

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 549**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2011 E 14176804 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2796458**

54 Título: **Sales cristalinas de Raltegravir sódico**

30 Prioridad:

**01.04.2010 US 320062 P**

**22.04.2010 US 326922 P**

**29.04.2010 US 329284 P**

**10.06.2010 US 353398 P**

**13.10.2010 US 392770 P**

**13.10.2010 US 392759 P**

**29.11.2010 US 417632 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.03.2018**

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.**

**(100.0%)**

**5 Basel Street, P.O. Box 3190**

**49131 Petah Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**KWOKAL, ANA;**

**HEDVATI, LILACH;**

**BURSTEIN, REVITAL;**

**YEORI, ADI y**

**MOSHKOVITS-KAPTSAN, RINAT**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

**ES 2 659 549 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 cristalinas de Raltegravir sódico

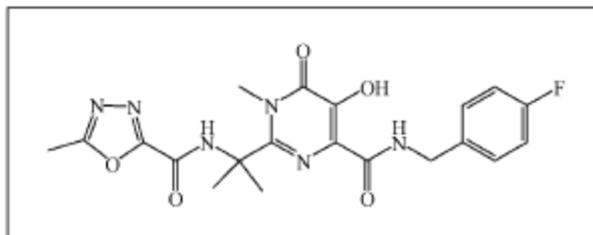
5 Esta solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes de patente provisional estadounidense Nos. 61/320,062 presentada el 1 de abril de 2010; 61/326,922 presentada el 22 de abril de 2010; 61/329,284 presentada el 29 de abril de 2010; 61/353,398 presentada el 10 de junio de 2010; 61/392,759 presentada el 13 de octubre de 2010; 61/392,770 presentada el 13 de octubre de 2010; y 61/417,632 presentada el 29 de noviembre de 2010.

Campo de la invención

La presente invención abarca sales de Raltegravir y sus formas en estado sólido, así como también formas cristalinas de sales sódicas de Raltegravir.

10 Antecedentes de la invención

Raltegravir, también denominado 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:



15 es un medicamento anti-retroviral que se usa para tratar una infección por VIH. Raltegravir se dirige a la integrasa, una enzima del VIH que integra el material genético viral en los cromosomas humanos, un paso crítico en la patogénesis del VIH. La sal potásica de raltegravir se encuentra disponible en el mercado bajo el nombre comercial ISENTRESS™ de Merck & Co.

20 Raltegravir y su preparación se describen en la patente estadounidense No. 7,169,780. La publicación estadounidense No. US 2006/0122205, las publicaciones WO 2010/140156 y WO 2011/024192 describen una sal potásica de Raltegravir que incluye formas amorfas y cristalinas I, II, III y HI, así como también formas amorfas y cristalinas de Raltegravir hidroxilo libre.

La presente invención se refiere a sales de Raltegravir, así como también a formas de estado sólido de Raltegravir y sales de Raltegravir. Es posible influir en estas propiedades controlando las condiciones en las cuales se obtiene Raltegravir sódico en forma sólida.

25 El polimorfismo, que es la aparición de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y algunos complejos moleculares. Una sola molécula puede dar lugar a una variedad de polimorfos que tienen distintas estructuras cristalinas y propiedades físicas, como el punto de fusión, los comportamientos térmicos (por ejemplo, medidos por medio de análisis termogravimétrico - "TGA", o calorimetría de barrido diferencial - "DSC"), patrón de difracción de rayos X, huella digital de absorción infrarroja, y el espectro de RMN en estado sólido. Pueden usarse una  
30 o más de estas técnicas para distinguir diferentes formas polimórficas de un compuesto.

El descubrimiento de nuevas sales y nuevas formas polimórficas y nuevos solvatos de un producto farmacéutico puede proporcionar materiales que tienen propiedades deseables de tratamiento, tales como la facilidad de manejo, facilidad de tratamiento, estabilidad durante el almacenamiento, facilidad de purificación o como formas cristalinas intermedias deseables que facilitan la conversión en otras formas polimórficas. Nuevas formas polimórficas y solvatos de un  
35 compuesto farmacéuticamente útil o sales del mismo también pueden proporcionar una oportunidad para mejorar las características de desempeño de un producto farmacéutico. Esto agranda el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponibles para la optimización de la formulación, por ejemplo, suministrando un producto con diferentes propiedades; por ejemplo, mejores propiedades de tratamiento o de manejo, un perfil de disolución mejor o un tiempo de caducidad mejorado. Por al menos tres razones existe una necesidad sales adicionales y formas en  
40 estado sólido de sales de potasio, sodio, calcio, tert-butil-amina, meglumina, litio, dietilamina y diisopropilamina de Raltegravir y de Raltegravir hidroxilo libre.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona sales de Raltegravir y formas cristalinas de las mismas, procedimientos para prepararlas y una composición farmacéutica que las contiene.

La presente invención también abarca el uso de las sales sódicas de Raltegravir y las formas cristalinas de las mismas de la presente invención para la preparación de Raltegravir potásico o una formulación del mismo para usar como medicamentos, particularmente para el tratamiento de infecciones por VIH.

5 La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar Raltegravir potásico preparando cualquiera de las sales sódicas de Raltegravir y las formas cristalinas de las mismas y convirtiéndolas en Raltegravir potásico.

10 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende las sales sódicas de Raltegravir y formas cristalinas de las mismas de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso como medicamentos, particularmente para el tratamiento de infección por VIH. El uso de las sales de sodio según se reivindican

La presente invención también proporciona el uso de las sales de sodio tal como se reivindican para tratar una infección por VIH, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una de las sales de sodio de Raltegravir, y formas cristalinas de las mismas de la presente invención, o al menos una de las composiciones farmacéuticas anteriores a una persona que padece VIH.

15 Descripción breve de los dibujos

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 33 muestra un espectro de RMN de <sup>13</sup>C en estado sólido de la forma S2 de sodio de Raltegravir.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención abarca formas cristalinas de sal de sodio de Raltegravir (sal sódica 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).

25 En algunas formas de realización, las sales y las formas en estado sólido de Raltegravir de la invención son sustancialmente libres de cualquiera otra sal, formas polimórficas o de formas polimórficas especificadas de Raltegravir, respectivamente. En cualquier forma de realización de la presente invención, "sustancialmente libre" significa que las formas de la presente invención contienen 20% (p/p) o menos, 10% (p/p) o menos, 5% (p/p) o menos, 2% (p/p) o menos, particularmente 1% (p/p) o menos, más particularmente 0.5% (p/p) o menos, y del modo más particular 0.2% (p/p) o menos de cualquiera otra sal, polimorfos o de un polimorfo especificado de Raltegravir. En otras formas de realización, las sales y polimorfos de Raltegravir sódico de la invención contienen de 1% a 20% (p/p), de 5% a 20% (p/p), o de 5% a 10% (p/p) de cualquier otra sal, polimorfo o de un polimorfo especificado de Raltegravir.

30 La presente invención aborda una necesidad en la técnica suministrando nuevas formas cristalinas de Raltegravir sódico que tienen propiedades ventajosas que se seleccionan de al menos una de: pureza química, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, morfología o hábito cristalino, estabilidad tal como estabilidad térmica y estabilidad mecánica frente a conversión polimórfica, estabilidad ante la deshidratación y/o estabilidad durante el almacenamiento, bajo contenido de solvente residual, un menor grado de higroscopicidad, fluidez y características ventajosas de tratamiento y manejo, tales como compresibilidad y densidad aparente.

