

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
21. März 2013 (21.03.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/037731 A1

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**
C07D 413/12 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2012/067644
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**
10. September 2012 (10.09.2012)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**
11007545.4 16. September 2011 (16.09.2011) EP
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** **HEXAL AG** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** **BORN, Max** [DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE). **FISCHER, Diana** [DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE). **ZWECKSTÄTTER, Michaela** [DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
- (74) **Anwalt:** **KLUSCHANZOFF, Harald**; Hexal AG, Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)



WO 2013/037731 A1

(54) **Title:** NOVEL POLYMORPHIC FORM OF RALTEGRAVIR POTASSIUM

(54) **Bezeichnung:** NEUE POLYMORPHE FORM VON RALTEGRAVIR-KALIUM

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing a polymorphic form IV of raltegravir potassium. The method is characterized in that raltegravir potassium, as the starting material, is hydrated, said starting material being brought into contact with at least one fluid comprising water during a reaction time, whereby the starting material is hydrated.

(57) **Zusammenfassung:** Verfahren zur Herstellung von polymorphem Raltegravir-Kalium der Form IV, dadurch gekennzeichnet, dass eine Hydratisierung von Raltegravir-Kalium, als Ausgangsstoff vorgesehen ist, indem während einer Reaktionszeit der Ausgangsstoff mit mindestens einem Fluid umfassend Wasser in Kontakt gebracht wird, wobei eine Hydratisierung des Ausgangsstoffes erfolgt.

Neue polymorphe Form von Raltegravir-Kalium

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue polymorphe Form von Raltegravir-Kalium, Raltegravir-Kalium der Form IV, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung. Die Erfindung betrifft des Weiteren die Verwendung der neuen polymorphen Form von Raltegravir-Kalium.

Raltegravir ist ein antiretroviraler Wirkstoff, der insbesondere in Form pharmazeutisch akzeptabler Salze, bevorzugt als Raltegravir-Kalium, ggf. in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen zur Behandlung von HIV-Infektionen verwendet wird. Raltegravir inhibiert den Strangtransfer von HIV-Integrase, einem HIV-Enzym, das virales Genmaterial in menschliche Chromosomen integriert.

Verschiedene polymorphen Formen von Raltegravir-Kalium sind bekannt, die sich hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften und der Art ihrer Herstellung unterscheiden.

WO06060730 A2 und WO 06060712 A2 offenbaren (kristalline) Kaliumsalze von Raltegravir, die sich in ihren physikochemischen Eigenschaften vom erfindungsgemäßen Polymorph unterscheiden.

WO2011/024192 A2 offenbart Verfahren zur Herstellung der kristallinen polymorphen Formen I bis III des Raltegravir-Kaliums u.a. aus amorphem Raltegravir unter Verwendung diverser Lösungsmittel und Syntheseschritte. Die hierin offenbarten Formen unterscheiden sich in ihren physikochemischen Eigenschaften vom Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

WO 2010/140156 A2 offenbart u.a. polymorphes Raltegravir-Kalium der Form H1, das ebenfalls unter Verwendung diverser Lösungsmittel und Syntheseschritte herstellbar ist und sich in seinen physikochemischen Eigenschaften vom Gegenstand der vorliegenden Erfindung unterscheidet.

Nachteilig an den im Stand der Technik dargestellten Herstellungsverfahren der bisher beschriebenen Substanzen ist, dass sich die Synthese der polymorphen/kristallinen Formen des Raltegravir-Kaliums zum Teil aufwändig gestaltet. Die bekannten Formen sind im Vergleich zum erfindungsgemäßen Polymorph zudem hinsichtlich Verarbeitbarkeit, Hygroskopizität und Stabilität aus pharmazeutischer Sicht nachteilig.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Herstellung einer neuen Form eines polymorphen Raltegravir-Kaliums zur Verfügung zu stellen, das die Nachteile der bekannten Verfahren zur Herstellung der Formen I bis III und H1 des polymorphen Raltegravir-Kaliums überwindet. Des Weiteren soll eine neue polymorphe Form des Raltegravir-Kaliums zur Verfügung gestellt werden, die sich durch eine sehr gute Verarbeitbarkeit und Langzeitstabilität auszeichnet.

Mit Polymorphismus wird im Kontext der vorliegenden Erfindung die Fähigkeit einer Substanz, in mehr als einer kristallinen Phase vorzuliegen, bezeichnet. Diese kristallinen Phasen haben verschiedene Anordnungen bzw. Konformationen der Moleküle im Kristallgitter. Daher sind Polymorphe verschiedene kristalline Formen der gleichen Reinsubstanz, in denen die Moleküle verschiedene Anordnungen oder unterschiedliche Konfigurationen aufweisen. Unterschiedliche Polymorphe können in ihren physikochemischen Eigenschaften, wie bspw. Schmelzpunkt, Löslichkeit, Röntgen-Diffraktionsmuster usw. voneinander abweichen. Hierdurch können die pharmazeutisch relevanten Eigenschaften (z.B. Verarbeitbarkeit, Löslichkeitsrate, chemische Stabilität, etc.) für eine Formulierung des Wirkstoffs in eine feste Arzneiform wesentlich beeinflusst werden.

