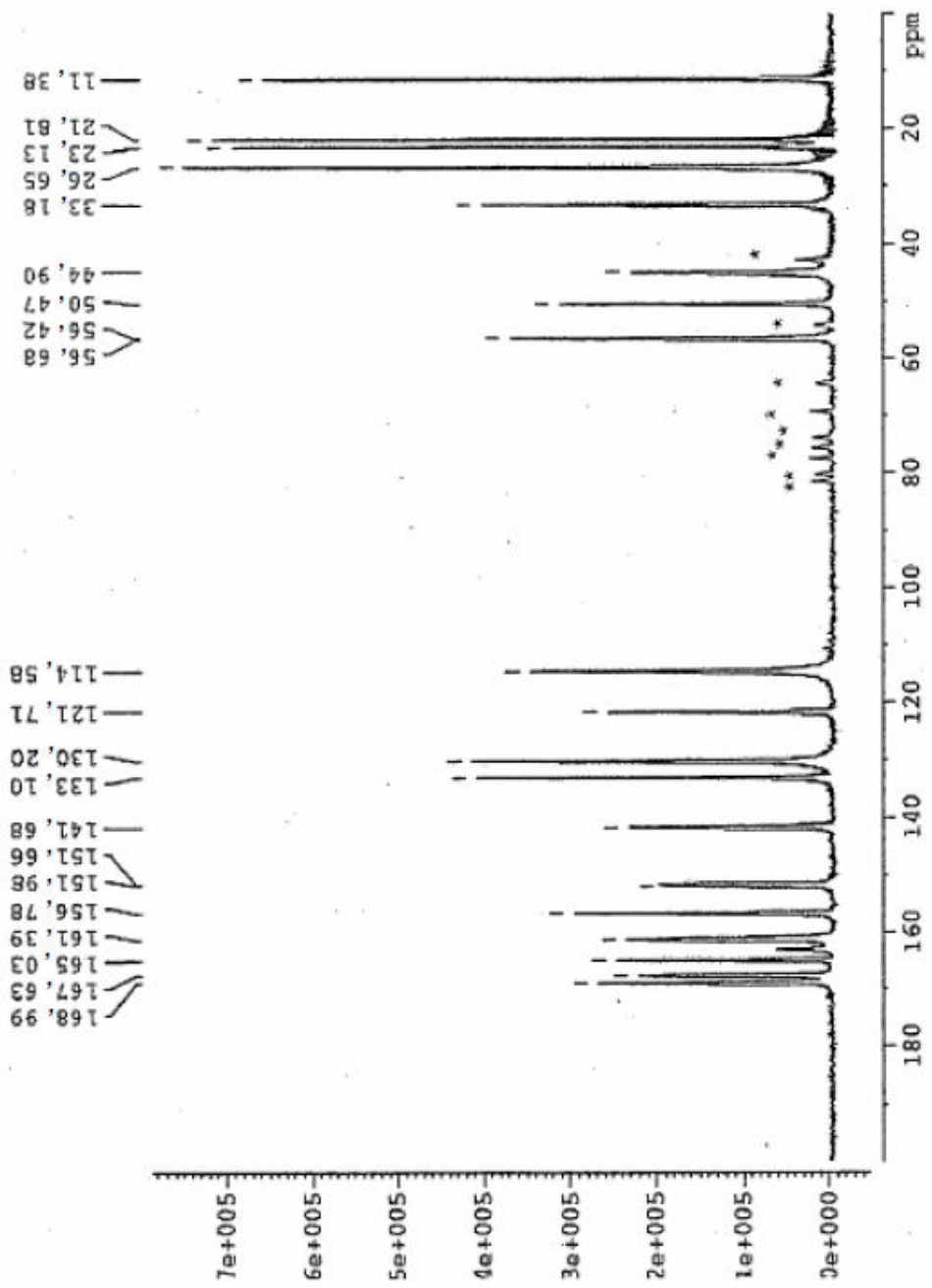


Figura 35: Espectro FT-Raman de la sal de meglumina de raltegravir

