



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 92469

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/505

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ФУМАРАТ
ПІРИМІДИНІЛ]АМІНО]БЕНЗОНІТРИЛУ

4-[[4-[[4-(2-ЦІАНОЕТЕНІЛ)-2,6-ДИМЕТИЛФЕНІЛ]АМІНО]-2-

1

2

(21) a200702178

(22) 02.09.2005

(24) 10.11.2010

(86) РСТ/ЕР2005/054341, 02.09.2005

(31) 05101447.0

(32) 25.02.2005

(33) ЕР

(31) РСТ/ЕР2004/052028

(32) 03.09.2004

(33) ЕР

(31) РІ20043578

(32) 02.09.2004

(33) МУ

(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.

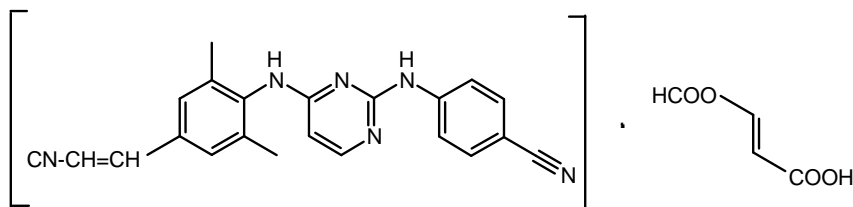
(72) СТЕВЕНС ПОЛЬ ТЕОДООР АГНЕС, ВЕ, ПЕЕ-
ТЕРС ЙОЗЕФ, ВЕ, ВАНДЕКРЮЙС РОЖЕ ПЕТРУС
ГЕРЕБЕРН, ВЕ, СТАППЕРС АЛЬФРЕД ЕЛІЗАБЕТ,
ВЕ, КОПМАНС АЛЕКС GERMAN, ВЕ(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., ВЕ, ТІБОТЕК
ФАРМАСЬЮТІКЕЛЗ ЛТД., ІЕ

(56) WO2004016581 A 26.02.2004

WO03016306 A 27.02.2003

WO2005021001 A 10.03.2005

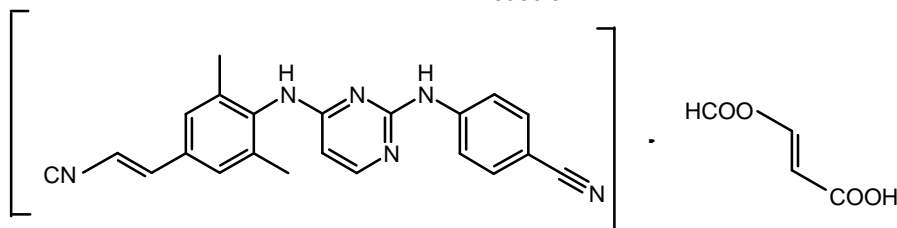
(57) 1. Сполука формули (I)



(I)

або її N-оксид, або стереохімічно ізомерна форма.

2. Сполука за п. 1, де зазначена сполука являє собою



(E)

(Ia)

3. Сполука за п. 1 або 2 для використання як лікарського засобу.

4. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 або 2.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, де зазначена композиція придатна для перорального введення.

6. Фармацевтична композиція за п. 4 або 5, де зазначена композиція являє собою тверду композицію.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 4-6, яка додатково містить зволожуючий агент.

8. Фармацевтична композиція за п. 7, в якій зволожуючий агент являє собою Tween.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 4-8, де зазначена композиція має форму таблетки.

(13) C2

(11) 92469

(19) UA

10. Фармацевтична композиція за п. 9, що має плівкове покриття.

11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 4-10, що має наступний склад:

- (a) від 5 до 50 % активного інгредієнта;
- (b) від 0,01 до 5 % зволожуючого агента;
- (c) від 40 до 92 % розріджувача;
- (d) від 0 до 10 % полімеру;
- (e) від 2 до 10 % розпушувача;
- (f) від 0,1 до 5 % гліданту;
- (g) від 0,1 до 1,5 % лубриканту.

12. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 4-11, в якому здійснюють наступні стадії:

- (i) сухе перемішування активного інгредієнта і частини розріджувача;
- (ii) одержання сполучного розчину за допомогою розчинення зв'язуючого і зволожуючого агента в розчиннику для сполучного розчину;
- (iii) розпилення сполучного розчину, отриманого на стадії (ii), на суміш, отриману на стадії (i);

(iv) сушіння вологого порошку, отриманого на стадії (iii), з наступним просіванням і необов'язковим перемішуванням;

(v) змішування частини розріджувача, що залишилася, розпушувача і необов'язкового гліданту із сумішшю, отриманою на стадії (iv);

(vi) необов'язкове додавання лубриканту до суміші, отриманої на стадії (v);

(vii) пресування таблеток із суміші, отриманої на стадії (vi);

(viii) необов'язкове нанесення плівкового покриття на таблетку, отриману на стадії (vii).

13. Застосування сполуки за п. 1 або 2 для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики ВІЛ-інфекції.

14. Спосіб одержання сполуки формули (I) або (1a) за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що здійснюють взаємодію відповідної вільної основи з фумаровою кислотою в присутності придатної кислоти.

15. Спосіб за п. 14, в якому придатною кислотою є оцтова кислота.

Даний винахід відноситься до солі фумарату 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу, фармацевтичних композицій, що містять зазначену сіль фумарат, до одержання даної солі і фармацевтичних композицій.

WO 03/16306 розкриває похідні піримідину, що інгібують ВІЛ-реплікацію, серед яких 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил і його фармацевтично прийнятні солі. WO 04/0162581 розкриває спосіб одержання 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу.

4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил, зокрема, Е-ізомер, має добру активність інгібування ВІЛ реплікації щодо дикого типу ВІЛ, а також штамів ВІЛ з лікарською і мультилікарською стійкістю (тобто штамів, що стали стійкими щодо відомих в даній галузі ліків). Таким чином, дана сполука потенційно може бути добрим кандидатом для розробки лікарського засобу для лікування ВІЛ-інфекції.

Однак висока фармакологічна активність, добрий фармакологічний профіль це не єдиний фактор, що визначає лікарську здатність сполуки. Добрий кандидат у ліки переважно повинен бути стабільним хімічно, а також фізично; повинен мати прийнятний профіль токсичності; повинен мати прийнятну біодоступність.

Біодоступність сполуки впливає на дозу сполуки, яку необхідно ввести пацієнту для досягнення терапевтично ефективної концентрації сполуки. Сполуки, що мають низьку біодоступність, необхідно вводити при більш високих дозах у порівнянні зі сполуками, що мають більш високу біодоступність. Можливі наслідки необхідності більш високих доз можуть включати підвищений ризик несприятливих ефектів; збільшення розміру дозо-

ваної форми; збільшення частоти введення. Дані фактори можуть впливати на дотримання курсу антиретровірусної терапії.

Суворе дотримання курсу лікування є одним з найбільш важливих факторів, що впливають на ефективність лікування ВІЛ. Збільшення частоти прийому дози і збільшення розміру таблетки може вести до зниження суворості дотримання курсу лікування і, отже, знижувати ефективність терапії.

Таким чином, при розробці лікарського засобу для лікування ВІЛ, це, переважно, повинна бути активна сполука з прийнятною біодоступністю.

Біодоступність сполуки, призначеної для перорального прийому, залежить від розчинності сполуки у воді, а також проникності сполуки (її здатності абсорбуватися через кишкову мембрану).

Науковою основою для класифікації лікарських речовин на основі їх розчинності у воді і кишкової проникності є Біофармацевтична Система Класифікації або BCS. Згідно BCS, лікарські речовини класифікують таким чином:

клас 1: висока розчинність - висока проникність;

клас 2: низька розчинність - висока проникність;

клас 3: висока розчинність - низька проникність;

клас 4: низька розчинність - низька проникність.

Сполуки з низькою розчинністю або низькою проникністю (клас 2-4) можуть страждати від низької біодоступності при пероральному введенні.

Вільна основа 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-

піримідиніл]аміно]бензонітрил може бути класифікована як сполука BCS-класу 2 і, таким чином, мати низьку розчинність у воді. 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил демонструє низьку розчинність не тільки у воді, але також у кислому

середовищі. Отже, при пероральному введенні у вигляді звичайної твердої дозованої форми можна очікувати на низьку біодоступність.

Маючи справу зі сполукою BCS-класу 2, призначеною для перорального введення, фахівець в галузі фармацевтичної технології зосереджує увагу на з'ясуванні можливостей підвищення розчинності сполук, наприклад, одержуючи підходящу сіль. Даним шляхом діють у випадку 4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу. Отримані солі, очевидно, мають тільки незначно поліпшену розчинність у воді та у HCl. Отримані солі ще належать до BCS-класу 2. Таким чином, для отриманих солей також можна очікувати низьку біодоступність.

