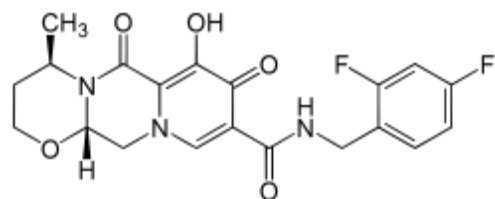


**ДОЛУТЕГРАВИР - ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОЙ ЧИСТОТЕ**

<b>ВЫВОДЫ О ПАТЕНТНОЙ ЧИСТОТЕ:</b> .....	2
Приложение. <i>Расширенная информация о патентных документах РФ и ЕА</i> .....	4
Приложение. <i>Информация о зарегистрированных в РФ лекарственных средствах</i> .....	9

**Объект исследования:**

Долутегравир, распространяется под ТН «Тивикай»®.



(4R,12aS)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-7-гидрокси-4-метил-6,8-диоксо-3,4,12,12а-тетрагидро-2Н-пиридо [5,6]пиразино[2,6-Ь][1,3]оксазин-9-карбоксамид

(4R,12aS)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокс-4-метил-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-2Н-пиридо [1',2':4,5]пиразино[2,1-Ь][1,3]оксазин-9-карбоксамид

(3S,7R)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-11-гидрокси-7-метил-9,12-диоксо-4-окса-1,8-дiazатрицикло [8.4.0.03,8]тетрадека-10,13-диен-13-карбоксамид

Ингибитор интегразы ВИЧ, в т.ч. интегразы ВИЧ-1.

Показания к применению: ВИЧ-1 инфекция, в составе комбинированной терапии.

**Краткие выводы:**

Субстанция «долутегравир» не обладает патентной чистотой на территории РФ, т.к. действует патент ЕА 14162 (продлен до 16.07.2029 в РФ, до 04.02.2030 в Казахстане, до 23.04.2030 в Молдове, до 28.04.2031 в Армении, до 14.12.2026 в Азербайджане, до 01.10.2030 в Белоруссии). Также этот патент защищает фармацевтическую композицию, содержащую долутегравир в любых количествах, с любыми вспомогательными веществами или носителем, способ лечения ВИЧ, и способ получения данной субстанции.

Таким образом, пока действует патент ЕА 14162, вывод на рынок препарата, содержащего долутегравир, без согласия правообладателя невозможен.

Также при разработке состава ЛФ необходимо обратить внимание на патенты RU 2527451 (до 08.12.2029), защищающий способ синтеза долутегравира, а также патент RU 2638923 (до 29.11.2033), защищающий определенную кристаллическую соль долутегравира.

Обнаружены патента на комбинации долутегравира с другими известными анти-ВИЧ-агентами (см. таблицу ниже).

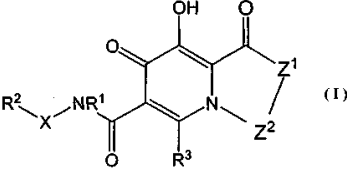
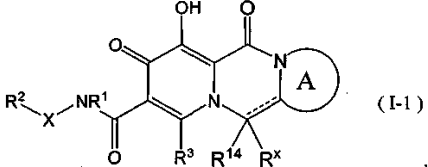
**ВЫВОДЫ О ПАТЕНТНОЙ ЧИСТОТЕ:**