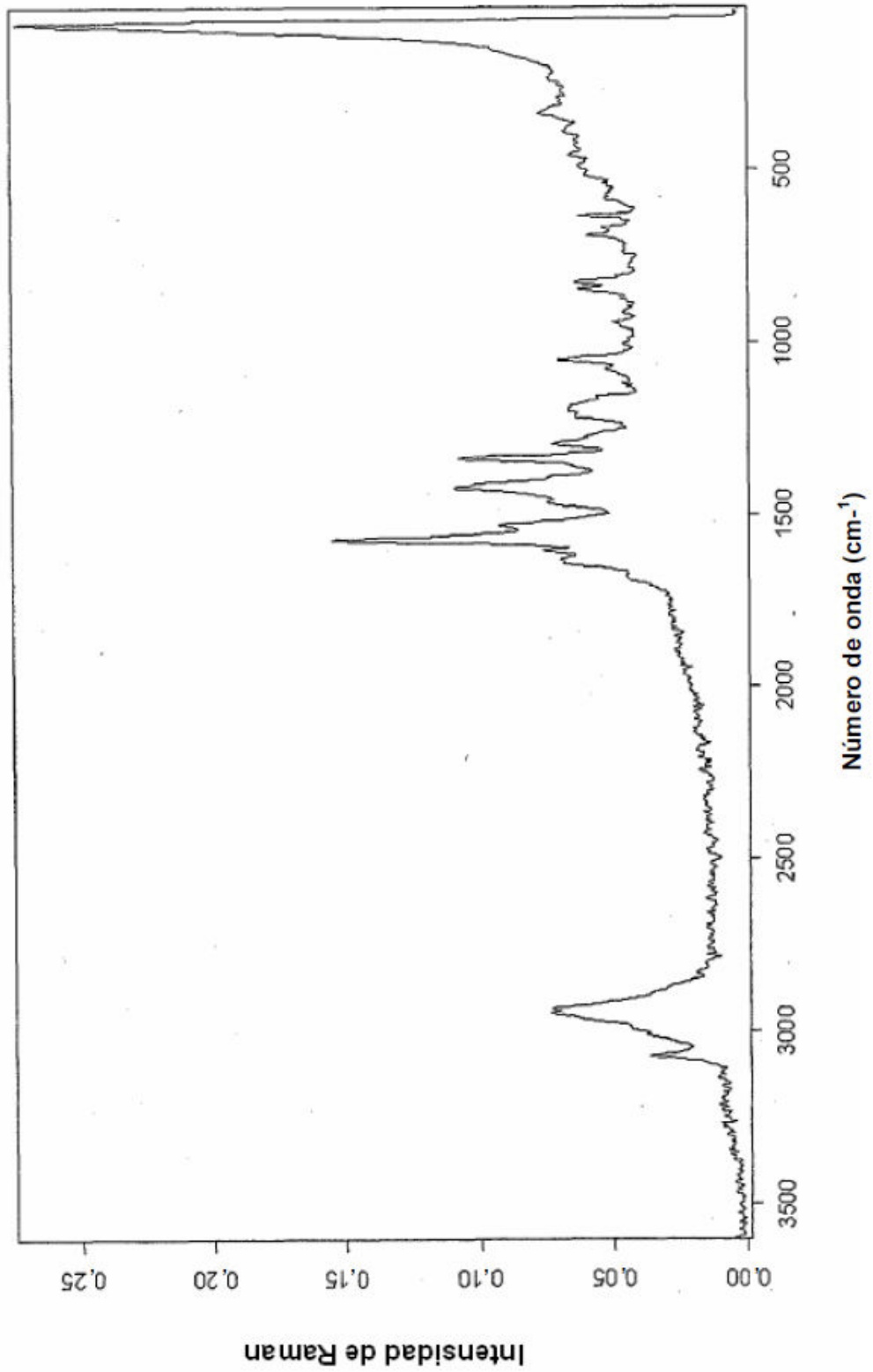


Figura 36: Difractograma de rayos X de polvo característico la sal de meglumina de raltegravir