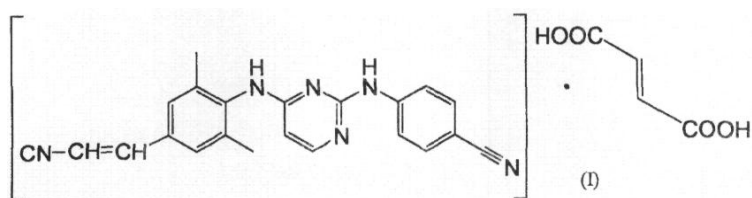
Несподівано, у даний час було виявлено, що сіль фумарат (транс-CH(COOH)=CH(COOH)) 4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу, зокрема, його E-ізомер, має значно поліпшену біодоступність in

vivo у порівнянні з вільною основою. Фактично дана сіль, що вводиться у вигляді твердої дозованої форми, має in vivo біодоступність, що порівняна з біодоступністю вільної основи, що вводиться перорально у вигляді PEG 400-розчину. Завдяки підвищеній біодоступності in vivo, сіль фумарат можна одержати без необхідності застосування методик комплексоутворення.

Виявлено також, що сіль фумарат за даним винаходом є негігроскопічною та хімічно і фізично стабільною в різних умовах вологості і температури.

Таким чином, даний винахід відноситься до сполуки формули (I), тобто фумарату (транс-CH(COOH)=CH(COOH)) 4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу, його N-оксиду або стереохімічно ізомерних форм.

Таким чином, даний винахід відноситься, зокрема, до сполуки формули (I)



її N-оксиду або стереохімічно ізомерної форми.

Передбачається, що N-оксидні форми даної сполуки формули (I) включають сполуки формули (I), в яких один або декілька третинних атомів азоту окиснені до, так названого, N-оксиду.

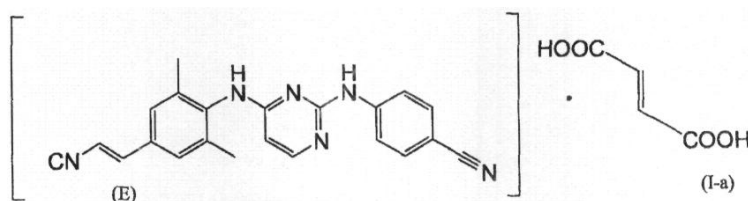
Як використовується в даній заявці вище, вираз "стереохімічно ізомерні форми" визначає всі можливі стереоізомерні форми, що може мати сполука формули (I) і N-оксиди або четвертинні аміни. Якщо не вказано або не зазначено інше, хімічна назва сполуки позначає суміш усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, а також будь-яку з індивідуальних ізомерних форм сполуки фо-

рмули (I) і N-оксидів, сольватів або четвертинних амінів, що, власне кажучи, не містить інших ізомерів. Очевидно, мається на увазі, що стереохімічно ізомерні форми сполуки формули (I) включені в межі даного винаходу.

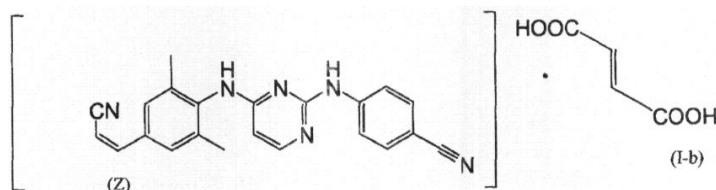
Сполука формули (I) може існувати в 2 стереохімічних конфігураціях відносно подвійного зв'язку ціаноетенільного ланцюга, а саме, E-конфігурації (Entgegen=навпроти) (E-ізомер) і Z-конфігурації (Zusammen=разом) (Z-ізомер).

Позначення E і Z добре відомі фахівцю в даній галузі.

Конкретний варіант сполуки формули (I) представляє E-ізомер, тобто сполуку формули (I-a)



Інший конкретний варіант сполуки формули (I) представляє Z-ізомер, тобто сполуку формули (I-b).



Коли б в даній заявці не згадувався б E-ізомер, мається на увазі чистий E-ізомер або будь-яка ізомерна суміш E- і Z-ізомерів, в якій E-ізомер

переважає, тобто ізомерна суміш, що містить більше 50% або, зокрема, більше 80% E-ізомеру, або, більш конкретно, 90% E-ізомеру. Особливий

інтерес представляє E-ізомер, який, власне кажучи, не містить Z-ізомер. Вираз «власне кажучи не містить» у даному контексті позначає E-Z-суміші без або майже без Z-ізомеру, наприклад, ізомерні суміші, що містять більше 90%, зокрема, 95% або навіть 98% або 99% E-ізомеру.

Коли б в даній заявці не згадувався б Z-ізомер, мається на увазі чистий Z-ізомер або будь-яка ізомерна суміш Z- і E-ізомерів, в якій Z-ізомер переважає, тобто ізомерна суміш, що містить більше 50% або, зокрема, більше 80% Z-ізомеру або, більш конкретно, більше 90% Z-ізомеру. Особливий інтерес представляє Z-ізомер, який, власне кажучи, не містить E-ізомер. Вираз «власне кажучи не містить» у даному контексті позначає E-Z-суміші без або майже без E-ізомеру, наприклад, ізомерні суміші, що містять більше 90%, зокрема, 95% або навіть 98% або 99% Z-ізомеру.

Поліморфні форми даних солей також включені в межі даного винаходу.

Поліморфні форми фармацевтичних сполук можуть становити інтерес для тих, хто займається розробкою підходящої дозованої форми, тому що якщо поліморфна форма не зберігається незмінною протягом клінічних досліджень і дослідження стабільності, то не можна зіставляти точну вибрану або відміряну дозу при переході від однієї серії до іншої. При одержанні фармацевтичної сполуки для застосування важливо розпізнати поліморфну форму, доставлену в кожну дозовану форму, щоб переконатися, що в процесі одержання використовується однакова форма і що в кожну дозу включається однакова кількість ліків. Таким чином, треба обов'язково переконатися, що присутня одна поліморфна форма або деяка відома комбінація поліморфних форм. Крім того, деякі поліморфні форми можуть демонструвати підвищену термодинамічну стабільність і можуть більше, ніж інші поліморфні форми, підходити для включення у фармацевтичні препарати. Як прийнято в даній заявці, поліморфні форми сполук за даним винаходом являють собою однакову хімічну сутність, але в різній кристалічній структурі.

Форми з приєднаним розчинником (сольвати), які здатні утворювати солі за даним винаходом, також включені в межі даного винаходу. Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкоголяти і подібні. Сольвати також позначаються в даній заявці як псевдополіморфні форми. Переважною є безводна сіль.

Коли б в даній заявці далі не використовувався б вираз "сполука формули (I), (I-a) або (I-b)", мається на увазі, що він включає також N-оксидні форми, стереохімічно ізомерні форми і поліморфні або псевдополіморфні форми. Особливий інтерес представляє стереохімічно чиста форма сполуки формули (I). Переважною сполукою формули (I) є сполука формули (I-a).

Сполуки формули (I), (I-a) або (I-b) можна одержати за допомогою взаємодії відповідної вільної основи з фумаровою кислотою в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, підходяща кислота, наприклад, оцтова кислота.

Сполуки формули (I), (I-a) або (I-b) мають антиретровірусну активність. Вони здатні інгібувати реплікацію ВІЛ, зокрема, ВІЛ-1. ВІЛ (вірус імунно-

дефіциту людини) являє собою етіологічний агент синдрому придбаного імунodefіциту (СНІД) у людей. Вірус ВІЛ переважно інфікує клітини Т-4 людини і руйнує їх або змінює їх звичайну функцію, особливо координацію імунної системи. У результаті, інфікований пацієнт постійно має знижену кількість клітин Т-4, що, крім того, поводяться аномально. Отже, імунологічна захисна система не здатна боротися з інфекціями і новоутвореннями, і ВІЛ-інфікований суб'єкт звичайно умирає від умовно-патогенних інфекцій, таких як пневмонія, або від ракових захворювань. Інші стани, асоційовані з ВІЛ-інфекціями, включають тромбоцитопенію, саркому Капоши та інфекцію центральної нервової системи, що характеризуються прогресуючою демієлінізацією, результатом якої є слабоумство і такі симптоми, як прогресуюча дизартрія, атаксія і дезорієнтація. Крім того, ВІЛ-інфікування також асоціюється з периферичною невропатією, прогресуючою генералізованою лімфаденопатією (PGL) і СНІД-пов'язаним комплексом (ARC).

Дані сполуки також демонструють активність проти ВІЛ-штамів з лікарською стійкістю і множинною лікарською стійкістю, зокрема, штамів ВІЛ-1 з лікарською стійкістю і множинною лікарською стійкістю, більш конкретно, дані сполуки демонструють активність проти ВІЛ-штамів, особливо ВІЛ-1 штамів, що мають придбану стійкість до одного або декількох відомих у даній галузі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Відомі в даній галузі нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази являють собою нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, відмінні від даних сполук і, зокрема, комерційні нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази.

Активність 4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфепіл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу інгібування ВІЛ-реплікації описана в заявці WO 03/16306, що включена в дану заявку у вигляді посилання.