Im Kontext der vorliegenden Erfindung wird unter Hydratisierung die Anlagerung von Wasser an Ionen oder im Kristallgitter (Kristallwasser) verstanden. Das angelagerte Wasser wird als Hydratwasser bezeichnet.

Polymorphe Formen des Raltegravir-Kaliums können bspw. durch analytische Labormethoden, wie Kristallstrukturanalyse mittels Röntgen-Diffraktometrie, dynamische Differenzkalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry - DSC) und Infrarot-Spektrometrie charakterisiert und voneinander unterschieden werden. Die

verwendeten Medien für die Lösung des Ausgangsstoffes sowie die Art und Weise der Kristallisation beeinflussen die Herstellung der verschiedenen kristallinen Formen.

Die vorliegende Erfindung stellt ein neues Polymorph von Raltegravir-Kalium bereit (hierin als Form IV bezeichnet), welches einen Hydratwasseranteil von 2,5% bis 4,5%, bevorzugt von 2,5% bis 3,5%, besonders bevorzugt von 2,7% bis 3,3% und insbesondere von 3,2% bis 3,3% aufweist. Insbesondere liegt der Hydratwasseranteil im gebildeten polymorphen Raltegravir-Kalium der Form IV bei 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2% oder 3,3%. Das erfindungsgemäße Polymorph liegt kristallin vor.

Die Kristallstruktur des polymorphen Raltegravir-Kaliums der Form IV kann im Pulver-Röntgen-Diffraktogramm charakterisiert werden. Das bei Raumtemperatur (18-25°C) aufgenommene Pulver-Röntgen-Diffraktogramm weist dabei charakteristische Spitzen bei 8,0°C 2Theta (2Th), 12,0°C 2Th, 14,9°C 2Th, 18,1°C 2Th, 26,3°C 2Th und 26,6°C 2Th auf, bei einer Fehlerrate von +/-0,3°2Th. Das Diffraktogramm kann weitere Spitzen aufweisen.

Die vorliegende Erfindung stellt zudem ein Verfahren zur Herstellung von polymorphem Raltegravir-Kalium der Form IV bereit. Während einer definierten Reaktionsdauer wird der Ausgangsstoff mit mindestens einem Fluid, umfassend Wasser in einem definierten Massenverhältnis von Ausgangsstoff zu Wasser, in Kontakt gebracht. Im Verfahren erfolgt eine Hydratisierung des Ausgangsstoffes.

Bei dem Fluid kann es sich um Wasser oder eine wasserhaltige Flüssigkeit handeln. Das erfindungsgemäße Verfahren ist hierbei dadurch gekennzeichnet, dass das Massenverhältnis von Ausgangsstoff zu Wasser, das mit dem Ausgangsstoff in Kontakt gebracht wird, im Bereich von 10 : 2 bis 10 : 5 und bevorzugt im Bereich von 10 : 2,5 bis 10 : 4 oder 10 : 2,8 bis 10 : 3,5 liegt und insbesondere 10 : 3 ist.

Daneben ist in einer als günstig angesehenen Ausführungsform des Verfahrens vorgesehen, dass das Fluid ein wasserdampfhaltiges Gasgemisch ist. Insbesondere wird als Fluid Luft mit einer relativen Feuchte (rF) von zwischen 1% und 100% oder

zwischen 30% und 99% oder zwischen 60% und 99% oder zwischen 70% und 99% oder von 80% als günstig angesehen und als Fluid eingesetzt.

Als vorteilhaft erweist es sich, wenn als Ausgangsstoff amorphes Raltegravir Kalium verwendet wird. Bevorzugter Ausgangsstoff ist amorphes Raltegravir-Kalium, welches wasserfrei oder im wesentlichen wasserfrei ist. Hierbei bedeutet „wasserfrei“ oder „im wesentlichen wasserfrei“, dass der Wasseranteil des Ausgangsstoffs weniger als 2,5%, bevorzugt weniger als 2,4%, 2,3%, 2,2%, 2,1% und besonders bevorzugt weniger als 2,0% beträgt.

In dem Verfahren ist vorgesehen, dass die Hydratisierung bei einer Temperatur von 15°C bis 35°C erfolgt. Insbesondere hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Hydratisierung bei einer Temperatur von 15°C bis 30°C, besonders von 20°C bis 30°C durchzuführen. Bevorzugt liegt die Hydratisierungstemperatur zwischen 20°C und 25°C und insbesondere zwischen 21°C und 23°C, das heißt, die Hydratisierung kann im Wesentlichen bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Als vorteilhaft wird in diesem Zusammenhang angesehen, wenn die Temperatur über die Reaktionszeit konstant gehalten wird. Gleiches gilt im Übrigen für die relative Feuchte des Fluides, sofern dies als wasserdampfhaltiges Gasgemisch zur Verfügung gestellt wird.

