

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2012146517/04, 01.04.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.04.2010 US 61/320,062

22.04.2010 US 61/326,922

29.04.2010 US 61/329,284

10.06.2010 US 61/353,398

13.10.2010 US 61/392,770

(см. прод.)

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2014 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 01.11.2012(86) Заявка РСТ:
US 2011/030892 (01.04.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/123754 (06.10.2011)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25,
стр. 3, ООО "Юридическая фирма
"Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ТЕВА ФАРМАСЬЮТИКАЛ ИНДАСТРИЗ
ЛТД. (IL)**

(72) Автор(ы):

**КВОКАЛ Ана (HR),
ХЕДВАТИ Лилах (IL),
БЕРШТЕЙН Ревитал (IL),
ЙЕОРИ Ади (IL),
МОШКОВИЦ-КАПЦАН Ринат (IL)**

(54) СОЛИ РАЛЬТЕГРАВИРА И ИХ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

(57) Формула изобретения

1. Кристаллическая форма V Ральтегравира калия.
2. Кристаллическая форма Ральтегравира калия по п.1, характеризующаяся данными, выбранными из: порошковой рентгенограммы, имеющей пики при 8,0, 11,9, 18,2 и 26,6 градусах 2 тета $\pm$ 0,2 градуса 2 тета; порошковой рентгенограммы, по существу такой, как изображена на фиг.2; ^{13}C ЯМР спектром твердой формы с сигналами при 121,9, 144,0, 149,3 и 170,3 $\pm$ 0,2 м.д.; ^{13}C ЯМР спектром твердой формы, имеющим разность химических сдвигов между сигналом, демонстрирующим низший химический сдвиг, и другим в интервале химических сдвигов от 100 до 180 м.д. 111,9, 134,0, 139,3 и 160,3 $\pm$ 0,1 м.д.; ^{13}C ЯМР спектром твердой формы, по существу таким, как изображен на фиг.31; и их сочетаниями.
3. Кристаллический Ральтегравир калия по п.2, дополнительно характеризующийся данными, выбранными из: порошковой рентгенограммы, имеющей дополнительные пики при 14,9, 19,8, 24,9, 27,7 и 28,9 градусах 2 тета $\pm$ 0,2 градуса 2 тета; ДСК

термограммой, такой, как изображена на фиг.29; ТГА термограммой, такой, как изображена на фиг.30; спектром Рамана-Фурье, таким, как изображен на фиг.32; и их сочетаниями.

4. Кристаллическая форма IV Ральтегравира калия.

5. Кристаллическая форма Ральтегравира калия по п.4, характеризующаяся данными, выбранными из: порошковой рентгенограммы, имеющей пики при 6,5, 7,5, 8,1, 18,4 и 23,2 градусах $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ ; порошковой рентгенограммы, по существу такой, как изображена на фиг.1; и их сочетаниями.

6. Кристаллический Ральтегравир калия по п.5, дополнительно характеризующийся данными, выбранными из: порошковой рентгенограммы, имеющей дополнительные пики при 13,0, 17,5, 24,2 и 25,5 градусах $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ ; ДСК термограммой, такой, как изображена на фиг.27; ТГА термограммой, такой, как изображена на фиг.28; и их сочетаниями.

7. Кристаллический Ральтегравир натрия.

8. Кристаллическая форма Ральтегравира натрия по п.7, обозначенная как форма S1.

9. Кристаллическая форма Ральтегравира натрия по п.8, характеризующаяся данными, выбранными из: порошковой рентгенограммы, имеющей пики при 7,9, 11,8, 17,0, 19,7 и 28,8 градусах $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ ; порошковой рентгенограммы, по существу такой, как изображена на фиг.12; и их сочетаниями.

10. Кристаллический Ральтегравир натрия по п.9, дополнительно характеризующийся порошковой рентгенограммой, имеющей дополнительные пики при 14,0, 15,0, 23,9 и 27,8 градусах $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

11. Кристаллическая форма Ральтегравира натрия по п.7, обозначенная как форма S2.

12. Кристаллическая форма Ральтегравира натрия по п.11, характеризующаяся данными, выбранными из: порошковой рентгенограммы, имеющей пики при 7,8, 11,8, 19,6 и 26,3 градусах $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ ; порошковой рентгенограммы, по существу такой, как изображена на фиг.13; ^{13}C ЯМР спектром твердой формы с сигналами при 134,3, 146,1, 149,0, 153,9 и $170,5 \pm 0,2$ м.д.; ^{13}C ЯМР спектром твердой формы, имеющим разность химических сдвигов между сигналом, демонстрирующим низший химический сдвиг, и другим в интервале химических сдвигов от 100 до 180 м.д. 124,3, 136,1, 139,0, 143,9 и $160,5 \pm 0,1$ м.д.; ^{13}C ЯМР спектром твердой формы, по существу таким, как изображен на фиг.33; и их сочетаниями.