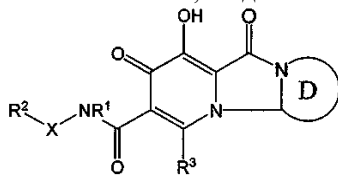
Сводная таблица

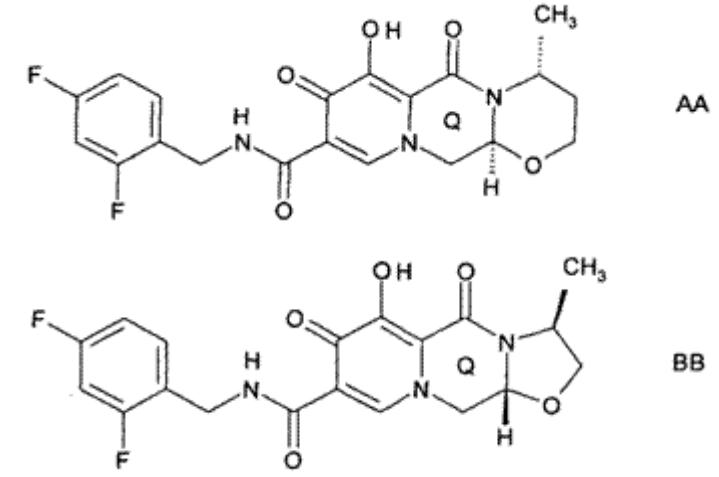
Объект охраны	Номер документа	Состояние охранного документа/макс. срок охраны	Название изобретения	Патентообладатель	
Субстанция	Субстанция в любой форме, способ получения	<a href="#">EA 14162</a>	Действует/ продлен до 16.07.2029 в РФ, до 04.02.2030 в Казахстане, до 23.04.2030 в Молдове, до 28.04.2031 в Армении, до 14.12.2026 в Азербайджане, до 01.10.2030 в Белоруссии	Полициклическое карбамоилпиридиновое производное, обладающее ингибиторной активностью в отношении интегразы ВИЧ	ВайВ Хелткер Компани (US); СИОНОГИ ЭНД КО., ЛТД. (JP).
	Способ получения долутеграви́ра	<a href="#">RU 2527451</a>	Действует/ до 08.12.2029	Синтез карбамоилпиридиновых ингибиторов интегразы ВИЧ и промежуточных соединений	ВайВ Хелткер Компани (US), Шионоги энд Ко., Лтд. (JP)
	Кристаллическая форма натриевой соли.	<a href="#">RU 2638923</a>	Действует/ до 29.11.2033	Синтез карбамоилпиридиновых ингибиторов интегразы ВИЧ и промежуточных соединений	Шионоги энд Ко., Лтд. (JP), ВайВ Хелткер Компани (US)
ЛФ	Состав с любым вспомогательным веществом и носителем, применение для лечения ВИЧ	<a href="#">EA 14162</a>	Действует/ продлен до 16.07.2029 в РФ, до 04.02.2030 в Казахстане, до 23.04.2030 в Молдове, до 28.04.2031 в Армении, до 14.12.2026 в Азербайджане, до 01.10.2030 в Белоруссии	Полициклическое карбамоилпиридиновое производное, обладающее ингибиторной активностью в отношении интегразы ВИЧ	ВайВ Хелткер Компани (US); СИОНОГИ ЭНД КО., ЛТД. (JP).
Комбинации	Долутеграви́р в виде двухслойной таблетки с ламивудином или зидовудином	<a href="#">RU 2648457</a>	Действует/ до 23.10.2033	Фармацевтическая антиретровирусная композиция	Сипла Лимитед (IN)
	Комбинация с аденофови́ром или тенофови́ром	<a href="#">RU 2745204</a>	действует/ до 01.02.2037	Фармацевтические композиции, содержащие антиретровирусное лекарство и улучшитель фармакокинетики	Сипла Лимитед (IN)
	Долутеграви́р в комбинации с тенофови́ром и эмтрицитаби́ном	<a href="#">RU 2751164</a>	Действует/ до 20.05.2040	Динамическая антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции	ФГБУ "НМИЦ ФПИ" МИНЗДРАВА РОССИИ (RU)
	Долутеграви́р в комбинации с рилпивирини́ном	<a href="#">RU 2755710</a>	Действует/ до 27.06.2038	Комбинация, ее применение и способы лечения с использованием указанной комбинации	ВайВ Хелткер Компани (US), Янссен Сайенсиз Айэлэнд Анлимитед Компани (IE)
	Долутеграви́р в комбинации с абакави́ром	<a href="#">EA 25176</a>	Действует / до 24.01.2031 (может быть продлен).	Комбинация для лечения ВИЧ-инфекции	ВайВ Хелткер Компани (US)