Die Reaktionszeit für die Hydratisierung liegt zwischen 1 Stunde und 1.200 Stunden. Insbesondere liegt die Reaktionszeit für die Hydratisierung zwischen 12 und 600 Stunden. Als besonders vorteilhaft erweist sich eine Reaktionszeit von 36 bis 168 Stunden und insbesondere von 24 Stunden. In einer bevorzugten Ausführungsform ist dabei vorgesehen, dass die Temperatur, bei der die Hydratisierungsreaktion durchgeführt wird, während der gesamten gewählten Reaktionszeit konstant bleibt.

Wird im Verfahren ein Gas oder Gasgemisch als Fluid eingesetzt, so hat es vorteilhafte Auswirkungen auf die Hydratisierungsreaktion bzw. das Hydratisierungsergebnis, wenn der relative Feuchteanteil des Gases bzw. Gasgemisches über die Reaktionszeit konstant gehalten wird. Ein konstanter relativer Feuchteanteil bedingt auch eine gute Reproduzierbarkeit der Hydratisierungsergebnisse und erlaubt eine Standardisierung des Herstellungsverfahrens.

Unter den vorstehend genannten Bedingungen wird während der Hydratisierungsreaktion ein Hydratwasseranteil im gebildeten polymorphen Raltegravir-Kalium der Form IV von 2,5% bis 4,5%, bevorzugt von 2,5% bis 3,5% und besonders bevorzugt von 2,7% bis 3,3% und insbesondere von 3,2% bis 3,3% erreicht. Insbesondere liegt der Hydratwasseranteil im gebildeten polymorphen Raltegravir-Kalium der Form IV bei 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2% oder 3,3%.

Eine als vorteilhaft angesehene Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung von polymorphem Raltegravir-Kalium der Form IV umfasst als Schritt (i) ein in-Kontaktbringen von amorphem Raltegravir-Kalium als Ausgangsstoff mit Luft mit einer relativen Feuchte (rF) von 75% bis 85%, bevorzugt von 80%. Das in Kontakt bringen erfolgt bei einer Temperatur von zwischen 18°C und 25°C, insbesondere bei 21°C. Als Reaktionszeit wird eine Dauer von 10 bis 48 Stunden für die Hydratisierung angenommen. Bevorzugt liegt die Reaktionszeit bei 18 bis 26 Stunden, besonders bevorzugt bei 24 Stunden. Nach Ablauf der Hydratisierungs bzw. nach der gewählten Reaktionszeit, kann polymorphes Raltegravir-Kalium der Form IV isoliert werden. Das Verfahren bedarf hierzu keiner weiteren Aufreinigungs- oder sonstiger Synthese bzw. Reaktionsschritte.

Ein alternatives Verfahren zur Herstellung von polymorphem Raltegravir-Kalium der Form IV sieht vor, dass amorphes Raltegravir-Kalium als Ausgangsstoff mit Wasser in flüssiger Form als Schritt (i) in Kontakt gebracht wird, wobei das Massenverhältnis von Ausgangsstoff und Wasser im Bereich von 10 : 2,8 bis 10 : 3,5 liegt und insbesondere 10 : 3 ist.

In einem weiteren Schritt (ii) erfolgt eine Inkubation des aus Schritt (i) erhältlichen Gemischs bei Raumtemperatur, d.h. einer Temperatur von zwischen 18°C und 25°C, bevorzugt 19°C und 22°C, mehr bevorzugt bei einer Temperatur von 21°C. Die Inkubation erfolgt in diesem Schritt für zwischen 12 und 48 Stunden. Als bevorzugt wird eine Inkubationszeit von zwischen 18 und 26 Stunden angesehen, während 24 Stunden Inkubation sich als am günstigsten erweisen. Als vorteilhaft hat sich herausgestellt, dass das aus Schritt (i) erhaltene Gemisch während der Inkubationsdauer nicht aktiv (z.B. durch Rühren oder Schütteln) durchmischt wird.

Nach Abschluss der Inkubation erfolgt in Schritt (iii) eine Isolation von polymorphem Raltegravir-Kalium der Form IV, das aus der Hydratisierung von Raltegravir-Kalium als Ausgangsstoff und dem mindestens einen Fluid, umfassend Wasser, resultiert. Das Reaktionsprodukt weist das vorstehend für Raltegravir-Kalium der Form IV beschriebene Pulver-Röntgen-Diffraktogramm und die vorstehend für Raltegravir-Kalium der Form IV genannten Hydratwasseranteile auf.

In den zuvor beschriebenen Verfahren wird es als günstig angesehen, wenn der Ausgangsstoff wasserfreies bzw. im Wesentlichen wasserfreies amorphes Raltegravir-Kalium wie vorstehend definiert ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist gekennzeichnet durch einen geringen Apparatenaufwand und den Verzicht anderer Agenzien als den eingesetzten Produkten. Das im Verfahren erhaltene Produkt Raltegravir-Kalium der Form IV, wie vorstehend definiert, liegt in hoher Reinheit und Ausbeute vor.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung von Raltegravir-Kalium der Form IV, wie zuvor ausgeführt, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

Die Erfindung betrifft eine Verwendung von Raltegravir-Kalium der Form IV zur Verwendung in der Medizin, insbesondere zur Behandlung einer HIV-Infektion.