35 En el presente documento puede hacerse referencia a una forma cristalina como aquella caracterizada mediante datos gráficos "tal como se representan en" una figura. Tales datos incluyen, por ejemplo, difractogramas y espectros de RMN en estado sólido. La persona experta entenderá que tales representaciones gráficas de datos pueden someterse a pequeñas variaciones, por ejemplo, en intensidades relativas de picos y posiciones de picos debidas a factores tales como variaciones en respuesta del instrumento y variaciones en concentración y pureza de la muestra, las cuales son bien conocidas por la persona experta. Sin embargo, la persona experta podría comparar fácilmente los datos gráficos en las figuras del presente documento con los datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos caracterizan la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes. Por lo tanto, se entenderá que una forma cristalina de una sal de Raltegravir que se menciona en el presente documento como caracterizada por datos gráficos "tal como se representan en" una figura incluye formas cristalinas cualesquiera de la sal de Raltegravir caracterizada con los datos gráficos que tienen dichas variaciones pequeñas, como son bien conocidas por la persona experta, en comparación con la figura.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "monohidrato" se refiere a un hidrato que contiene agua en la red cristalina, en cantidad equimolares comparada con el compuesto. En particular, el compuesto es Raltegravir potásico.

Tal 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 Raltegravir potásico y el solvente es NMP.

Tal 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 una sal de Raltegravir o a un polimorfo de la misma que se separa físicamente de la mezcla de reacción donde esta o este se forma.

5 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra manera, las mediciones de XRPD se realizan usando radiación K $\alpha$  de cobre de longitud de onda 1.54 Å.

10 Algo, por ejemplo, una mezcla de reacción, puede caracterizarse en el presente documento por estar o por permitirse llegar a "temperatura ambiente", la cual con frecuencia se abrevia como "TA". Esto significa que la temperatura de ese algo está cercana o es igual a aquella del espacio, por ejemplo, la sala o la campana extractora en la cual se localiza ese algo. Normalmente, 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.

15 En el presente documento, puede decirse de un procedimiento o un paso que se lleva a cabo "durante la noche". Esto se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo, para el procedimiento o el paso, que abarca el tiempo transcurrido durante la noche, cuando ese procedimiento o ese paso no pueden observarse activamente. Este intervalo de tiempo que es de 8 a aproximadamente 20 horas, o aproximadamente 10-18 horas, de manera típica de aproximadamente 16 horas.

Tal como se usa en el presente documento, el término "presión reducida" se refiere a una presión de aproximadamente 10 mbar a aproximadamente 50 mbar.

20 Tal como se usa en el presente documento, los términos "vol." o "volumen" pueden usarse para referirse a ml por gramo del correspondiente raltegravir. Por ejemplo, se entendería que una declaración de que 0.5 g de Raltegravir se disuelve en 10 volúmenes de un disolvente X significa que los 0.5 g de Raltegravir fueron disueltos en 5 ml de disolvente X.

La presente invención abarca una sal de sodio aislada de Raltegravir. Normalmente, las sales de sodio de Raltegravir puede existir en una forma cristalina.

25 La presente invención abarca una forma cristalina de Raltegravir sódico, designada como forma S1. La forma S1 puede caracterizarse mediante datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 7.9, 11.8, 17.0, 19.7 y 28.8 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo, sustancialmente como se representa en la figura 12; y combinaciones de los mismos. La forma cristalina S1 de Raltegravir sódico puede caracterizarse además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales en 14.0, 15.0, 23.9 y 27.8 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta.

30 La presente invención abarca una forma cristalina de Raltegravir sódico, designada como forma S2. La forma S2 puede caracterizarse mediante datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 7.8, 11.8, 19.6 y 26.3 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 13; un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido con señales en 134.3, 146.1, 149.0, 153.9 y 170.56 0.2 ppm; un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido que tiene diferencias de desplazamientos químicos entre la señal que exhibe el desplazamiento químico más bajo y otro en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 124.3, 136.1, 139.0, 143.9 y 160.5 6 0.1 ppm; un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido, sustancialmente como se representa en las figuras 33; y combinaciones de los mismos. La forma cristalina S2 de Raltegravir sódico puede caracterizarse además mediante el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales en 14.6, 17.2, 23.6, 28.1 y 29.1 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta.

40 La presente invención abarca una forma cristalina de Raltegravir sódico, designada como forma S3. La forma S3 puede caracterizarse mediante datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 8.1, 13.6, 15.1, 16.1 y 22.6 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 14; y combinaciones de los mismos. La forma cristalina S3 de Raltegravir sódico puede caracterizarse además por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales en 20.3, 23.1, 27.4, 30.2 y 32.5 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta.

45 Tal como se ha discutido antes, las formas cristalinas de Raltegravir sódico de la presente invención (más precisamente, la forma S1, la forma S2 y la forma S3) tienen propiedades ventajosas. En particular, las formas cristalinas de Raltegravir sódico de la presente invención tienen una velocidad de disolución significativamente más alta en comparación con la forma I de Raltegravir potásico, que se divulga en la publicación US 7,754,731, la cual conduce a una farmacocinética favorable, por ejemplo, a una biodisponibilidad incrementada de Raltegravir.

Las antes descritas sales de sodio y formas en estado sólido de Raltegravir pueden usarse para preparar sal de potasio de Raltegravir y una formulación farmacéutica de la misma.

55 La presente invención abarca un procedimiento para preparar Raltegravir potásico que comprende la preparación de cualquiera de las anteriores sales de sodio y formas en estado sólido de Raltegravir mediante los procedimientos de la presente invención y la conversión de estas en Raltegravir potásico. La conversión puede hacerse, por ejemplo, la

acidificando la sal de sodio de Raltegravir para obtener Raltegravir hidroxilo libre y haciendo reaccionar además el Raltegravir hidroxilo libre formado con una base de potasio.

5 La presente invención abarca además 1) una composición farmacéutica que comprende cualquiera o una combinación de las sales de sodio de Raltegravir y las formas cristalinas de las mismas, tal como se han descrito antes, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y 2) el uso de cualquiera o de una combinación de las antes descritas sales de sodio de Raltegravir y las formas cristalinas de las mismas, en la fabricación de una composición farmacéutica, y 3) las antes descritas sales de sodio de Raltegravir o las formas cristalinas de las mismas, o una composición farmacéutica de las mismas para uso en el tratamiento o profilaxis de una infección por VIH. La presente invención también proporciona sales de sodio de Raltegravir o formas cristalinas de las mismas, tal como han sido  
10 descritas antes, para usar como un medicamento, preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de una infección por VIH.

Por lo tanto, como se ha descrito la invención con referencia a formas particularmente preferidas de realización y ejemplos ilustrativos, aquellos versados en la técnica pueden apreciar las modificaciones a la invención tal como se describe y se ilustra de modo que no se apartan del espíritu y el alcance de la invención tal como se divulgan en la especificación. Los ejemplos se exponen para auxiliar el entendimiento de la invención, pero no se destinan, y no deben interpretarse para limitar su alcance de ninguna manera.  
15

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

Los análisis de difracción de rayos X de polvo de las formas cristalinas de las sales de Raltegravir y del Raltegravir hidroxilo libre fueron realizados en uno o dos diferentes difractómetros de rayos X que dan los mismos resultados. Un instrumento fue un Thermo ARL, difractómetro de rayos X de polvo Scintag, modelo X'TRA. Los análisis del difractómetro Scintag fueron hechos con un detector en estado sólido de tubo de Cu, soporte de muestras de aluminio redondo estándar, con una placa de cuarzo redonda de fondo cero. Se usó radiación  $K_{\alpha 1}$  de cobre ( $\lambda=1.54 \text{ \AA}$ ). Los parámetros de barrido fueron: intervalo: 2-40 grados dos-theta; modo de barrido: barrido continuo; tamaño de paso: 0.05 grados; y velocidad de barrido: 3 grados/min. El otro instrumento fue un difractómetro de polvo X'Pert PRO de Philips. Al usar este instrumento se aplicó una muestra directamente en el soporte de "soporte cero" PW1817/32 de silicio. El tubo de rayos X fue PW3373/00; LFF de ánodos de Cu y radiación de rayos X  $\lambda(\text{Cu}K_{\alpha 1}) = 1.54 \text{ \AA}$ . Los parámetros de barrido fueron: intervalo 2-40 grados dos-theta; modo de barrido: barrido continuo; tamaño de paso: 0.0167 grados; y velocidad de barrido: 0.05 grados/s.  
20  
25

