

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091903 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.10.28

(51) Int. Cl. *C07D 498/22* (2006.01)  
*A61K 31/537* (2006.01)  
*A61P 31/18* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.01.25

---

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА БИТЕГРАВИР-НАТРИЯ

---

(31) 18156094.7; 18194234.3

(32) 2018.02.09; 2018.09.13

(33) EP

(86) PCT/EP2019/051818

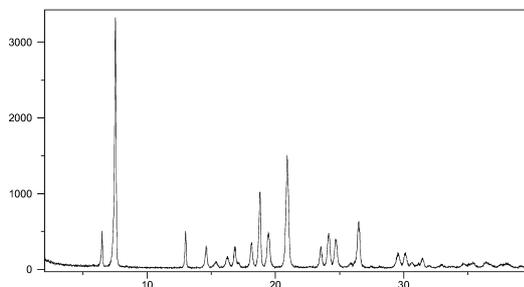
(87) WO 2019/154634 2019.08.15

(71) Заявитель:  
САНДОЗ АГ (CH)

(72) Изобретатель:  
Ленгауэр Ханнес, Пихлер Артур,  
Марграйтер Ренате (AT)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллической форме битегравир-натрия и к способу его получения. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей указанную кристаллическую форму битегравир-натрия, предпочтительно в заранее заданном и/или эффективном количестве, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель и необязательно одно или более дополнительных противовирусных средств. Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно использовать в качестве лекарственного средства, в частности, для лечения и/или профилактики инфекций HIV-1.



A1

202091903

202091903

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563891EA/018

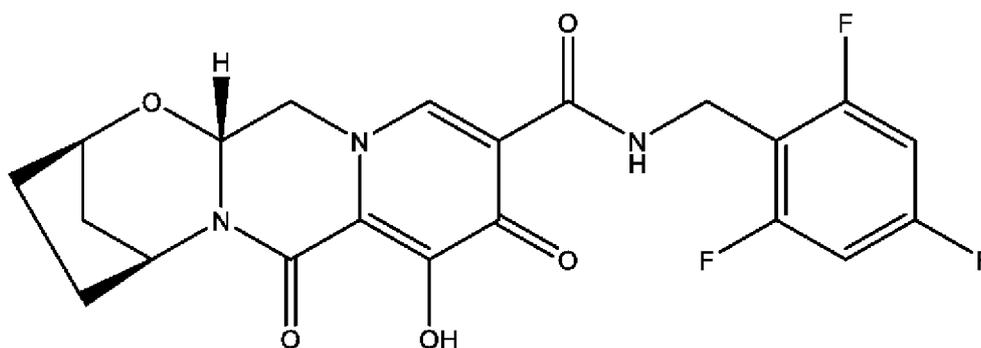
### КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА БИТЕГРАВИР-НАТРИЯ

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме битегравир-натрия и к способу его получения. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей указанную кристаллическую форму битегравир-натрия, предпочтительно в заранее заданном и/или эффективном количестве, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель и необязательно одно или большее дополнительных противовирусных средств. Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно использовать в качестве лекарственного средства, в частности, для лечения и/или профилактики инфекций HIV-1.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Битегравир представляет собой ингибитор переноса цепи интегразой для вируса иммунодефицита человека типа 1 (HIV-1) (INSTI). Он показан для лечения инфекции HIV-1 в комбинации с ингибиторами нуклеозидной обратной транскриптазы (NRTIs) тенофовир алафенамидом и эмтрицитабином. Битегравир обладает химическим названием (2R,5S,13aR)-7,9-диоксо-10-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо [1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-8-олат (название IUPAC) или (2R,5S,13aR)-8-гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид и описывается следующей химической структурной формулой (I)



Формула (I).

Способ получения битегравира раскрыт в примере 42 в WO 2014/100323 A1. В WO 2015/196116 A1 раскрыта кристаллическая форма битегравир-натрия, обозначенная, как "форма I". Хотя в заявке отмечено, что применение некоторых растворителей, таких как метанол, этанол, вода, изопропилацетат, ацетонитрил, тетрагидрофуран, метилизобутилкетон и любая их смесь дает разные полиморфы, форма I является единственной раскрытой в этой заявке кристаллической формой.

Разные твердофазные формы активного фармацевтического ингредиента часто обладают разными характеристиками. Различия физико-химических характеристик

твердофазных форм могут быть важны для улучшения фармацевтических композиций, например, фармацевтические препараты с улучшенным профилем растворения или с улучшенными стабильностью или сроком годности могут стать доступными благодаря улучшенной твердофазной форме активного фармацевтического ингредиента. Также могут быть улучшены обработка или использование активного фармацевтического ингредиента во время процедуры приготовления. Таким образом, новые твердофазные формы активного фармацевтического ингредиента могут обладать желательными характеристиками при обработке. Их можно легче использовать, они лучше подходят для хранения и/или их можно лучше очистить по сравнению с известными ранее твердофазными формами.

Термодинамически наиболее стабильный полиморф активного фармацевтического ингредиента часто используют для приготовления лекарственного продукта, можно до возможной степени ослабить фазовые переходы во время стандартных фармацевтических процедур, таких как уплотнение, размол и мокрое гранулирование. Однако огромным недостатком, связанным с термодинамически наиболее стабильной формой лекарственного вещества, является тот факт, что она является наименее растворимой формой, что приводит к сниженной биодоступности. Это критически важно для малорастворимых соединений, таких как битегравир. Поэтому использование метастабильного полиморфа лекарственного вещества может быть желательным вследствие его особых характеристик, в частности, более высокой растворимости и, следовательно, биодоступности, а также лучшими характеристиками во время размола и прессования или меньшей гигроскопичностью. Однако важно исключить любые возможные переходы для твердой формы, которые могут происходить в метастабильном полиморфе во время фармацевтической обработки или хранения, поскольку они могут сильно повлиять на безопасность и эффективность лекарственного продукта. Поэтому не каждый метастабильный полиморф активного фармацевтического ингредиента можно использовать для получения фармацевтической композиции.

Задачей настоящего изобретения является получение улучшенного полиморфа битегравир-натрия, который кинетически стабилен, например, не подвергается фазовым переходам во время стандартной фармацевтической обработки и хранения и одновременно обладает высокими растворимостью и скоростями растворения.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении указанная выше задача решена с помощью метастабильного полиморфа битегравир-натрия, ниже в настоящем изобретении также называемого "формой II". Установлено, что форма II, предлагаемая в настоящем изобретении, монотропно связана с известной формой I в WO 2015/196116 A1, причем последняя является самой высокоплавкой формой. По данным измерения с помощью DSC при скорости нагревания 10 К/мин температура перехода, при которой форма II, предлагаемая в настоящем изобретении, превращается в форму I из WO 2015/196116 A1, намного выше 300°C. Эта необычно высокая температура перехода характеризует

высокую кинетическую стабильность формы II, предлагаемой в настоящем изобретении, и показывает, что вероятности изменений твердой формы во время стандартной фармацевтической обработки и во время хранения исчезающе мала. С другой стороны, форма II обладает более высокой растворимостью, чем форма I. Следовательно, форма II битегравир-натрия, предлагаемая в настоящем изобретении, объединяет благоприятные характеристики высокой физической стабильности и высокой растворимости и поэтому является предпочтительной для получения фармацевтической композиции твердой формой битегравир-натрия. Другими благоприятными характеристиками формы II битегравир-натрия являются низкая гигроскопичность и хорошие характеристики во время размола и прессования, которые делают ее особенно подходящей для получения фармацевтической композиции.

#### Аббревиатуры

PXRD	порошковая рентгенограмма
FTIR	инфракрасная Фурье-спекроскопия
ATR	нарушенное полное отражение
DSC	дифференциальная сканирующая калориметрия
TGA	термогравиметрический анализ

#### Определения

Термин "битегравир" при использовании в настоящем изобретении означает (2R,5S,13aR)-7,9-диоксо-10-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5] пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-8-олат (название IUPAC) или (2R,5S,13aR)-8-гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино [2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид формулы (I), раскрытый выше в настоящем изобретении.

Термин "битегравир-натрий" при использовании в настоящем изобретении означает натриевую соль битегравира, обладающую химической структурой, в которой примерно 1 моль битегравира связан с 1 молем натрия посредством ионного взаимодействия депротонированного битегравира с  $\text{Na}^+$ . Битегравир-натрий можно представить химической структурой формулы (II) ниже в настоящем изобретении.

Термин "форма I битегравир-натрия" при использовании в настоящем изобретении означает кристаллическую форму битегравир-натрия, которая раскрыта в WO 2015/196116 A. Форма I битегравир-натрия может характеризоваться порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных  $(5,5 \pm 0,3)^\circ$ ,  $(16,1 \pm 0,3)^\circ$ ,  $(22,1 \pm 0,3)^\circ$ ,  $(23,3 \pm 0,3)^\circ$  и  $(28,5 \pm 0,3)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-K-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

При использовании в настоящем изобретении термин "измерен при температуре в диапазоне от 20 до 30°C" означает измерение при стандартных условиях. Обычно стандартные условия означают температуру в диапазоне от 20 до 30°C, т. е. комнатную температуру. Стандартные условия могут означать температуру, равную примерно 22°C.

Обычно стандартные условия дополнительно могут означать измерение при равной 20-80% относительной влажности, предпочтительно равной 30-70% относительной влажности, более предпочтительно равной 40-60% относительной влажности и наиболее предпочтительно равной 50% относительной влажности.

Термин "отражение" применительно к порошковой рентгенографии при использовании в настоящем изобретении означает пики на рентгенограмме, которые образованы при некоторых дифракционных углах (брэгговские углы) путем усиливающей интерференции рентгеновского излучения, рассеянного параллельными плоскостями атомов в твердом материале, которые распределены упорядоченным и повторяющимся образом в дальнем позиционном порядке. Такой твердый материал классифицируется, как кристаллический материал, а аморфный материал определяется, как твердый материал, в котором отсутствует дальний порядок и имеется только ближний порядок, что приводит к широкому рассеянию. По данным литературы дальний порядок, например, простирается примерно на 100-1000 атомов, а ближний порядок простирается лишь на несколько атомов (см. "Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials" by Vitalij K. Pecharsky и Peter Y. Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003, page 3).

При использовании в настоящем изобретении термин "аморфная" означает твердую форму соединения, которая не является кристаллической. Аморфное соединение не обладает дальним порядком и не приводит к определенной картине дифракции рентгеновского излучения с отражениями.

Термин "в основном такая же" применительно к порошковой рентгенографии означает, что следует учитывать изменения в положениях отражений и в относительных интенсивностях отражений. Например, типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне  $\pm 0,2^\circ$  2-тета, предпочтительно в диапазоне от  $\pm 0,1^\circ$  2-тета. Таким образом, при стандартных условиях для большинства дифрактометров отражение, которое обычно находится при  $6,5^\circ$  2-тета например, может находиться в диапазоне от  $6,3^\circ$  до  $6,7^\circ$  2-тета, предпочтительно от  $6,4^\circ$  до  $6,6^\circ$  2-тета. Кроме того, специалист в данной области техники должен понимать, что относительные интенсивности отражений различаются для разных приборов, а также меняются в зависимости от степени кристалличности, предпочтительной ориентации, приготовления образца и других факторов, известных специалистам в данной области техники, и их следует считать только качественно мерой.

Термин "в основном такая же" применительно к инфракрасной Фурье-спектроскопии означает, что следует учитывать изменения в положениях пиков и в относительных интенсивностях пиков. Например, типичная точность значений волнового числа находится в диапазоне  $\pm 2 \text{ см}^{-1}$ . Таким образом, при стандартных условиях для большинства инфракрасных спектрометров пик при  $3055 \text{ см}^{-1}$ , например, может находиться в диапазоне от  $3053$  до  $3057 \text{ см}^{-1}$ . Различия в относительных интенсивностях обычно меньше, чем для рентгенографии. Однако специалист в данной области техники должен понимать, что небольшие различия в интенсивностях пиков вследствие различий

степени кристалличности, приготовления образца и других факторов могут проявляться и в инфракрасной спектроскопии. Поэтому относительные интенсивности пиков следует считать только качественно мерой.

Термин "в основном такая же" применительно к спектроскопии комбинационного рассеяния означает, что следует учитывать изменения в положениях пиков и в относительных интенсивностях пиков. Например, типичная точность значений волновых чисел находится в диапазоне  $\pm 4 \text{ см}^{-1}$ . Таким образом, при стандартных условиях для большинства спектрометров комбинационного рассеяния пик при  $1641 \text{ см}^{-1}$ , например, может находиться в диапазоне от 1637 до  $1645 \text{ см}^{-1}$ . Различия в относительных интенсивностях обычно меньше, чем для рентгенографии. Однако специалист в данной области техники должен понимать, что небольшие различия в интенсивностях пиков вследствие различий степени кристалличности, приготовления образца и других факторов могут проявляться и в спектроскопии комбинационного рассеяния. Поэтому относительные интенсивности пиков следует считать только качественно мерой.

При использовании в настоящем изобретении термин "в основном не содержит другую физическую форму" применительно к композиции, содержащей конкретную физическую форму битегравир-натрия, означает, что композиция содержит не более 20%, предпочтительно не более 10%, более предпочтительно не более 5%, еще более предпочтительно не более 2% и наиболее предпочтительно не более 1 мас.% любой другой физической формы битегравир-натрия в пересчете на массу композиции.

Термин "физическая форма" при использовании в настоящем изобретении означает любую кристаллическую и/или аморфную фазу соединения.

При использовании в настоящем изобретении термин "сольват" означает кристаллическую форму молекулы, атома и/или иона, которая дополнительно содержит молекулы растворителя или растворителей, включенные в структуру кристаллической решетки.

Кристаллические формы битегравир-натрия в настоящем изобретении можно рассматривать, как характеризующиеся порошковой рентгенограммой, FTIR спектром или спектром комбинационного рассеяния "приведенным" на чертеже. Специалист в данной области техники понимает, что такие факторы, как изменения типа прибора, ответа и изменения в направленности образца, концентрация образца, чистота образца, предыстория образца и методика приготовления образца могут привести к изменениям, например, связанным с точным отражением и положениям пиков и их интенсивностями. Однако сопоставление графических данных на чертежах, приведенных в настоящем изобретении, с графическими данными, образованными для неизвестной физической формы, и подтверждение того, что эти два набора графических данных относятся к одной и той же кристаллической форме находятся в пределах компетенции специалиста в данной области техники.

При использовании в настоящем изобретении термин "маточный раствор" означает раствор, оставшийся после кристаллизации твердого вещества из указанного раствора.

"Заранее заданное количество" при использовании в настоящем изобретении применительно к битегравир-натрию означает начальное количество битегравир-натрия, используемое для получения фармацевтической композиции, содержащей желательную дозу битегравира.

Термин "эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении применительно к битегравир-натрию включает количество битегравир-натрия, которое оказывает желательное лечебное и/или профилактическое воздействие.