Завдяки своїм антиретровірусним властивостям, зокрема, своїм анти-ВІЛ властивостям, особливо своїй інгібуючій реплікацію ВІЛ-1 активності, дані сполуки придатні для лікування ВІЛ-інфікованих індивідуумів і для профілактики даних інфекцій. Взагалі, сполуки за даним винаходом можуть бути корисні при лікуванні теплокровних ссавців, інфікованих вірусами, існування яких опосередковано або залежить від ферменту зворотної транскриптази. Стани, які можуть бути попереджені або які можна лікувати за допомогою сполук за даним винаходом, особливо стани, асоційовані з ВІЛ і іншими патогенними ретровірусами, включають СНІД, СНІД-пов'язаний комплекс (ARC), прогресуючу генералізовану лімфаденопатію (PGL), а також хронічні захворювання центральної нервової системи, викликані ретровірусами, такі як, наприклад, ВІЛ-опосередковане слабоумство і розсіяний склероз. Отже, сполуки формули (I), (I-a) або (I-b) можна застосовувати як лікарський засіб.

Таким чином, сполуки за даним винаходом можна використовувати як лікарські засоби проти зазначених вище станів. Зазначене застосування як лікарського засобу або спосіб лікування включає введення ВІЛ-інфікованим суб'єктам кількості, ефективною для лікування станів, асоційованих з

ВІЛ і іншими патогенними ретровірусами, особливо з ВІЛ-1. Зокрема, дані сполуки можна використовувати у виробництві лікарського засобу для лікування або профілактики ВІЛ-інфекції, переважно для лікування ВІЛ-інфекції.

З урахуванням корисності даних сполук, забезпечений також спосіб лікування ссавців, включаючи людей, або спосіб профілактики теплокровних ссавців, включаючи людей, що страждають від вірусних інфекцій, особливо, від ВІЛ-інфекції. Зазначений спосіб включає введення, переважно пероральне введення, ссавцю, включаючи людей, ефективної кількості солі за даним винаходом.

Завдяки більш високій біодоступності даних сполук у порівнянні з відповідною вільною основою, можна одержати терапевтично ефективні рівні в плазмі при введенні фармацевтичної композиції, що містить меншу кількість солі в порівнянні з необхідною кількістю відповідної вільної основи. Отже, можна зменшити розмір фармацевтичної композиції або знизити частоту дозування.

Таким чином, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) (I-a) або (I-b).

Зокрема, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), (I-a) або (I-b), за умови, що композиція не містить один або декілька нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази і/або один або декілька нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази.

Для цілей введення дані сполуки формули (I), (I-a) або (I-b) можна приготувати у вигляді різноманітних фармацевтичних композицій. Як підходящі композиції можна привести всі композиції, які звичайно використовуються для системного прийому ліків. Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом ефективну кількість сполуки формули (I), (I-a) або (I-b) як активний інгредієнт поєднують у гомогенну суміш з фармацевтично прийнятним носієм, причому зазначений носій може мати різноманітні форми в залежності від форми препарату, бажаної для введення. Дані фармацевтичні композиції бажано виготовляти в стандартному дозованому вигляді, що підходить, зокрема, для перорального прийому. Наприклад, при одержанні композицій у вигляді дозованої форми для перорального прийому можна використовувати будь-яке зі звичайних фармацевтичних середовищ, наприклад, воду, гліколі, олії, спирти і подібні, у випадку рідких препаратів для перорального прийому, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії і розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, змазуючі речовини, зв'язуючі речовини, розпушувачі і подібні у випадку порошків, пігулок, капсул і таблеток. Через простоту введення таблетки і капсули являють собою найбільш переважні стандартні дозовані форми для перорального прийому, в яких, мабуть, використовують тверді фармацевтичні носії. Носій для парентеральних композицій звичайно включає стерильну воду, щонайменше, велику частину, хоча можуть бути включені й інші

інгредієнти, наприклад, для сприяння розчинності. Наприклад, можна приготувати розчини для ін'єкцій, в яких носій включає фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину і розчину глюкози. Можна також приготувати суспензії для ін'єкцій, в яких можна використовувати підходящі рідкі носії, суспендуючі агенти і подібні. Включені також препарати у вигляді твердих форм, що призначені для перетворення в рідкі форми незадовго до використання. У композиціях, що підходять для кризьшкірного введення, носій необов'язково включає агент, що збільшує проникання, і/або підходящий зволожуючий агент, необов'язково об'єднані з підходящими добавками будь-якої природи при незначному змісті, причому зазначені добавки не здійснюють істотного шкідливого ефекту на шкіру. Зазначені добавки можуть сприяти введенню в шкіру і/або можуть бути корисні для одержання необхідних композицій. Дані композиції можна вводити різними способами, наприклад, за допомогою трансдермального пластиру, крапкового нанесення, у вигляді мазі. Солі за даним винаходом також можна вводити за допомогою інгаляції або інсуфляції, застосовуючи методи і препарати, що використовуються в даній галузі для введення даним способом. Таким чином, взагалі, солі за даним винаходом можна вводити в легені у вигляді розчину, суспензії або сухого порошку. Будь-яка система, розроблена для доставки розчинів, суспензій або сухих порошків за допомогою пероральної або носової інгаляції або інсуфляції, підходить для введення даних сполук.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути введені місцево у вигляді крапель, зокрема, очних крапель. Зазначені очні краплі можуть знаходитися у вигляді розчину або суспензії. Будь-яка система, розроблена для доставки розчинів або суспензій, така як очні краплі, підходить для введення даних сполук.

У WO 2004/069812, що включена в дану заявку у вигляді посилання, описується здатність похідних піримідину, серед яких 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил і його фармацевтично прийнятні солі, запобігати ВІЛ-інфекції при статевих зносинах або інтимному контакті між партнерами. Таким чином, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції у вигляді, адаптованому для застосування в тому місці, де можуть мати місце полові зносини або інтимний контакт, такому як геніталії, пряма кишка, рот, руки, низ живота, верх стегон, особливо піхва і рот, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт ефективну кількість сполуки формули (I), (I-a) або (I-b). Зокрема, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції у вигляді, адаптованому для застосування в місці, де можуть мати місце полові зносини або інтимний контакт, такому як геніталії, пряма кишка, рот, руки, низ живота, верх стегон, особливо піхва і рот, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт ефективну кількість сполуки формули (I), (I-a) або (I-b), за умови, що композиція не містить один або декілька нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази і/або один або декілька нуклеотидних інгібіторів зворотної транс-

криптази. Як підходящі спеціально адаптовані композиції можна вказати всі композиції, що звичайно використовуються в піхві, прямій кишці, у роті і на шкірі, такі як, наприклад, гелі, желе, креми, мазі, плівки, губки, піни, внутрішньопіхвові кільця, цервікальні ковпачки, супозиторії для ректального або вагінального застосування, вагінальні, ректальні або букальні таблетки, полоскання для рота. Для одержання таких фармацевтичних композицій ефективну кількість активного інгредієнта поєднують у гомогенну суміш з фармацевтично прийнятним носієм, причому зазначений носій може мати різні форми в залежності від форми введення. Для збільшення часу утримання такої фармацевтичної композиції на місці застосування може бути корисним включити в композицію біоадгезійний агент, зокрема, біоадгезійний полімер. Біоадгезійний агент можна визначити як матеріал, що прилипає до живої біологічної поверхні, такої як, наприклад, слизова мембрана або тканина шкіри.

Таким чином, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт ефективну кількість сполуки формули (I), (I-a) або (I-b), що характеризується тим, що дана фармацевтична композиція є біоадгезійною щодо місця застосування. Зокрема, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт ефективну кількість сполуки формули (I), (I-a) або (I-b), що характеризується тим, що дана фармацевтична композиція є біоадгезійною щодо місця застосування, за умови, що композиція не містить один або декілька нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази і/або один або декілька нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази. Переважним місцем застосування є піхва, пряма кишка, рот або шкіра, найбільш переважним є піхва.

Особливо корисно виготовляти зазначені вище фармацевтичні композиції у вигляді стандартної дозованої форми для простоти введення та однорідності дозування. Як використовується в даній заявці, стандартна дозована форма являє собою фізично дискретні одиниці, що підходять як єдині дози, причому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, розраховану таким чином, щоб здійснювати бажаний терапевтичний ефект, в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких стандартних дозованих форм є таблетки (включаючи таблетки з насічкою або таблетки з оболонкою), капсули, пігулки, пакетики з порошками, пластинки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій і подібні, і їх різновиди.

Точне дозування і частота введення залежать від конкретного стану, що підлягає лікуванню, важкості стану, що підлягає лікуванню, віку, ваги, статі, ступеня захворювання і загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також від іншого лікування, що може мати індивідуум, що добре відоме фахівцям у даній галузі. Крім того, очевидно, що зазначена ефективна щоденна кількість може бути зменшена або збільшена в залежності від реакції суб'єкта, якого лікують, і/або в залежно-

сті від оцінки лікаря, що прописує сполуки за даним винаходом.

Пацієнти можуть приймати фармацевтичні композиції за даним винаходом в будь-яку годину дня, незалежно від прийому їжі. Переважно приймати дані композиції після прийому їжі.

Переважний варіант даного винаходу відноситься до пероральної фармацевтичної композиції, тобто фармацевтичної композиції, що підходить для перорального введення, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), (I-a) або (I-b); зокрема, фармацевтичної композиції, що підходить для перорального введення, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), (I-a) або (I-b), за умови, що композиція не містить один або декілька нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази і/або один або декілька нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази.