Die erfindungsgemäße polymorphe Form IV von Raltegravir-Kalium ist gekennzeichnet durch eine aus pharmazeutischer Sicht hervorragende Langzeitstabilität in festen Arzneiformen.

Ebenfalls umfasst von der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Raltegravir-Kalium der Form IV, wie zuvor definiert, umfasst. Raltegravir-Kalium der Form IV, wie vorstehend definiert, kann dabei in Kombination mit einem oder mehreren Wirkstoffen, insbesondere in Kombination mit einem oder mehreren weiteren retroviralen Inhibitor(en) oder sonstigen geeigneten Wirkstoffen vorliegen. Insbesondere eignet sich die pharmazeutische Zusammensetzung, die

Raltegravir-Kalium der Form IV umfasst, für die Behandlung von HIV-Infektionen. Raltegravir-Kalium der Form IV kann hier in einem Kombinationspräparat als antiretroviraler Integrase-Hemmer verwendet werden.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Beispielen dargestellt. Die gezeigten Ausführungsbeispiele dienen lediglich zur Verdeutlichung der Erfindung, diese wird jedoch nicht auf die in den Ausführungsbeispielen gezeigten Ausführungsformen beschränkt.

Beispiel 1: Herstellung des Raltegravir-Kaliums Form IV:

1,3 g amorphes Raltegravir-Kalium wird in einem Wägegläschen über einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung bei 80% rF für 24 Stunden im Exsikkator gelagert, um aus dem amorphen Ausgangsstoff polymorphes Raltegravir-Kalium der Form IV herzustellen.

Beispiel 2: Herstellung von Raltegravir-Kalium Form IV:

500mg amorphes Raltegravir-Kalium wird mit 150mg Wasser versetzt und in einem Achatmörser vermischt. Die Substanz wird in ein Braunglas-Gefäß mit Gummistopfen gegeben und bei Raumtemperatur für 24 Stunden inkubiert. Im Ergebnis wird der Ausgangsstoff vollständig zu polymorphem Raltegravir-Kalium der Form IV hydratisiert.

Die in den oben gezeigten Herstellungsverfahren erhältliche erfindungsgemäße polymorphe Form IV des Raltegravir-Kaliums unterscheidet sich von den bisher bekannten Formen I bis III und H1 des polymorphen Raltegravir-Kaliums. Nachweis hierfür wird durch Kristallstrukturanalyse der Substanz im Pulver-Röntgen-Diffraktometer geführt, wobei eine Probe des Produkts auf ein Silizium-Einkristall aufgestreut und die Messung bei Raumtemperatur durchgeführt wird.

Gegenüber dem amorphen Ausgangsstoff Raltegravir-Kalium, das hygroscopisch und chemisch instabil ist, liegt die gefundene Form IV kristallin vor und weist eine erhöhte Stabilität bei verringerter Hygroscopizität auf. Auch hinsichtlich

Verarbeitbarkeit, chemischer Stabilität, Fließverhalten und Verpressbarkeit stellt das erfindungsgemäße bzw. im erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Polymorph IV von Raltegravir-Kalium eine verbesserte Variante des Wirkstoffes dar und unterscheidet sich wesentlich von den bisher bekannten polymorphen Formen I – III und H1.

Durch die beiden alternativ anwendbaren Varianten des Herstellungsverfahrens,

- 1.) Inkubation des Ausgangsstoffes in einem eine definierte relative Feuchte aufweisenden Gas oder Gasgemisch, bzw.
- 2.) Vermengen des Ausgangsstoffes mit einer definierten Menge Wasser vor Inkubation

kann die gleiche Form, Form IV, des Raltegravir-Kaliums hergestellt werden. Dies kann durch die diffraktometrischen Messungen nachgewiesen werden.

Fig. 1 zeigt ein Pulver-Röntgen-Diffraktogramm. Übereinandergelegt dargestellt sind die Ergebnisse der diffraktometrischen Messungen der Kristallstruktur von Raltegravir-Kalium der Form IV, das zum Einen durch Inkubation des Ausgangsstoffes mit einem eine relative Feuchte aufweisenden Gas oder Gasgemisch hergestellt wurde und zum anderen von Raltegravir-Kalium der Form IV, das in der Variante des Verfahrens hergestellt wurde, in der der Ausgangsstoff zunächst mit Wasser vermengt und danach über einen entsprechenden Reaktionszeitraum hin inkubiert wurde. Die Röntgen-Diffraktogramme zeigen charakteristische Spitzen an den gleichen Positionen des Diffraktogrammes. Es handelt sich somit in beiden Fällen um die gleiche Substanz, die, wie nachgewiesen wurde, in alternativen Verfahrensweisen hergestellt werden kann.