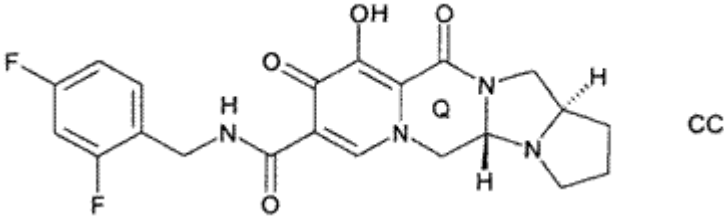
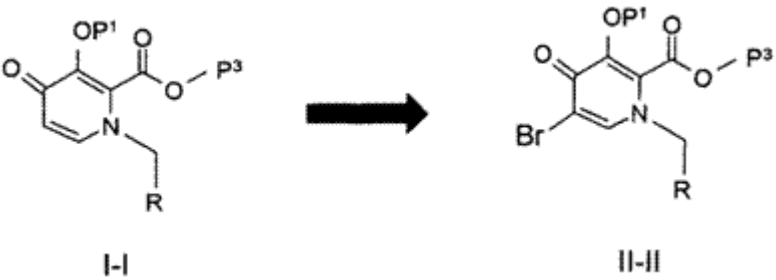
Долутегравир в комбинации с рилпивиринном	<a href="#">EA 32868</a>	Действует/до 24.01.2031 (может быть продлен).	Комбинация для лечения ВИЧ -инфекции	Вайв Хелткер Компани (US)
Комбинация с ламивудином	<a href="#">EA 37601</a>	Действует/до 24.01.2031 (может быть продлен).	Комбинация для лечения ВИЧ -инфекции	Вайв Хелткер Компани (US)
Комбинация с рилпивиринном	<a href="#">EA 202190473</a>	Экспертиза по существу / в случае выдачи патент будет действовать до 24.01.2031.	Противовирусная терапия	Вайв Хелткер Компани (US)
Долутегравир с ламивудином в виде двухслойной таблетки	<a href="#">RU 2020118376</a>	Экспертиза по существу / при выдаче патент будет действовать до 08.10.2038	Фармацевтическая композиция в виде двухслойной таблетки	Вайв Хелткер Компани (US)
Комбинация с фторнуклеозидными производными	<a href="#">RU 2720811</a>	Действует/ до 19.09.2036	4'-замещенные нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и их получение	Мерк Шарп и Доум Корп. (US), Мерк Шарп И Доум (ЮКей) Лимитед (GB)
Комбинация с сенековироком	<a href="#">RU 2724339</a>	Действует/ до 20.03.2035	Сенековирок для лечения фиброза	Тобира Терапьютикс, Инк. (US)
Комбинация с гормонами роста	<a href="#">RU 2017111058</a>	Экспертиза по существу / при выдаче патент будет действовать до 03.04.2037	Антиретровирусная терапия с применением гормона роста	Арес Трейдинг С.А. (CH)
Комбинация с производными тенофовира	<a href="#">RU 2019122414</a>	Экспертиза по существу / при выдаче патент будет действовать до 08.10.2038	Антивирусные алифатические сложноэфирные пролекарства тенофовира	Мерк шарп и доум корп. (US), Айденикс Фармасьютикалз ЭлЭлСи (US)

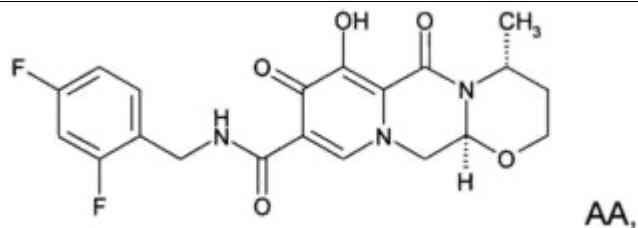
## Приложение. Расширенная информация о патентных документах РФ и ЕА