Зокрема, пероральна фармацевтична композиція являє собою тверду фармацевтичну композицію для перорального прийому, більш конкретно, таблетку або капсулу, більш конкретно, таблетку. Згідно з даним винаходом таблетку можна приготувати у формі таблетки для прийому один раз на день.

Переважно, щоб фармацевтичні композиції за даним винаходом містили такі кількості сполуки формули (I), (I-a) або (I-b), що еквівалентні приблизно 5-500 мг відповідної вільної основи 4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу, його E- або Z-ізомеру, більш переважно приблизно 10-250 мг відповідної вільної основи, більш переважно приблизно 20-200 мі відповідної вільної основи. Переважно, щоб дані фармацевтичні композиції містили такі кількості сполуки формули (I), (I-a) або (I-b), що еквівалентні 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг або 150 мг відповідної вільної основи (осн. екв.).

Як використовується в даній заявці вище або далі, вираз "приблизно" відносно чисельних значень x означає, наприклад, $x \pm 10\%$.

Розмір часток сполуки формули (I), (I-a) або (I-b) переважно складає менше 50 мкл, більш переважно менше 25 мкм, ще більш переважно менше 20 мкм. Також переважним є розмір часток приблизно 15 мкм або менше, або приблизно 12 мкм або менше, або приблизно 10 мкм або менше, або приблизно 5 мкм або менше. Найбільш переважний розмір часток знаходиться в діапазоні від приблизно 0,2 до приблизно 15 мкм або від приблизно 0,2 до приблизно 10 мкм.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом переважно включають зволожуючий агент. Щодо зволожуючого агента, в композиціях за даним винаходом можна використовувати будь-який з фізіологічно припустимих зволожуючих агентів, що підходять для використання у фармацевтичній композиції.

У даній галузі добре відомо, що зволожуючий агент є амфіфільною сполукою; він містить полярні гідрофільні фрагменти, а також неполярні гідрофобні фрагменти.

Терміни "гідрофільний" або "гідрофобний" є відносними.

Відносну гідрофільність або гідрофобність зволожуючого агента можна виразити значенням його гідрофільно-ліпосильного балансу (значенням HLB). Зволожуючі агенти з низьким значенням HLB категоризовані як "гідрофобні" зволожуючі агенти, тоді як зволожуючі агенти з високим значенням HLB категоризовані як "гідрофільні" зволожуючі агенти. Емпіричним правилом є: зволожуючі агенти, що мають значення HLB більше приблизно 10, звичайно вважаються гідрофільними зволожуючими агентами; зволожуючі агенти, що мають значення HLB нижче приблизно 10, звичайно вважаються гідрофобними зволожуючими агентами.

Дані композиції переважно містять гідрофільний зволожуючий агент. Варто брати до уваги, що значення HLB зволожуючого агента є тільки грубим показником гідрофільності/гідрофобності зволожуючого агента. Значення HLB конкретного зволожуючого агента може змінюватися в залежності від способу визначення HLB; може змінюватися в залежності від його комерційного джерела; змінюватися від партії до партії. Фахівець в даній галузі може легко ідентифікувати гідрофільні зволожуючі агенти, що підходять для використання у фармацевтичних композиціях за даним винаходом.

Зволожуючий агент за даним винаходом може бути аніонним, катіонним, цвітеріонним або неіонним зволожуючим агентом, останній є переважним. Зволожуючий агент за даним винаходом також може являти собою суміш двох або більш зволожуючих агентів.

Підходящі зволожуючі агенти для використання в композиціях за даним винаходом перераховані нижче. Варто підкреслити, що зазначений список зволожуючих агентів є тільки ілюстративним, характерним і невичерпним. Таким чином, винахід не обмежений зволожуючими агентами, перерахованими нижче. У даних композиціях можна також використовувати суміші зволожуючих агентів.

Підходящі зволожуючі агенти, які можна використовувати в даному винаході, включають

а) моноєфіри поліетиленгліколю і жирних кислот, включаючи ефіри лауринової кислоти, олеїнової кислоти, стеаринової кислоти, рицинолевої кислоти і подібних з PEG 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 і подібними, наприклад, PEG-6 лаурат або стеарат, PEG-7 олеат або лаурат, PEG-8 лаурат, або олеат, або стеарат, PEG-9 олеат або стеарат, PEG-10 лаурат, або олеат, або стеарат, PEG-12 лаурат, або олеат, або стеарат, або рицинолеат, PEG-15 стеарат або олеат, PEG-20 лаурат, або олеат, або стеарат, PEG-25 стеарат, PEG-32 лаурат, або олеат, або стеарат, PEG-30 стеарат, PEG-40 лаурат, або олеат, або стеарат, PEG-45 стеарат, PEG-50 стеарат, PEG-55 стеарат, PEG-100 олеат або стеарат, PEG-200 олеат, PEG-400 олеат, PEG-600 олеат (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Mapeg, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albunol, Lactomul);

б) дієфіри поліетиленгліколю і жирних кислот, що включають дієфіри лауринової кислоти, стеа-

ринової кислоти, пальмітинової кислоти, олеїнової кислоти і подібних з PEG-8, 10, 12, 20, 32, 400 і подібними, наприклад, PEG-8 дилаурат або дистеарат, PEG-10 дипальмітат, PEG-12 дилаурат, або дистеарат, або діолеат, PEG-20 дилаурат, або дистеарат, або діолеат, PEG-32 дилаурат, або дистеарат, або діолеат, PEG-400 діолеат або дистеарат (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Mapeg, Polyalso, Kessco, Cithrol);

с) суміші моно- і дієфірів поліетиленгліколю і жирних кислот, такі як, наприклад, PEG 4-150 моно- і дилаурат, PEG 4-150 моно- і діолеат, PEG 4-150 моно- і дистеарат та подібні (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Kessco);

д) поліетиленглікольгліцеринові ефіри жирних кислот, такі як, наприклад, PEG-20 гліцериллаурат, або гліцерилстеарат, або гліцерілолеат, PEG-30 гліцериллаурат або гліцерілолеат, PEG-15 гліцериллаурат, PEG-40 гліцериллаурат і подібні (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Tagat, Glyceroh L, Carmul);

е) продукти трансетерифікації спирт-масло, що включають складні ефіри спиртів або поліспиртів, таких як гліцерин, пропіленгліколь, етиленгліколь, поліетиленгліколь, сорбіт, пентаеритрит і подібні, із природними і/або гідрогенізованими маслами або розчинними в маслах вітамінами, такими як касторова олія, гідрогенізована касторова олія, вітамін А, вітамін D, вітамін Е, вітамін К, харчова рослинна олія, наприклад, кукурудзяна олія, маслинова олія, арахісове масло, кісточкова пальмова олія, кісточкова абрикосова олія, мигдальне масло і подібні, наприклад, PEG-20 - касторова олія, або гідрогенізована касторова олія, або гліцериди кукурудзяної олії, або гліцериди мигдальної олії, PEG-23 - касторова олія, PEG-25 - гідрогенізована касторова олія або триолеат, PEG-35 - касторова олія, PEG-30 - касторова олія або гідрогенізована касторова олія, PEG-38 - касторова олія, PEG-40 - касторова олія, або гідрогенізована касторова олія, або кісточкова пальмова олія, PEG-45 - гідрогенізована касторова олія, PEG-50 - касторова олія або гідрогенізована касторова олія, PEG-56 - касторова олія, PEG-60 - касторова олія, або гідрогенізована касторова олія, або гліцериди кукурудзяної олії, або гліцериди мигдальної олії, PEG-80 - гідрогенізована касторова олія, PEG-100 - касторова олія або гідрогенізована касторова олія, PEG-200 - касторова олія. PEG-8 - каприлові/капринові гліцериди, PEG-6 - каприлові/капринові гліцериди, лауроїлмакрогол-32 гліцерид, стеароїлмакрогол гліцерид, токоферил PEG-1000 сукцинат (TPGS) (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire, вітамін Е TPGS);

ф) полігліцеридні похідні жирних кислот, включаючи ефіри полігліцерину і жирних кислот, такі як, наприклад, полігліцерил-10 лаурат, або олеат, або стеарат, полі гліцерил-10 моно- і діолеат, полігліцерил полірицинолеат і подібні (зволожуючі аген-

ти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Nikkol Decaglyn, Caprol або Polymuls);