13. Кристаллический Ральтегравир натрия по п.12, дополнительно характеризующийся порошковой рентгенограммой, имеющей дополнительные пики при 14,6, 17,2, 23,6, 28,1 и 29,1 градусах $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

14. Кристаллическая форма Ральтегравира натрия по п.7, обозначенная как форма S3.

15. Кристаллическая форма Ральтегравира натрия по п.14, характеризующаяся данными, выбранными из: порошковой рентгенограммы, имеющей пики при 8,1, 13,6, 15,1, 16,1 и 22,6 градусах $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ ; порошковой рентгенограммы, по существу такой, как изображена на фиг.14; и их сочетаниями.

16. Кристаллический Ральтегравир натрия по п.15, дополнительно характеризующийся порошковой рентгенограммой, имеющей дополнительные пики при 20,3, 23,1, 27,4, 30,2 и 32,5 градусах $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

17. Кальциевая соль Ральтегравира.

18. Кальциевая соль Ральтегравира по п.17 в кристаллической форме.

19. Кристаллический Ральтегравир кальция по п.18, характеризующийся данными,

выбранными из: порошковой рентгенограммы, имеющей пики при 6,5, 9,9, 18,0, 19,0 и 21,1 градусах $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ ; порошковой рентгенограммы, по существу такой, как изображена на фиг.16, и их сочетаниями.

20. Трет-бутиламиновая соль Ральтегравира.

21. Трет-бутиламиновая соль Ральтегравира по п.20 в кристаллической форме.

22. Кристаллическая трет-бутиламиновая соль Ральтегравира по п.21, характеризующаяся данными, выбранными из: порошковой рентгенограммы, имеющей пики при 12,4, 16,7, 17,9, 18,6 и 20,9 градусах $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ ; порошковой рентгенограммы, имеющей пики при 4,2, 6,6, 8,4, 16,9 и 21,1 градусах $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ ; порошковой рентгенограммы, по существу такой, как изображена на фиг.17 или 26; ^{13}C ЯМР спектром твердой формы с сигналами при 121,7, 130,2, 141,6, $152,0 \pm 0,2$ м.д.; ^{13}C ЯМР спектром твердой формы, имеющим разность химических сдвигов между сигналом, демонстрирующим низший химический сдвиг, и другим в интервале химических сдвигов от 100 до 180 м.д. 110,4, 118,9, 130,3 и $140,7 \pm 0,1$ м.д.; ^{13}C ЯМР спектром твердой формы, по существу таким, как изображен на фиг.34; и их сочетаниями.

23. Кристаллическая трет-бутиламиновая соль Ральтегравира по п.22, дополнительно характеризующаяся порошковой рентгенограммой, имеющей дополнительные пики при 9,2, 10,2, 12,6, 13,8, 15,2 и 18,0 градусах $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

24. Меглуминовая соль Ральтегравира.

25. Применение соли Ральтегравира по любому из пп.7-24 для получения Ральтегравира калия или его композиции, предпочтительно для применения.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соль Ральтегравира по любому из пп.1-24, и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент.

27. Способ лечения пациента с ВИЧ, включающий введение указанному пациенту эффективного количества фармацевтической композиции по п.26.

28. Соль Ральтегравира по любому из пп.1-24 для применения в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики ВИЧ инфекции.

29. Способ получения Ральтегравира калия, включающий: взаимодействие любой соли Ральтегравира и ее твердых форм, выбранных из: Ральтегравира натрия, Ральтегравира кальция, Ральтегравира трет-бутиламина, Ральтегравира лития, Ральтегравира диэтиламина, Ральтегравира диизопропиламина и Ральтегравира меглумамина, с калиевым основанием.

30. Способ по п.29, где указанный способ включает превращение соли Ральтегравира и ее твердой формы в Ральтегравир со свободной гидроксигруппой до взаимодействия с калиевым основанием.

(30) (продолжение): 13.10.2010 US 61/392,759; 29.11.2010 US 61/417,632;

ФА9А Признание заявки на изобретение отозванной

Заявка признана отозванной в связи с непредставлением в установленный срок дополнительных материалов или запрашиваемых документов

Дата, с которой заявка признана отозванной: 11.03.2014

Дата публикации: 10.05.2014