При использовании в настоящем изобретении термин "примерно" означает статистически значимый диапазон значения. Такой диапазон по порядку величины может изменяться не более, чем на 10%, чаще не более, чем на 5%, еще чаще не более, чем на 1% и чаще всего не более, чем на 0,1% от указанного значения или диапазона. Иногда такой диапазон может отличаться не более, чем на экспериментальную погрешность, типичную для стандартных методик, используемых для измерения и/или определения указанного значения или диапазона.

Термин "фармацевтически приемлемый инертный наполнитель" при использовании в настоящем изобретении означает вещества, которые не обладают значительной фармакологической активностью при данной дозе и которые добавляют к фармацевтической композиции в дополнение к активному фармацевтическому ингредиенту.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1: иллюстрирует типичную PXRD формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведен угол рассеяния в °2-тета, по оси y приведена интенсивность пучка рассеянного рентгеновского излучения в виде количества зарегистрированных протонов.

Фиг. 2: иллюстрирует типичную PXRD сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом, предлагаемого в настоящем изобретении. По оси x приведен угол рассеяния в °2-тета, по оси y приведена интенсивность пучка рассеянного рентгеновского излучения в виде количества зарегистрированных протонов.

Фиг. 3: иллюстрирует сопоставление типичной PXRD кристаллической формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении (снизу) и типичной PXRD формы I битегравир-натрия из WO 2015/196116 A1, полученной в соответствии с эталонным примером 1 в настоящем изобретении (сверху). По оси x приведен угол рассеяния в °2-тета. PXRD формы I смещена по оси y для разделения рентгенограмм для ясности.

Фиг. 4: иллюстрирует сопоставление типичной PXRD кристаллической формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении (снизу) и типичной PXRD сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом, предлагаемого в настоящем изобретении (сверху). По оси x приведен угол рассеяния в °2-тета. PXRD сольвата с 2,2,2-трифторэтанолом смещена по оси y для разделения рентгенограмм для ясности.

Фиг. 5: иллюстрирует типичный FTIR спектр формы II битегравир-натрия,

предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведены волновые числа в  $\text{см}^{-1}$ , по оси y приведена относительная интенсивность в процентах от пропускания.

Фиг. 6: иллюстрирует типичный FTIR спектр сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом, предлагаемого в настоящем изобретении. По оси x приведены волновые числа в  $\text{см}^{-1}$ , по оси y приведена относительная интенсивность в процентах от пропускания.

Фиг. 7: иллюстрирует типичный спектр комбинационного рассеяния формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведены волновые числа в  $\text{см}^{-1}$ , по оси y приведена интенсивность комбинационного рассеяния.

Фиг. 8: иллюстрирует типичный спектр комбинационного рассеяния сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом, предлагаемого в настоящем изобретении. По оси x приведены волновые числа в  $\text{см}^{-1}$ , по оси y приведена интенсивность комбинационного рассеяния.

Фиг. 9: иллюстрирует типичную кривую DSC формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведена температура в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), по оси y приведена скорость теплового потока в ваттах на грамм ( $\text{Вт/г}$ ) с направленными вверх эндотермическими пиками.

Фиг. 10: иллюстрирует типичную кривую DSC сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом, предлагаемого в настоящем изобретении. По оси x приведена температура в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), по оси y приведена скорость теплового потока в ваттах на грамм ( $\text{Вт/г}$ ) с направленными вверх эндотермическими пиками.

Фиг. 11: иллюстрирует типичную кривую TGA формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведена температура в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), по оси y приведена масса (потеря) образца в процентах по массе ( $\text{мас.}\%$ ).

Фиг. 12: иллюстрирует типичную кривую TGA сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом, предлагаемого в настоящем изобретении. По оси x приведена температура в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), по оси y приведена масса (потеря) образца в процентах по массе ( $\text{мас.}\%$ ).

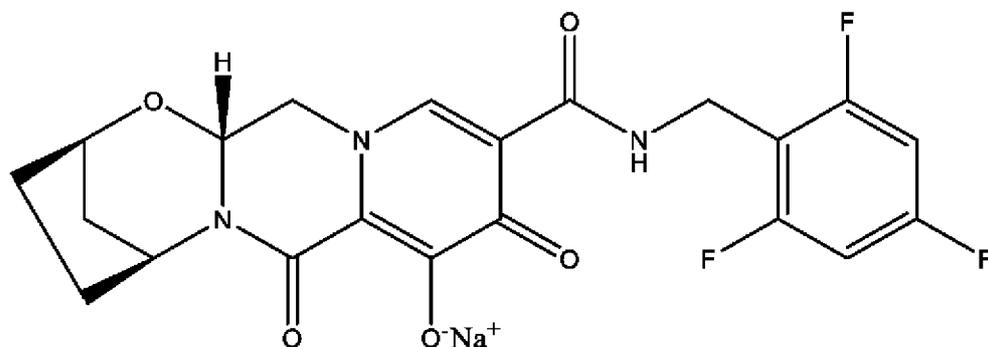
## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к метастабильному полиморфу битегравир-натрия, в настоящем изобретении, также обозначенному, как "форма II".

Несмотря на то, что она представляет собой метастабильный полиморф, форма II битегравир-натрия, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает высокой физической стабильностью, например, по данным измерения с помощью DSC при скорости нагревания  $10 \text{ К/мин}$  она превращается в термодинамически более стабильную форму I из WO 2015/196116 A1 при температурах, которые намного выше  $300^{\circ}\text{C}$ . Форма II, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает более высокой растворимостью, факт, который приводит к большей биоэквивалентности низкорастворимого лекарственного средства, такого как битегравир. Следовательно, форма II, предлагаемая в настоящем изобретении, объединяет благоприятные характеристики высокой физической

стабильности и высокой растворимости и поэтому является идеальной твердой формой битегравир-натрия для получения улучшенной фармацевтической композиции например, фармацевтической композиции с увеличенной биодоступностью, которая является безопасной и эффективной во время всего ее срока годности.

Битегравир-натрий можно описать следующей химической структурой формулы (II)



(II).

Битегравир-натрий можно охарактеризовать молярным отношением количества битегравира к количеству натрия, предпочтительно находящимся в диапазоне от 1,0 : 0,7 до 1,0 : 1,3, более предпочтительно в диапазоне от 1,0 : 0,8 до 1,0 : 1,2, еще более предпочтительно в диапазоне от 1,0 : 0,9 до 1,0 : 1,1 и, в частности, молярное отношение составляет 1,0 : 1,0.

Форму II битегравир-натрия, предлагаемую в настоящем изобретении, можно охарактеризовать любым из следующих вариантов осуществления или объединением двух или большего количества следующих вариантов осуществления.

Таким образом, первым объектом настоящего изобретения является кристаллическая форма битегравир-натрия (форма II), которая может характеризоваться порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных:

$(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$  и  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$  и  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$  и  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$  и  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,2)^\circ$ ;

или

$(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,1 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,1 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(14,6 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,1 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(14,6 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,1 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(24,2 \pm 0,2)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(14,6 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,1 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(24,2 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(24,7 \pm 0,2)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,2)^\circ$ ; или  
 $(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(14,6 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,1 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(23,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(24,2 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(24,7 \pm 0,2)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,2)^\circ$ ,

при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме битегравир-натрия (форма II), которая может характеризоваться порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных:

$(6,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,1)^\circ$  и  $(18,8 \pm 0,1)^\circ$ ; или  
 $(6,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,1)^\circ$  и  $(20,9 \pm 0,1)^\circ$ ; или  
 $(6,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,1)^\circ$  и  $(20,9 \pm 0,1)^\circ$ ; или  
 $(6,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,1)^\circ$  и  $(20,9 \pm 0,1)^\circ$ ; или  
 $(6,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,1)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,1)^\circ$ ;  
или  
 $(6,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,1 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,1)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,1)^\circ$ ; или  
 $(6,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,1 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,1)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,1)^\circ$ ; или  
 $(6,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(14,6 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,1 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,1)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,1)^\circ$ ; или  
 $(6,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(14,6 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,1 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(24,2 \pm 0,1)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,1)^\circ$ ; или  
 $(6,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(14,6 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,1 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(24,2 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(24,7 \pm 0,1)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,1)^\circ$ ; или  
 $(6,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(13,0 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(14,6 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,1 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(18,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(23,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(24,2 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(24,7 \pm 0,1)^\circ$  и  $(26,5 \pm 0,1)^\circ$ ,

при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

Порошковую рентгенограмму формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении, легко отличить от рентгенограммы известной формы I в WO 2015/196116 A1 (см. также наложение, приведенное для этой цели на фиг. 3 в настоящем изобретении). Форма II обладает, например, отражениями при углах 2-тета, равных  $(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$  и  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$ , а форма I не обладает отражениями в этих диапазонах. С другой стороны, форма II не обладает отражениями при  $(5,5 \pm 0,2)^\circ$  2-тета, а форма I обладает весьма характеристичным отражением (а именно, наиболее интенсивным отражением) в этом диапазоне. Таким образом, другим объектом настоящего изобретения является кристаллическая форма битегравир-натрия (форма II), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, указанных выше, но не содержит отражения в диапазоне от  $(5,5 \pm 0,2)^\circ$  2-тета, при измерении при

температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме битегравир-натрия (форма II), характеризующейся порошковой рентгенограммой, в основном такой же, как приведенная на фиг. 1 в настоящем изобретении, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме битегравир-натрия (форма II), характеризующейся FTIR спектром, включающим пики при волновых числах, равных:

$(3055 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(2964 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  и  $(1614 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  или;

$(3055 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(2964 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1614 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  и  $(1525 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(3055 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(2964 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1614 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1525 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  и  $(1435 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(3055 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(2964 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1614 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1525 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1435 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  и  $(1315 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(3055 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(2964 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1614 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1525 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1435 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1315 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  и  $(1290 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(3055 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(2964 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1614 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1525 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1435 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1315 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1290 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  и  $(1252 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(3055 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(2964 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1614 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1525 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1435 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1315 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1290 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1252 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  и  $(1069 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(3055 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(2964 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1614 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1525 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1435 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1315 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1290 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1252 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1069 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  и  $(998 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,

при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием алмазной ячейки ATR.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме битегравир-натрия (форма II), характеризующейся FTIR спектром, в основном таким же, как приведенный на фиг. 5 в настоящем изобретении, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием алмазной ячейки ATR.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме битегравир-натрия (форма II), характеризующейся спектром комбинационного рассеяния, включающим пики при волновых числах, равных:

$(1641 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1436 \pm 4) \text{ см}^{-1}$  и  $(680 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(1641 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1436 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1404 \pm 4) \text{ см}^{-1}$  и  $(680 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(1641 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1436 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1404 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1328 \pm 4) \text{ см}^{-1}$  и  $(680 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(1641 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1436 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1404 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1328 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1254 \pm 4) \text{ см}^{-1}$  и  $(680 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(1641 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1436 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1404 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1328 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1254 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(759 \pm 4) \text{ см}^{-1}$  и  $(680 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(1641 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1474 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1436 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1404 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1328 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1254 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(759 \pm 4) \text{ см}^{-1}$  и  $(680 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(1641 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1517 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1474 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1436 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1404 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1328 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1254 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(759 \pm 4) \text{ см}^{-1}$  и  $(680 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ; или

$(1641 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1586 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1517 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1474 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1436 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1404 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1328 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1254 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(759 \pm 4) \text{ см}^{-1}$  и  $(680 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,

при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C и при длине волны, равной 785 нм.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме битегравир-натрия (форма II), характеризующейся спектром комбинационного рассеяния, в основном таким же, как приведенный на фиг. 7 в настоящем изобретении, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C и при длине волны, равной 785 нм.

В одном объекте настоящее изобретение относится к композиции, включающей форму II битегравир-натрия, предлагаемую в настоящем изобретении, которая в основном не содержит никакие другие физические формы битегравир-натрия. Например, композиция, включающая форму II битегравир-натрия, предлагаемую в настоящем изобретении, содержит не более 20 мас.%, предпочтительно не более 10 мас.%, более предпочтительно не более 5 мас.%, еще более предпочтительно не более 2 мас.% и наиболее предпочтительно не более 1 мас.% любой другой физической формы битегравир-натрия в пересчете на массу композиции. Предпочтительно, если любая другая физическая форма битегравир-натрия выбрана из группы, включающей форму I из WO 2015/196116 A1, сольват с 2,2,2-трифторэтанолом, определенный ниже в настоящем изобретении, или аморфный битегравир-натрий. Таким образом, в другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, включающей форму II битегравир-натрия, определенную выше в настоящем изобретении, характеризующуюся PXRD, не содержащей отражения при углах 2-тета в диапазоне от  $(5,5 \pm 0,2)^\circ$  и/или  $(5,8 \pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

Неожиданно было установлено, что новую кристаллическую форму битегравир-натрия можно получить путем кристаллизации битегравир-натрия из 2,2,2-трифторэтанола и использования условий, описанных ниже. Кристаллизация битегравир-натрия из 2,2,2-трифторэтанола при раскрытых ниже в настоящем изобретении условиях приводит к образованию сольвата с 2,2,2-трифторэтанолом, который можно дополнительно десольватировать при раскрытых ниже в настоящем изобретении условиях сушки с образованием предпочтительной формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении. Таким образом, сольват с 2,2,2-трифторэтанолом является промежуточным продуктом для получения формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении.

Сольват битегравира, предлагаемый в настоящем изобретении, можно охарактеризовать любым из следующих вариантов осуществления или объединением двух или большего количества следующих вариантов осуществления.

В одном объекте настоящее изобретение относится к сольвату битегравир-натрия, который может характеризоваться порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных:

$(5,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$  и  $(21,0 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(5,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,2)^\circ$  и  $(21,0 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(5,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(17,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,2)^\circ$  и  $(21,0 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(5,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(15,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(17,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,2)^\circ$  и  $(21,0 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(5,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(9,1 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(15,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(17,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,2)^\circ$  и  $(21,0 \pm 0,2)^\circ$ ;

или

$(5,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(9,1 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(12,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(15,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(17,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,2)^\circ$  и  $(21,0 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(5,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(9,1 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(12,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(15,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(17,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(21,0 \pm 0,2)^\circ$  и  $(25,0 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(5,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(9,1 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(12,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(15,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(17,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(21,0 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(22,3 \pm 0,2)^\circ$  и  $(25,0 \pm 0,2)^\circ$ ;

при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к сольвату битегравир-натрия, который может характеризоваться порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных:

$(5,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$  и  $(21,0 \pm 0,1)^\circ$ ; или

$(5,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,1)^\circ$  и  $(21,0 \pm 0,1)^\circ$ ; или

$(5,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(17,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,1)^\circ$  и  $(21,0 \pm 0,1)^\circ$ ; или

$(5,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(15,9 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(17,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,1)^\circ$  и  $(21,0 \pm 0,1)^\circ$ ; или

$(5,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(9,1 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(15,9 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(17,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,1)^\circ$  и  $(21,0 \pm 0,1)^\circ$ ;

или

$(5,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(9,1 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(12,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(15,9 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(17,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,1)^\circ$  и  $(21,0 \pm 0,1)^\circ$ ; или

$(5,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(9,1 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(12,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(15,9 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(17,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(21,0 \pm 0,1)^\circ$  и  $(25,0 \pm 0,1)^\circ$ ; или

$(5,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(9,1 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(12,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(15,9 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(17,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(19,5 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(21,0 \pm 0,1)^\circ$ ,  $(22,3 \pm 0,1)^\circ$  и  $(25,0 \pm 0,1)^\circ$ ;

при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к сольвату битегравир-натрия, характеризующемуся порошковой рентгенограммой, в основном такой же, как приведенная на фиг. 2 в настоящем изобретении, при измерении при температуре

в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к сольвату битегравира, характеризующемуся FTIR спектром, включающим пики при волновых числах, равных:

(3069 ± 2) см<sup>-1</sup>, (2933 ± 2) см<sup>-1</sup> и (1526 ± 2) см<sup>-1</sup> или;  
 (3069 ± 2) см<sup>-1</sup>, (2933 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1526 ± 2) см<sup>-1</sup> и (1290 ± 2) см<sup>-1</sup>; или  
 (3069 ± 2) см<sup>-1</sup>, (2933 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1623 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1526 ± 2) см<sup>-1</sup> и (1290 ± 2) см<sup>-1</sup>; или  
 (3069 ± 2) см<sup>-1</sup>, (2933 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1623 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1526 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1434 ± 2) см<sup>-1</sup> и (1290 ± 2) см<sup>-1</sup>; или  
 (3069 ± 2) см<sup>-1</sup>, (2933 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1623 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1526 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1434 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1290 ± 2) см<sup>-1</sup> и (1207 ± 2) см<sup>-1</sup>; или  
 (3069 ± 2) см<sup>-1</sup>, (2933 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1623 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1526 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1434 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1290 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1207 ± 2) см<sup>-1</sup> и (1073 ± 2) см<sup>-1</sup>; или  
 (3069 ± 2) см<sup>-1</sup>, (2933 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1623 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1526 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1434 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1290 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1207 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1073 ± 2) см<sup>-1</sup> и (998 ± 2) см<sup>-1</sup>; или  
 (3069 ± 2) см<sup>-1</sup>, (2933 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1623 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1526 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1434 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1290 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1207 ± 2) см<sup>-1</sup>, (1073 ± 2) см<sup>-1</sup>, (998 ± 2) см<sup>-1</sup> и (832 ± 2) см<sup>-1</sup>,

при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием алмазной ячейки ATR.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к сольвату битегравир-натрия, характеризующемуся FTIR спектром, в основном таким же, как приведенный на фиг. 6 в настоящем изобретении, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием алмазной ячейки ATR.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к сольвату битегравир-натрия, характеризующемуся спектром комбинационного рассеяния, включающим пики при волновых числах, равных :

(1501 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1472 ± 4) см<sup>-1</sup> и (1400 ± 4) см<sup>-1</sup>; или  
 (1501 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1472 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1400 ± 4) см<sup>-1</sup> и (1328 ± 4) см<sup>-1</sup>; или  
 (1645 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1501 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1472 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1400 ± 4) см<sup>-1</sup> и (1328 ± 4) см<sup>-1</sup>; или  
 (1645 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1587 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1501 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1472 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1400 ± 4) см<sup>-1</sup> и (1328 ± 4) см<sup>-1</sup>; или  
 (1645 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1587 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1501 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1472 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1436 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1400 ± 4) см<sup>-1</sup> и (1328 ± 4) см<sup>-1</sup>; или  
 (1645 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1587 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1501 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1472 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1436 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1400 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1328 ± 4) см<sup>-1</sup> и (1294 ± 4) см<sup>-1</sup>; или  
 (1645 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1587 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1501 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1472 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1436 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1400 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1328 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1294 ± 4) см<sup>-1</sup> and (1211 ± 4) см<sup>-1</sup>; или  
 (1645 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1587 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1501 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1472 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1436 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1400 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1328 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1294 ± 4) см<sup>-1</sup>, (1211 ± 4) см<sup>-1</sup> и (681 ± 4) см<sup>-1</sup>,

при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C и при длине волны, равной 785 нм.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к сольвату битегравир-натрия, характеризующемуся спектром комбинационного рассеяния, в основном таким же, как приведенный на фиг. 8 в настоящем изобретении, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C и при длине волны, равной 785 нм.

Выше в настоящем изобретении описан сольват, предпочтительно представляющий собой сольват с 2,2,2-трифторэтанолом, более предпочтительно моносольват с 2,2,2-трифторэтанолом.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения кристаллической формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении, или композиции, включающей форму II битегравир-натрия, определенную выше, включающий:

- (i) приготовление раствора, включающего битегравир-натрий и 2,2,2-трифторэтанол;
- (ii) кристаллизацию битегравир-натрия из раствора, полученного на стадии (i);
- (iii) необязательно выделение по меньшей мере части кристаллов, полученных на стадии (ii), из их маточного раствора;
- (iv) необязательно промывку выделенных кристаллов, полученных на стадии (iii);
- (v) сушку кристаллов, полученных на любой из стадий (ii) - (iv), где сушку проводят в атмосфере, обладающей температурой в диапазоне от 50°C до 150°C, и в вакууме примерно от 1 до 50 мбар.

Битегравир можно получить в соответствии с указаниями в WO 2014/100323 A1, в частности, в соответствии с указаниями содержащегося в ней примера 42. Раствор, полученный на стадии (i) описанной выше процедуры можно получить по реакции битегравира в присутствии 2,2,2-трифторэтанола со щелочным источником натрия, например, гидроксидом натрия, который предпочтительно используют в виде водного раствора. Альтернативно, раствор на стадии (i) описанного выше способа можно получить с использованием в качестве исходного вещества битегравир-натрия и растворения битегравир-натрия в 2,2,2-трифторэтанол. Исходное вещество битегравир-натрий можно получить по реакции битегравира с водным раствором гидроксида натрия в подходящем растворителе, таком как вода, этанол, THF или любые их смеси. Битегравир-натрий, например, можно получить в соответствии с эталонным примером 1 в настоящем изобретении. В WO 2015/196116 A1, в частности, в конкретном примере, раскрытом в абзаце, находящемся на соседних страницах 38 и 39, также описана методика получения битегравир-натрия.

Раствор, полученный на стадии (i) в описанном выше способе, предлагаемом в настоящем изобретении, можно получить при комнатной температуре или путем нагревания битегравир-натрия в трифторэтанол до температуры в диапазоне примерно от 40°C до температуры кипения, например, до температуры в диапазоне примерно от 50 до

70°C. Концентрация битегравир-натрия в указанном растворе обычно составляет примерно от 25 до 100 г/л, предпочтительно примерно от 40 до 60 г/л и наиболее предпочтительно примерно от 50 до 55 г/л. Раствор необязательно можно отфильтровать для удаления любых возможных нерастворенных частиц.

После получения прозрачного раствора, включающего битегравир-натрий и 2,2,2-трифторэтанол, битегравир-натрий кристаллизуют на следующей стадии (ii). Кристаллизацию инициируют путем снижения температуры раствора, полученного на стадии (i) до температуры в диапазоне от -25 до 30°C, предпочтительно примерно от -10 до 10°C. Необязательно можно добавить затравочные кристаллы формы II битегравир-натрия для инициирования кристаллизации и/или для регулирования распределения по размерам частиц конечного полученного материала. Количество затравочных кристаллов может находиться в диапазоне примерно от 1 до 10 мас.% в пересчете на количество битегравир-натрия, содержащегося в растворе. После кристаллизации материала и установления целевой конечной температуры полученной суспензии полученную суспензию предпочтительно дополнительно перемешивают при указанной температуре в течение периода, который обеспечивает обильную кристаллизацию и/или созревание кристаллов. Обычно суспензию дополнительно перемешивают в течение периода в диапазоне примерно от 1 до 48 ч, предпочтительно примерно от 2 до 24 ч и наиболее предпочтительно примерно от 3 до 12 ч, например, от 4 до 6 ч.

На следующей стадии необязательно по меньшей мере часть кристаллов отделяют от их маточного раствора. Кристаллы предпочтительно отделяют от их маточного раствора по любой обычной методике, такой как фильтрование, центрифугирование, выпаривание или декантация растворителя, более предпочтительно фильтрование или центрифугирование и наиболее предпочтительно фильтрование.

На другой необязательной стадии отделенные кристаллы можно промыть подходящим растворителем, например, органическим растворителем, выбранным из группы, включающей 2,2,2-трифторэтанол или этанол.

Установлено, что полученный таким образом материал представляет собой сольват битегравир-натрия с 2,2,2-трифторметанолом, который можно десольватировать с использованием условий, раскрытых ниже.

Кристаллы, полученные на любой из стадий (ii) - (iv), предпочтительно на стадии (iii) или (iv) затем сушат, где сушку проводят при температуре в диапазоне примерно от 50 до 150°C например, примерно 50°C, 60°C, 70°C, 80°C, 90°C, 100°C, 110°C, 120°C, 130°C, 140°C или 150°C и в вакууме в диапазоне примерно от 1 до 50 мбар, например, в диапазоне примерно от 10 до 30 мбар. Обычно сушку проводят в течение периода в диапазоне примерно от 6 до 72 ч, предпочтительно от 10 до 48 ч, более предпочтительно от 12 до 24 ч. Сушку проводят, пока большая часть сольвата с 2,2,2-трифторэтанолом, предпочтительно весь сольват с 2,2,2-трифторэтанолом, полученный на любой из стадий (ii) - (iv) описанного выше способа, не десольватируется до желательной формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении. Указанное превращение

можно зарегистрировать, например, с помощью PXRD. Одним указанием на то, что десольватация завершена и что сушку можно превратить, является исчезновение наиболее интенсивного отражения при  $(5,8 \pm 0,2)^\circ$  2-тета на PXRD сольвата с 2,2,2-трифторэтанолом, которое отсутствует на PXRD чистой фазы формы II битегравир-натрия.

Как уже отмечено выше форма II битегравир-натрия, предлагаемая в настоящем изобретении, объединяет благоприятные характеристики высокой физической стабильности и высокой растворимости и поэтому является предпочтительной твердой формой битегравир-натрия для получения фармацевтической композиции.

Несмотря на то, что она представляет собой метастабильный полиморф, при исследовании с помощью DSC, проводимом при скорости нагревания 10 К/мин, установлено, что форма II битегравир-натрия, предлагаемая в настоящем изобретении, чрезвычайно устойчива к термическому напряжению и ее кристаллическая структура меняется только при нагревании при температурах намного выше  $300^\circ\text{C}$  (см. экспериментальную часть и фиг. 9 в настоящем изобретении). Указанный фазовый переход в твердой фазе был подтвержден с помощью высокотемпературной микроскопии и порошковой рентгенографии. Например, образец формы II, который нагревали немного выше температуры перехода и затем охлаждали до комнатной температуры, приводил к PXRD, соответствующей PXRD формы I из WO 2015/196116 A1. На основании указанного термического поведения можно заключить, во-первых, что форма II чрезвычайно устойчива к термическому напряжению и ее кристаллическая структура меняется только при нагревании при температурах, до которых фармацевтический никогда не нагревается во время обработки и хранения, и, во-вторых, что форма I и форма II монотропно связаны с формой I, являющейся термодинамически стабильным полиморфом ниже ее температуры плавления (см. "Heat-of-Transition rule", A. Burger and R. Ramberger, "On the Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular Crystals. I" *Microchim. Acta* II, (1979) 259-271). Тот факт, что форма II битегравир-натрия, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает большей растворимостью, чем форма I битегравир-натрия из WO 2015/196116 A1, является весьма ценным, поскольку более значительная растворимость формы II также приводит к более быстрому растворению и, что наиболее важно, к большей биодоступности, которая весьма важна для малорастворимого вещества, такого как битегравир. Поэтому, форма II битегравир-натрия, предлагаемая в настоящем изобретении, является предпочтительной формой для использования в фармацевтической композиции, предназначенной для введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Таким образом, другим объектом настоящего изобретения является применение формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении, определенной выше, для получения фармацевтической композиции.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая форму II битегравир-натрия, определенную выше, предпочтительно в эффективном и/или заранее заданном количестве, и по меньшей мере один

фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. Наиболее предпочтительно, если фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является пероральной твердой дозированной формой, такой как таблетка или капсула. Предпочтительно, если фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является таблеткой, наиболее предпочтительно таблеткой с пленочным покрытием. В одном варианте осуществления таблетка содержит пленочное покрытие из материала покрытия, содержащего поливиниловый спирт (например, частично гидролизованный), оксид железа, тальк и диоксид титана.

По меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, который содержится в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, предпочтительно выбран из группы, включающей носители, наполнители, разбавители, смазывающие вещества, подсластители, стабилизирующие агенты, солюбилизующие агенты, антиоксиданты и консерванты, вкусовые агенты, связующие, окрашивающие вещества, осмотические агенты, буферы, поверхностно-активные вещества, разрыхлители, гранулирующие агенты, материалы для образования покрытий и их комбинации. Более предпочтительно, если по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель выбран из группы, включающей наполнители, разбавители, смазывающие вещества, разрыхлители и материалы для образования покрытий. В одном варианте осуществления все эти фармацевтически приемлемые инертные наполнители содержатся в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель выбран из группы, включающей микрокристаллическая целлюлоза, натриевая соль кроскармеллозы и стеарат магния. В предпочтительном варианте осуществления все эти фармацевтически приемлемые инертные наполнители содержатся в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к фармацевтической композиции, описанной выше, в которой заранее заданное и/или эффективное количество формы II битегравир-натрия выбрано из группы, включающей 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг и 100 мг в пересчете на битегравир. Наиболее настоящее изобретение предпочтительно относится к фармацевтической композиции, описанной выше, в которой заранее заданное и/или эффективное количество формы II битегравир-натрия равно 50 мг в пересчете на битегравир.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая форму II битегравир-натрия, определенную выше, предпочтительно в эффективном и/или заранее заданном количестве, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель и необязательно один или большее количество дополнительных активных фармацевтических ингредиентов. Наиболее

предпочтительно, если фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является пероральной твердой дозированной формой, такой как таблетка или капсула. Предпочтительно, является фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является таблеткой, наиболее предпочтительно таблеткой с пленочным покрытием. В одном варианте осуществления таблетка содержит пленочное покрытие из материала покрытия, содержащего поливиниловый спирт (например, частично гидролизованный), оксид железа, тальк и диоксид титана.

По меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, который содержится в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, предпочтительно выбран из группы, включающей носители, наполнители, разбавители, смазывающие вещества, подсластители, стабилизирующие агенты, солюбилизующие агенты, антиоксиданты и консерванты, вкусовые агенты, связующие, окрашивающие вещества, осмотические агенты, буферы, поверхностно-активные вещества, разрыхлители, гранулирующие агенты, материалы для образования покрытий и их комбинации. Более предпочтительно, если по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель выбран из группы, включающей наполнители, разбавители, смазывающие вещества, разрыхлители и материалы для образования покрытий. В одном варианте осуществления все эти фармацевтически приемлемые инертные наполнители содержатся в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель выбран из группы, включающей микрокристаллическая целлюлоза, натриевая соль кроскармеллозы и стеарат магния. В предпочтительном варианте осуществления все эти фармацевтически приемлемые инертные наполнители содержатся в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к фармацевтической композиции, описанной выше, в которой заранее заданное и/или эффективное количество формы II битегравир-натрия выбрано из группы, включающей 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг и 100 мг в пересчете на битегравир. Наиболее настоящее изобретение предпочтительно относится к фармацевтической композиции, описанной выше, в которой заранее заданное и/или эффективное количество формы II битегравир-натрия равно 50 мг в пересчете на битегравир.

В другом предпочтительном варианте осуществления один или большее количество дополнительных активных фармацевтических ингредиентов выбран/выбраны из группы, включающей ингибиторы входа/слияния, ингибиторы обратной транскриптазы (RTIs), ингибиторы переноса цепи интегразой (INSTI), ингибиторы созревания, ингибиторы протеазы (PIs) или их смеси. В другом предпочтительном варианте осуществления ингибиторы входа/слияния выбраны из группы, включающей энфувиртид,

маравирик, викривирик, ценикривирик и фостемсавир или их смеси, ингибиторы обратной транскриптазы (RTIs) выбраны из группы, включающей абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, зидовудин, амдоксовир, априцитабин, ценсавудин, элвудитабин, рацивир, стампидин, залцитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид, эфавиренз, невирапин, делавирдин, этравириин, рилпивирин, доравирин или их смеси, ингибиторы переноса цепи интегразой (INSTI) выбраны из группы, включающей долутегравир, элвитегравир, ралтегравир и битегравир или их смеси, ингибитор созревания представляет собой бевиримат и ингибиторы протеазы (PIs) выбраны из группы, включающей ампренавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, атазанавир, дарунавир, типранавир или их смеси.

В особенно предпочтительном варианте осуществления один или большее количество дополнительных активных фармацевтических ингредиентов выбран/выбраны из группы, включающей эмтрицитабин или его фармацевтически приемлемую соль и тенофовир алафенамид или его фармацевтически приемлемую соль, наиболее предпочтительно один или большее количество дополнительных активных фармацевтических ингредиентов представляют собой эмтрицитабин и гемифумарат тенофовира алафенамида.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 50 мг формы II битегравир-натрия в пересчете на битегравир, 25 мг тенофовир алафенамида или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на тенофовир алафенамид и 200 мг эмтрицитабин или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на эмтрицитабин. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 52,5 мг формы II битегравир-натрия, 28 мг гемифумарата тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабин. В особенно предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является двуслойной таблеткой, включающую первый слой, включающий форму II битегравир-натрия, и второй слой, включающий тенофовир алафенамид или его фармацевтически приемлемую соль и эмтрицитабин или его фармацевтически приемлемую соль. Настоящее изобретение предпочтительно относится к двуслойной таблетке, включающей первый слой, включающий форму II битегравир-натрия, и второй слой, включающий гемифумарат тенофовира алафенамида и эмтрицитабин.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к фармацевтической композиции, описанной выше, где фармацевтическую композицию необходимо вводить один раз в сутки.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, описанная выше, для применения в качестве лекарственного средства.

Еще одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, описанная выше, для применения для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызванных вирусами DNA, вирусами RNA, вирусами герпеса (например, CMV, HSV 1, HSV 2, VZV), ретровирусами, гепаднавирусами (например, HBV), вирусом

папилломы, хантавирусом, аденовирусами и HIV.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, описанной выше, для применения для лечения и/или профилактики инфекций HIV-1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактического предупреждения инфекций HIV-1 путем введения фармацевтической композиции, описанной выше, пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, описанная выше, предназначенная для лечения инфекций HIV-1 в комбинации с одним или большим количеством дополнительных активных фармацевтических ингредиентов, выбранных из группы, включающей ингибиторы входа/слияния, ингибиторы обратной транскриптазы (RTIs), ингибиторы переноса цепи интегразой (INSTI), ингибиторы созревания, ингибиторы протеазы (PIs) или их смеси. В другом предпочтительном варианте осуществления ингибиторы входа/слияния выбраны из группы, включающей энфувиртид, маравирок, викривинок, ценикривинок, ибализумаб и фостемсавир или их смеси, ингибиторы обратной транскриптазы (RTIs) выбраны из группы, включающей абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, зидовудин, амдоксовир, априцитабин, ценсавудин, элвцитатабин, радивир, стампидин, залцитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид, эфавиренз, невирапин, делавирдин, этравирин, рилпивирин, доравирин или их смеси, ингибиторы переноса цепи интегразой (INSTI) выбраны из группы, включающей долутегравир, элвитегравир, ралтегравир и битегравир или их смеси, ингибитор созревания представляет собой бевиримат и the ингибиторы протеазы (PIs) выбраны из группы, включающей ампренавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, атазанавир, дарунавир, типранавир или их смеси.

Лечение в комбинации с одним или большим количеством дополнительных активных фармацевтических ингредиентов может означать введение фармацевтической дозированной формы, включающей форму II битегравир-натрия, предлагаемую в настоящем изобретении, и один или большее количество дополнительных активных фармацевтических ингредиентов в той же дозированной форме, например, в виде комбинации в фиксированной дозе.

Альтернативно, лечение в комбинации с одним или большим количеством дополнительных активных фармацевтических ингредиентов может означать введение отдельных фармацевтических дозированных форм, одной, включающей форму II битегравир-натрия, предлагаемую в настоящем изобретении, и другой (других), включающих один или большее количество дополнительных активных фармацевтических ингредиентов в отдельной дозированной форме (формах). Обычно при таком комбинированном лечении приводятся инструкции о том, что фармацевтическую дозированную форму, включающую форму II битегравир-натрия, предлагаемую в

настоящем изобретении, необходимо вводить в комбинации с указанной отдельной дозированной формой (формами) для эффективного лечения вирусной инфекции, такой как инфекция HIV-1.

Следующие неограничивающие примеры являются иллюстративными для раскрытия и их не следует считать каким-либо образом ограничивающими объем настоящего изобретения.

Пример 1: Получение формы II битегравир-натрия

Битегравир (1,50 г, например, полученный в соответствии с примером 42 в WO 2014/100323 A1) растворяли в трифторэтанол (30 мл) при нагревании до 65°C. К раствору по каплям добавляли водный раствор NaOH (1M, 3,6 мл). Затем раствор охлаждали до 0°C в течение 4 ч, после чего наблюдали кристаллизацию при температуре, равной примерно 40°C. Полученную суспензию дополнительно перемешивали при 0°C в течение 3 ч, затем кристаллы собирали фильтрованием и сушили в вакууме (30 мбар) при 50°C в течение 15 ч и получали кристаллический II битегравир-натрия (1,30 г).

#### ПРИМЕРЫ

Порошковая рентгенография

PXRD получали с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO, снабженного двойным тета/тета гониометром в геометрии пропускания с использованием излучения Cu-K-альфа<sub>1,2</sub> (длина волны 0,15419 нм) с фокусирующим зеркалом и твердофазным детектором PIXcel. Рентгенограммы регистрировали при напряжении на трубке, равном кВ, и токе на трубке, равном 40 мА, с использованием ступенчатого увеличения 2-тета с шагом 0,013° по 40 с на шаг (255 каналов) в диапазоне углов от 2° до 40° 2-тета при нормальных условиях. Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне ± 0,2° 2-тета, предпочтительно ± 0,1° 2-тета. Таким образом, для большинства дифрактометров при стандартных условиях дифракционный пик формы II битегравир-натрия, который находится, например, при 7,5° 2-тета, может находиться в диапазоне от 7,3 до 7,7° 2-тета, предпочтительно в диапазоне от 7,4 до 7,6° 2-тета.

Типичная рентгенограмма формы II битегравир-натрия приведена на фиг. 1 в настоящем изобретении. Соответствующий перечень отражений приведен ниже в таблице 1.

Таблица 1: Отражения на PXRD и соответствующие относительные интенсивности для формы II битегравир-натрия в диапазоне от 2 до 30° 2-тета; Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне ± 0,2° 2-тета, предпочтительно ± 0,1° 2-тета.

Положение отражения [° 2-тета]	Относительная интенсивность [%]	Положение отражения [° 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
6,5	14	18,8	30
7,5	100	19,4	13
13,0	14	20,9	43
14,6	9	23,5	8

15,4	2	24,2	14
16,3	4	24,7	11
16,8	8	26,5	18
18,1	10	29,6	6

#### Инфракрасная Фурье-спектроскопия

Форму II битегравир-натрия исследовали с помощью FTIR спектроскопии. FTIR спектр регистрировали (получали) с использованием ячейки MKII Golden Gate™ Single Reflection Diamond ATR спектрометра Bruker Tensor 27 FTIR с разрешением  $4 \text{ см}^{-1}$  при температуре в диапазоне от 20 до  $30^\circ\text{C}$ . Для регистрации спектра образец вещества на кончике шпателя в порошкообразном виде наносили на поверхность алмаза. Затем образец впрессовывали в алмаз при помощи сапфирового наконечника и регистрировали спектр. Спектр чистого алмаза использовали в качестве фонового. Типичная точность значений волновых чисел находится в диапазоне  $\pm 2 \text{ см}^{-1}$ . Таким образом, при стандартных условиях для большинства инфракрасных спектрометров инфракрасный пик формы II битегравир-натрия, который находится, например, при  $1624 \text{ см}^{-1}$  может находиться в диапазоне от  $1622$  до  $1626 \text{ см}^{-1}$ .

Типичный FTIR спектр формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении, приведен на фиг. 5 и соответствующий перечень пиков приведен ниже в таблице 2.

Таблица 2: Перечень пиков FTIR формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении; типичная точность значений волновых чисел находится в диапазоне  $\pm 2 \text{ см}^{-1}$ .

Волновое число [ $\text{см}^{-1}$ ]	Волновое число [ $\text{см}^{-1}$ ]	Волновое число [ $\text{см}^{-1}$ ]
3055	1290	898
2964	1252	847
1647	1208	828
1614	1158	803
1525	1128	756
1435	1110	727
1404	1069	709
1362	998	677
1315	950	616

#### Спектроскопия комбинационного рассеяния

Форму II битегравир-натрия исследовали с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния. Спектр комбинационного рассеяния регистрировали на спектрометре комбинационного рассеяния RamanRxn 1 и с датчиком PhAT с размером пятна 6 мм и максимальным фокусным расстоянием 250 мм производства фирмы Kaiser Optical Systems с использованием лазера Invictus с длиной волны 785 нм мощностью 400

мВт и длительностью измерения 15 с. Спектр регистрировали в диапазоне от 1850 до 200  $\text{см}^{-1}$  с разрешением 4  $\text{см}^{-1}$  при нормальных условиях. Типичная точность значений волновых чисел находится в диапазоне примерно  $\pm 4 \text{ см}^{-1}$ . Таким образом, при стандартных условиях для большинства спектрометров комбинационного рассеяния пик комбинационного рассеяния, который находится, например, при 1641  $\text{см}^{-1}$  может находиться в диапазоне от 1637 до 1645  $\text{см}^{-1}$ . Типичный спектр комбинационного рассеяния формы II битегравир-натрия приведен на фиг. 7. Приведенный спектр корректировали на базовую линию с помощью программного обеспечения OPUS 7.0 (фирмы Bruker Optik GmbH) по методике вогнутой "резиновой нити" с использованием 15 итераций и 64 базовых точек. Соответствующий перечень пиков приведен ниже в таблице 3.

Таблица 3: Перечень пиков комбинационного рассеяния формы II битегравир-натрия, предлагаемой в настоящем изобретении; типичная точность значений волновых чисел находится в диапазоне  $\pm 4 \text{ см}^{-1}$ .

Волновое число [ $\text{см}^{-1}$ ]	Волновое число [ $\text{см}^{-1}$ ]	Волновое число [ $\text{см}^{-1}$ ]
1641	1160	709
1626	1150	680
1586	1074	615
1517	1047	577
1474	1020	524
1436	1001	514
1404	981	415
1384	952	328
1363	918	307
1328	887	292
1294	818	258
1254	803	216
1211	759	

#### Дифференциальная сканирующая калориметрия

Форму II битегравир-натрия исследовали с помощью DSC на приборе Mettler Polymer DSC R. Образец (3,77 мг) нагревали в алюминиевой чашке объемом 40 мкл с перфорированной алюминиевой крышкой при температуре от 25 до 400°C со скоростью 10 К/мин. В качестве продувочного газа (скорость продувки 50 мл/мин) использовали азот.

На кривой DSC формы II имеется небольшой экзотермический пик с началом при температуре примерно 313°C и пик при температуре примерно 320°C (см. также фиг. 9 в настоящем изобретении). Этот пик обусловлен фазовым переходом в твердой фазе от формы II, предлагаемой в настоящем изобретении, к форме I из WO 2015/196116 A1.

Затем форма I начинает разлагаться при температуре, равной примерно 370°C.

#### Термогравиметрический анализ

Форму II битегравир-натрия исследовали с помощью TGA на приборе Mettler TGA/DSC 1. Образец (11,64 мг) нагревали в алюминиевой чашке объемом 100 мкл, закрытой алюминиевой крышкой. Крышку автоматически перфорировали в начале измерения. Образец нагревали при температуре от 25 до 300°C со скоростью 10 К/мин. В качестве продувочного газа (скорость продувки 50 мл/мин) использовали азот.

На кривой TGA формы II наблюдается потеря массы, составляющая лишь примерно 0,5 мас.%, до температуры примерно 300°C (см. фиг. 11 в настоящем изобретении). Таким образом, можно заключить, что ни вода, ни органические растворители не являются частью кристаллической структуры, а потеря массы скорее может быть обусловлена высвобождением остаточного растворителя/воды, которая слабо связана с поверхностью.

#### Скорость растворения

Характеристики начального растворения формы II битегравир-натрия сопоставляли с данными для формы I битегравир-натрия. Примерно 100 мг битегравир-Na (форма I или форма II) суспендировали при 24°C в 10 мл растворителя. В этом исследовании использовали два разных растворителя: 0,1М водный раствор HCl и фосфатная буферная система (pH 6,8; получали в соответствии с "Küster Thiel - Rechentafeln für die chemische Analytik").

После перемешивания в течение 1 мин отбирали образец и его фильтровали через шприцевый фильтр. Полученный прозрачный фильтрат анализировали с помощью HPLC для определения содержания битегравира. Для HPLC использовали колонку YMC-Pack Pro C18 RS (150 мм×4,6 мм) при работе со скоростью 0,8 мл/мин. Определение проводили при длине волны, равной 254 нм. Подвижными фазами водный раствор сульфаминовой кислоты и ацетонитрил соответственно и их использовали в качестве компонентов градиентного режима.

Установлено, что через 1 мин 0,186 мг/мл формы II битегравир-натрия растворялось в буферной системе при pH 6,8, тогда как растворялось лишь 0,059 мг/мл формы I битегравир-натрия. В 0,1М HCl растворялось 0,220 мг/мл формы II битегравир-натрия, тогда как растворялось лишь 0,085 мг/мл формы I битегравир-натрия.

Таким образом, форма II битегравир-натрия является стабильной при хранении (полиморфно стабильной по данным XRPD в течение не менее 1 месяца при хранении при 40°C/75% RH) быстро растворяющейся кристаллической формой битегравир-натрия, обладающей неожиданными преимуществами по сравнению с формой I битегравир-натрия.

#### Пример 2: Получение сольвата битегравир-натрия с трифторэтанолом

Битегравир (0,5 г, например, получали в соответствии с примером 42 в WO 2014/100323 A1) растворяли в трифторэтаноле (10 мл) при нагревании до 70°C. К водному раствору добавляли NaOH (1М, 1,22 мл) и раствор дополнительно перемешивали при

65°C в течение 2 ч. Затем раствору давали охладиться до комнатной температуры и получали суспензию. Суспензию дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и затем кристаллы последовательно собирали центрифугированием и получали сольват битегравир-натрия с трифторэтанолом.

#### Порошковая рентгенография

PXRD получали с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO, снабженного двойным тета/тета гониометром в геометрии пропускания с использованием излучения Си-K-альфа<sub>1,2</sub> (длина волны 0,15419 нм) с фокусирующим зеркалом и твердофазным детектором PIXcel. Рентгенограммы регистрировали при напряжении на трубке, равном кВ, и токе на трубке, равном 40 мА, с использованием ступенчатого увеличения 2-тета с шагом 0,013° по 40 с на шаг (255 каналов) в диапазоне углов от 2° до 40° 2-тета при нормальных условиях. Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне ± 0,2° 2-тета, предпочтительно ± 0,1° 2-тета. Таким образом, для большинства дифрактометров при стандартных условиях дифракционный пик сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом, который находится, например, при 5,8° 2-тета может находиться в диапазоне от 5,6 до 6,0° 2-тета, предпочтительно в диапазоне от 5,7 до 5,9 ° 2-тета.

Типичная рентгенограмма сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом приведена на фиг. 2 в настоящем изобретении. Соответствующий перечень отражений приведен ниже в таблице 4.

Таблица 4: Отражения на PXRD и соответствующие относительные интенсивности для сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом в диапазоне от 2 до 30° 2-тета; Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне ± 0,2° 2-тета, предпочтительно of ± 0,1° 2-тета.

Положение отражения [° 2-тета]	Относительная интенсивность [%]	Положение отражения [° 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
5,8	100	21,0	44
9,1	3	21,4	3
11,6	1	22,3	7
12,5	3	23,5	14
15,9	10	23,7	9
16,8	39	24,1	2
17,5	23	24,6	3
18,1	4	25,0	14
18,8	8	27,8	4
19,5	31	28,2	9
20,0	3	29,6	5
20,4	6		

Сольват битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом исследовали с помощью FTIR спектроскопии. FTIR спектр регистрировали (получали) с использованием ячейки MKII Golden Gate™ Single Reflection Diamond ATR спектрометра Bruker Tensor 27 FTIR с разрешением  $4 \text{ см}^{-1}$  при температуре в диапазоне от 20 до 30°C. Для регистрации спектра образец вещества на кончике шпателя в порошкообразном виде наносили на поверхность алмаза. Затем образец впрессовывали в алмаз при помощи сапфирового наконечника и регистрировали спектр. Спектр чистого алмаза использовали в качестве фонового. Типичная точность значений волновых чисел находится в диапазоне от примерно  $\pm 2 \text{ см}^{-1}$ . Таким образом, при стандартных условиях для большинства инфракрасных спектрометров инфракрасный пик сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом, который находится, например, при  $1623 \text{ см}^{-1}$  может находиться в диапазоне от 1621 до  $1625 \text{ см}^{-1}$ .

Типичный FTIR спектр сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом, предлагаемого в настоящем изобретении, приведен на фиг. 5 и соответствующий перечень пиков приведен ниже в таблице 5.

Таблица 5: Перечень пиков FTIR сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом, предлагаемого в настоящем изобретении; типичная точность значений волновых чисел находится в диапазоне  $\pm 2 \text{ см}^{-1}$ .

Волновое число [ $\text{см}^{-1}$ ]	Волновое число [ $\text{см}^{-1}$ ]	Волновое число [ $\text{см}^{-1}$ ]
3248	1313	900
3069	1290	832
2933	1251	802
1623	1207	767
1526	1157	747
1434	1106	711
1400	1073	679
1370	998	614
1344	952	

#### Спектроскопия комбинационного рассеяния

Сольват битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом исследовали с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния. Спектр комбинационного рассеяния регистрировали на спектрометре комбинационного рассеяния RamanRxn 1 и с датчиком PhAT с размером пятна 6 мм и максимальным фокусным расстоянием 250 мм производства фирмы Kaiser Optical Systems с использованием лазера Invictus с длиной волны 785 нм мощностью 400 мВт и длительностью измерения 15 с. Спектр регистрировали в диапазоне от 1850 до  $200 \text{ см}^{-1}$  с разрешением  $4 \text{ см}^{-1}$  при нормальных условиях. Типичная точность значений волновых чисел находится в диапазоне примерно  $\pm 4 \text{ см}^{-1}$ . Таким образом, при стандартных условиях для большинства спектрометров

комбинационного рассеяния пик комбинационного рассеяния, который находится, например, при  $1645 \text{ см}^{-1}$  может находиться в диапазоне от  $1641$  до  $1649 \text{ см}^{-1}$ . Типичный спектр комбинационного рассеяния сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом приведен на фиг. 8. Приведенный спектр корректировали на базовую линию с помощью программного обеспечения OPUS 7.0 (фирмы Bruker Optik GmbH) по методике вогнутой "резиновой нити" с использованием 15 итераций и 64 базовых точек. Соответствующий перечень пиков приведен ниже в таблице 6.

Таблица 6: Перечень пиков комбинационного рассеяния сольвата битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом, предлагаемого в настоящем изобретении; типичная точность значений волновых чисел находится в диапазоне  $\pm 4 \text{ см}^{-1}$ .

Волновое число [ $\text{см}^{-1}$ ]	Волновое число [ $\text{см}^{-1}$ ]	Волновое число [ $\text{см}^{-1}$ ]
1645	1075	681
1587	1047	578
1501	1022	560
1472	999	521
1436	978	415
1400	955	375
1343	919	322
1328	902	293
1294	886	258
1252	862	218
1211	802	
1159	711	

#### Дифференциальная сканирующая калориметрия

Сольват битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом исследовали с помощью DSC на приборе Mettler Polymer DSC R. Образец (2,95 мг) нагревали в алюминиевой чашке объемом 40 мкл с перфорированной алюминиевой крышкой при температуре от  $25$  до  $400^\circ\text{C}$  со скоростью  $10 \text{ К/мин}$ . В качестве продувочного газа (скорость продувки  $50 \text{ мл/мин}$ ) использовали азот.

На кривой DSC сольвата с 2,2,2-трифторэтанолом имеется широкий эндотермический пик с началом при температуре примерно  $104^\circ\text{C}$  и пик при температуре примерно  $138^\circ\text{C}$  с последующим менее интенсивным эндотермическим пиком с началом при температуре примерно  $155^\circ\text{C}$  и пик при температуре примерно  $162^\circ\text{C}$ . Эти сигналы обусловлены процессом десольватации/дегидратации, что приводит к превращению в форму II, предлагаемую в настоящем изобретении. Остальная часть кривой DSC обладает в основном таким же поведением, как описанное для формы II выше в примере 1, включая экзотермический пик, обусловленный фазовым переходом в твердой фазе в форму I с началом при температуре примерно  $315^\circ\text{C}$  и пик при температуре примерно  $322^\circ\text{C}$  (см.

фиг. 10 в настоящем изобретении).

#### Термогравиметрический анализ

Сольват битегравир-натрия с 2,2,2-трифторэтанолом исследовали с помощью TGA на приборе Mettler TGA/DSC 1.. Образец (9,57 мг) нагревали в алюминиевой чашке объемом 100 мкл, закрытой алюминиевой крышкой. Крышку автоматически перфорировали в начале измерения. Образец нагревали при температуре от 25 до 300°C со скоростью 10 К/мин. В качестве продувочного газа (скорость продувки 50 мл/мин) использовали азот.

На кривой TGA наблюдается потеря массы, составляющая примерно 15,8 мас.% до температуры примерно 160°C, что соответствует примерно 0,9 моля 2,2,2-трифторэтанолла на 1 моль битегравир-натрия (см. фиг. 12 в настоящем изобретении).

Пример 3: Двуслойная таблетка, включающая форму II битегравир-натрия/эмтрицитабин/гемифумарат тенофовира алафенамида

Ингредиент	мг/таблетка	
	первый слой	второй слой
Форма II битегравир Na	52,5*	
Эмтрицитабин		200
Гемифумарат тенофовира алафенамида		28**
Микrokристаллическая целлюлоза	246,3	113,2
Натриевая соль кроскармеллозы	19,4	30,2
Стеарат магния	4,9	5,7
Масса слоя	323	377
Масса ядра таблетки	700	
Опадру II	21	
Таблетка с пленочным покрытием	721,2	

\*Эквивалентно 50 мг битегравира

\*\*Эквивалентно 25 мг алафенамида тенофовира

Процедура получения/упаковки таблетки формы II битегравир-натрия/эмтрицитабина/гемифумарата тенофовира алафенамида разделена на 5 типовых процессов:

1. смешивание формы II битегравир-натрия с внутригранулярными инертными наполнителями, вальцовое уплотнение или агрегирование, размол и смешивание с внегранулярными инертными наполнителями и полученное конечной порошкообразной

смеси для формы II битегравир-натрия

2. смешивание эмтрицитабина и гемифумарата тенофовира алафенамида с внутригранулярными инертными наполнителями, сухое гранулирование, размол и смешивание с внегранулярными инертными наполнителями и полученное порошкообразной смеси эмтрицитабина/гемифумарата тенофовира алафенамида

3. прессование таблеток с получением ядер двуслойных таблеток

4. с получением таблеток с пленочным покрытием; и

5. упаковку.

Стадии процедуры получения конечного лекарственного продукта подробно описаны ниже.

Конечная порошкообразная смесь формы II битегравир-натрия:

1. Отвешивают форму II битегравир-натрия и инертные наполнители (микрористаллическая целлюлоза и натриевая соль кроскармеллозы). Корректируют массу формы II битегравир-натрия на основе коэффициента содержания лекарственного средства с одновременным уменьшением массы микрористаллической целлюлозы.

2. Внутригранулярную часть стеарата магния помещают в барабанный смеситель и перемешивают.

3. Проводят сухое гранулирование полученной смеси с помощью вальцового уплотнителя или агрегирование полученной смеси и размол.

4. Добавляют внегранулярную микрористаллическую целлюлозу и стеарат магния и спешивают.

Конечная порошкообразная смесь эмтрицитабина/гемифумарата тенофовира алафенамида:

5. Отвешивают эмтрицитабин и гемифумарат тенофовира алафенамида и инертные наполнители (микрористаллическая целлюлоза и натриевая соль кроскармеллозы). Корректируют массу эмтрицитабина и гемифумарата тенофовира алафенамида на основе коэффициентов содержания соответствующих лекарственных средств с одновременным уменьшением массы микрористаллической целлюлозы.

6. Эмтрицитабин и гемифумарат тенофовира алафенамида, микрористаллическую целлюлозу и натриевую соль кроскармеллозы помещают в барабанный смеситель и перемешивают.

7. Внутригранулярную часть стеарата магния помещают в барабанный смеситель и перемешивают.

8. Проводят сухое гранулирование полученной смеси с помощью вальцового уплотнителя или агрегирование полученной смеси и размол.

9. Примешивают внегранулярную часть стеарата магния.

Таблетирование:

10. Конечную порошкообразную смесь формы II битегравир-натрия прессуют в качестве первого слоя и конечную порошкообразную смесь эмтрицитабина/гемифумарата тенофовира алафенамида прессуют в качестве второго слоя с использованием

соответствующего основного усилия прессования для обеспечения целевой твердости, равной 17 кПа (диапазон: от 14 до 20 кПа). Конечную порошкообразную смесь прессуют с обеспечением целевой массы слоя, равной 323 мг с учетом целевой полной массы таблетки, равной 700 мг.

Нанесение пленочного покрытия:

11. Готовят суспензию Opadry® II. На ядра таблеток наносят пленочное покрытие с обеспечением целевого увеличения массы таблетки, составляющего 3% (диапазон 2-4%). Таблетки с пленочным покрытием сушат и затем охлаждают и выгружают.

Пример 4: Таблетка с пленочным покрытием, включающая форму II битегравир-натрия

Ингредиент	мг/таблетка
Форма II битегравир Na	52,5*
Микрокристаллическая целлюлоза	246,3
Натриевая соль кроскармеллозы	19,4
Стеарат магния	4,9
Масса ядра таблетки	323
Opadry II	10
Таблетка с пленочным покрытием	333

\*Эквивалентно 50 мг битегравира

Процедура получения/упаковки таблетки формы II битегравир-натрия таблетки разделена на 4 типовых процесса:

1. смешивание формы II битегравир-натрия с внутригранулярными инертными наполнителями, вальцовое уплотнение или агрегирование, размол и смешивание с внегранулярными инертными наполнителями и полученное конечной порошкообразной смеси для формы II битегравир-натрия

2. прессование таблеток с получением ядер таблеток

3. нанесение пленки на таблетки с получением таблеток с пленочным покрытием; и

4. упаковку

Стадии процедуры получения конечного лекарственного продукта подробно описаны ниже.

Конечная порошкообразная смесь формы II битегравир-натрия:

1. Отвешивают форму II битегравир-натрия и инертные наполнители (микрокристаллическая целлюлоза и натриевая соль кроскармеллозы). Корректируют массу формы II битегравир-натрия на основе коэффициента содержания лекарственного средства с одновременным уменьшением массы микрокристаллической целлюлозы.

2. Внутригранулярную часть стеарата магния помещают в барабанный смеситель и перемешивают.

3. Проводят сухое гранулирование полученной смеси с помощью вальцового уплотнителя или агрегирование полученной смеси и размол.

4. Добавляют внегранулярную микрокристаллическую целлюлозу и стеарат магния и спешивают.

Таблетирование:

5. Конечную порошкообразную смесь формы II битегравир-натрия прессуют с использованием соответствующего основного усилия прессования для обеспечения целевой твердости, равной 17 кПа (диапазон: от 14 до 20 кПа). Конечную порошкообразную смесь прессуют с обеспечением целевой полной массы таблетки, равной 323 мг.

Нанесение пленочного покрытия:

6. Готовят суспензию Opadry® II. На ядра таблеток наносят пленочное покрытие с обеспечением целевого увеличения массы таблетки, составляющего 3% (диапазон 2-4%). Таблетки с пленочным покрытием сушат и затем охлаждают и выгружают.

Эталонный пример 1: Получение формы I битегравир-натрия из WO 2015/196116 A1

Битегравир (100 мг, например, полученный в соответствии с примером 42 в WO 2014/100323 A1) растворяли в этаноле (3,9 мл) при нагревании до 70°C. К водному раствору добавляли NaOH (1M, 220 мкл) и раствору давали охладиться до комнатной температуры, после чего происходила кристаллизация. Полученную суспензию дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем суспензию выдерживали при 2-8°C в течение ночи и затем кристаллы собирали фильтрованием. Влажный продукт промывали этанолом и сушили в вакууме при комнатной температуре в течение 2 ч и получали битегравир-натрий (98 мг, форма I).

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Кристаллическая форма битегравир-натрия (форма II), отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных  $(6,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(7,5 \pm 0,2)^\circ$  и  $(18,8 \pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

2. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$  и  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

3. Кристаллическая форма по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, не содержащей отражения при углах 2-тета в диапазоне  $(5,5 \pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

4. Кристаллическая форма по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что обладает инфракрасным Фурье-спектром, включающим пики при волновых числах, равных  $(3055 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(2964 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  и  $(1614 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием алмазной ячейки нарушенного полного отражения.

5. Кристаллическая форма по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что обладает спектром комбинационного рассеяния, включающим пики при волновых числах, равных  $(1641 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1436 \pm 4) \text{ см}^{-1}$  и  $(680 \pm 4) \text{ см}^{-1}$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C и при длине волны, равной 785 нм.

6. Композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из предыдущих пунктов и не более 5 мас.% любой другой физической формы битегравир-натрия в пересчете на массу композиции.

7. Композиция по п. 6, в которой другой физической формой битегравир-натрия является форма I, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных  $(5,5 \pm 0,3)^\circ$ ,  $(16,1 \pm 0,3)^\circ$ ,  $(22,1 \pm 0,3)^\circ$ ,  $(23,3 \pm 0,3)^\circ$  и  $(28,5 \pm 0,3)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

8. Композиция по п. 6 или 7, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, не содержащей отражения при углах 2-тета в диапазоне от  $(5,5 \pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа<sub>1,2</sub>, обладающего длиной волны, равной 0,15419 нм.

9. Применение кристаллической формы по любому из п.п. 1-5 или композиции по любому из п.п. 6-8 для получения фармацевтической композиции.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из п.п. 1-5 или композицию по любому из п.п. 6-8 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, дополнительно содержащая один или большее количество дополнительных активных фармацевтических ингредиентов.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, в которой дополнительными фармацевтическими ингредиентами являются эмтрицитабин и гемифумарат тенофовира алафенамида.

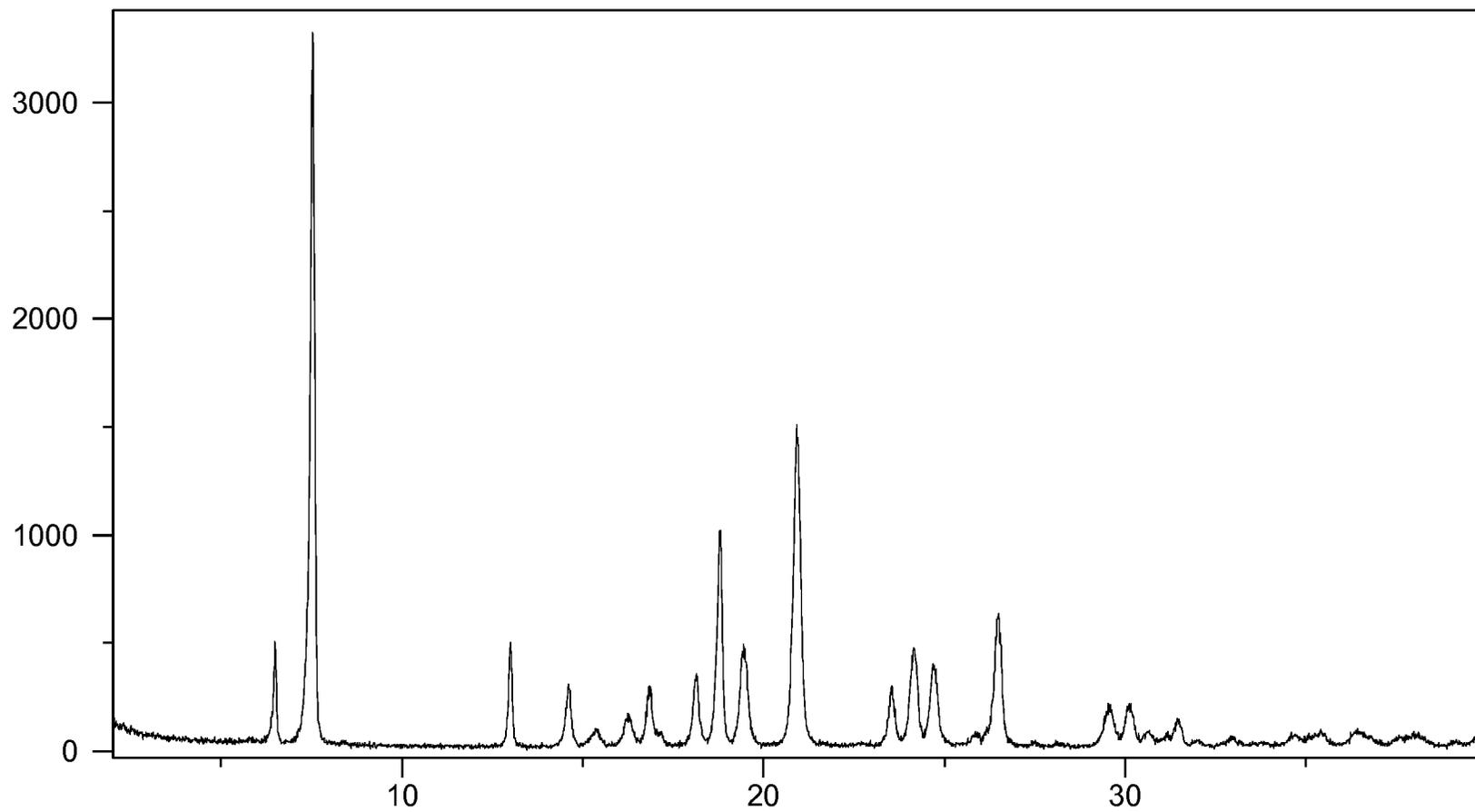
13. Фармацевтическая композиция по п.п. 10-12 для применения для лечения и/или профилактики инфекций HIV-1.

14. Сольват битегравир-натрия, отличающийся тем, что обладает инфракрасным Фурье-спектром, включающим пики при волновых числах, равных  $(3069 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(2933 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  и  $(1526 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием алмазной ячейки нарушенного полного отражения.

15. Сольват по п. 14, который представляет собой сольват с 2,2,2-трифторэтанолом.

По доверенности

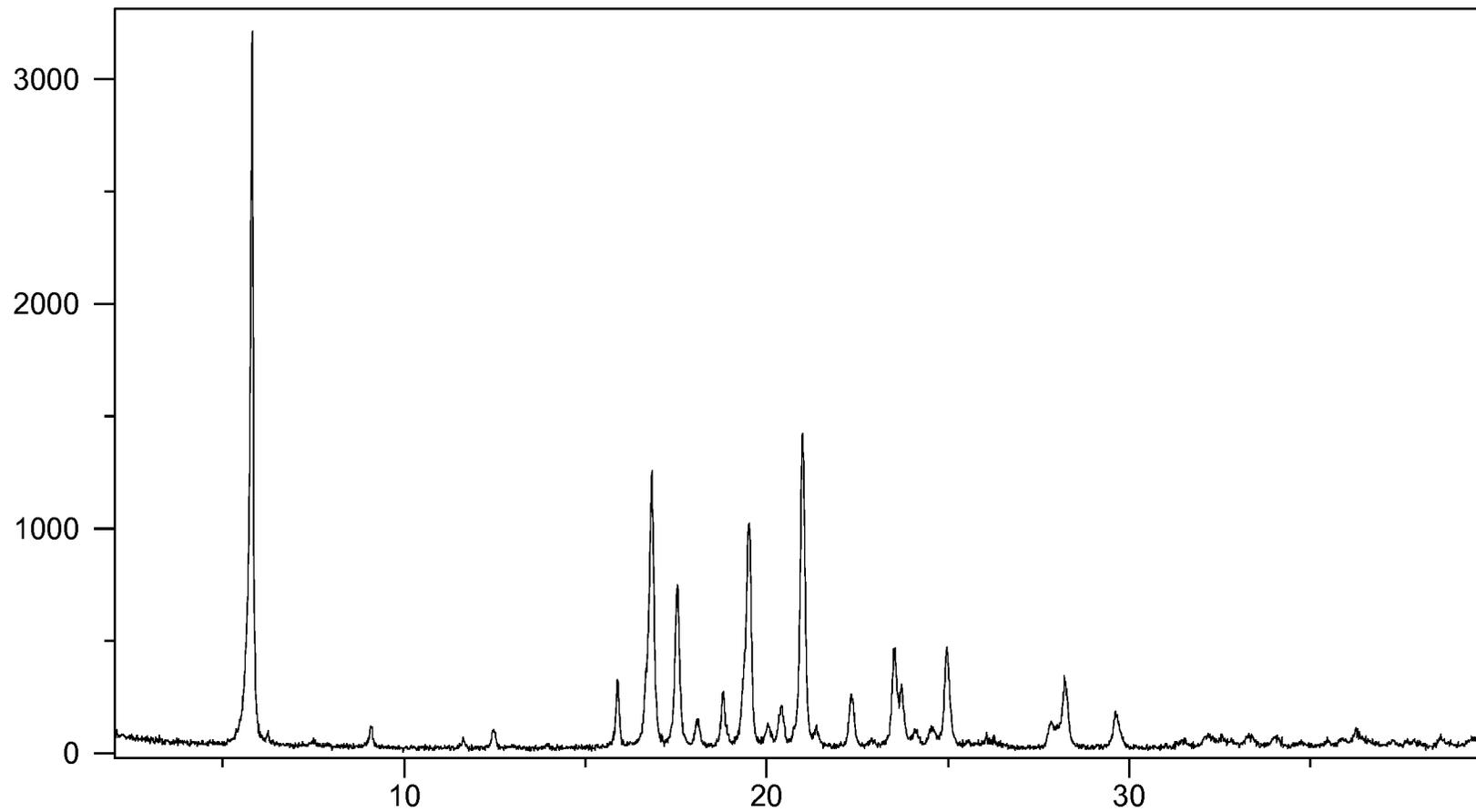
ФИГ.1



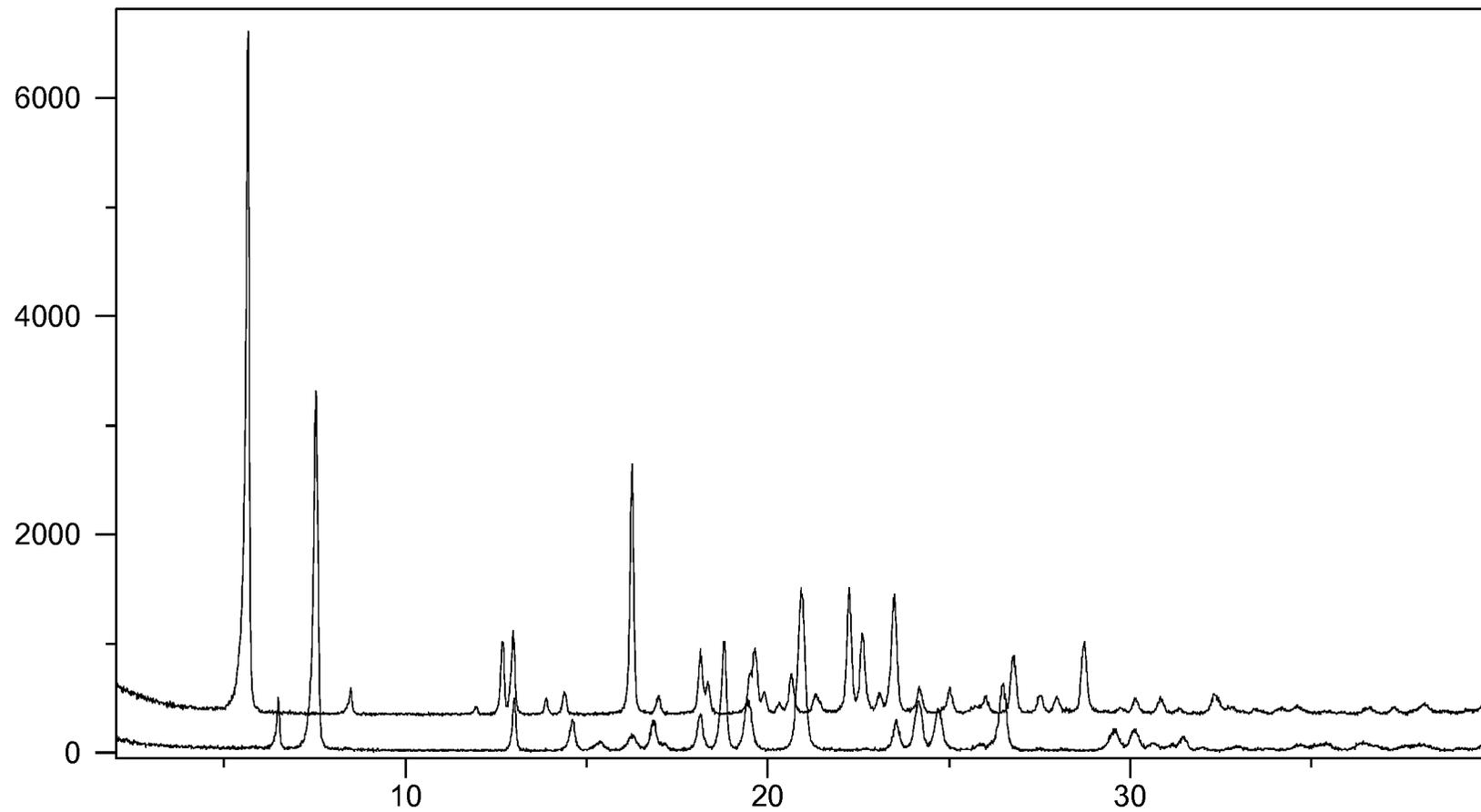
1/12

563891

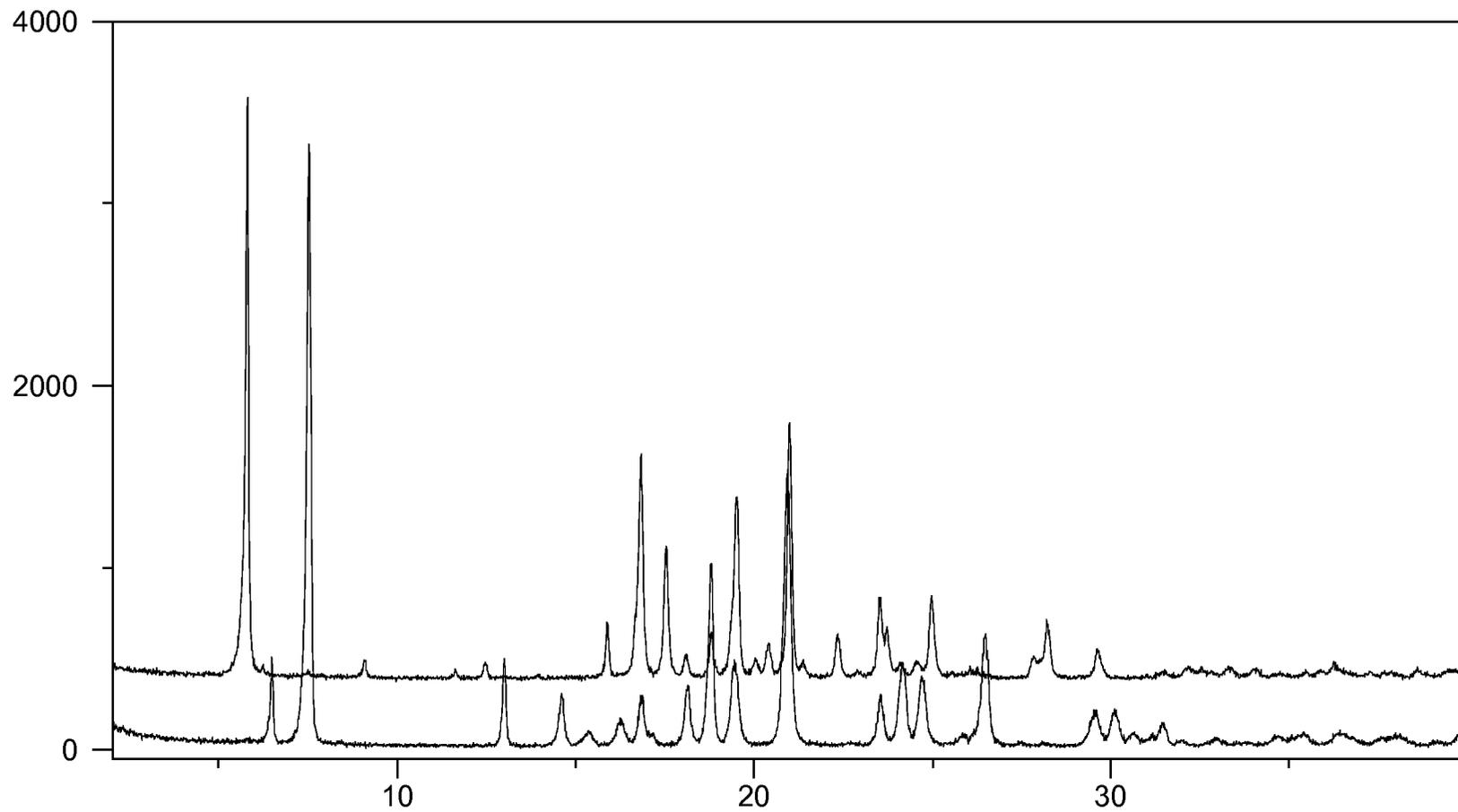
ФИГ.2



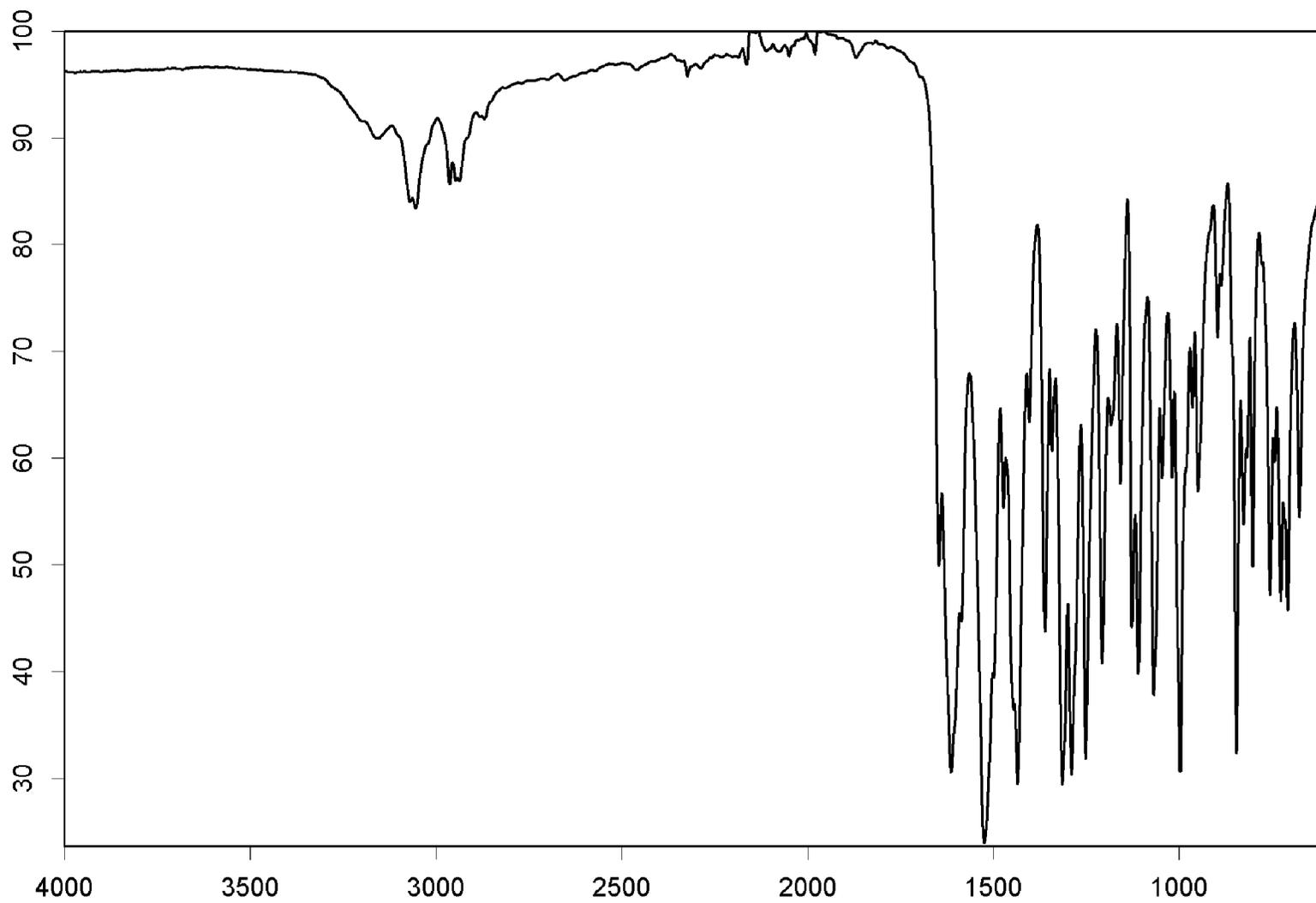
ФИГ.3



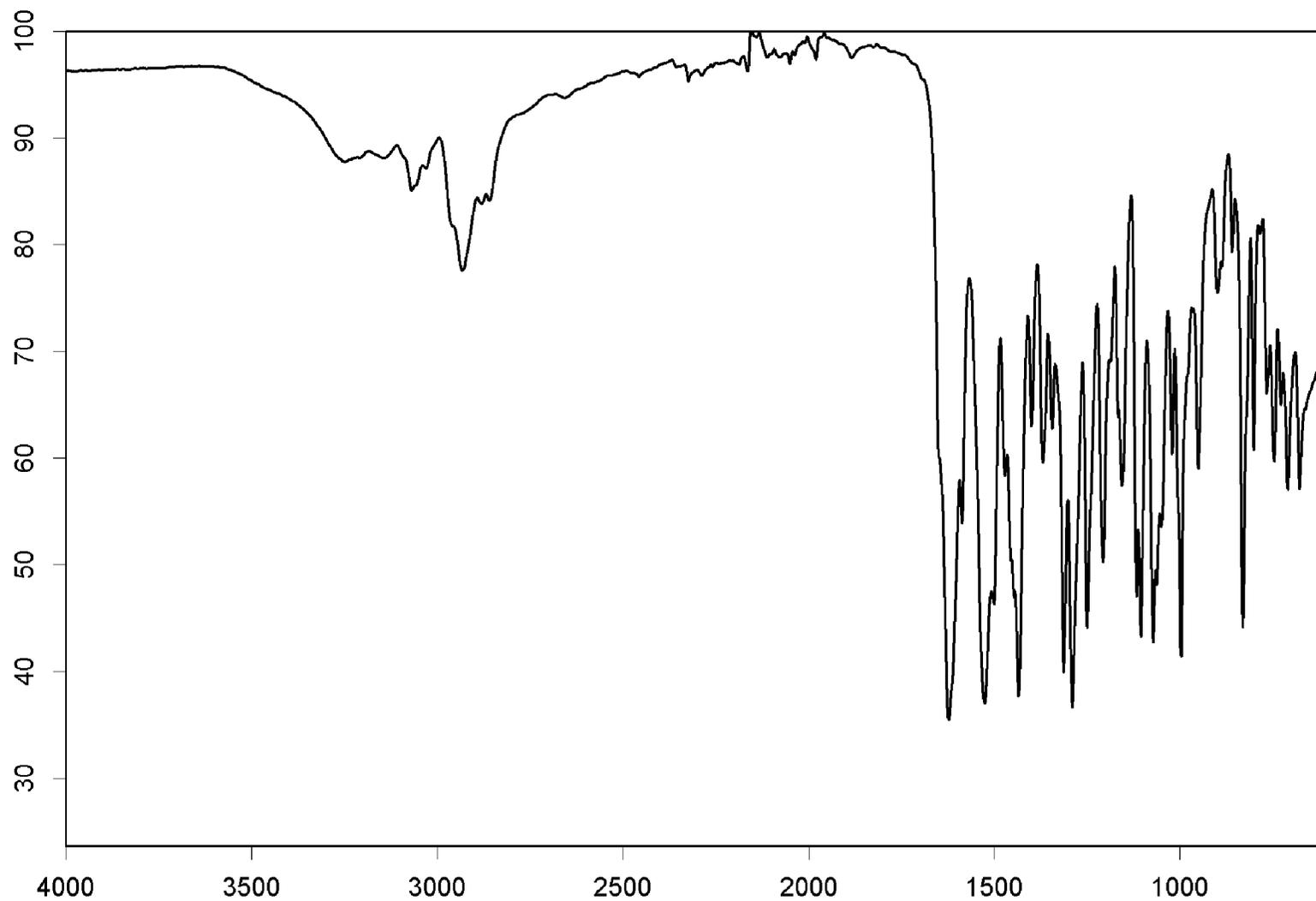
ФИГ.4



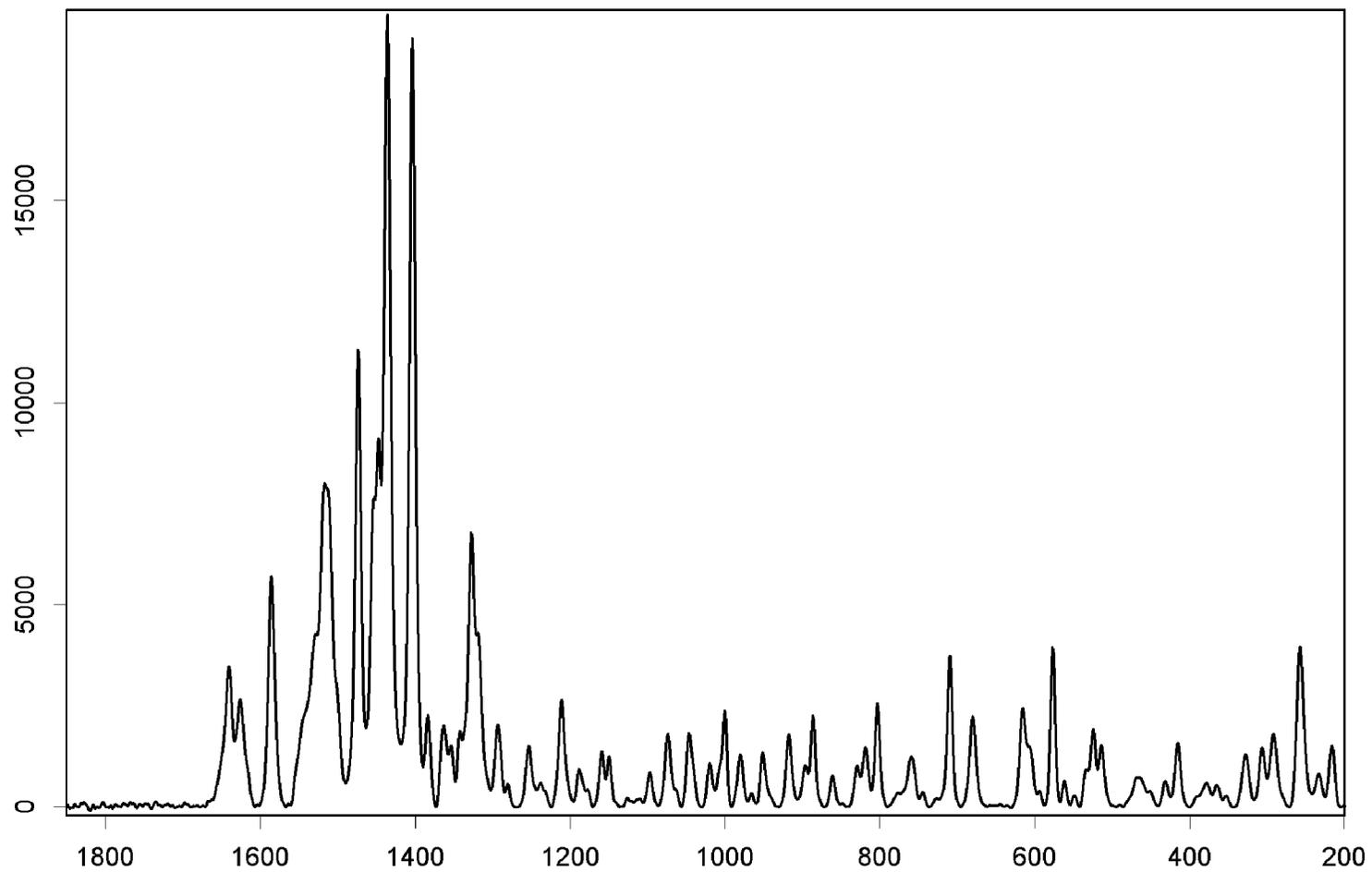
ФИГ.5



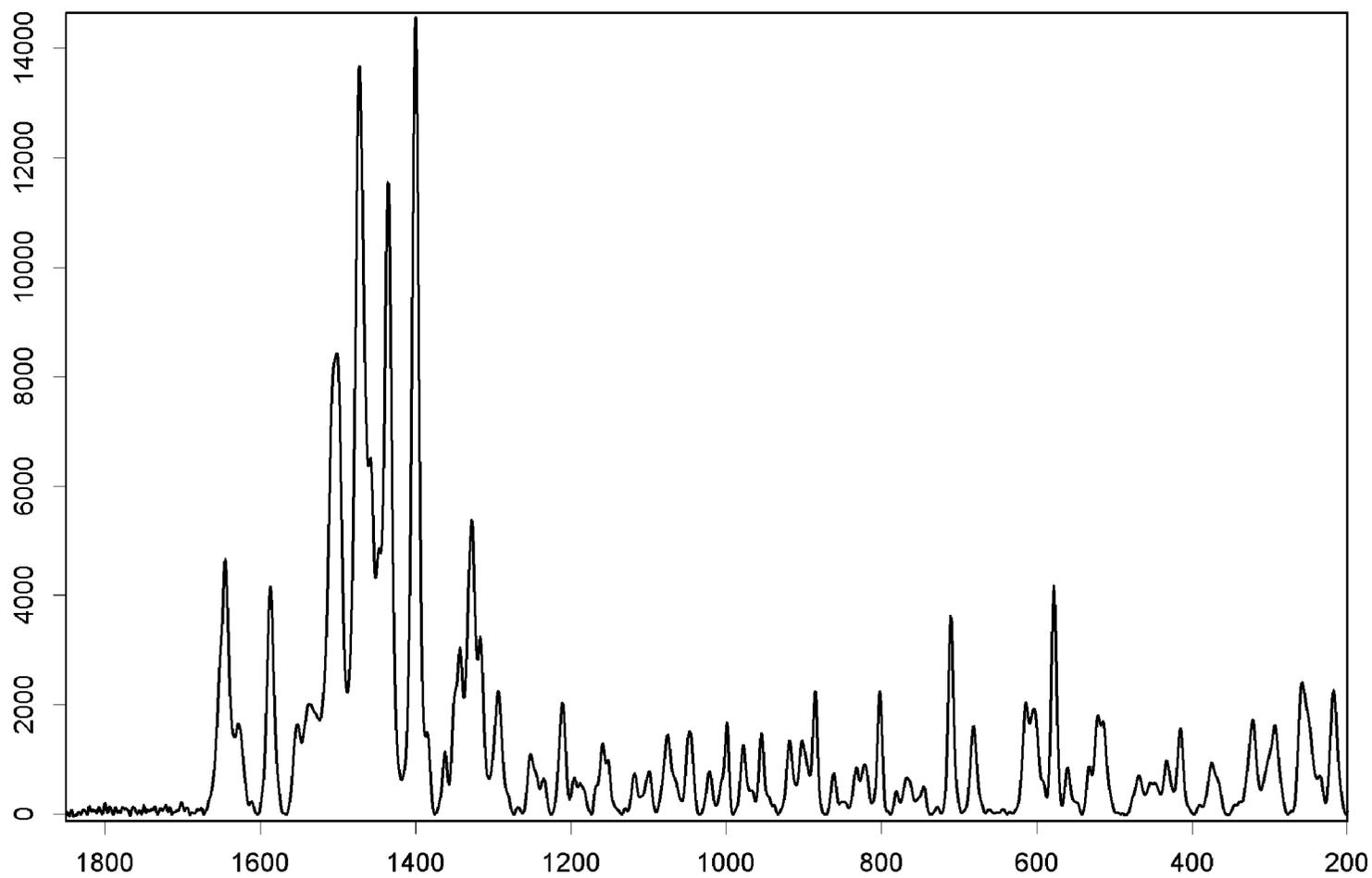
ФИГ.6



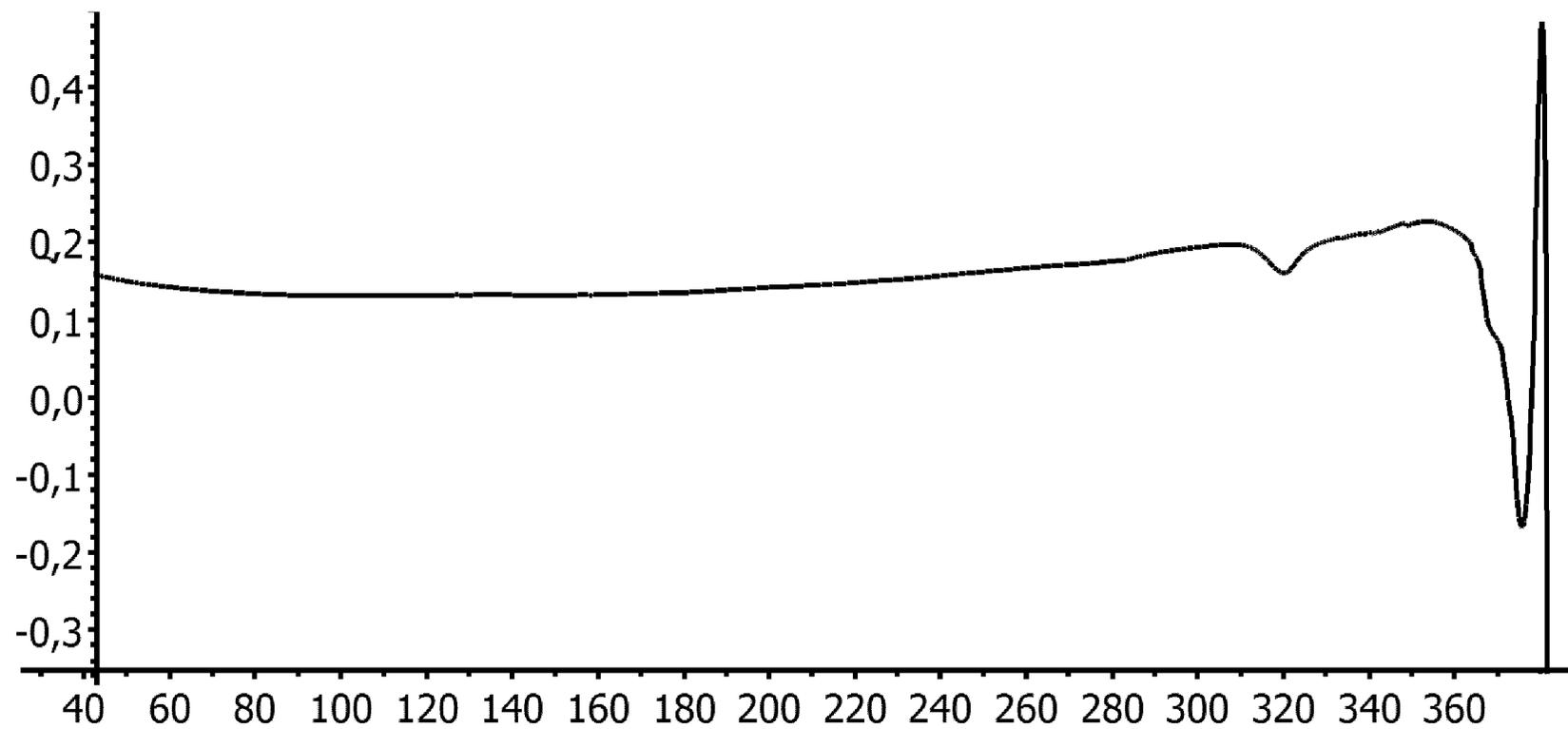
ФИГ.7



ФИГ.8

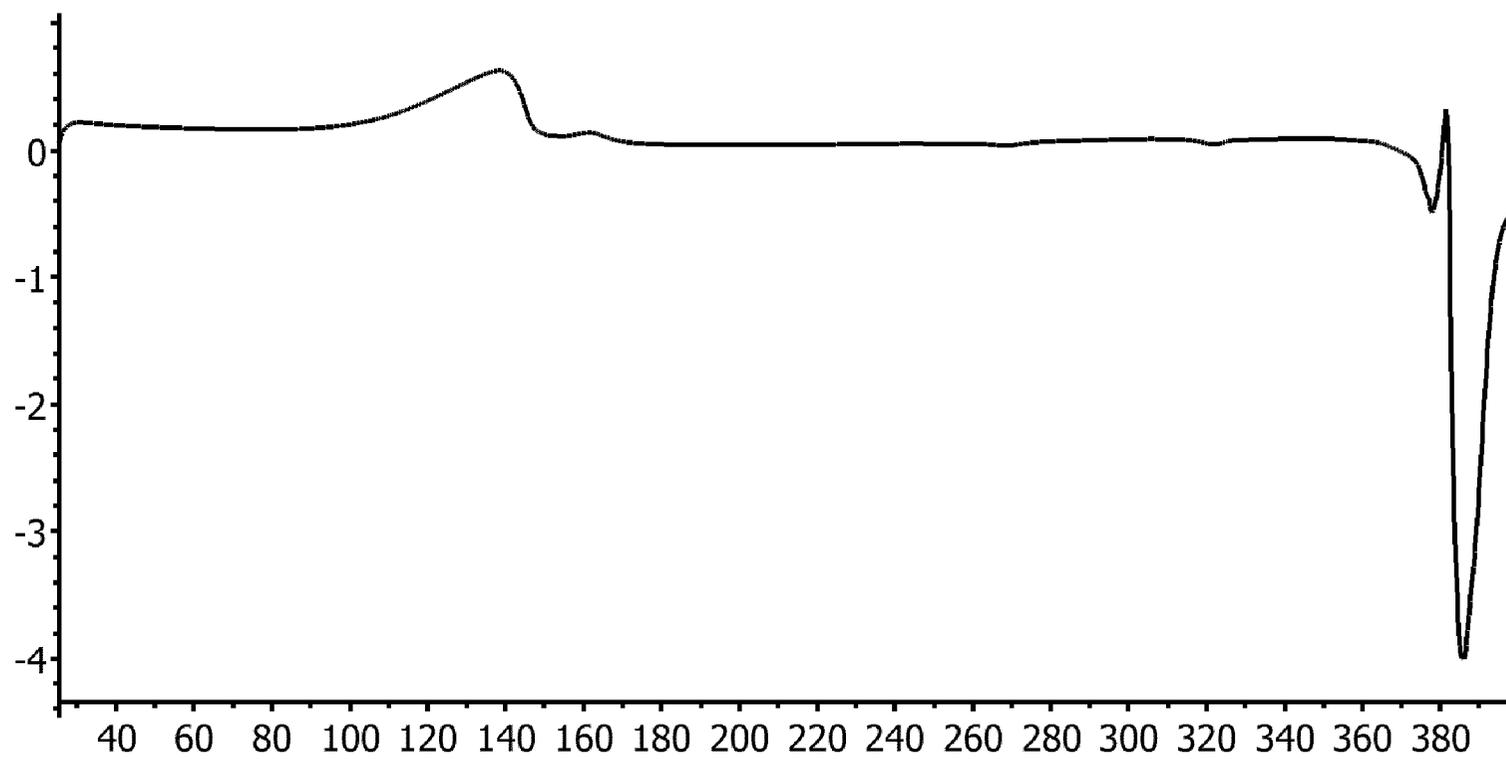


ФИГ.9



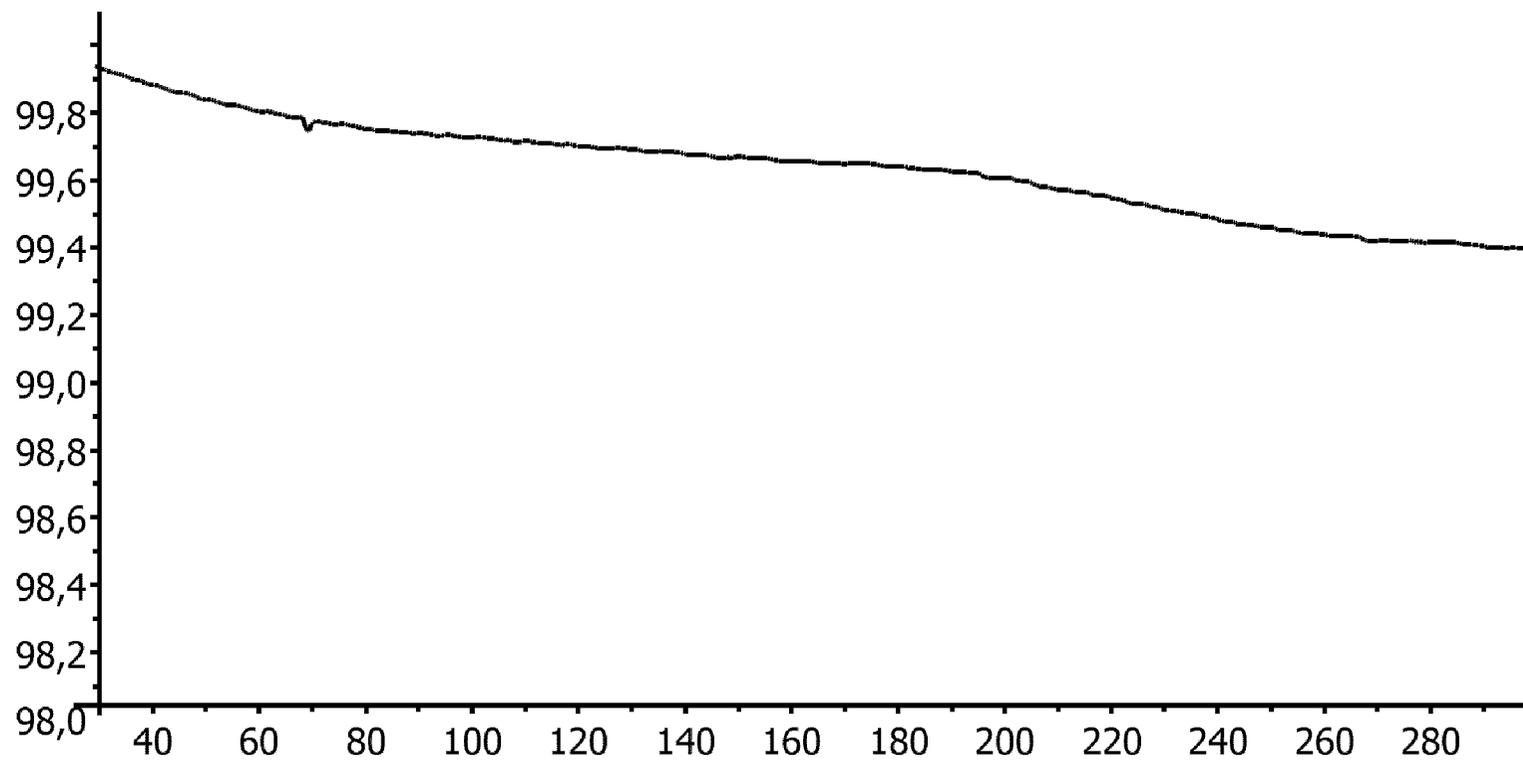
9/12

ФИГ.10



10/12

ФИГ.11



ФИГ.12