г) похідні стерину, що включають поліетиленглікольні похідні стерину, такі як PEG-24 холестеринний ефір, PEG-30 холестерин, PEG-25 фітостерин, PEG-30 соєвий стерин і подібні (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Solulan™ або Nikkol BPSH);

h) ефіри поліетиленглікольсорбітану і жирних кислот, такі як, наприклад, PEG-10 сорбітанлаурат, PEG-20 сорбітанмонолаурат, або сорбітантристеарат, або сорбітанмоноолеат, або сорбітантриолеат, або сорбітанмоноистеарат, або сорбітанмонопальмоат, або сорбітанмоностеарат, PEG-4 сорбітанмонолаурат, PEG-5 сорбітанмоноолеат, PEG-6 сорбітанмоноолеат, або сорбітанмонолаурат, або сорбітанмоностеарат, PEG-8 сорбітанмоностеарат, PEG-30 сорбітантетраолеат, PEG-40 сорбітанолеат або сорбітантетраолеат, PEG-60 сорбітантетрастеарат, PEG-80 сорбітанмонолаурат, PEG сорбітгексаолеат (Atlas G-1086) і подібні (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas);

i) поліетиленглікольалкілові ефіри, такі як, наприклад, PEG-10 олеїловий ефір, або цетиловий ефір, або стеариловий ефір, PEG-20 олеїловий ефір, або цетиловий ефір, або стеариловий ефір, PEG-9 лауриловий ефір, PEG-23 лауриловий ефір (laureth-23), PEG-100 стеариловий ефір і подібні (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Volpro, Brij);

j) складні ефіри цукрів, такі як, наприклад, дистеарат/моностеарат сахарози, моностеарат, або монопальмітат, або монолаурат сахарози і подібні (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як ефір Sucro, Crodesta, монолаурат сахарози);

к) поліетиленглікольалкілфеноли, такі як, наприклад, PEG-10-100 нонілфенол (серії Triton X), PEG-15-100 октилфеноловий ефір (серії Triton N) і подібні;

l) блоккополімери поліоксіетилен-поліоксипропілен (полоксамери), такі як, наприклад, полксамер 108, полксамер 188, полксамер 237, полксамер 288 і подібні (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol™, Supronic, Monolan, Pluracare, Pluradac);

м) іонні зволожуючі агенти, включаючи катіонні, аніонні і цвітеріонні поверхнево-активні речовини, такі як солі жирних кислот, наприклад, олеат натрію, лаурилсульфат натрію, лаурилсаркозинат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію, міристат натрію, пальмітат натрію, стеарат натрію, рицинолеат натрію і подібні; такі як жовчні солі, наприклад, холат натрію, таурохолат натрію, глікохолат натрію і подібні; такі як фосфоліпіди, наприклад, яєчний/соєвий лецитин, гідроксилований лецитин, лізофосфатидилхолін, фосфати дилхолін, фосфати дил етанол амін, фосфатидилгліцерин, фосфатидилсерин і подібні; такі як складні ефіри фосфорної кислоти, наприклад, фосфат діетаноламонійполіоксіетилен-10 олеїлового ефіру, продукти етерифікації жирних спиртів або етоксилатів жирних спиртів фосфорною кислотою або фосфо-

ним ангідридом; такі як карбоксилати, наприклад, сукцинільовані моногліцериди, стеарилфумарат натрію, стеароїлпропіленгліколь гідросукцинат, моно/діацетильовані складні ефіри винної кислоти і моно- та дигліцеридів, складні ефіри лимонної кислоти і моно- та дигліцеридів, гліцериллактоефіри жирних кислот, лактильні ефіри жирних кислот, стеароїл-2-лактат кальцію/натрію, стеароїллактат кальцію/натрію, солі альгілати, пропіленглікольальгінат, (простий ефір)карбоксилати і подібні; такі як сульфати і сульфонати, наприклад, етоксильовані алкілсульфати, алкілбензолсульфати, альфа-олефісульфонати, ацилізетонати, ацилтаурати, алкілгліцероловий ефір сульфони, динатрійоктилсульфосукцинат, динатрійундециленамідомеа-сульфосукцинат і подібні; такі як катіонні зволожуючі агенти, наприклад, гексадецилтриамонійбромід, децилтриметиламонійбромід, цетилприметиламонійбромід, додециламонійхлорид, солі алкілбензилдиметиламонію, солі діізобутилфеноксіетоксидиметилбензиламонію, солі алкілпіридинію, бетаїни (лаурилбетаїн), етоксильовані аміни (поліоксіетилен-15 кокосовий амін) і подібні.

Якщо введеному вище списку підходящих зволожуючих агентів перераховані різні варіанти, наприклад, PEG-20 олеїловий ефір або цетиловий ефір, або стеариловий ефір, це означає, що мається на увазі PEG-20 олеїловий ефір і PEG-20 цетиловий ефір, і PEG-20 стеариловий ефір. Таким чином, наприклад, вираз «PEG-20 касторова олія, або гідрогенізована касторова олія, або гліцериди кукурудзяної олії, або гліцериди мигдальної олії» варто тлумачити як «PEG-20 касторова олія і PEG-20 гідрована касторова олія, і PEG-20 гліцериди кукурудзяної олії, і PEG-20 гліцериди мигдальної олії».

Переважаючими зволожуючими агентами в даних композиціях є лаурилсульфат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію або такі зволожуючі агенти, що належать до групи ефірів поліетиленглікольсорбітану і жирних кислот, наприклад, зволожуючі агенти, відомі як Tween, наприклад, Tween 20, 60, 80. Найбільш переважним зволожуючим агентом є Tween 20.

У композиціях за даним винаходом зволожуючий агент переважно присутній при концентрації від приблизно 0,01 до приблизно 5% мас. щодо загальної маси композиції, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 3% мас., більш переважно від приблизно 0,1 до приблизно 1% мас. Кількість зволожуючого агента, що використовується в даних композиціях, може залежати від кількості присутньої в композиції сполуки формули (I), (I-a) або (I-b) або від розміру часток сполуки формули (I), (I-a) або (I-b). Більша кількість або менший розмір часток можуть потребувати більше зволожуючого агента.

Згідно з даним винаходом, у випадку твердої фармацевтичної композиції для перорального прийому, такої як таблетка або капсула, композиція може також додатково містити органічний полімер.

Органічний полімер можна використовувати у виробництві композиції як зв'язуючу речовину.

Органічний полімер, що використовується у композиціях за даним винаходом, може бути будь-яким з фізіологічно прийнятних водорозчинних синтетичних, напівсинтетичних або несинтетичних органічних полімерів.

Таким чином, полімер може бути, наприклад, природним полімером, таким як полісахарид або поліпептид або їх похідні, або синтетичним полімером, таким як поліалкіленоксид (наприклад, PEG), поліакрилат, полівінілпіролідон і ін. Звичайно, можна також використовувати змішані полімери, наприклад, блоккополімери і глікопептиди.

Зручно, якщо полімер має молекулярну масу в діапазоні від 500 Да до 2 МДа та структурну в'язкість від 1 до 15000 мПа.с у 2% водному розчині при 20 °С. Наприклад, водорозчинний полімер може бути вибраний з групи, що включає

- алкілцелюлози, наприклад, метилцелюлозу,
- гідроксіалкілцелюлози, наприклад, гідроксиметилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу і гідроксибутилцелюлозу,
- гідроксіалкілалкілцелюлози, наприклад, гідроксіетил метил целюлозу і гідроксипропілметил целюлозу,
- карбоксіалкілцелюлози, наприклад, карбоксиметилцелюлозу,
- солі лужних металів і карбоксіалкілцелюлози, наприклад, натрій-карбоксиметилцелюлозу,
- карбоксіалкілалкілцелюлози, наприклад, карбоксиметилетилцелюлозу,
- складні ефіри карбоксіалкілцелюлози,
- крохмалі,
- пектини, наприклад, натрій-карбоксиметиламілопектин,
- похідні хітину, наприклад, хітозан,
- гепарин і гепариноїди,
- полісахариди, наприклад, альгінову кислоту, її солі з лужними металами й амонієм,
- карагенани, галактоманани, тратакант, агар-агар, аравійську камедь, гуарову смолу і ксантанову смолу,
- поліакрилові кислоти і їх солі,
- поліметакрилові кислоти і їх солі, метакрилатні кополімери,
- полівініловий спирт,
- полівінілпіролідон, кополімери полівінілпіролідону з вінілацетатом,
- поліалкіленоксиди, наприклад, поліетиленоксид і поліпропіленоксид, і кополімери етиленоксиду і пропіленоксиду, наприклад, полоксамери і полоксаміни.

Для приготування композицій за даним винаходом також підходять полімери, що не були перераховані, які є фармацевтично прийнятними і мають підходящі фізико-хімічні властивості, що визначені в даній заявці вище.

Переважними органічними полімерами є крохмаль, полівінілпіролідон або прості ефіри целюлози, наприклад, PVP K29-32, PVP K90, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксіетилметилцелюлоза або гідроксипропілметил целюлоза (HPMC).

Зазначена HPMC містить достатню кількість гідроксипропільних груп і метоксигруп для забезпечення розчинності у воді. HPMC, що мають ступінь метоксизаміщення від приблизно 0,8 до при-

лизно 2,5 і молярного гідроксипропілзаміщення від приблизно 0,05 до приблизно 3,0, звичайно є водорозчинними. Ступінь метоксизаміщення вказує середнє число метилефірних груп, що є присутніми на ангідроглюкозних ланках молекули целюлози. Молярне гідроксипропілзаміщення вказує середнє число молів пропіленоксиду, що прореагували з кожною ангідроглюкозною ланкою молекули целюлози. Переважною HPMC є гіпромелоза 2910 15 мПа.с або гіпромелоза 2910 5 мПа.с, особливо, гіпромелоза 2910 15 мПа.с. Гідроксипропілметилцелюлоза - це прийнята в США назва для гіпромелози (див. Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 29th edition, page 1435). У чотиризначному номері "2910" перші дві цифри означають приблизний процентний вміст метоксигруп, а третя і четверта цифри означають приблизний процентний вміст гідроксипропоксигруп; 15 мПа.с або 5 мПа.с є показниками структурної в'язкості 2% водного розчину при 20°C.