Объект охраны	Номер охранного документа	Срок окончания действия патента Статус патента	Название изобретения, количество независимых пунктов (объектов охраны) Независимые и релевантные зависимые пункты формулы изобретения Ссылка на полный текст	Сведения о патенто-обладателе
Субстанция в любой форме, композиция с любыми вспомогательными веществами, способ лечения ВИЧ, способ получения	<a href="#">ЕА 14162</a>	Действует/ продлен до 16.07.2029 в РФ, до 04.02.2030 в Казахстане, до 23.04.2030 в Молдове, до 28.04.2031 в Армении, до 14.12.2026 в Азербайджане, до 01.10.2030 в Белоруссии	<p>ПОЛИЦИКЛИЧЕСКОЕ КАРБАМОИЛПИРИДОНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, ОБЛАДАЮЩЕЕ ИНГИБИТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ИНТЕГРАЗЫ ВИЧ</p>  <p>1. Соединение формулы (I) где Z 1 представляет собой NR 4 ; R 4 представляет собой C 1-10 алкил, замещенный группой C 1-6 алкокси; Z 2 представляет собой C 1-6 алкилен или C 2-6 алкенилен, каждый из которых возможно замещен C 1-10 алкилом, возможно замещенным группой C 1-6 алкокси; R 1 представляет собой водород; X представляет собой C 1-6 алкилен; R 2 представляет собой C 6-14 арил, возможно замещенный атомами галогена в количестве от 1 до 3; R 3 представляет собой водород или R 4 и Z 2 , взятые вместе, образуют кольцо, где соединение (I) представлено</p>  <p>следующей формулой (I-1) или (I-11): где кольцо A представляет собой 5-7-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, который возможно замещен 1-4 группами, выбранными из водорода, возможно замещенного C 1-10 алкила [заместитель представляет собой амино, возможно замещенный моно- или ди-C 1-8 алкилом; C 3-8 циклоалкил; гидроксигруппа; гетероцикл или гетероциклкарбонил (гетероцикл представляет собой 5-7-членное насыщенное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S); возможно замещенный C 6-14 арил (заместитель представляет собой C 1-8 алкил, амино, моно- или ди-C 1-8 алкиламино, гидроксигруппа, галоген, галогенированный C 1-8 алкил, C 1-8 алкокси, C 1-8 алкилтио, C 1-8 алкилсульфонил); карбамоил или карбамоил, замещенный моно- или ди-C 1-8 алкилом; C 1-8 алкилсульфониламино; C 1-8 алкокси; C 1-8 алкоксикарбонил; галоген; C 1-8 алкилсульфонил; C 1-8 алкилтио; 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S], C 2-8 алкенила, C 1-8 алкилкарбонила, C 1-8 алкилсульфонила, C 3-8 циклоалкила, C 6-14 арила, C 1-8 алкокси, C 1-8 алкоксикарбонила, гетероцикла (гетероцикл представляет собой 5-7-членное насыщенное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S); где заместители на кольце A могут образовывать</p>	ВайВ Хелткер Компани (US); СИОНОГИ ЭНД КО., ЛТД. (JP).

			<p>спиро 3-7-членный насыщенный карбоцикл, или конденсированный 5-7-членный карбоцикл, или 5-7-членный гетероцикл; R<sup>14</sup> и R<sup>x</sup> представляют собой независимо водород или C 1-10 алкил, возможно замещенный группой C 1-8 алкокси; прерывистая линия означает наличие или отсутствие связи при условии, что когда прерывистая линия означает наличие связи, тогда R<sup>x</sup> не присутствует; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и X такие, как определено</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I-11)</p> </div> <p>выше;</p> <p>где кольцо D представляет собой 5-7-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, который возможно замещен 1-4 группами, выбранными из водорода, возможно замещенного C 1-10 алкила [заместитель представляет собой амино, возможно замещенный моно- или ди-C 1-8 алкилом; C 3-8 циклоалкил; гидроксигруппа; гетероцикл или гетероциклкарбонил (гетероцикл представляет собой 5-7-членное насыщенное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S); возможно замещенный C 6-14 арил (заместитель представляет собой C 1-8 алкил, амино, моно- или ди-C 1-8 алкиламино, гидроксигруппа, галоген, галогенированный C 1-8 алкил, C 1-8 алкокси, C 1-8 алкилтио, C 1-8 алкилсульфонил); карбамоил или карбамоил, замещенный моно- или ди-C 1-8 алкилом; C 1-8 алкилсульфониламино; C 1-8 алкокси; C 1-8 алкоксикарбонил; галоген; C 1-8 алкилсульфонил; C 1-8 алкилтио; 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S], C 2-8 алкенила, C 1-8 алкилкарбонила, C 1-8 алкилсульфонила, C 3-8 циклоалкила, C 6-14 арила, C 1-8 алкокси, C 1-8 алкоксикарбонила, гетероцикла (гетероцикл представляет собой 5-7-членное насыщенное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S); где заместители на кольце A могут образовывать спиро 3-7-членный насыщенный карбоцикл, или конденсированный 5-7-членный карбоцикл, или 5-7-членный гетероцикл; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и X такие, как определено выше; или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.</p> <p>26. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибиторной активностью в отношении интегразы ВИЧ, содержащая соединение по любому из пп.1-25 или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват.</p> <p>41. Способ ингибирования интегразы ВИЧ, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-25.</p> <p>42. Соединение по любому из пп.1-25 для применения в консервативном лечении.</p> <p>43. Применение соединения по любому из пп.1-25 в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции.</p> <p>44. Соединение формулы (I-20a), описанной в п.28, формулы (I-20b), описанной в п.29, формулы (I-21a), описанной в п.30, формулы (I-21b), описанной в п.31, формулы (I-22a), описанной в п.32, формулы (I-22b), описанной в п.33, формулы (I-23a), описанной в п.34, формулы (I-23b), описанной в п.35, формулы (I-24a), описанной в п.36, формулы (I-24b),</p>	
--	--	--	--	--

			<p>описанной в п.37, формулы (I-25), описанной в п.38, формулы (I-26), описанной в п.39, или формулы (I-27), описанной в п.40, или его фармацевтически приемлемая соль.</p> <p>45. Соединение формулы (I-20a), где R e и R z такие, как определено в п.28, формулы (I-20b), где R e и R z такие, как определено в п.29, формулы (I-21a), где R e такой, как определено в п.30, формулы (I-21b), где R e такой, как определено в п.31, формулы (I-22a), где R e такой, как определено в п.32, формулы (I-22b), где R e такой, как определено в п.33, формулы (I-23a), где R e такой, как определено в п.34, формулы (I-23b), где R e такой, как определено в п.35, формулы (I-24a), где R e , R z и R z1 такие, как определено в п.36, формулы (I-24b), где R e , R z и R z1 такие, как определено в п.37, формулы (I-25), где R e и R z1 такие, как определено в п.38, формулы (I-26), где R e и R z1 такие, как определено в п.39, или формулы (I-27), где R e такой, как определено в п.40, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R 1 представляет собой водород.</p> <p>46. Фармацевтическая композиция по п.26, где указанная композиция содержит по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, выбранный из ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы.</p>	
Способ получения долутегравира	<a href="#">RU 2527451</a>	Действует/ до 08.12.2029	<p>СИНТЕЗ КАРБАМОИЛПИРИДОНОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕГРАЗЫ ВИЧ И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ</p> <p>1. Способ получения пиридонового соединения формулы (AA), (BB) или (CC):</p> <div style="text-align: center;">  </div>	ВайВ Хелткер Компани (US), Шионоги энд Ко., Лтд. (JP)

			 <p>включающий стадии:          - P-1) бромирования соединения следующей формулы (I-I) с получением соединения брома следующей формулы (II-II):</p>  <p>где R представляет собой -CHO, -CH(OH)<sub>2</sub>, -CH(OH)(OR<sup>4</sup>), -CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH или -CH(OR<sup>5</sup>)(OR<sup>6</sup>);          P<sup>1</sup> представляет собой бензил;          P<sup>3</sup> представляет собой H или защитную группу карбоксила;          R<sup>4</sup> представляет собой низший алкил;          R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляют собой низший алкил или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> могут представлять собой алкил и быть соединены с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца,          - P-2) образования боковой цепи 2,4-ди-фторфенил-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)- с использованием реагентов 2,4-ди-фторфенил-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> и монооксида углерода,          - стадию образования кольца Q с помощью соответствующего амина, выбранного из 3-амино-бутан-1-ола, 2-амино-пропан-1-ола и 2-пирролидинилметиламина, и          - стадию дебензилирования с получением соединения формулы (AA), (BB) или (CC), где указанную стадию P-2 проводят после образования кольца Q.</p>	
<p>Кристаллическая форма натриевой соли.</p>	<p><a href="#">RU 2638923</a></p>	<p>Действует/ до 29.11.2033</p>	<p>СИНТЕЗ КАРБАМОИЛПИРИДОНОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕГРАЗЫ ВИЧ И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ</p> <p>1. Кристаллическая форма натриевой соли или моногидрата натриевой соли соединения формулы (AA)</p>	<p>Шионоги энд Ко., Лтд. (JP), ВайВ Хелткер Компани (US)</p>



где

кристаллическая форма натриевой соли имеет:

(a) характеристические дифракционные пики при углах 2-тета, равных  $6,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ;  $9,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ;  $13,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ;  $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  и  $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ , на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке и/или

(b) характеристические инфракрасные спектры поглощения при  $1641 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$ ,  $1536 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$ ,  $1503 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$  и  $1424 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$  и/или

(c)  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектры в твердом состоянии, по существу как показано на Фиг. 3, и кристаллическая форма моногидрата натриевой соли имеет:

(d) характеристические дифракционные пики при углах 2-тета, равных  $8,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ;  $9,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ;  $11,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ;  $16,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  и  $22,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ , на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке и/или

(e) характеристические инфракрасные спектры поглощения при  $1637 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$ ,  $1536 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$ ,  $1501 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$  и  $1422 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$ .

12. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении интегразы ВИЧ (интегразы вируса иммунодефицита человека), содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-11.

13. Способ получения кристаллической формы моногидрата натриевой соли соединения формулы (AA), как она определена в любом из пп. 7-11, включающий стадии:

а) растворения натриевой соли соединения формулы (AA) в растворе ТГФ (тетрагидрофуран) - вода,

б) добавления к полученному раствору водного NaOH,

в) перемешивания полученной смеси,

г) фильтрования полученного осадка, промывания его раствором ТГФ - вода и ТГФ и сушки.



## Приложение. Информация о зарегистрированных в РФ лекарственных средствах

Торговое наименование	МНН	ЛФ	Юр.лицо, на кот. выд. РУ	Страна	Рег.номер	дата гос.регистрации
«Тивикай®»	Долутегравир	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Виив Хэлскер Великобритания Лимитед	Великобритания	ЛП-002536	16.07.2014/11.12.2019
«Джулука»	Долутегравир+Рилпивирин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Виив Хэлскер Великобритания Лимитед	Великобритания	ЛП-№(000349)-(РГ-RU)	02.09.2021

## ЗАЯВКИ РСТ, КОТОРЫЕ МОГУТ БЫТЬ ПЕРЕВЕДЕНЫ НА НАЦФАЗУ В РФ

№	Номер документа, данные	Название, реферат
1	<a href="#">WO2021116244v</a> SANDOZ AG [CH]/[CH]	<p>MODULATION OF DRUG RELEASE AND BIOAVAILABILITY OF COMPOSITIONS CONTAINING DOLUTEGRAVIR SODIUM AND OTHER ANTI HIV DRUGS</p> <p>The present invention relates to a compressed tablet core comprising dolutegravir sodium of formula (I), wherein the tablet core comprises granules and a tablet base, and to a coated tablet comprising said compressed tablet core. The granules of the tablet core comprise dolutegravir sodium of formula (I), and low to medium viscosity polyvinylpyrrolidone (PVP) binders. Additionally, the granules comprise one or more specific fillers selected from the group consisting of mannitol, sorbitol, lactose, dibasic calcium phosphate, and microcrystalline cellulose (MCC), and one or more disintegrants selected from the group consisting of crospovidone (cross-linked polyvinylpyrrolidone), croscarmellose sodium, and sodium starch glycolate. The tablet base comprises specific binders selected from the group consisting of hypromellose, hydroxyethylcellulose (HEC), sodium carboxymethylcellulose (NaCMC), and high viscosity PVP binders. The tablet base additionally comprises one or more disintegrants selected from the group indicated above for the granules. The present invention also relates to a process for preparing said tablet core, and to the compressed tablet core or the coated tablet for use in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection.</p>