Las posiciones de los picos se determinaron usando polvo de silicio como estándar interno en una mezcla con la muestra medida. La posición del pico de silicio (111) fue corregida para que fuera 28.45 grados dos theta. Las posiciones de los picos fueron corregidas respectivamente, pero no se realizaron correcciones en los difractogramas en las figuras proporcionadas en el presente documento).  
30

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

Instrumento: DSC Q1000 V9.8 Build 296

35 módulo: DSC Standard Cell RC

recipiente: Aluminum standard

gas: nitrógeno 50.0 ml/mi

rampa: 10°C/min de 25 a 300 °C

Método de análisis termogravimétrico ("TGA"):

40 Instrumento AutoTGA 2950HR V5.4A

Módulo TGA 1000 °C

tamaño de la muestra aproximadamente 20 mg

recipiente: platino

gas 1: nitrógeno 60ml/min

45 Métodos de RAMAN:

Método de RAMAN para medir la forma V de potasio de Raltegravir:

Se introdujeron muestras en polvo en el tubo de RMN de 5 mm y se registraron espectros de Raman en el espectrómetro de FT-IR Nicolet 6700 con el módulo NXR FT-Raman, equipado con un láser de excitación de Nd:YVO<sub>4</sub> de 1064 nm, divisor de haz de CaF<sub>2</sub> y detector de Ge.

Parámetros de instrumento:

intervalo espectral: 4000-155  $\text{cm}^{-1}$

Resolución: 4.0  $\text{cm}^{-1}$

Cantidad de barridos: 128

5 Potencia del láser: 1.5 W

Método de RAMAN para medir sal de meglumina de Raltegravir:

Instrumento: MultiRam, Bruker, T.No. IRFS27, equipado con detector de NIR de HPGGe,

Láser: 9395.2  $\text{cm}^{-1}$

Potencia del láser: 150 mW

10 Resolución: 4  $\text{cm}^{-1}$

Cantidad de barridos: 20.

### Ejemplos

Ejemplos de referencia:

15 El Raltegravir hidroxilo libre y el Raltegravir potásico de partida se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en la publicación US 2006/0122205.

El Raltegravir potásico amorfo de partida puede prepararse disolviendo Raltegravir potásico (45 g) en agua (10-30 vol.) y bombeando la solución resultante en un secador por pulverización a temperatura ambiente. La temperatura de entrada fue ajustada a 120-130 °C, y la temperatura de salida a 75-80 °C. Como alternativa, fue preparado Raltegravir potásico amorfo según el procedimiento descrito en el ejemplo 15 más adelante.

20 Ejemplo de referencia 1: Preparación de la forma IV de potasio de Raltegravir

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). La mezcla fue agitada durante 21 h a temperatura ambiente. Fue añadido NMP (7.5 ml) adicional y la mezcla fue agitada durante 6.5 h adicionales a temperatura ambiente. Se precipitó un sólido y se filtró a presión reducida para proporcionar la forma IV cristalina de Raltegravir potásico. El producto húmedo fue secado durante la noche en un horno de vacío a 40 °C para proporcionar la forma IV cristalina de Raltegravir potásico.

25

Ejemplo de referencia 2: Preparación de la forma V de Raltegravir potásico

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). Una cantidad adicional de ciclohexano (5 ml) fue añadida. La mezcla fue agitada durante 25 horas a temperatura ambiente. Se precipitó un gel sólido y se retiró de la mezcla usando una espátula y luego fue filtrado a presión reducida para producir la forma V cristalina de Raltegravir potásico. El producto fue secado durante la noche en un horno de vacío a 40 °C para proporcionar la forma V cristalina de Raltegravir potásico.

30

Ejemplo de referencia 3: Preparación de la forma V de Raltegravir potásico

Se cargó un vial (20 ml) con Raltegravir potásico (300 mg) completamente disuelto en agua destilada (11 ml) a temperatura ambiente. La solución fue concentrada usando un evaporador giratorio para proporcionar la forma V cristalina, húmeda, de Raltegravir potásico.

35

Ejemplo 4: Preparación de la forma V de Raltegravir potásico

Se cargó un vial (20 ml) con Raltegravir potásico amorfo (200 mg) y fueron añadidas 2 gotas de agua destilada. La mezcla fue agitada en un evaporador giratorio sin vacío durante 1 h a temperatura ambiente. El producto fue secado durante la noche en un horno de vacío a 45 °C para obtener la forma V cristalina de Raltegravir potásico.

40

Ejemplo de referencia 5: Preparación de la forma V de Raltegravir potásico

Raltegravir potásico amorfo (1 g) en agua destilada (1 mL) fue agitado en un evaporador giratorio sin vacío durante 80 minutos a temperatura ambiente. El producto obtenido fue aislado mediante filtración al vacío y lavado con agua destilada (0.75 ml). El producto fue secado durante la noche en un horno de vacío a 45 °C para obtener la forma V cristalina de Raltegravir potásico.

45

Ejemplo de referencia 6: Preparación de forma V de Raltegravir potásico

5 Se cargó un vial (20 ml) con la forma A1 libre de Raltegravir A1 (0.5 g) y una mezcla de heptano y agua (9:1, 10 vol). KOH al 30% (1 eq) fue añadido a temperatura ambiente. Fueron añadidas semillas de la forma V de Raltegravir potásico. La suspensión pegajosa formada de esta manera fue agitada durante 4 horas y luego filtrada. El producto obtenido de esta manera fue secado en un horno de vacío a 40 °C durante la noche para obtener la forma V cristalina de Raltegravir potásico.

Ejemplo de referencia 7: Preparación de la forma V de Raltegravir potásico

10 Se cargó un matraz de 50 ml equipado con agitador mecánico con agua (1 vol), KOH 85% (1 eq) y la forma A1 libre de Raltegravir (1 g). Fue obtenida una solución transparente. Fue añadido heptano (9 vol) a temperatura ambiente. Fueron añadidas semillas de la forma V de Raltegravir potásico, por lo cual se formó una suspensión. La suspensión fue agitada durante 2.5 horas y luego filtrada; el producto fue secado en un horno de vacío a 40 °C durante la noche para obtener la forma V cristalina de Raltegravir potásico.

Ejemplo de referencia 8: Preparación de la forma V de Raltegravir potásico

15 Fue cargado un matraz de 50 ml, equipado con agitador mecánico, con agua (1 vol), KOH 85% (1 eq) y la forma A1 libre de Raltegravir (1 g). Fue obtenida una solución transparente. La solución fue enfriada en un baño de hielo. Fue añadido tolueno (9 vol). Fueron añadidas semillas de la forma V de Raltegravir potásico, por lo cual se formó una suspensión. La suspensión fue agitada durante 2.5 horas y luego fue filtrada; el producto obtenido de esta manera fue secado en un horno de vacío a 40 °C durante la noche para obtener la forma V cristalina de Raltegravir potásico.

Ejemplo de referencia 9: Preparación de forma V de Raltegravir potásico

20 Se cargó un matraz de 50 ml, equipado con agitador mecánico, con agua (2 vol), KOH al 85% (1 eq) y la forma A1 libre de RLT (1 g). Fue obtenida una solución transparente. La solución fue enfriada en un baño de hielo. Fue añadido heptano (8 vol), seguido por la adición de semillas de la forma V de Raltegravir potásico. La suspensión ventajosa formadas de esta manera fue agitada durante 2.5 horas y filtrada. El producto obtenido de esta manera fue secado en un horno de vacío a 40 °C durante la noche para obtener la forma V cristalina de Raltegravir potásico.

25 Ejemplo de referencia 10: Preparación de forma V de Raltegravir potásico

30 Se cargó un matraz de 50 ml, equipado con agitador mecánico, con agua (1 vol), KOH 85% (1 eq) y la forma A1 libre de Raltegravir (1 g). Fue obtenida una solución transparente. La solución fue enfriada en el baño de hielo. Fueron añadidos heptano (9 vol), y semillas de la forma V de Raltegravir potásico. La suspensión pegajosa formada de esta manera fue agitada durante 2.5 horas y filtrada. El producto obtenido de esta manera fue secado en un horno de vacío a 40 °C durante la noche para obtener la forma V cristalina de Raltegravir potásico.

Ejemplo de referencia 11: Preparación de la forma VI de Raltegravir potásico

35 Se cargó un vial (20 ml) con una suspensión de Raltegravir hidroxilo libre (200 mg) en EtOH:H<sub>2</sub>O (1000:1, 0.2 ml) a temperatura ambiente. La suspensión fue calentada a 50 °C. Fue añadida una solución de KOH acuoso al 45% (0.044 ml) a 50 °C a la mezcla. La mezcla resultante fue agitada durante 5.5 h a 50 °C. A esta mezcla fue añadida H<sub>2</sub>O destilada (1.5 ml) gota a gota para producir una solución incolora. Luego se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar la forma VI cristalina de potasio de Raltegravir húmeda. El producto fue secado en un horno de vacío a 40 °C durante 3.5 horas para proporcionar la forma VI cristalina de potasio de Raltegravir.

Ejemplo de referencia 12: Preparación de la forma VII de potasio de Raltegravir

40 Se cargó un matraz (100 ml) con Raltegravir hidroxilo libre (500 mg) completamente disuelto en 1,4-dioxano (35 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución de KOH acuoso al 30% (0.162). La mezcla resultante fue agitada durante 24 h a temperatura ambiente. Se precipitó un sólido y se filtró a presión reducida para proporcionar la forma VII cristalina de potasio de Raltegravir húmeda.

Ejemplo de referencia 13: Preparación de la forma VII de potasio de Raltegravir

45 Se cargó un vial (20 ml) con Raltegravir potásico amorfo (500 mg) y diclorometano (2.5 ml). La mezcla fue agitada en un baño de ultrasonido durante 50 minutos a temperatura ambiente. El producto se filtró y luego fue secado durante la noche en un horno de vacío a 45 °C para obtener la forma VII cristalina de potasio de Raltegravir.

Ejemplo de referencia 14: Preparación de la forma VIII de potasio de Raltegravir

50 Se cargó un vial (20 ml) con Raltegravir potásico amorfo (500 mg) y etanol seco (2.5 ml) para formar una suspensión. La suspensión fue agitada durante 24 h a 60 °C. Fue añadido etanol seco (2.5 ml) y la mezcla resultante fue agitada durante 7.5 h adicionales a 60 °C. El producto fue aislado mediante filtración al vacío y lavado con etanol seco (0.5 ml). El Raltegravir potásico húmedo fue obtenido como forma VIII cristalina.

Ejemplo de referencia 15: Preparación de forma IXa de potasio de Raltegravir

- 5 Se cargó un vial (20 ml) con Raltegravir potásico amorfo (500 mg) y ciclohexano (2.5 ml) para formar una mezcla. La mezcla fue agitada durante 24 horas a temperatura ambiente, y luego calentada a 60 °C y agitada a 60 °C durante 24 horas adicionales. El ciclohexano evaporado durante la noche y, por lo tanto, fue añadida una cantidad adicional de ciclohexano (2 mL). El producto obtenido fue aislado mediante filtración al vacío y luego fue secado durante la noche en un horno de vacío a 45 °C para obtener Raltegravir potásico amorfo. El Raltegravir potásico amorfo fue calentado a 250 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en un crisol de aluminio (DSC estándar) para obtener la forma IXa de Raltegravir potásico.

Ejemplo de referencia 16: Preparación de la forma IXb de Raltegravir potásico

- 10 Se cargó un vial (20 ml) con Raltegravir potásico amorfo (250 mg) y se colocó en un recipiente cerrado de 100 ml que contenía éter de ciclopentilo-metilo (20 mL) a temperatura ambiente. El recipiente se mantuvo a temperatura ambiente durante 40 días. El producto fue secado durante la noche en un horno de vacío a 45 °C para obtener la forma IXb de Raltegravir potásico.

Ejemplo de referencia 17: Preparación de la forma X de Raltegravir potásico

- 15 Se cargó un vial (20 ml) con Raltegravir hidroxilo libre (0.5 g) y acetonitrilo (7.5 mL) para obtener una solución. Fue añadido KOH al 85% (75.6 mg) a la solución a temperatura ambiente. La solución fue sometida a ultrasonido luego durante 40 minutos. El producto fue aislado mediante filtración al vacío para proporcionar la forma X de Raltegravir potásico.

Ejemplo de referencia 18: Preparación de la forma XI de Raltegravir potásico

- 20 La forma cristalina X de Raltegravir potásico que fue preparada según el ejemplo 17, fue secada durante la noche en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar la forma XI cristalina Raltegravir potásico.

Ejemplo de referencia 19: Preparación de las formas XII de Raltegravir potásico

- 25 Un matraz de 50 ml con agitador magnético fue cargado con Raltegravir hidroxilo libre (3 g, 99.66 % de pureza, ensayo de 90.73). Fue añadido acetonitrilo (26.2 ml, 8.62 vol) para formar una suspensión. La suspensión fue calentada a 45 °C hasta obtener una solución transparente. Se hizo filtración caliente y la solución filtrada fue recalentada a 45 °C, se añadió gota a gota solución al 30% de KOH 30 % (1 ml, 0.99 eq) durante 15 minutos (después de añadir la solución de KOH se observó precipitación). La solución fue empleada al cabo de cuatro horas a TA, por lo cual se formó una suspensión. La suspensión se filtró y el producto recogido se lavó con acetonitrilo (1 ml). El producto fue secado al vacío a 40 °C durante la noche para obtener la forma XII cristalina de Raltegravir potásico (2.7 g, 99.63% de pureza).

- 30 Ejemplo de referencia 20: Preparación de la forma XIII de Raltegravir potásico

Se cargó un vial (20 ml) con Raltegravir hidroxilo libre (0.25 g) y pentanol (2 ml) para formar una solución. Fue añadido KOH al 85% (38 mg) a temperatura ambiente, formando una solución. Esta solución fue agitada durante 3 horas. El producto fue precipitado y aislado mediante filtración por centrifugación. El producto aislado fue secado en un horno de vacío a 40 °C durante 5h para obtener la forma XIII cristalina de Raltegravir potásico.

- 35 Ejemplo de referencia 21: Preparación de la forma XIV de Raltegravir potásico

Un vial (20 ml) equipado con un agitador magnético fue cargado con Raltegravir libre (250 mg) y tolueno (2.5 ml). Fue obtenida una solución transparente. Fue añadido KOH al 30% (80 ml) a temperatura ambiente y la reacción fue agitada durante cinco horas. Fue formado un precipitado sólido y separado mediante filtración. El producto fue secado en un horno de vacío a 45 °C durante la noche para obtener la forma XIV de Raltegravir potásico.

- 40 Ejemplo de referencia 22: Preparación de la forma XV de Raltegravir potásico

Se cargó un vial (20 ml) con Raltegravir libre (0.25 g) y pentanol (2 ml), formando una solución. Fue añadido KOH al 85% (38mg) a temperatura ambiente. La solución fue agitada durante 3 horas. El producto fue precipitado y aislado mediante filtración por centrifugación. La muestra húmeda fue analizada y mostró que se había obtenido la forma XV cristalina de Raltegravir potásico.

- 45 Ejemplo de referencia 23: Preparación de la forma XV de Raltegravir potásico

Raltegravir hidroxilo libre (40 mg) fue suspendido en 2 ml de isopropanol, y se añadió KOH - 1 g/ml (100 micro l). Se dejó la mezcla sobre un agitador durante 3 horas. Se aislaron cristales húmedos y el análisis mostró que se había obtenido la forma XV de Raltegravir potásico.

Ejemplo de referencia 24: Preparación de la forma XVI de Raltegravir potásico

Se cargó un matraz de 100 ml, equipado con 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. La solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió tolueno (9 vol), y se añadieron semillas de la forma V de Raltegravir potásico, lo cual formó una suspensión. La suspensión fue agitada durante la noche y fue filtrada para dar una muestra húmeda de la forma XVI.

5 Ejemplo 25: Preparación de la forma S1 de Raltegravir sódico

Se cargó un vial (20 ml) con Raltegravir hidroxilo libre (250 mg) y acetona (6 ml). Fue añadida una solución de NaOH de 1N (0.56 ml). La solución resultante fue agitada durante 24 h a temperatura ambiente y luego durante 16h a 4 °C. Fue añadido éter dietílico (10 ml) fue añadida y la mezcla resultante fue agitada durante 16 h adicionales a 4 °C. Se 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 fue analizado mediante XRPD, lo cual mostró un patrón de la forma S1 cristalina de Raltegravir sódico.

10

Ejemplo 26: Preparación de la forma S2 de Raltegravir sódico

Se cargó un vial (20 ml) con Raltegravir hidroxilo libre (250 mg) y ciclohexano (5 ml). Fue añadida una solución de NaOH-1N (0.56 ml). La solución resultante fue agitada durante 24 h a temperatura ambiente y se precipitó un sólido. El sólido fue filtrado a presión reducida y secado durante la noche en un horno de vacío a 45 °C. El producto resultante fue analizado por medio de XRPD lo cual mostró un patrón de la forma S2 cristalina de Raltegravir sódico.

15

Ejemplo 27: Preparación de la forma S2 de Raltegravir sódico

Un matraz de fondo redondo, de tres cuellos (100 ml) fue cargado con Raltegravir hidroxilo libre (5 g) y acetona (50 ml). Fue añadida una solución de NaOH-1N (11.2 ml) para obtener una suspensión. El calentamiento a 40 °C condujo a la disolución. La solución fue enfriada luego a temperatura ambiente y agitada. En este punto no ocurrió precipitación. Fue añadido éter dietílico (20 ml) y la solución fue agitada durante la noche, tiempo durante el cual se precipitó un sólido. El sólido se filtró a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante fue analizado mediante XRPD lo cual proporcionó un patrón de la forma S2 cristalina de Raltegravir sódico.

20

Ejemplo 28: Preparación de la forma S2 de Raltegravir sódico

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos (100 ml) se cargó con Raltegravir hidroxilo libre (5 g) y acetonitrilo (50 ml). Una solución de NaOH-1N (11.2 ml) fue añadida para obtener a suspensión. El calentamiento a 40 °C condujo a la disolución. La solución fue enfriada a temperatura ambiente y agitada. En este punto no ocurrió precipitación. Fue añadido éter dietílico (20 ml) y la solución fue agitada durante la noche, tiempo durante el cual se precipitó un sólido. El sólido se filtró a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante fue analizado mediante XRPD para dar un patrón de la forma S2 cristalina de Raltegravir sódico.

25

30 Ejemplo 29: Preparación de la forma S2 de Raltegravir sódico

Se cargó un matraz de fondo redondo, de tres cuellos con Raltegravir hidroxilo libre (5 g) y acetato de etilo (50 ml). Fue añadida una solución de NaOH-1N (11.2 ml) para obtener una suspensión. Calentar a 40 °C condujo a la disolución. La solución fue enfriada a temperatura ambiente y agitada. Ocurrió una precipitación y el sólido fue filtrado después de 4 horas a presión reducida y secado durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante fue analizado mediante XRPD lo cual proporcionó un patrón de forma S2 cristalina de Raltegravir sódico.

35

Ejemplo 30: Preparación de la forma S3 de Raltegravir sódico

Se cargó un vial (20 ml) con Raltegravir hidroxilo libre (250 mg) y formiato de metilo (7.5 ml). Fue añadida una solución de NaOH-1N (0.56 ml). La solución resultante fue agitada durante 24 h a temperatura ambiente y luego durante 16 h a 4 °C. Fue añadido éter dietílico (7.5 ml) y se 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 fue analizado mediante XRPD lo cual proporcionó un patrón de la forma S3 cristalina de Raltegravir sódico.

40

Ejemplo de referencia 31: Preparación de sal de litio de Raltegravir.

Se suspendió Raltegravir hidroxilo libre (25.2 mg) en acetona (0.250mL), y se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio de 1 M (0.062mL) en una porción. La mezcla fue bien agitada y se obtuvo una solución transparente dentro de unos 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 fue caracterizado por medio de XRPD.

45

Ejemplo de referencia 32: Preparación de sal de calcio de Raltegravir.

Se suspendió una mezcla física de Raltegravir hidroxilo libre (25.8mg) e hidróxido de calcio (~4.6mg) en tetrahidrofurano/agua 70/30. La mezcla fue bien agitada y la suspensión resultante se sometió a ciclos de temperatura entre la temperatura ambiente y 50 °C usando un agitador de 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 fue caracterizado mediante XRPD.

50

Ejemplo de referencia 33: Preparación de sal de t-butilamina de Raltegravir.

- 5 Se suspendió Raltegravir hidroxilo libre (24.6 mg) en acetato de etilo (0.250 ml) y se añadió ter-butilamina (6.5 µl). La mezcla fue bien agitada y la suspensión resultante fue sometida 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 encender y apagar cada 4 horas. Después de aproximadamente 72 horas fue separado el exceso de disolvente mediante decantación usando una jeringa y el residuo sólido fue secado a temperatura ambiente al vacío durante aproximadamente 24 horas. El producto fue caracterizado por medio de XRPD.

Ejemplo de referencia 34: Preparación de sal de ter-butilamina de Raltegravir.

- 10 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos (100 ml) con Raltegravir hidroxilo libre (5 g), alcohol iso-propílico (45 ml) y agua (5 ml) para obtener una mezcla. La mezcla fue calentada a 40 °C y fue añadida gota a gota ter-butilamina (1300 µl). Hubo una disolución casi completa y ocurrió a continuación una precipitación pesada. El sólido obtenido se filtró a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante fue caracterizado mediante XRPD.

Ejemplo de referencia 35: Preparación de sal de ter-butilamina de Raltegravir.

- 15 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos (100 ml) con Raltegravir hidroxilo libre (5 g), etanol (45 ml) y agua (5 ml) para obtener una mezcla. La mezcla fue calentada a 40 °C y fue añadida gota a gota ter-butilamina (1300 µl). Hubo casi una disolución y a continuación ocurrió una precipitación pesada. El precipitado se filtró a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante fue caracterizado mediante XRPD.

Ejemplo de referencia 36: Preparación de sal de ter-butilamina de Raltegravir.

- 20 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos (100 ml) con Raltegravir hidroxilo libre (5 g) y acetona (50 ml) para obtener una mezcla. La mezcla fue calentada a 40 °C y fue añadida gota a gota ter-butilamina (1300 µl). Hubo de solución y a continuación ocurrió una precipitación pesada. El precipitado se filtró a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante fue caracterizado mediante XRPD.

Ejemplo de referencia 37: Preparación de sal de ter-butilamina de Raltegravir.

- 25 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos (100 ml) con Raltegravir hidroxilo libre (5 g) y acetato de etilo (50 ml) para obtener una mezcla. La mezcla obtenida fue calentada a 40 °C y la ter-butilamina (1300 µl) fue añadida gota a gota. Hubo disolución y a continuación ocurrió una precipitación pesada. El precipitado se filtró a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante fue caracterizado mediante XRPD.

Ejemplo de referencia 38: Preparación de sal de ter-butilamina de Raltegravi.

- 30 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos (100 ml) con Raltegravir hidroxilo libre (5 g), etanol (65 ml) y agua (10 ml) para obtener una mezcla. La mezcla obtenida fue calentada a 40 °C y una solución de ter-butilamina (1300 µl) en etanol (2 ml) fue añadida gota a gota. Después de la disolución se enfrió la solución a temperatura ambiente. Ocurrió una precipitación y el sólido obtenido se filtró a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante fue caracterizado mediante XRPD.

- 35 Ejemplo de referencia 39: Preparación de la sal de ter-butilamina de Raltegravir.

- 40 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos (100 ml) con Raltegravir hidroxilo libre (5 g) y acetona (75 mL) para obtener una mezcla. La mezcla obtenida fue agitada y disuelta a temperatura ambiente. La ter-butilamina (1300 µl) en acetona (2 ml) fue añadida gota a gota. Ocurrió una pesada precipitación y el sólido obtenido se filtró a presión reducida y se secó durante la noche en un horno de vacío a 55 °C. El producto resultante fue caracterizado mediante XRPD.

Ejemplo de referencia 40: Preparación de la sal de dietilamina de Raltegravir.

- 45 Se suspendió Raltegravir hidroxilo libre (24.6mg) en acetato de etilo (0.250mL) y se añadió dietilamina (6.4 µl). La mezcla fue bien agitada y el sólido se disolvió al calentar. La solución 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 permitió que el disolvente se evaporara bajo un flujo de nitrógeno y el residuo sólido fue secado a temperatura ambiente al vacío durante aproximadamente 24 horas. El producto fue caracterizado mediante XRPD.

Ejemplo de referencia 41: Preparación de la sal de diisopropilamina de Raltegravir.

- 50 Se suspendió Raltegravir hidroxilo libre (25.2mg) en tolueno (0.250mL), y se añadió diisopropilamina (8.7 µl) a la suspensión. La mezcla fue agitada y la suspensión resultante se sometió a ciclos de temperatura entre 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, el solvente en exceso fue separado

por decantación usando una jeringa y el residuo sólido fue secado a temperatura ambiente al vacío durante aproximadamente 24 horas. El producto fue caracterizado mediante XRPD.

Ejemplo de referencia 42: Preparación de la forma A1 de Raltegravir hidroxilo libre

5 Se acidificó una solución de Raltegravir potásico (~ 3.4 g) en agua con HCl de 2N hasta obtener un pH 2. La solución acidificada fue extraída con una mezcla de éter de metilo-ter-butilo (MTBE)/alcohol isopropílico (IPA) (400ml/100ml). El extracto orgánico fue evaporado hasta secarse. Fue obtenido Raltegravir hidroxilo libre (3.1 g) como un polvo blanco.

Ejemplo de referencia 43: Preparación de la forma A1 de Raltegravir hidroxilo libre

10 Se acidificó una solución de Raltegravir potásico (~ 2 g) en agua con HCl de 2N hasta obtener pH 2. La solución acidificada fue extraída con MTBE (600ml). El extracto orgánico fue evaporado hasta secarse. Fue obtenido Raltegravir libre hidroxilo (1.5 g) como un polvo blanco.

Ejemplo de referencia 44: Preparación de forma A2 de Raltegravir hidroxilo libre

15 Se cargó un vial (20 ml) con la forma A1 de Raltegravir hidroxilo libre (500 mg) y ciclohexano (2.5 ml). La mezcla fue calentada a 50 °C y luego enfriada a temperatura ambiente. El agua destilada (0.159 ml) fue añadida a la mezcla enfriada. La mezcla resultante fue agitada durante 24 h a temperatura ambiente. Se precipitó un sólido y fue separado mediante filtración a presión reducida para obtener la forma A2 cristalina de Raltegravir hidroxilo libre. El producto resultante fue analizado mediante XRPD como la forma A2 de Raltegravir hidroxilo libre.

Ejemplo de referencia 45: Preparación de la forma A3 de Raltegravir hidroxilo libre

20 Se cargó un matraz de 2 l, con agitador magnético, con Raltegravir hidroxilo libre (23g/26g). Fue añadido metanol (1600 ml, 32 vol) y la suspensión resultante fue calentada hasta reflujo. De esta manera se obtuvo una solución transparente. La solución fue enfriada lentamente a TA al cabo de 8 horas para formar una suspensión. La suspensión se filtró y el producto recogido fue lavado con metanol (20 ml). El producto fue secado luego al vacío a 40 °C durante la noche para obtener la forma A3 de Raltegravir hidroxilo libre.

Ejemplo de referencia 46: Preparación de la forma V de Raltegravir potásico

25 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos, de 100 ml, equipado con agitador mecánico, con Raltegravir hidroxilo libre (2 g) y THF (15 vol., 30 mL), y se obtuvo una solución transparente rosácea. Fue añadida una solución de KOH al 87.7% (277 mg, 1.05 equiv.) en H<sub>2</sub>O (2 vol.). La solución amarilla transparente resultante fue enfriada a 0 °C en un baño de hielo. Fueron añadidas semillas de la forma V de Raltegravir potásico, formando una suspensión. La suspensión fue agitada durante 2.5 horas, filtrada a 0 °C el sólido separado fue lavado con THF frío (6 ml). El producto obtenido fue secado en un horno de vacío a 40 °C durante la noche para obtener la forma V cristalina de Raltegravir potásico.

Ejemplo de referencia 47: Preparación de la forma V de Raltegravir potásico

35 Se cargó un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, de 250 ml, equipado con agitador mecánico con Raltegravir hidroxilo libre (2 g) y THF (15 vol., 30 ml), y se obtuvo una solución rosácea transparente. Una solución de KOH al 87.7% (277 mg, 1.05 equiv.) en H<sub>2</sub>O (2 vol.) fue añadida gota a gota. La solución amarilla transparente resultante fue enfriada a 0 °C en un baño de hielo. Se añadieron semillas de la forma V de Raltegravir potásico, formando una suspensión. La suspensión fue agitada durante 2.5 horas y filtrada a 0 °C y lavada con THF frío (6 ml). El producto fue secado en un liofilizador para producir la forma V cristalina de Raltegravir potásico.

Ejemplo de referencia 48: Preparación de la sal de meglumina de Raltegravir.

40 Se cargó un matraz de fondo redondo, de tres cuellos (50 ml), con Raltegravir hidroxilo libre (300 mg), meglumina (132 mg), THF (15 mL) y agua (7.5 mL) para obtener una mezcla. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente, se obtuvo una solución amarilla transparente. La solución se evaporó y se secó durante la noche en un horno de vacío a 60 °C. El producto resultante fue caracterizado mediante XRPD.

En vista de lo anterior, se apreciará que la invención descrita en el presente documento se refiere, entre otras cosas, a los siguientes objetos:

45 Objeto 1. Raltegravir sódico cristalino.

Objeto 2. Forma cristalina de Raltegravir sódico según el objeto 1, designada como forma S1.

50 Objeto 3. Forma cristalina de Raltegravir sódico según el objeto 2, caracterizada por datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 7.9, 11.8, 17.0, 19.7 y 28.8 grados dos theta ± 0.2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 12; y combinaciones de los mismos.

## ES 2 659 549 T3

Objeto 4. El Raltegravir sódico cristalino según el objeto 3, caracterizado además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales en 14.0, 15.0, 23.9 y 27.8 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta.

Objeto 5. Forma cristalina de Raltegravir sódico según el objeto 1, designada como forma S2.

5 Objeto 6. La forma cristalina de Raltegravir sódico según el objeto 5, caracterizada por datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 7.8, 11.8, 19.6 y 26.3 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 13; un espectro de RMN <sup>13</sup>C en estado sólido con señales en 134.3, 146.1, 149.0, 153.9 y 170.5  $\pm$  0.2 ppm; un espectro de RMN <sup>13</sup>C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamientos químicos entre la señal que exhibe el desplazamiento químico más bajo y otra en el intervalo de desplazamiento químico 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 <sup>13</sup>C en estado sólido sustancialmente tal como se representa en la figura 33; y combinaciones de los mismos.

Objeto 7. El Raltegravir sódico cristalino según el objeto 6, caracterizado además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales en 14.6, 17.2, 23.6, 28.1 y 29.1 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta.

Objeto 8. Forma cristalina de Raltegravir sódico según el objeto 1, designada como forma S3.

15 Objeto 9. La forma cristalina de Raltegravir sódico según el objeto 8, caracterizada por datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 8.1, 13.6, 15.1, 16.1 y 22.6 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 14; y combinaciones de los mismos.

20 Objeto 10. El Raltegravir sódico cristalino según el objeto 9, caracterizado además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales en 20.3, 23.1, 27.4, 30.2 y 32.5 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta.

Objeto 11. El uso de una sal de Raltegravir de acuerdo con cualquiera de los objetos 1-10 para la preparación de Raltegravir potásico o una formulación de la misma

Objeto 12. Una composición farmacéutica que comprende la sal de Raltegravir de acuerdo con cualquiera de los objetos 1-10, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Objeto 13. Un método para tratar un paciente con VIH, el cual comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de la composición farmacéutica según el objeto 12.

Objeto 14. Una sal de Raltegravir tal como se define en cualquiera de los objetos 1-10 para usar como un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de infección por VIH.

30 Objeto 15. Un procedimiento para preparar Raltegravir potásico el cual comprende: hacer reaccionar Raltegravir sódico con una base de potasio.

Objeto 16. El procedimiento del objeto 15, en cuyo caso dicho procedimiento comprende hacer convertir las sales de Raltegravir y el estado sólido de las mismas en Raltegravir hidróxido libre antes de hacer reaccionar con una base de potasio.

**REIVINDICACIONES**

1. Raltegravir sódico cristalino.
2. Forma cristalina de Raltegravir sódico según la reivindicación 1, designada como forma S1, caracterizada por datos seleccionados de:
  - 5 (a) un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 7.9, 11.8, 17.0, 19.7 y 28.8 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta; o
  - (b) un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 12; y combinaciones de los mismos.
3. El Raltegravir sódico cristalino según la reivindicación 2, caracterizado además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales en 14.0, 15.0, 23.9 y 27.8 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta.
4. Forma cristalina de Raltegravir sódico según la reivindicación 1, designada como forma S2, caracterizada por datos seleccionados de:
  - 10 (a) un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 7.8, 11.8, 19.6 y 26.3 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta; o
  - 15 (b) un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 13; o
  - (c) un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido con señales en 134.3, 146.1, 149.0, 153.9 y  $170.5 \pm 0.2$  ppm; o
  - (d) un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido que tiene diferencias de desplazamientos químicos entre la señal que exhibe el desplazamiento químico más bajo y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 124.3, 136.1, 139.0, 143.9 y  $160.5 \pm 0.1$  ppm; o
  - 20 (e) un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido sustancialmente como se representa en las figuras 33; y combinaciones de los mismos.
5. El Raltegravir sódico cristalino según la reivindicación 4, caracterizado además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales en 14.6, 17.2, 23.6, 28.1 y 29.1 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta.
6. Forma cristalina de Raltegravir sódico según la reivindicación 1, designada como forma S3, caracterizada por datos seleccionados de:
  - 25 (a) un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 8.1, 13.6, 15.1, 16.1 y 22.6 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta; o
  - (b) un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 14; y combinaciones de los mismos.
7. El Raltegravir sódico cristalino según la reivindicación 6, caracterizado además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales en at 20.3, 23.1, 27.4, 30.2 y 32.5 grados dos theta  $\pm$  0.2 grados dos theta.
8. Una composición farmacéutica que comprende la sal de Raltegravir sódico cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. La sal de Raltegravir sódico cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o la composición farmacéutica según la reivindicación 8 para uso en terapia.
- 35 10. La sal de Raltegravir sódico cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o la composición farmacéutica según la reivindicación 8 para uso en el tratamiento o profilaxis de infección por VIH.

Figura 12: Un difractograma característico de rayos X de polvo de la forma SI de Raltegravir sódico.

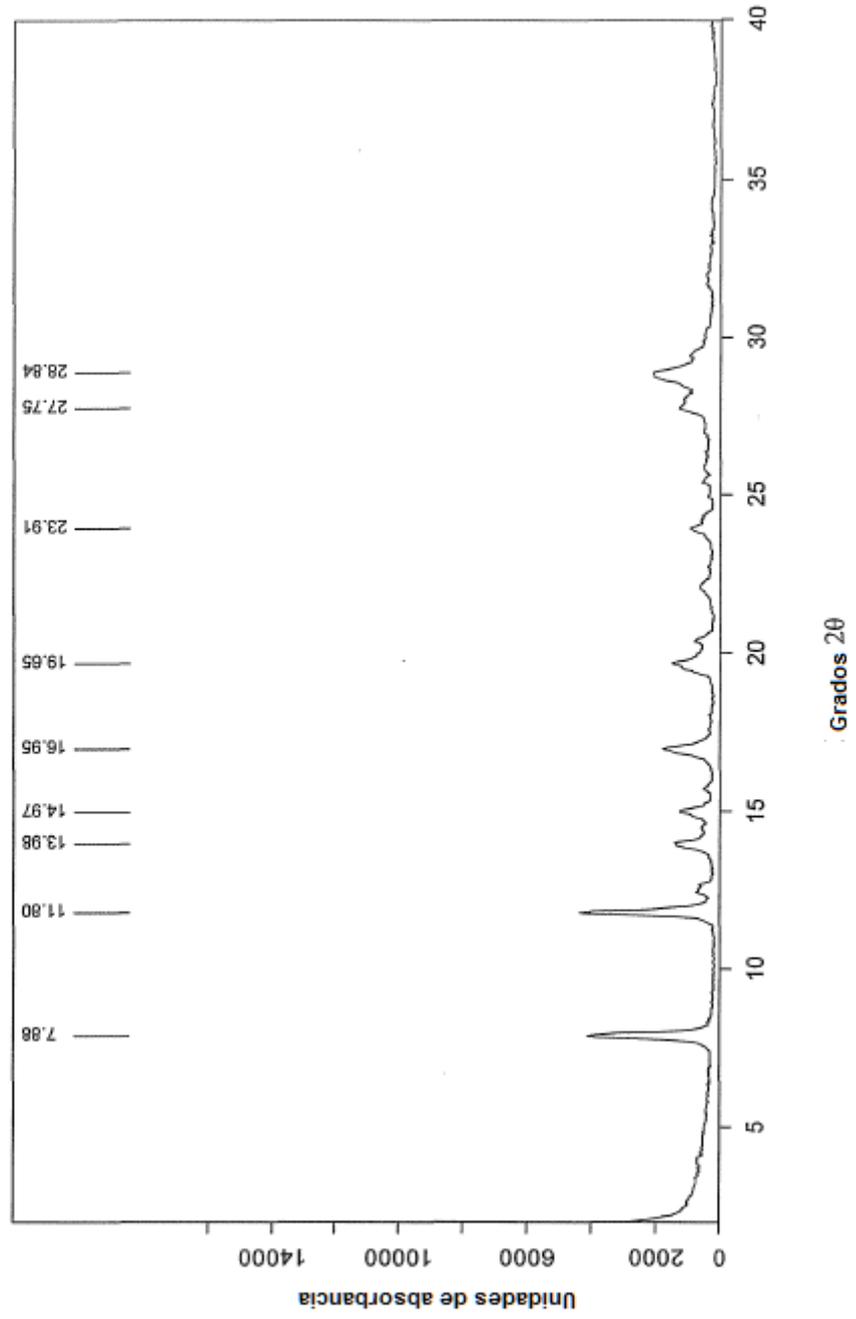


Figura 13: Un difractograma característico de rayos X de polvo de la forma S2 de Raltegravir sódico.

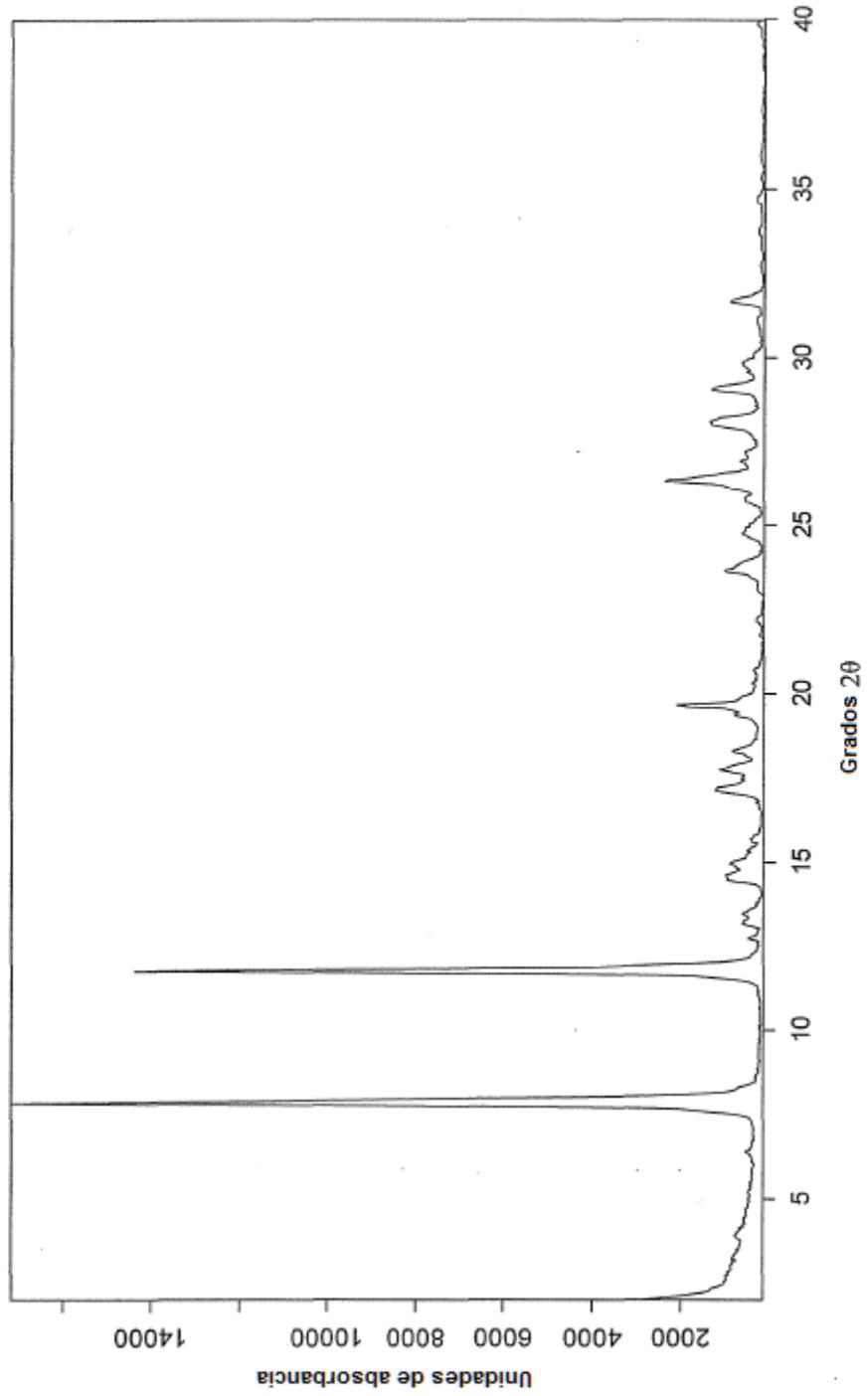


Figura 14: Un difractograma característico de rayos X de polvo de la forma S3 de Raltgravir sódico.

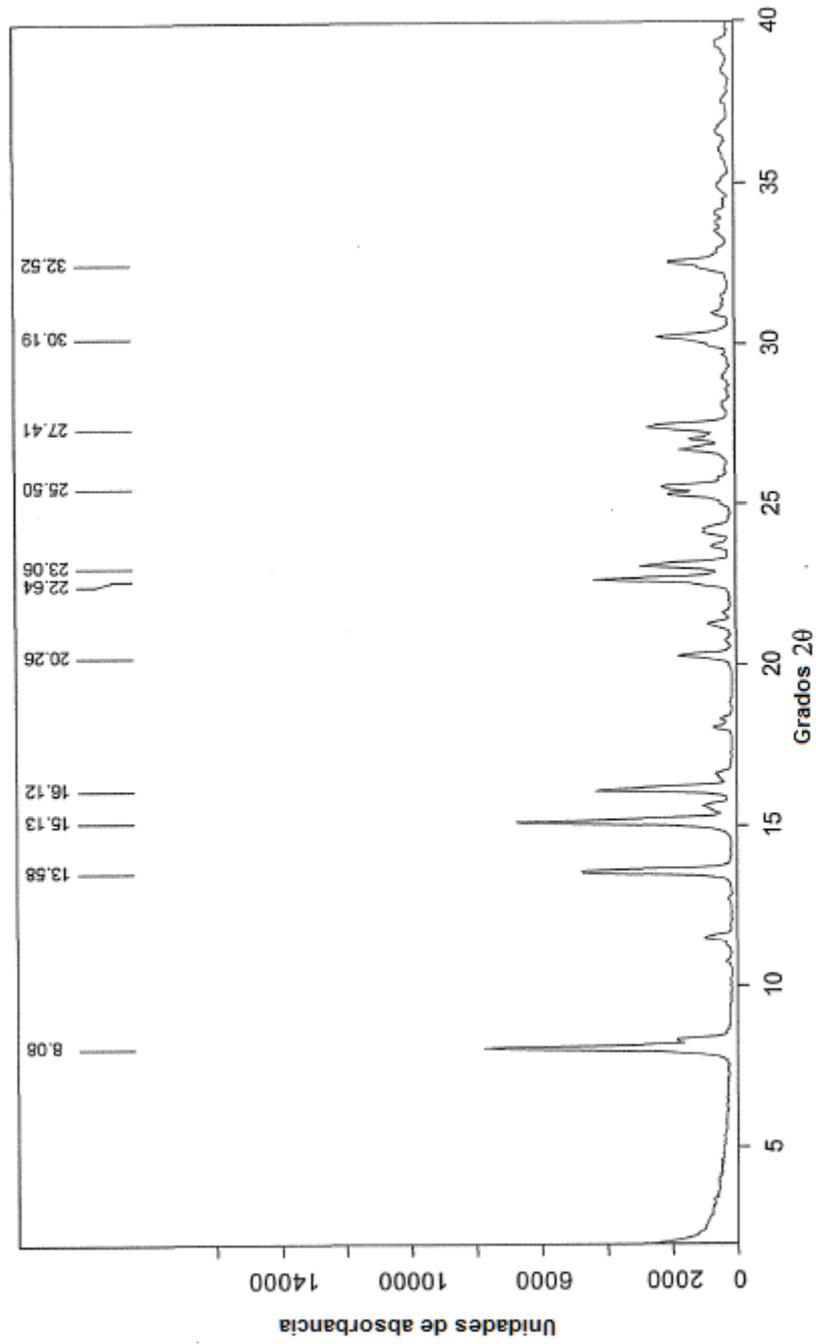


Figura 33: Un espectro de RMN 13C en estado sólido de la forma S2 de Raltegravir sódico