В підходящих композиціях за даним винаходом органічний полімер може бути присутній у кількості приблизно до 10% мас., переважно від приблизно 0,1 до приблизно 5%, більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 3% мас. (щодо загальної маси композиції).

Згідно з даним винаходом, у випадку твердої фармацевтичної композиції для перорального прийому, такої як таблетка або капсула, композиція може також додатково містити розріджувач і/або глідант.

Фармацевтично прийнятні розріджувачі включають карбонат кальцію, двоосновний фосфат кальцію, дигідрат двоосновного фосфату кальцію, триосновний фосфат кальцію, сульфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, у тому числі силіцифіковану мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, декстрати, декстрин, декстрозний наповнювач, фруктозу, каолін, лактитол, безводну лактозу, моногідрат лактози, маніт, сорбіти крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль, хлорид натрію, сахарозу, пресований цукор, цукрову глазур, висушену розпиленням суміш моногідрату лактози і мікрокристалічної целюлози (75:25), доступну комерційно як Microcelac®, спільно оброблену висушену розпиленням суміш мікрокристалічної целюлози і колоїдного діоксиду кремнію (98:2), доступну комерційно як Prosolv®. Переважними є моногідрат лактози, мікрокристалічна целюлоза або силіцифікована мікрокристалічна целюлоза.

Фармацевтично прийнятні гліданти включають тальк, колоїдний діоксид кремнію, крохмаль, стеарат магнію. Переважним є колоїдний діоксид кремнію.

У випадку таблеток, композиція може також додатково містити розпушувач і лубрикант.

Фармацевтично прийнятні розпушувачі включають крохмаль, іонообмінні смоли, наприклад, Ambelilite. зшитий полівінілпіролідон, модифіковану целюлозну смолу, наприклад, натрій-кроскармелозу (наприклад, Ac-di-Sol®), натрій-крохмальгліколят, натрій-карбоксиметилцелюлозу, додецилсульфат натрію, модифікований кукурудзяний крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, ма-

гнійалюмінійсилікат, альгінову кислоту, альгінат, порошкоподібну целюлозу.

Фармацевтично прийнятні лубриканти включають стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринову кислоту, тальк, поліетиленгліколь, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію.

Крім того, таблетки за даним винаходом можуть включати інші необов'язкові наповнювачі, такі як, наприклад, ароматизатори, підсолоджувачі і барвники.

Тверді фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть включати на масу, базуючись на загальній масі композиції:

(a) від 5 до 50% сполуки формули (I), (I-a) або (I-b);

(b) від 0,01 до 5% зволожуючого агента;

(c) від 40 до 92% розріджувача;

(d) від 0,1 до 5% гліданта.

Таблетки відповідно до даного винаходу можуть включати на масу, базуючись на загальній масі композиції:

(a) від 5 до 50% сполуки формули (I), (I-a) або (I-b);

(b) від 0,01 до 5% зволожуючого агента;

(c) від 40 до 92% розріджувача;

(d) від 0 до 10% полімеру;

(e) від 2 до 10% розпушувача;

(f) від 0,1 до 5% гліданта;

(g) від 0,1 до 1,5% лубриканта.

На таблетки за даним винаходом необов'язково можна нанести плівкове покриття, слідуючи відомим у даній галузі методикам нанесення покриття. Таблетки з плівковим покриттям легше ковтати, ніж непокриті ядра таблеток, звичайно їх легше відрізнити від інших таблеток (зокрема, якщо плівкові покриття містять барвник або пігмент), вони можуть мати знижену липкість і, крім того, мати підвищену стабільність (збільшений термін зберігання), наприклад, завдяки тому, що покриття може захищати активний інгредієнт від впливу світла. Переважно, щоб плівкове покриття являло собою покриття для швидкого вивільнення. Плівкові покриття можуть включати плівкоутворюючий полімер і необов'язково пластифікатор або пігмент. Прикладом підходящого плівкоутворюючого полімеру є гідроксипропілметилцелюлоза, і прикладом підходящого пластифікатора є поліетиленгліколь, наприклад, макрогліол 3000 або 6000 або триацетин. Комерційно доступні підходящі покриття для фармацевтичних таблеток добре відомі фахівцю в даній галузі. Переважно, щоб плівкове покриття було непрозорим плівковим покриттям. Прикладом підходящого покриття є Opadry®, зокрема, порошкове покриття Opadry® II White.

Таблетки за даним винаходом можна одержати прямим пресуванням або вологим гранулюванням.

Таким чином, даний винахід відноситься також до способу одержання таблетки, що містить сполуку формули (I), (I-a) або (I-b), який включає наступні стадії:

(i) сухе перемішування активного інгредієнта, розпушувача і необов'язковою гліданта з розріджувачем;

(ii) необов'язкове змішування лубриканта із сумішшю, отриманою на стадії (i);

(iii) пресування таблеток із суміші, отриманої на стадії (i) або на стадії (ii), у сухому стані; і

(iv) необов'язкове нанесення плівкового покриття на таблетку, отриману на стадії (iii).

Даний винахід також відноситься до способу одержання таблетки, що містить сполуку формули (I), (I-a) або (I-b), що включає наступні стадії:

(i) сухе перемішування активного інгредієнта і частини розріджувача;

(ii) одержання сполучного розчину за допомогою розчинення зв'язуючого і зволожуючого агента в розчиннику для сполучного розчину;

(iii) розпилення сполучного розчину, отриманого на стадії (ii), на суміш, отриману на стадії (i);

(iv) сушіння вологого порошку, отриманого на стадії (iii), з наступним просіванням і необов'язково перемішуванням;

(v) змішування частини розріджувача, що залишилася, розпушувача і необов'язковою гліданта із сумішшю, отриманою на стадії (iv);

(vi) необов'язкове додавання лубриканта до суміші, отриманої на стадії (v);

(vii) пресування таблеток із суміші, отриманої на стадії (vi);

(viii) необов'язкове нанесення плівкового покриття на таблетку, отриману на стадії (vii).

Фахівець у даній галузі розпізнає найбільш підходяще устаткування, яке варто використовувати для описаних вище способів. Фахівець у даній галузі може модифікувати описаний вище загальний спосіб одержання таблеток за даним винаходом, наприклад, додаючи деякі інгредієнти на інших стадіях, ніж вказані вище.

Дану сполуку формули (I), (I-a) або (I-b) можна використовувати саму по собі або в комбінації з іншими терапевтичними агентами, такими як антивірусні агенти, антибіотики, імуномодулятори або вакцини для лікування вірусних інфекцій. Їх можна також використовувати самі по собі або в комбінації з іншими профілактичними агентами для профілактики вірусних інфекцій. Дані сполуки можна використовувати у вакцинах і способах для захисту індивідумів від вірусних інфекцій протягом тривалого періоду часу. Сполуки можна використовувати в таких вакцинах самі по собі або разом з іншими антивірусними агентами способом, що узгоджується зі звичайним застосуванням інгібіторів зворотної транскриптази у вакцинах. Таким чином, дані сполуки можна поєднувати з фармацевтично прийнятними ад'ювантами, що звичайно використовуються у вакцинах, і вводити в профілактично ефективних кількостях для захисту індивідумів протягом тривалого періоду часу від ВІЛ-інфекції.

Також можна використовувати як лікарський засіб комбінацію антиретровірусної сполуки і сполуки формули (I), (I-a) або (I-b). Таким чином, даний винахід відноситься також до продукту, що містить (a) сполуку формули (I), (I-a) або (I-b) і (b) одну або декілька інших антиретровірусних сполук, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування при анти-ВІЛ-лікуванні. Зокрема, даний винахід відноситься також до продукту, що містить (a) сполуку формули (I), (I-a) або (I-b), і (b) одну або декілька інших антиретровірусних сполук, як комбінований препа-

рат для одночасного, роздільного або послідовного застосування при анти-ВІЛ-лікуванні, за умови, що зазначені одна або декілька інших антиретровірусних сполук відмінні від нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази і/або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази. Різні ліки можна поєднувати в єдиному препараті разом з фармацевтично прийнятними носіями. Таким чином, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій, (а) терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), (I-a) або (I-b) і (b) один або декілька антиретровірусних агентів.