Das erfindungsgemäße polymorphe Raltegravir-Kalium der Form IV kann somit in gleicher Qualität in zwei alternativen Verfahrensweisen hergestellt werden.

Die vorliegende Erfindung umfasst die nachfolgenden Gegenstände:

Ein Verfahren zur Herstellung von polymorphem Raltegravir-Kalium der Form IV, bei dem eine Hydratisierung von Raltegravir-Kalium als Ausgangsstoff vorgesehen ist, indem während einer Reaktionszeit der Ausgangsstoff mit mindestens einem Fluid umfassend Wasser in Kontakt gebracht wird, wobei eine Hydratisierung des Ausgangsstoffes erfolgt.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens wobei, der Ausgangsstoff amorphes Raltegravir-Kalium ist.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens, wobei der Ausgangsstoff wasserfrei oder im Wesentlichen wasserfrei ist.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens, wobei die Hydratisierung bei einer Temperatur von zwischen 15 °C und 35 °C, insbesondere von zwischen 15 °C und 30 °C, bevorzugt von zwischen 20 °C und 25 °C, besonders bevorzugt von zwischen 21 °C und 23 °C erfolgt.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens, wobei das Fluid ein wasserdampfhaltiges Gasgemisch, insbesondere Luft mit einer relativen Feuchte (rF) von zwischen 1 und 100%, oder zwischen 30 und 95%, oder zwischen 60 und 90%, oder zwischen 70 und 95%, oder 80% ist.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens, wobei das Fluid Wasser oder eine wasserhaltige Flüssigkeit ist.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens, wobei das Massenverhältnis von Ausgangsstoff und Wasser, welches mit dem Ausgangsstoff in Kontakt gebracht wird, im Bereich von 10 : 2 bis 10 : 5 und bevorzugt im Bereich von 10 : 2,5 bis 10 : 4 oder 10 : 2,8 bis 10 : 3,5 liegt und insbesondere 10 : 3 ist.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens, wobei die Reaktionszeit für die Hydratisierung zwischen 1 Stunde und 1200 Stunden, insbesondere zwischen 12 Stunden und 600 Stunden, bevorzugt zwischen 36 und 168 Stunden, besonders bevorzugt 24 Stunden beträgt.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens, wobei die Temperatur über die Reaktionszeit konstant gehalten wird.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens, wobei das Fluid ein Gas oder Gasgemisch ist und wobei ein relativer Feuchteanteil des Gases bzw. Gasgemisches über die Reaktionszeit konstant gehalten wird.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens, wobei die Hydratisierung bis zu einem Hydratwasseranteil im gebildeten polymorphen Raltegravir-Kalium der Form IV von 2,5% bis 4,5%, bevorzugt von 2,5% bis 3,5% und besonders bevorzugt von 2,7% bis 3,3% und insbesondere von 3,2% bis 3,3% durchgeführt wird.

Eine Variante des Verfahrens, das die Schritte umfasst:

- (i) das Inkontaktbringen von amorphem Raltegravir-Kalium als Ausgangsstoff mit Luft mit einer relativen Feuchte (rF) von 75% bis 85%, insbesondere 80%, bei einer Temperatur von zwischen 15 und 30 °C, insbesondere von 18 bis 25 °C und bevorzugt bei 20 °C bis 22 °C oder 21 °C für 12 bis 48 Stunden, bevorzugt für 18 bis 26 Stunden besonders bevorzugt für 24 Stunden,
- (ii) Isolation von polymorphem Raltegravir-Kalium der Form IV.

Eine alternative Variante des Verfahrens, das die Schritte umfasst:

- (i) Mischen von amorphem Raltegravir-Kalium als Ausgangsstoff und Wasser im Massenverhältnis von 10 : 2,8 bis 10 : 3,5, insbesondere von 10 : 3,
- (ii) Inkubation des resultierenden Gemisches bei einer Temperatur von zwischen 19 und 22 °C, bevorzugt von 21 °C für zwischen 12 bis 48 Stunden, bevorzugt für zwischen 18 und 26 Stunden oder 24 Stunden, und
- (iii) Isolation von polymorphem Raltegravir-Kalium der Form IV.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Varianten des Verfahrens, wobei der Ausgangsstoff wasserfrei bzw. im wesentlichen wasserfrei ist.

Polymorphes Raltegravir-Kalium der Form IV, erhältlich in einem wie zuvor beschriebenen Verfahren.

Polymorphes Raltegravir-Kalium der Form IV, das bei Analyse der Kristallstruktur ein Pulver-Röntgendiffraktogramm mit Peaks bei $8,0^{\circ} 2\text{Th}$, $12,0^{\circ} 2\text{Th}$, $14,9^{\circ} 2\text{Th}$, $18,1^{\circ} 2\text{Th}$, $26,3^{\circ} 2\text{Th}$ und $26,6^{\circ} 2\text{Th}$, aufweist, wobei das Pulver-Röntgendiffraktogramm bei Raumtemperatur aufgenommen ist, mit einer Fehlerrate von $\pm 0,3^{\circ} 2\text{Th}$,

Polymorphes Raltegravir-Kalium der Form IV, das einen Hydratwasseranteil von 2,5% bis 4,5%, bevorzugt von 2,5% bis 3,5% und besonders bevorzugt von 2,7% bis 3,3% und insbesondere von 3,2% bis 3,3% aufweist.

Die Verwendung des vorbeschriebenen Raltegravir-Kaliums der Form IV, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

Raltegravir-Kalium der Form IV wie vorbeschrieben zur Verwendung in der Medizin, insbesondere zur Behandlung einer HIV-Infektion.

Eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Raltegravir-Kalium der Form IV wie zuvor definiert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von polymorphem Raltegravir-Kalium der Form IV,
dadurch gekennzeichnet, dass
eine Hydratisierung von Raltegravir-Kalium, als Ausgangsstoff vorgesehen ist, indem während einer Reaktionszeit der Ausgangsstoff mit mindestens einem Fluid umfassend Wasser in Kontakt gebracht wird, wobei eine Hydratisierung des Ausgangsstoffes erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
der Ausgangsstoff amorphes Raltegravir-Kalium ist, insbesondere wobei der Ausgangsstoff wasserfrei oder im Wesentlichen wasserfrei ist.
3. Verfahren nach einem Ansprüche 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Hydratisierung bei einer Temperatur von 15 °C bis 35 °C, 15 °C bis 30 °C, 20 °C bis 25 °C oder von 21 °C bis 23 °C erfolgt.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
das Fluid ein wasserdampfhaltiges Gasgemisch, insbesondere Luft mit einer relativen Feuchte (rF) von zwischen 1 und 100%, oder zwischen 30 und 95%, oder zwischen 60 und 90%, oder zwischen 70 und 95%, oder 80% ist,
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass
das Fluid Wasser oder eine wasserhaltige Flüssigkeit ist.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
das Massenverhältnis von Ausgangsstoff und mit dem Ausgangsstoff in Kontakt gebrachtem Wasser im Bereich von 10 : 2 bis 10 : 5, oder 10 : 2,5 bis 10 : 4, oder 10 : 2,8 bis 10 : 3,5, oder 10 : 3 ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Reaktionszeit für die Hydratisierung zwischen 1 Stunde und 1200 Stunden, oder zwischen 12 Stunden und 600 Stunden, oder zwischen 36 und 168 Stunden, oder 24 Stunden beträgt, wobei optional die Temperatur über die Reaktionszeit konstant gehalten wird.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Hydratisierung bis zu einem Hydratwasseranteil im gebildeten polymorphen Raltegravir-Kalium der Form IV von 2,5% bis 4,5%, oder von 2,5% bis 3,5% oder von 2,7% bis 3,3% oder von 3,2% bis 3,3% durchgeführt wird.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

umfassend die Schritte:

- (i) das Inkontaktbringen von amorphem Raltegravir-Kalium als insbesondere wasserfreiem oder im Wesentlichen wasserfreiem Ausgangsstoff mit Luft mit einer relativen Feuchte (rF) von 75% bis 85% bei einer Temperatur von 18 °C bis 25 °C für 18 bis 26 Stunden, und
- (ii) Isolation von polymorphem Raltegravir-Kalium der Form IV.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8,

umfassend die Schritte

- (i) Mischen von amorphem Raltegravir-Kalium als insbesondere wasserfreiem oder im Wesentlichen wasserfreiem Ausgangsstoff und Wasser im Massenverhältnis zwischen 10 : 2,8 bis 10 : 3,5, oder 10 : 3,
- (ii) Inkubation des resultierenden Gemisches bei einer Temperatur von 18 °C bis 25 °C für 18 bis 26 Stunden, und
- (iii) Isolation von polymorphem Raltegravir-Kalium der Form IV.

11. Polymorphes Raltegravir-Kalium der Form IV, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche.

12. Polymorphes Raltegravir-Kalium der Form IV,

gekennzeichnet durch

ein Pulver-Röntgendiffraktogramm mit Peaks bei $8,0^{\circ} 2\text{Th}$, $12,0^{\circ} 2\text{Th}$, $14,9^{\circ} 2\text{Th}$, $18,1^{\circ} 2\text{Th}$, $26,3^{\circ} 2\text{Th}$ und $26,6^{\circ} 2\text{Th}$, wobei das Pulver-Röntgendiffraktogramm bei Raumtemperatur aufgenommen ist, mit einer Fehlerrate von $\pm 0,3^{\circ} 2\text{Th}$.

13. Polymorphes Raltegravir-Kalium der Form IV nach Anspruch 11 oder 12,

gekennzeichnet durch

einen Hydratwasseranteil von 2,5% bis 4,5%, oder von 2,5% bis 3,5% oder von 2,7% bis 3,3% oder von 3,2% bis 3,3%.

14. Verwendung von Raltegravir-Kalium der Form IV wie in einem der Ansprüche 12 bis 13 definiert, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

15. Raltegravir-Kalium der Form IV wie in einem der Ansprüche 12 bis 14 definiert zur Verwendung in der Medizin, insbesondere zur Behandlung einer HIV-Infektion.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Raltegravir-Kalium der Form IV, wie in einem der Ansprüche 12 bis 14 definiert.

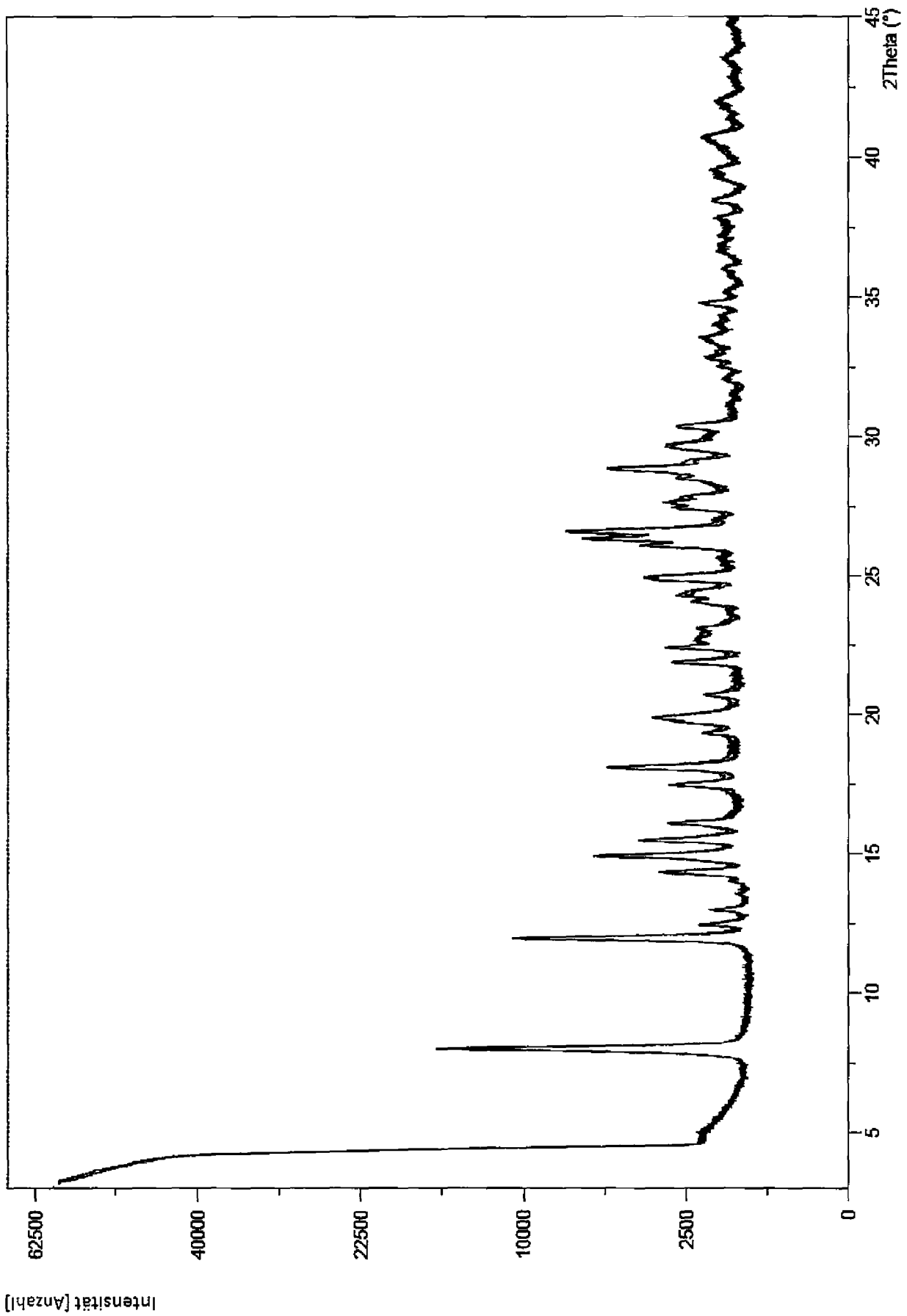


Abb. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/067644

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/12 A61K31/513 A61P31/18
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/060712 A2 (MERCK & CO INC [US]; ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; BELYK KEVIN M) 8 June 2006 (2006-06-08) cited in the application claim 8	1-16
X	WO 2010/140156 A2 (HETERO RESEARCH FOUNDATION [IN]; PARTHASARADHI REDDY BANDI [IN]; RATHN) 9 December 2010 (2010-12-09) example 4	1-16
X	WO 2011/024192 A2 (MATRIX LAB LTD [IN]; JETTI RAMAKOTESWARA RAO; JONNALAGADDA MADHAVI; RA) 3 March 2011 (2011-03-03) cited in the application examples 15-21	1-16
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 24 October 2012	Date of mailing of the international search report 31/10/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/067644

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2011/123754 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; KWOKAL ANA [HR]; HEDVATI LILACH [I] 6 October 2011 (2011-10-06) claims 4, 5, 6; figure 1 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/067644

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006060712	A2	08-06-2006	
		AR 052034 A1	28-02-2007
		AT 518844 T	15-08-2011
		AT 534645 T	15-12-2011
		AU 2005311671 A1	08-06-2006
		BR PI0518760 A2	09-12-2008
		CA 2588398 A1	08-06-2006
		CN 101068793 A	07-11-2007
		CR 9146 A	04-10-2007
		DK 1819700 T3	19-03-2012
		EA 200701204 A1	28-12-2007
		EP 1819683 A2	22-08-2007
		EP 1819700 A2	22-08-2007
		ES 2370136 T3	13-12-2011
		ES 2375788 T3	06-03-2012
		GE P20105086 B	11-10-2010
		HR P20120066 T1	31-03-2012
		IL 183614 A	29-03-2012
		JP 4705956 B2	22-06-2011
		JP 2008521933 A	26-06-2008
		KR 20070089990 A	04-09-2007
		MA 29120 B1	03-12-2007
		MY 144320 A	29-08-2011
		NI 200700138 A	13-05-2008
		NZ 555376 A	27-11-2009
		PE 11482006 A1	09-11-2006
		PT 1819700 E	01-02-2012
		SI 1819700 T1	31-07-2012
		TW I344463 B	01-07-2011
		US 2006122205 A1	08-06-2006
		US 2010249410 A1	30-09-2010
		WO 2006060712 A2	08-06-2006
		WO 2006060730 A2	08-06-2006
		ZA 200704130 A	27-08-2008

WO 2010140156	A2	09-12-2010	
		EP 2438062 A2	11-04-2012
		US 2012178930 A1	12-07-2012
		WO 2010140156 A2	09-12-2010

WO 2011024192	A2	03-03-2011	NONE

WO 2011123754	A1	06-10-2011	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D413/12 A61K31/513 A61P31/18 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTER GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2006/060712 A2 (MERCK & CO INC [US]; ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; BELYK KEVIN M) 8. Juni 2006 (2006-06-08) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 8 -----	1-16
X	WO 2010/140156 A2 (HETERO RESEARCH FOUNDATION [IN]; PARTHASARADHI REDDY BANDI [IN]; RATHN) 9. Dezember 2010 (2010-12-09) Beispiel 4 -----	1-16
X	WO 2011/024192 A2 (MATRIX LAB LTD [IN]; JETTI RAMAKOTESWARA RAO; JONNALAGADDA MADHAVI; RA) 3. März 2011 (2011-03-03) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 15-21 ----- -/--	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
24. Oktober 2012	31/10/2012	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Bakboord, Joan	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO 2011/123754 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; KWOKAL ANA [HR]; HEDVATI LILACH [I] 6. Oktober 2011 (2011-10-06) Ansprüche 4, 5, 6; Abbildung 1 -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/067644

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006060712 A2	08-06-2006	AR 052034 A1	28-02-2007
		AT 518844 T	15-08-2011
		AT 534645 T	15-12-2011
		AU 2005311671 A1	08-06-2006
		BR PI0518760 A2	09-12-2008
		CA 2588398 A1	08-06-2006
		CN 101068793 A	07-11-2007
		CR 9146 A	04-10-2007
		DK 1819700 T3	19-03-2012
		EA 200701204 A1	28-12-2007
		EP 1819683 A2	22-08-2007
		EP 1819700 A2	22-08-2007
		ES 2370136 T3	13-12-2011
		ES 2375788 T3	06-03-2012
		GE P20105086 B	11-10-2010
		HR P20120066 T1	31-03-2012
		IL 183614 A	29-03-2012
		JP 4705956 B2	22-06-2011
		JP 2008521933 A	26-06-2008
		KR 20070089990 A	04-09-2007
		MA 29120 B1	03-12-2007
		MY 144320 A	29-08-2011
		NI 200700138 A	13-05-2008
		NZ 555376 A	27-11-2009
		PE 11482006 A1	09-11-2006
		PT 1819700 E	01-02-2012
		SI 1819700 T1	31-07-2012
		TW I344463 B	01-07-2011
		US 2006122205 A1	08-06-2006
		US 2010249410 A1	30-09-2010
		WO 2006060712 A2	08-06-2006
		WO 2006060730 A2	08-06-2006
		ZA 200704130 A	27-08-2008

WO 2010140156 A2	09-12-2010	EP 2438062 A2	11-04-2012
		US 2012178930 A1	12-07-2012
		WO 2010140156 A2	09-12-2010

WO 2011024192 A2	03-03-2011	KEINE	

WO 2011123754 A1	06-10-2011	KEINE	