Зазначені інші антиретровірусні сполуки можуть являти собою відомі антиретровірусні сполуки, такі як сурамін, пентамідин, тимопентин, кастаноспермін, декстран (декстрансульфат), фоскарнет-натрій (тринатрійфосфоформіат); нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, наприклад, зидовудин (3'-азидо-3'-деокситимідин, AZT), диданозин (2',3'-дидеоксіінозин; dd), зальцитабін (дидеоксицитидин, dd) або ламівудин (2'-3'-дидеокси-3'-тіацитидин, 3TC), ставудин (2',3'-дидегідро-3'-деокситимідин, d4T), абакавір, абакавірсульфат, емтрицигабін ((-)FTC), рацемічний FTC і подібні; ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, такі як невірапін (11-циклопропіл-5,11-дигідро-4-метил-6Н-дидіридо-[3,2-b:2',3'-e][1,4]діазепін-6-он), ефавіренц, делавірдин, TMC-120, TMC-125 і подібні; сполуки TIBO (тетрагідроімідазо[4,5,1-jk][1,4]-бензодіазепін-2(1H)-он і -тіон)тип, наприклад, (S)-8-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-5-метил-6-(3-метил-2-бутеніл)імідазо-[4,5,1-jk][1,4]бензодіазепін-2(1H)-тіон; сполуки типу (-)APA ((-анілінофенілацетаміду), наприклад, (-)[(2-нітрофеніл)аміно]-2,6-дихлорбензолацетамід і подібні; інгібітори білків, що транс-активують, такі як TAT-інгібітори, наприклад, RO-5-3335, або REV-інгібітори і подібні; інгібітори протеази, наприклад, індінавір, ритонавір, саквінавір, лопінавір (ABT-378), нелфінавір, ампренавір, TMC-114, BMS-232632, VX-175 і подібні; інгібітори злиття, наприклад, T-20, T-1249 і подібні; антагоністи рецепторів CXCR4, наприклад, AMD-3100 і подібні; інгібітори вірусної інтегрази; інгібітори зворотної транскриптази нуклеотидного типу, наприклад, тенофовір, тенофовір дифосфат, тенофовір дизопроксил фумарат і подібні; інгібітори рибонуклеотидної редуктази, наприклад, гідроксикарбамід і подібні; CCR5 антагоністи, наприклад, анкрівірок, аплавірок гідрохлорид, вікрівірок.

При введенні сполуки за даним винаходом з іншими антивірусними агентами, метою яких є різні події у вірусному життєвому циклі, можна підсилити терапевтичний ефект даних сполук. Комбінаційні терапії, що описані вище, здійснюють синергічний ефект при інгібуванні ВІЛ-реплікації, завдяки тому, що кожен компонент комбінації діє на різні сайти ВІЛ реплікації. Використовуючи такі комбінації, можна зменшити дозування прийнятого звичайного антиретровірусного агента, що потрібно для досягнення бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту, у порівнянні з введенням даного агента при монотерапії. Дані комбінації можуть знизити або виключити побічні ефекти звичайної антиретровірусної монотерапії, не впли-

ваючи на антивірусну активність агентів. Дані комбінації знижують можливості резистентності до терапій із застосуванням одного агента, при цьому знижуючи до мінімуму будь-яку асоційовану токсичність. Дані комбінації можуть також збільшити ефективність звичайного агента без підвищення асоційованої токсичності.

Сполуки за даним винаходом можна також приймати в комбінації з імуномодулюючими агентами, наприклад, левамизолом, бропіриміном, анти-тілом проти людського альфа-інтерферону, інтерферон-альфа, інтерлейкіном 2, метіонін енкефаліном, діетилдитіокарбаматом, фактором некрозу пухлини, налгрексоном і подібними; антибіотиками, наприклад, пентамідин ізетіоратом і подібними; холінергічними агентами, наприклад, такрином, ривастигміном, донепезилом, галантаміном і подібними; NMDA-блокаторами каналів, наприклад, мемантином, для профілактики або боротьби з інфекціями, захворюваннями або симптомами захворювань, пов'язаними з ВІЛ-інфекціями, такими як СНІД і ARC. наприклад, слабоумством.

Хоча даний винахід фокусується на застосуванні даних сполук з метою профілактики або лікування ВІЛ-інфекцій, дані сполуки можна також використовувати як інгібуючі агенти для інших вірусів, що залежать від тих же зворотних транскриптаз для обов'язкових подій у їх життєвому циклі.

Експериментальна частина

А. Синтез сполуки формули (I-a)

Один моль вільної основи (E) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу розчиняють в оцтовій кислоті (2 л/моль при 80-100°C). Додають 1,2 моль фумарової кислоти. Додають порціями воду (2 л/моль) при 60-70°C. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Осад відфільтровують, двічі промивають водою і сушать у вакуумі при 50°C, одержуючи 90% сполуки формули (I-a).

В. Дані з розчинності

В таблиці 1 представлені дані з розчинності вільної основи (E) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу і сполуки формули (I-a).

Таблиця 1

Сполука	Концентрація в мг/мл		
	Вода	0,01 N HCl	PEG 400
Вільна основа (E-ізомер)	0,00002	0,019	40
Сполука формули (I-a)	0,0009	0,013	

Вільна основа, а також сіль фумарат мають слабку розчинність у воді, а також у 0,01 IN HCl. Вільну основу і сіль фумарат можна класифікувати як сполуки BCS-класу 2. Розчинність вільної основи істотно підвищується в PEG 400.

С. Дані зі стабільності

а) Хімічна стабільність

Сполуку (I-a) зберігали в різних умовах вологості і температури. Після збереження сіль аналі-

зували методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на вміст домішок.

Результати наведені в таблиці 2 нижче. Можна зробити висновок, що сполука формули (I-a) є хімічно стабільною.

Таблиця 2

Умови збереження	Сума домішок, % (% мас./мас.)		
	1 тиждень	4 тижні	8 тижнів
Контроль	0,58	-	-
40°C/75% ВВ	-	0,62	0,61
50°C/повітря	-	0,62	0,61
КТ/<5% ВВ	-	0,61	0,62
КТ/56% ВВ	-	0,58	0,64
КТ/75% ВВ	-	0,59	0,65

Примітка: - = не досліджена

КТ = кімнатна температура

ОВ = відносна вологість

Виявлено також, що сполука формули (I-a) не є гігроскопічною.

б) Фізична стабільність

Досліджували стабільність кристалічної структури сполуки формули (I-a) після збереження протягом шести тижнів при різних умовах вологості і температури. Застосовували такі ж умови, які описані в таблиці 2.

Після збереження сполуку аналізували методом інфрачервоної спектроскопії.

Спостерігали відсутність змін у кристалічній структурі, це показує, що сполука є кристалографічно стабільною.

І). Препарат у вигляді таблеток

Композиції для таблеток, що ілюструють даний винахід:

Композиція 1a

Ядро таблетки:

Сполука формули (I-a) 32,9 мг (тобто 25 мг осн. екв.)

Лактоза моногідрат 236,6 мг

Гіпромелоза 5,6 мг

2910 15 мПа.с 1,4 мг

Полісорбат 20 52,5 г

Мікрокристалічна целюлоза 17,5 мг

Натрій-кроскармелоза 1,05 мг

Колоїдний діоксид кремнію 2,45 мг

Стеарат магнію

Плівкове покриття таблетки

Порошкове покриття Opadry® II White 14 мг

Очищена вода* 80 мкл

Композиція 1b

Ядро таблетки:

Сполука формули (I-a) 32,9 мг (тобто 25 мг осн. екв.)

Лактоза моногідрат 46,85 мг

Гіпромелоза 1,40 мг

2910 5 мПа.с

Полісорбат 20 0,35 мг

Мікрокристалічна целюлоза 13,125 мг

Натрій-кроскармелоза 4,375 мг

Стеарат магнію 1,00 мг

Плівкове покриття таблетки

Порошкове покриття Opadry®

II White 4 мг

Очищена вода* Скільки потрібно

Композиція 1с

Ядро таблетки:

Сполука формули (I-a) 32,9 мг (тобто 25 мг осн. екв.)

Лактоза моногідрат 51,57 мг

Гіпромелоза 1,75 мг

2910 5 мПа.с 0,35 мг

Полісорбат 20

Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза 16,83 мг

Натрій-кроскармелоза 5,5 мг

Стеарат магнію 1,10мг

Плівкове покриття таблетки

Порошкове покриття Opadry®

II White 4,4 мг

Очищена вода* Скільки потрібно

Композиція 1d

Ядро таблетки:

Сполука формули (I-a) 32,9 мг (тобто 25 мг осн. екв.)

Лактоза моногідрат 49,745 мг

Полівінілпіролідон 3,25 мг

Полісорбат 20 0,35 мг

Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза 16,605 мг

Натрій-кроскармелоза 6,05 мг

Стеарат магнію 1,10 мг

Плівкове покриття таблетки

Порошкове покриття Opadry®

II White 4,4 мг

Очищена вода* Скільки потрібно

Композиція 2a

Ядро таблетки:

Сполука формули (I-a) 110 мг (тобто 100 мг осн. екв.)

Лактоза моногідрат 137,8 мг

Гіпромелоза 5,6 мг

2910 15 мПа.с 1,4 мг

Полісорбат 20 52,5 мг

Мікрокристалічна целюлоза 17,5 мг

Натрій-кроскармелоза 1,05 мг

Колоїдний діоксид кремнію 2,45 мг

Стеарат магнію

Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття Opadry® II White	14 мг
Очищена вода*	80 мкл
Композиція 2b	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	131,7 мг (тобто 100 мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	187,3 мг
Гіпромелоза	
2910 5 мПа.с	5,6 мг
Полісорбат 20	1,4 мг
Мікрокристалічна целюлоза	52,5 мг
Натрій-кроскармелоза	17,5 мг
Стеарат магнію	4,00 мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	16 мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 2c	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	131,7 мі (тобто 100 мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	206,18 мг
Гіпромелоза	
2910 5 мПа.с	7,00 мг
Полісорбат 20	1,4 мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	67,32 мг
Натрій-кроскармелоза	22,00 мг
Стеарат магнію	4,40 мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	17,6 мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 2d	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	131,7 мг (тобто 100 мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	198,88 мг
Полівінілпіролідон	13,00 мг
Полісорбат 20	1,4 мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	66,42 мг
Натрій-кроскармелоза	24,2 мг
Стеарат магнію	4,40 мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	17,6 мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 3a	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	65,8 мг (тобто 50 мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	203,7 мг

Гіпромелоза	
2910 15 мПа.с	5,6 мг
Полісорбат 20	1,4 мг
Мікрокристалічна целюлоза	52,5 мг
Натрій-кроскармелоза	17,5 мг
Колоїдний діоксид кремнію	1,05 мг
Стеарат магнію	2,45 мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття Opadry® II White	14 мг
Очищена вода*	80 мкл
Композиція 3b	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	65,8 мг (тобто 50 мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	93,7 мг
Гіпромелоза	
2910 5 мПа.с	2,80 мг
Полісорбат 20	0,70 мг
Мікрокристалічна целюлоза	26,25 мг
Натрій-кроскармелоза	8,75 мг
Стеарат магнію	2,00 мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	8,00 мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 3c	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	65,8 мг (тобто 50 мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	103,14 мг
Гіпромелоза	
2910 5 мПа.с	3,50 мг
Полісорбат 20	0,70 мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	33,66 мг
Натрій-кроскармелоза	11,00 мг
Стеарат магнію	2,20 мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	8,80 мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 3d	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	65,8 мг (тобто 50 мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	99,49 мг
Полівінілпіролідон	6,50 мг
Полісорбат 20	0,70 мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	33,21 мг
Натрій-кроскармелоза	12,1 мг
Стеарат магнію	2,20 мг

Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	8,80 мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 4	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	98,7 мг (тобто 75 мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	149,235 мг
Полівінілпіролідон	9,75 мг
Полісорбат 20	1,05 мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	49,815 мг
Натрій-кроскармелоза	18,15 мг
Стеарат магнію	3,30 мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття Opadry® II White	13,2 мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 5a	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	197,4 мг (тобто 150 мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	298,47 мг
Полівінілпіролідон	19,5 мг
Полісорбат 20	2,1 мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	99,63 мг
Натрій-кроскармелоза	36,30 мг
Стеарат магнію	6,6 мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	19,80 мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 5b	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	197,4 мг (тобто 150 мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	309,42 мг
Гіпромелоза	
2910 5 мПа.с	10,5 мг
Полісорбат 20	2,1 мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	100,98 мг
Натрій-кроскармелоза	33,00 мг
Стеарат магнію	6,6 мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття Opadry® II White	19,80 мг
Очищена вода*	Скільки потрібно

* не присутній у кінцевій таблетці

Зазначені вище таблетки одержують, розчиняючи гіпромелозу або полівінілпіролідон і полісорбат 20 в очищеній воді (скільки потрібно) з наступним розпиленням зазначеного розчину на

псевдозріждений порошок, що містить суміш форми А і моногідрат лактози. Отримані гранули сушать, просівають і змішують з мікрокристалічною целюлозою або силіцифікованою мікрокристалічною целюлозою, натрій-кроскармелозою і неонов'язкою колоїдним діоксидом кремнію. Після додавання стеарату магнію порошкоподібну суміш пресують у вигляді таблеток, а потім наносять на таблетки плівкове покриття, використовуючи суспензію порошкового покриття Opadry® II White в очищеній воді.

У зазначених вище композиціях мікрокристалічна целюлоза переважно являє собою Avicel® PH101, натрій-кроскармелоза переважно являє собою Ac-Di-Sol®; силіцифікована мікрокристалічна целюлоза переважно являє собою Prosolv®HD90; полівінілпіролідон переважно являє собою PVP K29-32.

Е. Дослідження in vivo біодоступності

Досліджують in vivo біодоступність сполуки формули (I-a) у самців гончих собак.

Для перорального введення використовують наступні препарати:

- PEG 400 розчин вільної основи (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (25 мг/мл) (група I);
- капсула (розмір 0; червона кришка-червоний корпус), що містить суміш, що включає 32,9 мг сполуки формули (I) (тобто 25 мг осн. екв.); 300 мг лактози DC (осьове стиснення); 0,59 мг діоксиду кремнію; 0,59 мг лаурилсульфату натрію (група II).

Препарати групи II вводять перорально при дозі 5 мг осн. екв./кг. Препарати готують на основі попередньо визначеної маси тіла тварини. Точна доза, що вводиться, розраховується з використанням маси тіла безпосередньо перед дозуванням і складає в середньому 5 мг осн. екв./кг.

Контрольний препарат PEG400 (група 1) вводять перорально через зонд, використовуючи шлункову трубку, при денному об'ємі 0,2 мл/кг маси тіла. Шлункову трубку промивають 2 мл PEG400 на собаку, потім поміщають у шлункову трубку шприц на 10 мл, наповнений повітрям. Трубку видаляють після 10-15 секундної паузи.

Контрольний розчин PEG400 (група 1) і сполуку формули (I-a) (група II) дозують відповідно до перехресного плану. Першій групі з 2 собак вводять контрольний препарат групи 1 при 5 мг екв./кг (0,2 мл/кг) і другій групі з 2 собак вводять сіль фумарат (препарат групи II) при 5 мг осн. екв./кг (2 капсули/собака). Після 14-денного періоду промивання першій групі собак вводять сіль фумарат (група II) і другій групі - контрольний препарат (група I).

Відбирають зразки крові (3 мл на EDTA) з яремної вени через 0 (= до введення дози), 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 72 і 96 годин після введення дози в день 0 і день 14. Відразу після відбору крові зразки крові захищають від світла. Зразки крові центрифугують при кімнатній температурі і 1900 x g приблизно протягом 10 хв для відділення плазми. Плазму відокремлюють, переносять у другу пробірку і заморожують протягом двох годин від моменту відбору зразків крові.

Зразки плазми аналізують індивідуально на (Е)-4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-

диметилфеніл]аміно]-2-

піримідиніл]аміно]бензонітрил затвердженим способом РХ-МС/МС. РХ-МС/МС аналіз проводять на установці API-3000 (Applied Biosystems), що з'єднана з ВЕРХ-установкою (Agilent).

Індивідуальні профілі «концентрація в плазмі - час» піддають компартментному фармакокінетичному аналізу, використовуючи програмне забезпечення WinNonlin (WinNonlin Release 4.0.1a Enterprise, Pharsight Corporation, Mountain View, California, U.S.A.). Розраховують пікові концентрації в плазмі (C_{\max}) і відповідні пікові часи (T_{\max}). Розраховують область під кривою «концентрація в

плазмі - час» (AUC_{0-t}), застосовуючи формулу трапеції лінійно вгору/логарифмічно вниз (linear up/log down). Величину $AUC_{0-\infty}$, розраховують як суму $AUC_{0-96\text{ год}}$ і $C_{96\text{ год}}/\beta$, де β представляє константу швидкості елімінації, визначають, застосовуючи логарифмічно-лінійний регресійний аналіз даних «кінцева концентрація в плазмі - час». Для кожного препарату розраховують середню концентрацію в плазмі і середні фармакокінетичні параметри.

В таблиці 3 приведені середні концентрації в плазмі й основні фармакокінетичні параметри групи I і II.

Таблиця 3

Середні концентрації в плазмі (\pm ст. відх.) разом з деякими основними фармакокінетичними параметрами (Е)-4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу в самців гончих собак після перорального введення препарату групи I і II при дозі 5 мг осн. екв./кг.

Час (година)	Група I	Група II
0	<1,0	<1,0
0,5	104 \pm 79	5,64 \pm 2,76
1	258 \pm 79	108 \pm 75
2	478 \pm 83	362 \pm 132
4	462 \pm 155	372 \pm 121
6	354 \pm 111	346 \pm 141
8	256 \pm 117	247 \pm 94
24	179 \pm 106	187 \pm 50
32	150 \pm 89	163 \pm 66
48	79,4 \pm 49,1	89,2 \pm 39,7
72	42,5 \pm 25,1	50,9 \pm 29,7
96	21,6 \pm 15,6	25,0 \pm 12,6
C_{\max} (нг/мл)	523 \pm 104	417 \pm 125
T_{\max} (год)	3,0 \pm 1,2	4,0 \pm 2,3
AUC_{0-72} (нг. год/мл)	11497 \pm 5437	11527 \pm 2896
$AUC_{0-\infty}$ (нг. год/мл)	12299 \pm 5906	12489 \pm 3405

На основі значень AUC препарат солі фумарату в капсулах здається біологічно еквівалентним контрольному РЕС400-розчину (Е)-4-[[4-[[4-

(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу.