



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92467** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61P 31/18** (2006.01)  
**A61K 31/505**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) **ГІДРОХЛОРИД  
ПІРИМІДИНІЛ]АМІНО]БЕНЗОНІТРИЛУ**

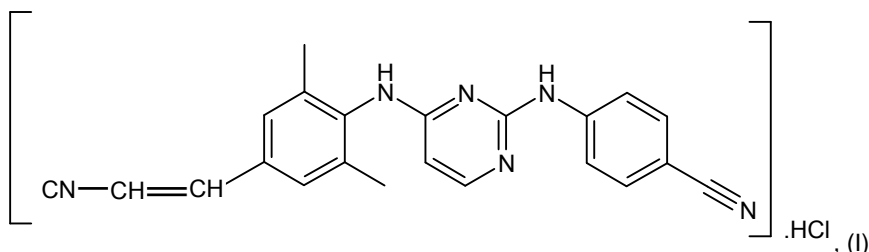
**4-[[4-[[4-(2-ЦІАНОЕТЕНІЛ)-2,6-ДИМЕТИЛФЕНІЛ]АМІНО]-2-**

1

2

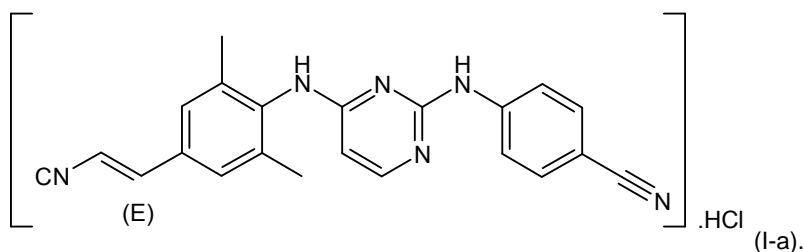
(21) a200701971  
(22) 02.09.2005  
(24) 10.11.2010  
(86) РСТ/ЕР2005/054342, 02.09.2005  
(31) 05101467.8  
(32) 25.02.2005  
(33) ЕР  
(31) РСТ/ЕР2004/052028  
(32) 03.09.2004  
(33) ЕР  
(31) РІ20043578  
(32) 02.09.2004  
(33) МУ

(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.  
(72) СТЕВЕНС ПОЛЬ ТЕОДООР АГНЕС, ВЕ, ПЕЕ-  
ТЕРС ЙОЗЕФ, ВЕ, ВАНДЕКРЮЙС РОЖЕ ПЕТРУС  
ГЕРЕБЕРН, ВЕ, 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. Тверда фармацевтична композиція, що  
містить фармацевтично прийнятний носій і як ак-  
тивний інгредієнт терапевтично ефективну кіль-  
кість сполуки формули (I)



її N-оксиду або стереохімічно ізомерної форми.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I) являє собою сполуку формули (I-a)



3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-a) являє собою поліморфну форму А, яка характеризується піками порошкової рентгенівської дифракції в положеннях два тета  $9,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $13,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  і  $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ .

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що поліморфна форма А додатково характеризується піками порошкової рентгенівської дифракції в положеннях два тета  $9,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $11,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $14,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $22,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $25,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $25,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  і  $26,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ .

(13) **C2**

(11) **92467**

(19) **UA**

5. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-a) являє собою поліморфну форму В (сухий стан), що характеризується піками порошкової рентгенівської дифракції в положеннях два тета  $4,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $8,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  і  $12,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ .

6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що поліморфна форма В додатково характеризується піками порошкової рентгенівської дифракції в положеннях два тета  $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $14,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $22,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  і  $26,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ .

7. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-a) являє собою поліморфну форму С, що характеризується піками порошкової рентгенівської дифракції в положеннях два тета  $11,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $14,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  і  $22,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ .

8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що поліморфна форма С додатково характеризується піками порошкової рентгенівської дифракції в положеннях два тета  $12,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $18,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $24,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  і  $26,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ .

9. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-a) являє собою поліморфну форму D, що характеризується піками порошкової рентгенівської дифракції в положеннях два тета  $6,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $11,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  і  $17,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ .

10. Фармацевтична композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що поліморфна форма D додатково характеризується піками порошкової рентгенівської дифракції в положеннях два тета  $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  і  $29,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ .

11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 2-4, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-a) являє собою поліморфну форму А, що характеризується ФТ ІЧ спектром зі смугами поглинання приблизно при 2217, 1652, 1497, 1435, 1338, 1199 і  $550 \text{ см}^{-1}$ .

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що поліморфна форма А додатково характеризується ФТ ІЧ спектром зі смугами поглинання при 1631, 1596, 1537, 1504, 1249, 1214, 1179, 1152 і  $1070 \text{ см}^{-1}$ .

13. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що є придатною для перорального введення.

14. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що додатково містить зволожуючий агент.

15. Фармацевтична композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що зволожуючий агент являє собою Tween.

16. Фармацевтична композиція за п. 14 або 15, яка **відрізняється** тим, що містить за масою, базуючись на загальній масі композиції:

- (a) від 5 до 50 % активного інгредієнта;
- (b) від 0,01 до 5 % зволожуючого агента;
- (c) від 40 до 92 % розріджувача;
- (d) від 0,1 до 5 % гліданту.

17. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що знаходиться у формі таблетки.

18. Фармацевтична композиція за п. 17, яка **відрізняється** тим, що має плівкове покриття.

19. Фармацевтична композиція за п. 17, яка **відрізняється** тим, що містить за масою, базуючись на загальній масі серцевини таблетки:

- (a) від 5 до 50 % сполуки формули (I) або (I-a);
- (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 % лубриканта.

20. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить таку кількість активного інгредієнта, яка є еквівалентною 25 мг відповідної вільної основи (осн. екв.).

21. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 2-4, 11 або 12, яка **відрізняється** тим, що композиція є таблеткою, яка містить ядро таблетки, що має наступний склад:

сполука формули (I-a)	27,5 мг (тобто 25 мг осн. екв.)
лактози моногідрат	242,0 мг
гіпромелоза 2910 15 мПа·с	5,6 мг
полісорбат 20	1,4 мг
мікрокристалічна целюлоза	52,5 мг
натрієвкроскармелоза	17,5 мг
колоїдний діоксид кремнію	1,05 мг
стеарат магнію	2,45 мг.

22. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 2-4, 11 або 12, яка **відрізняється** тим, що композиція є таблеткою, яка містить ядро таблетки, що має наступний склад:

сполука формули (I-a)	27,5 мг (тобто 25 мг осн. екв.)
лактози моногідрат	55,145 мг
полівінілпіролідон	3,25 мг
полісорбат 20	0,35 мг
силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	16,605 мг
натрієвкроскармелоза	6,05 мг
стеарат магнію	1,10 мг.

23. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що містить таку кількість активного інгредієнта, яка є еквівалентною 50 мг відповідної вільної основи (осн. екв.).

24. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 2-4, 11 або 12, яка **відрізняється** тим, що композиція є таблеткою, яка містить ядро таблетки, що має наступний склад:

сполука формули (I-a)	55 мг (тобто 50 мг осн. екв.)
лактози моногідрат	214,5 мг
гіпромелоза 2910 15 мПа·с	5,6 мг
полісорбат 20	1,4 мг
мікрокристалічна целюлоза	52,5 мг
натрієвкроскармелоза	17,5 мг
колоїдний діоксид кремнію	1,05 мг
стеарат магнію	2,45 мг.

25. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що містить таку кількість активного інгредієнта, яка є еквівалентною 75 мг відповідної вільної основи (осн. екв.).

26. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 2-4, 11 або 12, яка **відрізняється** тим, що компо-

зиція є таблеткою, яка містить ядро таблетки, що має наступний склад:

сполука формули (I-a)	82,5 мг (тобто 75 мг осн. екв.)
лактози моногідрат	165,435 мг
полівінілпіролідон	9,75 мг
полісорбат 20	1,05 мг
силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	49,815 мг
натрієв карбонат	18,15 мг
стеарат магнію	3,30 мг.

27. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що містить таку кількість активного інгредієнта, яка є еквівалентною 100 мг відповідної вільної основи (осн. екв.).

28. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 2-4, 11 або 12, яка **відрізняється** тим, що композиція є таблеткою, яка містить ядро таблетки, що має наступний склад:

сполука формули (I-a)	110 мг (тобто 100 мг осн. екв.)
лактози моногідрат	159,5 мг
гіпромелоза 2910 15 мПа·с	5,6 мг
полісорбат 20	1,4 мг
мікрокристалічна целюлоза	52,5 мг
натрієв карбонат	17,5 мг
колоїдний діоксид кремнію	1,05 мг
стеарат магнію	2,45 мг.

29. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що містить таку кількість активного інгредієнта, яка є еквівалентною 150 мг відповідної вільної основи (осн. екв.).

30. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 2-4, 11 або 12, яка **відрізняється** тим, що композиція є таблеткою, яка містить ядро таблетки, що має наступний склад:

сполука формули (I-a)	165 мг (тобто 150 мг осн. екв.)
лактози моногідрат	330,87 мг
полівінілпіролідон	19,5 мг
полісорбат 20	2,1 мг
силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	99,63 мг
натрієв карбонат	36,30 мг
стеарат магнію	6,6 мг.

31. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що не містить ні емтрицитабіну, ні тенофовірдізопроксилфумарату.

32. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-30, яка **відрізняється** тим, що не містить один або декілька нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази і/або один або декілька нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази.

33. Застосування сполуки формули (I) за п. 1 або формули (I-a) за п. 2 для виробництва композиції за будь-яким з пп. 1-32 для лікування або профілактики ВІЛ-інфекції.

34. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, що включає взаємодію відповідної вільної основи із соляною кислотою в присутності придатної кислоти.

35. Спосіб за п. 34, який **відрізняється** тим, що придатною кислотою є оцтова кислота.

36. Спосіб за п. 34 або 35, який **відрізняється** тим, що сполукою формули (I) є сполука формули (I-a) за будь-яким з пп. 2-4, 11 або 12.

37. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 14-32, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-a) має розмір часток менше 50 мкм.

38. Фармацевтична композиція за п. 37, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-a) має розмір часток менше 25 мкм.

39. Частка сполуки формули (I-a) за будь-яким з пп. 2-12, яка має розмір менше 50 мкм.

40. Частка за п. 39, яка **відрізняється** тим, що має розмір менше 25 мкм.

41. Частка за п. 40, яка **відрізняється** тим, що має розмір менше 20 мкм.

42. Частка за п. 41, яка **відрізняється** тим, що має розмір близько 15 мкм або менше.

43. Частка за п. 42, яка **відрізняється** тим, що має розмір в діапазоні від близько 0,2 мкм до близько 15 мкм.

44. Частка за будь-яким з пп. 39-43, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-a) являє собою сполуку, як визначено за будь-яким з пп. 3, 4, 11 або 12.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сіль гідрохлорид 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил і до її одержання.

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 способи 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.

Проте 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 дозованої 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 привести до зниження суворості дотримання курсу лікування і, отже, зниження ефективності 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 базі їх розчинності у воді і кишкової проникності є Біофармацевтична Система Класифікації або BCS. Згідно BCS, лікарські речовини класифікують наступним 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 мати низьку біодоступність 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-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу. Отримані солі, очевидно, мають тільки незначно поліпшену розчинність у воді і у HCl. Отримані солі ще належать до BCS-класу 2. Таким чином, для отриманих солей також можна очікувати на низьку біодоступність.

Зненацька, у даний час виявлено, що сіль гідрохлорид

4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-гіримідиніл]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 гідрохлорид можна одержати без необхідності застосування методик комплексоутворення.

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

Опис креслень

На Фіг.1 представлений ІЧ спектр поліморфної форми А солі (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил.HCl.

На Фіг.2 представлена картина порошкової рентгенівської дифракції поліморфної форми А солі (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил.HCl.

На Фіг.3 представлений ІЧ спектр поліморфної форми В солі (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил. HCl в сухому стані.

На Фіг.4 представлена картина порошкової рентгенівської дифракції поліморфної форми В солі (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил. HCl в сухому стані.

На Фіг.5 представлений ІЧ спектр поліморфної форми С солі (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил. HCl.

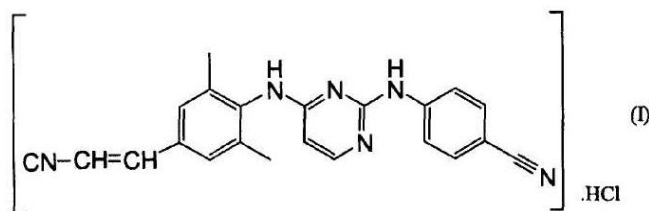
На Фіг.6 представлена картина порошкової рентгенівської дифракції поліморфної форми С солі (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил. HCl.

На Фіг.7 представлений ІЧ спектр псевдополіморфної форми D солі (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил. HCl.

На Фіг.8 представлена картина порошкової рентгенівської дифракції псевдополіморфної форми D солі (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил. HCl.

Даний винахід відноситься до солі гідрохлорид (HCl) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу, його N-оксиду або стереохімічно ізомерної форми.

Таким чином, даний винахід відноситься, зокрема, до сполуки формули (1)



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.

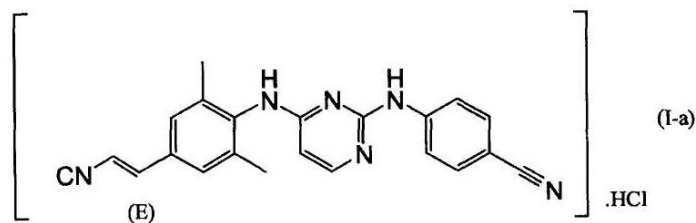
Як використовується в даній заявці вище, вираз "стереохімічно ізомерні форми" визначає всі можливі стереоізомерні форми, що може мати сполука формули (I) і N-оксиди. Якщо не вказано або не зазначено інше, хімічна назва сполуки позначає суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, а також будь-яку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

яка, власне кажучи, не містить інших ізомерів. Очевидно, мається на увазі, що стереохімічно ізомерні форми сполуки формули (I) включені в межі даного винаходу.

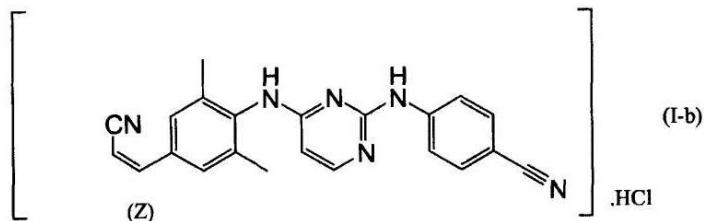
Сполука формули (I) може існувати в 2 стереохімічних конфігураціях відносно подвійного зв'язку ціаноетенольного ланцюга, а саме, E-конфігурації (Entgegen = навпроти) (E-ізомер) і Z-конфігурації (Zusammen = разом) (Z-ізомер).

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 використану або відмірену 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 є присутньою 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 сполуки за даним винаходом являють собою однакову хімічну сутність, але в різній кристалічній структурі.

Форми з приєднаним розчинником (сольвати), що 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.

Конкретним варіантом даного винаходу є конкретна поліморфна або псевдополіморфна форма сполуки формули (I-a), тобто (E) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил. HCl.

Перша індивідуальна поліморфна форма сполуки формули (I-a) позначена в даній заявці як форма A (див. Фіг.1 і 2).

Друга індивідуальна форма сполуки формули (I-a) позначена в даній заявці як форма B. Форма B може бути присутня в двох станах, сухому стані (поліморфна форма) і в зволоженому стані (псевдополіморфна форма). Приведені тільки характеристики форми B в сухому стані (див. Фіг.3 і 4).

Третя індивідуальна поліморфна форма сполуки формули (I-a) позначена в даній заявці як форма C (див. Фіг.5 і 6).

Четверта індивідуальна псевдополіморфна форма сполуки формули (I-a) позначена в даній заявці як форма D (див. Фіг.7 і 8).

Переважною поліморфною формою сполуки формули (I-a) є форма A. Коли б в даній заявці далі не використовувався б вираз "сполука формули (I), (I-a) або (I-b)", мається на увазі, що він також включає 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 із соляною кислотою (HCl) у 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 імунodefіциту 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 характеризується 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-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]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, головним чином, 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 можна попереджати або лікувати сполуками за даним винаходом, головним чином, 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, ефективної для лікування станів, асоційованих з ВІЛ і іншими патогенними ретровірусами, головним чином, із ВІЛ-1. Зокрема, дані сполуки можна використовувати у виробництві лікарського засобу для лікування або профілактики ВІЛ-інфекцій, переважно для лікування ВІЛ-інфекцій.

З урахуванням корисності даних сполук, забезпечений також спосіб лікування ссавців, включаючи людей, або спосіб профілактики теплокров-

них ссавців, включаючи людей, що страждають від вірусних інфекцій, особливо, від ВІЛ-інфекцій. 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).

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 ні емтрицитабіну, ні тенофовірдіізопроксилфумарату.

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 одного або декількох нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази і/або одного або декількох 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 вказати всі композиції, що 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 приймати 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, лубриканти, зв'язуючі речовини, розпушувачі і подібні у випадку порошків, пігулок, капсул і таблеток. Завдяки простоті 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 можна включати 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, суспендує 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 можна також вводити 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.

WO 2004/069812, що включена в дану заявку у вигляді посилання, описує 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 статеві 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 статеві 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 ні емтрицитабіну, ні тенофовірдіізопроксилфумарату. Більш конкретно, даний винахід також відноситься

до фармацевтичної композиції у вигляді, адаптованому для застосування в місці, де можуть мати місце статеві 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 транскриптази. Як підходящі спеціально адаптовані композиції можна вказати всі композиції, які 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 піхвового застосування, піхвові, 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 корисно включити в композицію біоадгезійний агент, зокрема, біоадгезійний полімер. Біоадгезійний агент можна визначити як матеріал, що прилипає до живої біологічної поверхні, такої як, наприклад, слизувата 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. Переважним місцем застосування є піхва, пряма кишка, рот або шкіра, найбільш переважним є піхва. 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 ні емтрицитабіну, ні тенофовірдіізопроксилфумарату. Більш конкретно, 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 включає один або декілька нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази і/або один або декілька нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази.

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 представляє фізично дискретні одиниці, що підходять як разові 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 насінкою 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 залежності 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 на після прийому їжі.

Переважаючий 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, даний винахід 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), за умови, що композиція не містить ні емтрицитабіну, ні тенофовірдіізопроксилфумарату; більш конкретно, 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 включає 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, ще 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 5-500мг відповідної вільної основи 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу, його E- або Z-ізомеру, більш переважно приблизно 10-250мг відповідної вільної основи, ще більш переважно приблизно 20-200мг відповідної вільної основи. Переважно, щоб дані фармацевтичні композиції



містили такі кількості сполуки формули (I), (I-a) або (I-b), що еквівалентні 25мг, 50мг, 75мг, 100мг або 150мг 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 50мкл, більш переважно менше 25мкм, ще більш переважно менше 20мкм. Більш переважним є розмір часток приблизно 15мкм або менше, або приблизно 12мкм або менше, або приблизно 10мкм або менше, або приблизно 5мкм або менше. Найбільш переважний розмір часток знаходиться у діапазоні від приблизно 0,2 до приблизно 15мкм або від приблизно 0,2 до приблизно 10мкм.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом переважно включають зволожуючий агент. Що стосується зволожуючого агента, у 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 його значенням гідрофільно-ліпофільного 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 у 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 більше зволожуючих агентів.

Підходящі зволожуючі агенти для використання в композиціях за даним винаходом перераховані нижче. Варто підкреслити, що зазначений список зволожуючих агентів є тільки ілюстратив-

ним, 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) моноефіри 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) діефіри поліетиленгліколю і жирних кислот, що включають діефіри лауринової кислоти, стеаринової 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 діефірів 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 і 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 гліцерил олеат, PEG-30 гліцериллаурат або гліцерил олеат, PEG-15 гліцериллаурат, PEG-40 гліцериллаурат і подібні (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Tagat, Glycerox L, Carpul);

є) продукти трансестерифікації 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, кукурудзяне олія, маслинова олія, арахісова олія, кісточкова пальмова олія, кісточкова абрикосова олія, мигдальна олія 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, стеароїлмакроголлгліцерид, 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 E TPGS);

f) полігліцеридні похідні жирних кислот, включаючи ефіри полігліцерину і жирних кислот, такі як, наприклад, полігліцерил-10 лаурат, або олеат, або стеарат, полігліцерил-10 моно- і діолеат, полігліцерилполірицинолеат і подібні (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Nikkol Decaglyn, Caprol або Polymuls);

g) 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 сорбітанмоноізостеарат, або сорбітанмонопальміат, 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 сорбіттексаолеат (Atlas G-1086) і подібні (зволожуючі агенти, що належать до даної групи, відомі, наприклад, як Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas);

i) поліетиленглікольалькілові 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 монопальміат, або монолаурат сахарози і подібні (зволожуючі агенти, що належать до даної групи,

відомі, наприклад, як ефір Sucro, Crodesta, монолаурат сахарози);

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

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

m) 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, мірїстат 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, гідроксильований лецитин, лізофосфатидилхолін, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилгліцерин, фосфатидилсерин і подібні; такі як складні ефіри фосфорної кислоти, наприклад, фосфат діетаноламоніполіоксіетилен-10 олеїлового ефіру, продукти етерифікації жирних спиртів або етоксилатів жирних спиртів фосфорною кислотою або фосфорним ангідридом; такі як карбоксилати, наприклад, сукцинільовані моногліцериди, стеарилфумарат натрію, стеароїлпропіленгліколь гідросукцинат, моно/діацетильовані складні ефіри винної кислоти та моно- і дигліцеридів, складні ефіри лимонної кислоти та моно- і дигліцеридів, гліцериллактоєфіри жирних кислот, лактильні ефіри жирних кислот, стеароїл-2-лактат кальцію/натрію, стеароїллактат кальцію/натрію, солі альгінати, пропіленглікольальгінат, (простий ефір) карбоксилати і подібні; такі як сульфати і сульфонати, наприклад, етоксильовані алкілсульфати, алкілбензолсульфати, алфаолефісульфонати, ацилізетонати, ацилтаурати, алкілгліцерировий ефір сульфонати, динатрійоктилсульфосукцинат, динатрійундециленамідо-МЕА-сульфосукцинат і подібні; такі як катіонні зволожуючі агенти, наприклад, гексадецилтриамонійбромід, децилтриметиламонійбромід, цетилтриметиламонійбромід, 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 можливості, 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 - гідрогенізована 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 таких зволожуючих агентів, 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 в 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 500Да до 2МДа, і структурну в'язкість від 1 до 15000мПа.с у 2% водному розчині при 20°C. Наприклад, можна вибрати водорозчинний полімер із групи, що включає

- алкілцелюлози, наприклад, метилцелюлозу,
- гідроксіалкілцелюлози, наприклад, гідроксиметилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу і гідроксибутилцелюлозу,
- гідроксіалкілалкілцелюлози, наприклад, гідроксіетилметилцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу (наприклад, НРМС 2910 15мПа.с; НРМС 2910 5мПа.с),
- карбоксіалкілцелюлози, наприклад, карбоксиметилцелюлозу,
- солі лужних металів і карбоксіалкілцелюлози, наприклад, натрій-карбоксиметилцелюлозу,
- карбоксіалкілалкілцелюлози, наприклад, карбоксиметилетилцелюлозу,
- складні ефіри карбоксіалкілцелюлози,
- крохмалі, наприклад, крохмаль 1551,
- пектини, наприклад, натрій-карбоксиметиламілопектин,

- похідні хітину, наприклад, хітозан,
- гепарин і гепариноїди,
- полісахариди, наприклад, альгінову кислоту, її солі з лужними металами й амонієм,
- карагенани, галактоманани, трагакант, агар-агар, аравійську камедь, гуаровусмолу і ксантановусмолу,
- 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.

Переважаючими органічними полімерами є крохмаль, полівінілпіролідон або прості ефіри целюлози, наприклад, PVP K29-32, PVP K90, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксіетилметилцелюлоза або гідроксипропілметилцелюлоза(НРМС).

Зазначена НРМС містить достатню кількість гідроксипропільних і метоксигруп для забезпечення розчинності у воді. НРМС, що мають ступінь метоксизаміщення від приблизно 0,8 до приблизно 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 НРМС є гіпромелоза 2910 15мПа.с або гіпромелоза 2910 5мПа.с, особливо, гіпромелоза 2910 15мПа.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 представляють приблизний процентний вміст метоксигруп, а третя і четверта цифри представляють приблизний процентний вміст гідроксипропоксигруп; 15мПа.с або 5мПа.с є показниками структурної в'язкості 2% водного розчину при 20°C.

У 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, сорбіт, 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, Amberlite, зшитий полівінілпіролідон, модифіковану целюлозну смолу, наприклад, натрій-кроскармелозу (наприклад, Ac-di-Sol®), натрій-крохмальгліколат, натрій-карбоксиметилцелюлозу, додецилсульфат натрію, модифікований кукурудзяний крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, магнійалюмінійсилікат, 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, подсолджувачі 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 ков-

тати, ніж непокрите ядра таблеток, звичайно їх легше відрізнити від інших таблеток (зокрема, якщо плівкове 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, макрогол 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), що включає наступні стадії:

(i) сухе перемішування активного інгредієнта, розпушувача і необов'язкового 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'язковим перемішуванням;

(v) змішування частини розріджувача, що залишилася, розпушувача і необов'язкового 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, імунomodulators 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 формули (I), (I-a) або (I-b). Таким чином, даний винахід відноситься також до продукту, що містить (а) 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. 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. Зокрема, даний винахід відноситься також до продукту, що містить (а) сполуку формули (I), (I-a) або (I-b), і (b) одну або декілька інших антиретровірусних сполук, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування при анти-ВІЛ-лікуванні, за умови, що композиція не містить ні емтрицитабіну, ні тенофовірдізопропоксилфумарату. Більш конкретно, даний винахід відноситься також до продукту, що містить (а) сполуку формули (I), (I-a) або (I-b), і (b) одну або декілька інших антиретровірусних сполук, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування при анти-ВІЛ-лікуванні, за умови, що зазначена 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. Зокрема, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прий-

ятний носій, (а) терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), (I-a) або (I-b) і (b) один або декілька антиретровірусних агентів, за умови, що композиція не містить ні емтрицитабіну, ні тенофовірдізопропоксилфумарату. Даний винахід відноситься також 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 інших антиретровірусних агентів, за умови, що зазначена одна або декілька антиретровірусних сполук відмінні від нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази і/або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази.

Зазначені інші антиретровірусні сполуки можуть являти собою відомі антиретровірусні сполуки, такі як сурамін, пентамідин, тимопентин, кастаноспермін, декстран (декстрасульфат), фоскарнет-натрій (тринатрійфосфоформіат); нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, наприклад, зидовудин (3'-азидо-3'-деокситимідин, AZT), диданозин (2',3'-дидеоксінозин; dd), зальцитабін (дидеоксицитидин, dd) або ламівудин (2'-3'-дидеокси-3'-тіацитидин, 3TC), ставудин (2',3'-дидегідро-3'-деокситимідин, d4T), абакавір, абакавірсульфат, емтрицитабін ((-)FTC), рацемічний FTC і подібні; ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, такі як невірапін (11-циклопропіл-5,11-дигідро-4-метил-6Н-дипіридо-[3,2-b:2',3'-e][1,4]діазепін-6-он), ефавіренс, 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, індинавір, 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, яке потрібно для досягнення бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту, у порівнянні з прийомом даного агента при монотерапії. Дані комбінації

можуть знизити або виключити побічні ефекти звичайної антиретровірусної монотерапії, не впливаючи 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 імунomodуючими агентами, наприклад, левамизолом, брoпіриміном, антитілом проти людського альфа-інтерферону, інтерферон-альфа, інтерлейкіном 2, метіонін енкефаліном, діетилдитіокарбаматом, фактором некрозу пухлини, налтрексоном і подібними; антибіотиками, наприклад, пентамідинізетіоратом і подібними; холінергічними агентами, наприклад, такрином, ривастигміном, донепезилом, галантаміном і подібними; NMDA-блокаторами каналів, наприклад, мемантином, для профілактики або боротьби з інфекціями і 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)

а) 10,99кг (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу і 57л оцтової кислоти (2л/моль) нагрівають до 90°C у посудині для одержання продукції. Розчин фільтрують при 95°C і промивають 3л оцтової кислоти (0,21л/моль). Додають 2,973л соляної кислоти (1,1моль/моль) при 80°C. При 85°C повільно додають 60л води (2л/моль). Суміш повільно охолоджують до 25°C, промивають два рази 5,4л води і сушать при 50°C. Отриманий продукт розмелюють. Вихід: сполука формули (I-a) форма А.

б) Приблизно 150мг сполуки формули (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу. HCl і 500мл пропанону нагрівають у хімічній склянці до кипіння зі зворотним холодильником. Отриману фракцію залишають кристалізуватися при кімнатній температурі. Розчинник випарюють під струмом повітря до одержання сухого продукту. Вихід: сполука формули (I-a) форма В.

с) 73,29кг (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу і 300л оцтової кислоти (2л/моль) нагрівають до 104°C у посудині для одержання продукції. Розчин фільтрують при 100°C. Додають 19,8л соляної кислоти (1,1моль/моль) при 91,4°C. При 70°C повільно додають 150л води (2л/моль). Суміш повільно охолоджують до 20°C, промивають два рази 75л води

і сушать при 75°C. Отриманий продукт розмелюють. Вихід: сполука формули (I-a) форма С.

д) 10,99кг (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу і 57л оцтової кислоти (2л/моль) нагрівають до 93°C у посудині для одержання продукції. Розчин фільтрують при 100°C і промивають 3л оцтової кислоти (0,21л/моль). Додають 2,973л соляної кислоти (1,1моль/моль) при 85°C. Повільно додають 60л води (2 л/моль) при температурі 85-65°C. Суміш повільно охолоджують до 19,5°C, промивають два рази 5,4л води і сушать при 50°C. Отриманий продукт розмелюють. Змішують 200мг продукту з 1мл води і суспендують протягом 1 дня при кімнатній температурі. Вихід: сполука формули (I-a) форма D.

В. Ідентифікація сполуки формули (I-a)

Результати ідентифікації форм А, В, С і D методами інфрачервоної спектроскопії і порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) представлені нижче. Результати диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) для форми А також приведені нижче.

Інфрачервона спектрометрія: KBr-дисперсія

Сполуку, яку необхідно проаналізувати, змішують з галогенідом лужного металу і пресують таблетку (Ph. Eur.).

Прилад	ФТ ІЧ спектрофотометр Nicolet Magna 560
Кількість сканувань	32
Роздільна здатність	1cm <sup>-1</sup>
Діапазон довжин хвиль	від 4000 до 400cm <sup>-1</sup>
Коректування базової лінії	так
Детектор	DTGS з KBr-вікнами
Світлодіодник	Ge на KBr
Галогенід лужного металу	KBr (бромід калію)
Порошковий рентгенівський аналіз	дифракційний

Порошковий рентгенівський дифракційний аналіз (XRPD) проводять на дифрактометрі Philips X'PertPRO MPD PW3050/60 з генератором PW3040. Прилад оснащений рентгенівською трубою Cu LFF PW3373/00. Сполуку, яку необхідно проаналізувати, намазують на тримач зразка з нульовим фоном.

Параметри приладу	
Вольтаж генератора	45кВ
Тік генератора	40мА
Геометрія	Брега-Брентано
Приставка	приставка для обертання
Умови вимірювання	
Режим сканування	безперервний
Діапазон сканування	від 3 до 50° 2θ
Інтервал	0,01675°/крок
Час рахунку	29,845с/крок
Швидкість обертання	1с
Тип випромінювання	Cuα
Довжина хвилі випромінювання	1,54056Å

Траєкторія падаючого променя	Траєкторія дифракційного променя
Програмована висота щілини: 15мм	Тривалий захист від розсіювання: +
Щілина Солера: 0,04рад	щілина Солера: 0,04рад
Діаметр пучка: 15мм	Ni-фільтр: +
Щілина, що антирозсіює: 1°	детектор: X'Celerator
Шторки для обрізання променю: +	

#### Диференціальна скануюча калориметрія

Приблизно 3мг сполуки, що необхідно проаналізувати, переносять у стандартну алюмінієву кювету для зразка TA-установки. Кювети закривають підходящою кришкою і реєструють ДСК-криву на TA-установці Q1000 MTDSC, постаченій охолоджуючим блоком RCS. Використовують наступні параметри:

Початкова температура:	20°C
Швидкість нагрівання:	10°C/хв
Кінцева температура:	350°C
Потік азоту:	50мл/хв

#### Результати

##### Форма А - ІЧ

Форма А характеризується ФТ ІЧ спектром з типовими смугами поглинання приблизно при 2217, 1652, 1497, 1435, 1338, 1199 і 550см<sup>-1</sup>.

Додаткові смуги поглинання спостерігають при 1631, 1596, 1537, 1504, 1249, 1214, 1179, 1152 і 1070см<sup>-1</sup> (див. Фіг.1).

##### Форма А - XRPD

Форма А характеризується типовими дифракційними піками в положеннях два-тета: 9,7°±0,2°, 13,5°±0,2° і 15,0°±0,2°. Форма А додатково характеризується піками порошкової рентгенівської дифракції в положеннях два-тета 9,1°±0,2°, 11,0°±0,2°, 14,6°±0,2°, 22,0°±0,2°, 25,0°±0,2°, 25,3°±0,2° і 26,7°±0,2° (див. Фіг.2) (можуть відбуватися варіації інтенсивності внаслідок процесів, що впливають на інтенсивності, головним чином, це історія обробки зразка).

##### Форма А - ДСК

Форма А плавиться з розкладанням. Плавлення з розкладанням починається приблизно при 250°C і відбувається приблизно при 286°C.

##### Форма В

Форма В може бути представлена в двох станах: в сухому стані і в зволоженому стані. Приведені тільки характеристики форми В у сухому стані.

##### Форма В - ІЧ

Форма В характеризується спектром ФТ ІЧ з типовими смугами поглинання приблизно при 2227, 2220, 1599, 1500, 1440, 1341, 1209, 549 і 544см<sup>-1</sup>.

Додаткові смуги поглинання спостерігають приблизно при 1656, 1538, 1518, 1270, 1179, 1152 і 1070см<sup>-1</sup> (див. Фіг.3).

##### Форма В - XRPD

Форма В характеризується типовими дифракційними піками в положеннях два-тета 4,5°±0,2°, 8,8°±0,2° і 12,5°±0,2°. Форма В додатково характеризується піками рентгенівської дифракції порошку в положеннях два-тета 10,3°±0,2°, 14,7°±0,2°, 20,6°±0,2°, 22,2°±0,2° і 26,1°±0,2°. (см. Фіг.4) (можуть відбуватися варіації інтенсивності внаслідок

процесів, що впливають на інтенсивності, головним чином, це історія обробки зразка).

##### Форма С - ІЧ

Форма С характеризується спектром ФТ ІЧ з типовими смугами поглинання приблизно при 2221, 1654, 1502, 1239, 1193 і 546см<sup>-1</sup>.

Додаткові смуги поглинання спостерігають приблизно при 1627, 1580, 1537, 1492, 1216, 1173, 1157 і 1084см<sup>-1</sup> (див. Фіг.5).

##### Форма С - XRPD

Форма С характеризується типовими дифракційними піками в положеннях два-тета 11,9°±0,2°, 14,3°±0,2° і 22,3°±0,2°. Форма С додатково характеризується піками порошкової рентгенівської дифракції в положеннях два-тета 12,8°±0,2°, 18,5°±0,2°, 21,2°±0,2°, 24,3°±0,2° і 26,0°±0,2° (див. Фіг.6) (можуть відбуватися варіації інтенсивності внаслідок процесів, що впливають на інтенсивності, головним чином, це історія обробки зразка).

##### Форма D - ІЧ

Форма D характеризується спектром ФТ ІЧ з типовими смугами поглинання приблизно при 2218, 1657, 1506, 1448, 1357, 1220 і 547см<sup>-1</sup>.

Додаткові смуги поглинання спостерігають приблизно при 1620, 1597, 1565, 1247, 1214, 1179 і 1152 і 1073см<sup>-1</sup> (див. Фіг.7).

##### Форма D - XRPD

Форма D характеризується типовими дифракційними піками в положеннях два-тета 6,6°±0,2°, 11,6°±0,2° і 17,1°±0,2°. Форма D додатково характеризується піками рентгенівської дифракції порошку в положеннях два-тета 15,0°±0,2°, 19,2°±0,2°, 20,5°±0,2°, 21,6°±0,2° і 29,8°±0,2° (див. Фіг.8) (можуть відбуватися варіації інтенсивності внаслідок процесів, що впливають на інтенсивності, головним чином, це історія обробки зразка).

##### С. Дані з розчинності

У таблиці 1 представлені дані з розчинності вільної основи (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу і сполуки формули (І-а).

Таблиця 1

Сполука	Концентрація в мг/мл		
	Вода	0,01 N HCl	PEG 400
Вільна основа (Е-ізомер)	0,00002	0,019	40
Сполука формули (І-а) (форма А)	0,0012	0,043	

Вільна основа, а також сіль HCl мають слабку розчинність у воді, а також у 0,01N HCl. Вільну основу і сіль HCl можна класифікувати як сполуки

BCS-класу 2. Розчинність вільної основи істотно підвищується в PEG 400.

D. Дані зі стабільності

а) Хімічна стабільність

Сполуку (I-a) (форму A) зберігають у різних умовах вологості і температури. Після збереження сіль аналізують методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на вміст домішок.

Результати зібрані в таблиці 2 нижче. Можна зробити висновок, що дана сполука є хімічно стабільною.

Таблиця 2

Умови збереження	Сума домішок, % (% мас/мас.)		
	1 тиждень	4 тижні	8 тижнів
Контроль	0,43	-	-
40°C/75% ОВ	-	0,42	0,44
50°C/повітря	-	0,41	0,41
КТ/≤5% ОВ	-	0,44	0,43
КТ/56% ОВ	-	0,44	0,41
КТ/75% ОВ	-	0,43	0,41

Примітка: - = не досліджена

КТ = кімнатна температура

ОВ = відносна вологість

Виявлено також, що дана сполука не є гігроскопічною.

б) Фізична стабільність

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

Після збереження сполуку аналізували методом інфрачервоної спектроскопії.

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

Досліджували також стабільність сполуки формули (I-a) (форма A) після збереження протягом 1 року при 5°C і 25°C/80% ОВ. Виявлено, що дана сполука є фізично стабільною.

Е. Препарат у вигляді таблеток

Композиції для таблеток, що ілюструють даний винахід:

Композиція 1a

Ядро таблетки:

Сполука формули (I-a) 27,5мг (тобто 25мг осн. екв.)

Лактоза моногідрат 242,0мг

Гіпромелоза 2910 15мПа.с 5,6мг

Полісорбат 20 1,4мг

Мікрокристалічна целюлоза 52,5 м

Натрій-кроскармелоза 17,5мг

Колоїдний діоксид кремнію 1,05мг

Стеарат магнію 2,45мг

Плівкове покриття таблетки  
Порошкове покриття

Opadry® 11 White 14мг

Очищена вода\* 80мкл

Композиція 1b

Ядро таблетки:

Сполука формули (I-a) 27,5мг (тобто 25мг осн. екв.)

Лактоза моногідрат 52,25мг

Гіпромелоза 2910 5мПа.с 1,40мг

Полісорбат 20 0,35мг

Мікрокристалічна целюлоза 13,125мг

Натрій-кроскармелоза 4,375мг

Стеарат магнію 1,00мг

Плівкове покриття таблетки

Порошкове покриття

Opadry® II White 4мг

Очищена вода\* Скільки потрібно

Композиція 1c

Ядро таблетки:

Сполука формули (I-a) 27,5мг (тобто 25мг осн. екв.)

Лактоза моногідрат 56,97мг

Гіпромелоза 2910 5мПа.с 1,75мг

Полісорбат 20 0,35мг

Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза 16,83мг

Натрій-кроскармелоза 5,5мг

Стеарат магнію 1,10мг

Плівкове покриття таблетки

Порошкове покриття

Opadry® II White 4,4мг

Очищена вода\* Скільки потрібно

Композиція 1d

Ядро таблетки:

Сполука формули (I-a) 27,5мг (тобто 25мг осн. екв.)

Лактоза моногідрат 55,145мг

Полівінілпіролідон 3,25мг

Полісорбат 20 0,35мг

Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза 16,605мг

Натрій-кроскармелоза 6,05мг

Стеарат магнію 1,10мг

Плівкове покриття таблетки

Порошкове покриття

Opadry® II White 4,4мг

Очищена вода\* Скільки потрібно

Композиція 2a

Ядро таблетки:

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

Лактоза моногідрат 159,5мг

Гіпромелоза 2910 15мПа.с 5,6мг

Полісорбат 20 1,4мг

Мікрокристалічна целюлоза 52,5мг

Натрій-кроскармелоза 17,5мг

Колоїдний діоксид кремнію 1,05мг

Стеарат магнію 2,45мг

Плівкове покриття таблетки

Порошкове покриття

Opadry® II White 14мг

Очищена вода\* 80мкл



Композиція 2b	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	110мг (тобто 100мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	209,00мг
Гіпромелоза 2910 5мПа.с	5,6мг
Полісорбат 20	1,4мг
Мікрокристалічна целюлоза	52,5мг
Натрій-кроскармелоза	17,5мг
Стеарат магнію	4,00мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	16мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 2с	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	110мг (тобто 100мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	227,88мг
Гіпромелоза 2910 5мПа.с	7,00мг
Полісорбат 20	1,4мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	67,32мг
Натрій-кроскармелоза	22,00мг
Стеарат магнію	4,40мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	17,6мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 2d	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	110мг (тобто 100мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	220,58мг
Полівінілпіролідон	13,00мг
Полісорбат 20	1,4мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	66,42мг
Натрій-кроскармелоза	24,2мг
Стеарат магнію	4,40мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	17,6мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 3а	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	55мг (тобто 50мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	214,5мг
Гіпромелоза 2910 15мПа.с	5,6мг
Полісорбат 20	1,4мг
Мікрокристалічна целюлоза	52,5мг
Натрій-кроскармелоза	17,5мг
Колоїдний діоксид кремнію	1,05мг
Стеарат магнію	2,45мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	14мг
Очищена вода*	80мкл
Композиція 3b	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	55мг (тобто 50мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	104,50мг
Гіпромелоза 2910 5мПа.с	2,80мг

Полісорбат 20	0,70мг
Мікрокристалічна целюлоза	26,25мг
Натрій-кроскармелоза	8,75мг
Стеарат магнію	2,00мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	8,00мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 3з	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	55мг (тобто 50мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	113,94мг
Гіпромелоза 2910 5мПа.с	3,50мг
Полісорбат 20	0,70мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	33,66мг
Натрій-кроскармелоза	11,00мг
Стеарат магнію	2,20мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	8,80мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 3d	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	55мг (тобто 50мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	110,29мг
Полівінілпіролідон	6,50мг
Полісорбат 20	0,70мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	33,21мг
Натрій-кроскармелоза	12,1мг
Стеарат магнію	2,20мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® 11 White	8,80мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 4	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	82,5мг (тобто 75мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	165,435мг
Полівінілпіролідон	9,75мг
Полісорбат 20	1,05мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	49,815мг
Натрій-кроскармелоза	18,15мг
Стеарат магнію	3,30мг
Плівкове покриття таблетки	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	13,2мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 5а	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	165мг (тобто 150мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	330,87мг
Полівінілпіролідон	19,5мг
Полісорбат 20	2,1мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	99,63мг
Натрій-кроскармелоза	36,30мг
Стеарат магнію	6,6мг

Плівкове покриття таблеток	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	19,80мг
Очищена вода*	Скільки потрібно
Композиція 5b	
Ядро таблетки:	
Сполука формули (I-a)	165мг (тобто 150мг осн. екв.)
Лактоза моногідрат	341,82мг
Гіпромелоза 2910 5мПа.с	10,5мг
Полісорбат 20	2,1мг
Силіцифікована мікрокристалічна целюлоза	100,98мг
Натрій-кроскармелоза	33,00мг
Стеарат магнію	6,6мг
Плівкове покриття таблеток	
Порошкове покриття	
Opadry® II White	19,8мг
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 псевдосріжджений 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 необов'язково колоїдним діоксидом кремнію. Після додавання стеарату магнію порошок 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.

#### Г. Дослідження in vivo біодоступності

А) Для дослідження in vivo біодоступності сполуки формули (I-a) проводять дослідження на самцях гончих собак.

Порівнюють біодоступність сполуки формули (I-a) після перорального введення з біодоступністю вільної основи після внутрішньовенного введення.

Препарат, який використовують для внутрішньовенного введення, являє собою розчин вільної основи (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу в суміші 75% PEG 400/25% стерильна вода, який вводять в дозі 1,25мг/кг.

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 (група I);

- капсула (розмір 0; червона кришка-червоний корпус), що містить 7,67% (мас./мас.) вільної осно-

ви (Е) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу, 0,18% (мас./мас.) лаурилсульфату натрію, 0,18% (мас./мас.) діоксиду кремнію, 91,97% (мас./мас.) гранульованого моногідрату лактози (група II);

- капсула (розмір 0; червона кришка-червоний корпус), що містить 8,36% (мас./мас.) сполуки формули (I-a), 0,18% (мас./мас.) лаурилсульфату натрію, 0,18% (мас./мас.) діоксиду кремнію, 91,28% (мас./мас.) гранульованого моногідрату лактози (група III) (% мас./мас. від вмісту капсули).

Різні препарати вводять перорально при дозі 5мг 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 5мг осн. екв./кг.

Відбирають зразки крові (4мл на EDTA) з яремної вени через 0 (= до введення дози), 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48 і 72 годин після введення дози. Відразу після відбору крові зразки крові поміщають на лід, що тане, і захищають від світла. Зразки крові центрифугують приблизно при 1900хg протягом 10хв і при 5°C для відділення плазми. Зразки плазми відокремлюють, переносять у другу пробірку протягом двох годин від моменту відбору зразків крові і зберігають при температурі ≤-18°C до дослідження. Зразки постійно захищають від світла і поміщають на лід, що тане, або зберігають при температурі ≤-18°C.

Визначають концентрації в плазмі 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (Е), застосовуючи затверджений спосіб PX-MC/MC. PX-MC/MC аналіз проводять на установці API-3000 MC/MC (Applied Biosystems), що з'єднана з BEPX-помпою (Agilent) і автосемплером (Interscience).

Розраховують середні (n=2) концентрації в плазмі для кожного препарату і часу відбору зразка. Визначають пікові концентрації в плазмі (C<sub>max</sub>), що відповідають піковим часам (T<sub>max</sub>), і AUC<sub>0-t</sub> (де t - це момент часу, що відповідає останній визначеній концентрації, вище межі кількісного визначення). Розраховують область під кривою, екстрапольовану до нескінченності (AUC<sub>0-неск.</sub>), як суму AUC<sub>0-t</sub> і C<sub>t</sub>/β де β представляє константу швидкості елімінації, визначають, застосовуючи логарифмічно-лінійний регресійний аналіз даних «кінцева концентрація в плазмі - час». Для всіх препаратів розраховують середні (n=2) ПК-параметри. Оцінку абсолютної біодоступності (F<sub>abs</sub>) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (Е) одержують за допомогою розподілу нормалізованого за дозою середнього значення AUC<sub>0-неск.</sub> після перорального введення на нормалізоване за дозою середнє значення AUC<sub>0-неск.</sub> після внутрішньовенного введення, і так для всіх пероральних препаратів.

Результати, одержані при описаному вище дослідженні, підсумовані в таблиці 3.

Таблиця 3

Препарат	IV	Пероральна група I	Пероральна група II	Пероральна група III
Доза	1,25мг/кг	5мг/кг	5мг/кг	5мг/кг
Час (год)	Середня концен-трація (нг/мл) (n=2)	Середня концентрація (нг/мл) (n=2)	Середня концентрація (нг/мл) (n=2)	Середня концентрація (нг/мл) (n=2)
0				
0,13	644			
0,25	696			
0,5	582	102	<1,00	57,2
1	482	206	5,19	367
2	426	277	18,9	542
4	315	288	21,2	407
6	241	265	16,2	387
8	129	257	13,4	333
24	114	131	6,68	126
32	70,3	92,7	5,75	136
48	55,5	63,3	2,87	66,1
72	29,5	44,7	<1,00	36,6
C <sub>max</sub> нг/мл		341	21	542
T <sub>max</sub> година		4	4	2
AUC <sub>0-72</sub> год нг. год/мл	7330	8359	308 (n=1)	10231
AUC <sub>0-неск.</sub> нг. год/мл	8661	10854	464	11770
F <sub>abs</sub>		31%	1,34%	34,0%

З приведених вище результатів можна розрахувати, що при введенні у вигляді твердої дозованої форми сполука формули (I-a) має істотно кращу біодоступність, ніж відповідна вільна основа 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (E). Біодоступність порівняна з біодоступністю вільної основи, яку вводять у вигляді перорального PEG 400-розчину.

В) Також досліджували *in vivo* біодоступність сполуки формули (I-a) у людей при пероральному прийомі.

Здорові пацієнти приймали 2 препарати.

Препарат А: розчин 25мг/мл вільної основи (E) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу в 100% PEG 400.

Препарат В: таблетка, що відповідає описаній в даній заявці вище сполуці 2a.

У групі з 12 суб'єктів кожен суб'єкт приймав три одиничних дози, кожна з яких еквівалентна 100мг вільної основи (E) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу. Кожну дозу приймали в день 1 відповідного періоду лікування.

Суб'єкти (n=12) вибиралися випадковим чином для прийому одиничних доз препарату А з прийомом їжі, препарату В натщесерце і препарату В з прийомом їжі протягом трьох сесій, що розділялися, щонайменше, 2-тижневими періодами промивання. Для кожної сесії визначали 216-годинний фармакокінетичний профіль (E) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу в плазмі після перорального введення одиничної дози (100мг) основи (E)-4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-

піримідиніл]аміно]бензонітрилу або еквівалента. Для визначення концентрацій (E)-4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу в плазмі відбирали зразки крові перед введенням дози і через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 72, 96, 120, 144, 168 і 216 годин після введення досліджуваного лікарського засобу (всього 19 зразків у кожного суб'єкта для кожного введення).

Для кожного суб'єкта дві з трьох доз вводили з прийомом їжі, тобто якщо фармакокінетики досліджували з прийомом їжі, то протягом 10хв до прийому препарату А або препарату В суб'єкти з'їдали звичайний сніданок.

Для умов «натщесерце» суб'єкти голодували, щонайменше, протягом 10 годин до введення досліджуваних ліків. Якщо фармакокінетики досліджували натщесерце (тільки препарат В), то суб'єкти приймали першу їжу під час ланчу через 4,5 години після введення досліджуваних ліків.

Зокрема, у день -1 суб'єктів поміщали на дослідницьке устаткування і вони голодували протягом ночі, щонайменше, 10 годин, за винятком прийому води, що дозволявся за 2 години до прийому ліків. Суб'єктам, визначеним випадковим чином для прийому препарату А або препарату В із прийомом їжі, вводили досліджуваний лікарський засіб протягом 10хв після звичайного сніданку на дослідницькому устаткуванні. Суб'єктам, визначеним випадковим чином для прийому препарату В натщесерце, вводили досліджуваний лікарський засіб без прийому їжі, після голодування протягом ночі, щонайменше, 10 годин.

Звичайний сніданок складався з чотирьох шматків хліба, двох шматків шинки або сиру, дже-

му і двох чашок кави без кофеїну або чаю з молоком і/або цукром.

Цю їжу з'їдали за 20хв під обстеженням медичною сестрою або штатним співробітником.

Для всіх суб'єктів досліджуваний лікарський засіб вводили разом приблизно з 200мл води ранком з 9 до 11 години. Через 2 години після введення дози всім суб'єктам дозволяли прийом води. Ланч подавали через 4,5 години після введення дози й обід подавали через 10 годин після прийому дози. Після обіду суб'єктам дозволяли відновити їх звичайне харчування. Суб'єктів звільняли від дослідницького устаткування на день 2 після добору 24-годинної фармакокінетичної проби і повертали на дане устаткування через 8 годин і знову в дні 3, 4, 5, 6, 7, 8 і 10 для подальших визначень.

Більш докладно: для визначення концентрацій (Е)-4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу в плазмі відбирали зразок крові до введення дози і через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 72, 96, 120, 144, 168 і 216 годин після введення досліджуваного лікарського засобу (всього 19 зразків для кожного суб'єкта і кожного введення). Для кожного індивідуального суб'єкта між введеннями доз існував, щонайменше, 2-тижневий часовий інтервал.

Біоаналіз (Е)-4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу в людській плазмі проводять затвердженим РХ-МС/МС способом.

В таблиці 4 наведені результати *in vivo* дослідження на людині.

Таблиця 4

Фармакокінетики (Е)-4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сер.знач. $\pm$ ст.відх.)	Препарат А з прийомом їжі	Препарат В з прийомом їжі	натщесерце
N	12	12	12
C <sub>max</sub> (нг/мл)	372(37)	316(59)	210(119)
AUC <sub>остан.</sub> (нг. год/мл)	12448(2688)	10455(2525)	741 (2939)
AUC <sub>неск.</sub> (нг.год/мл)	12945(2988)	10905(2754)	7804(3101)

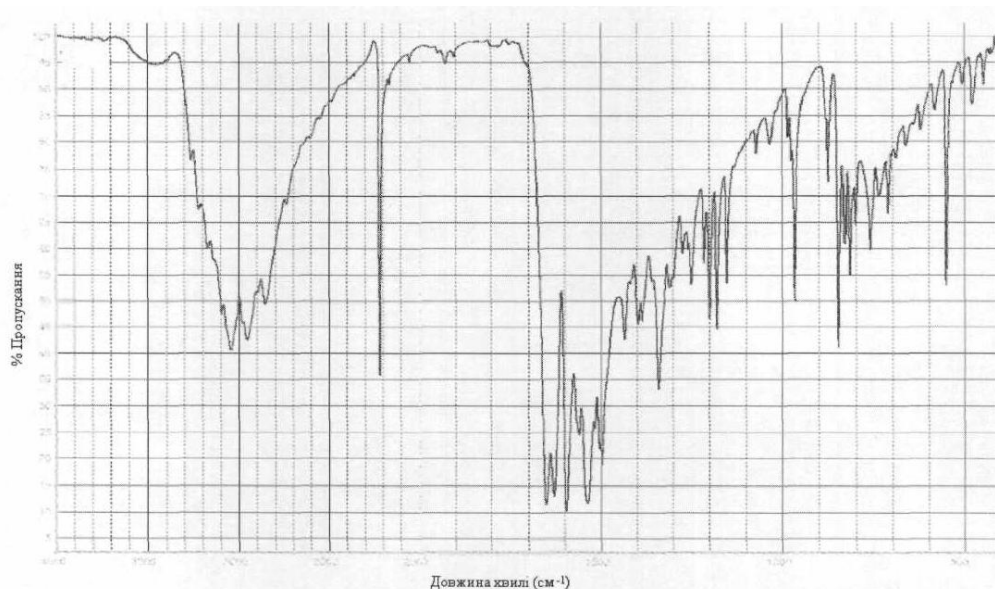


Fig.1

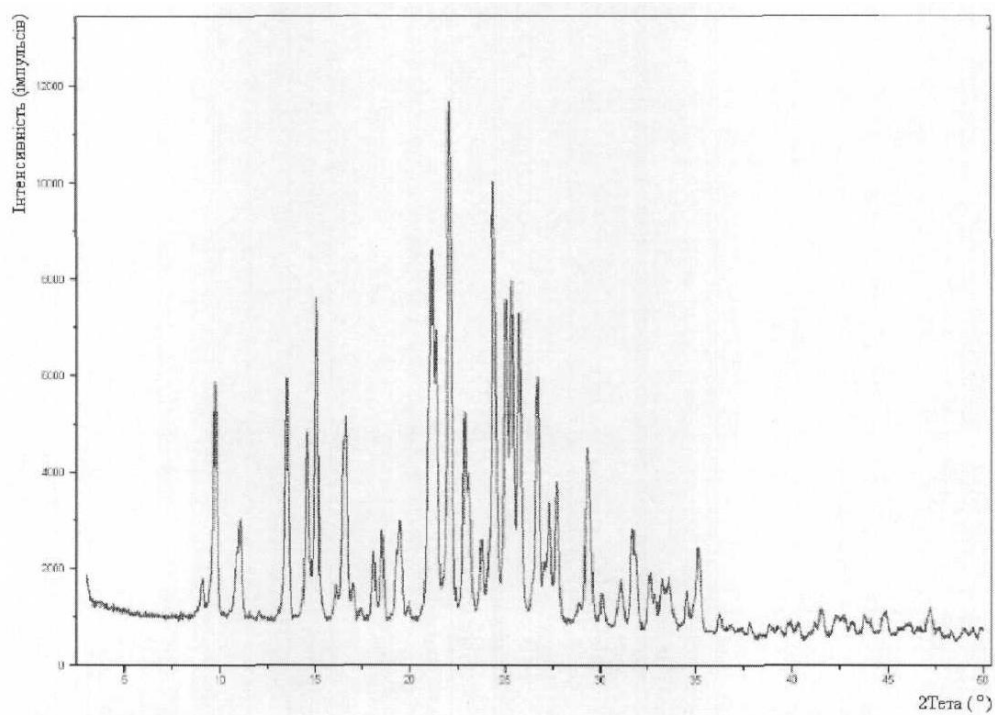


Fig.2

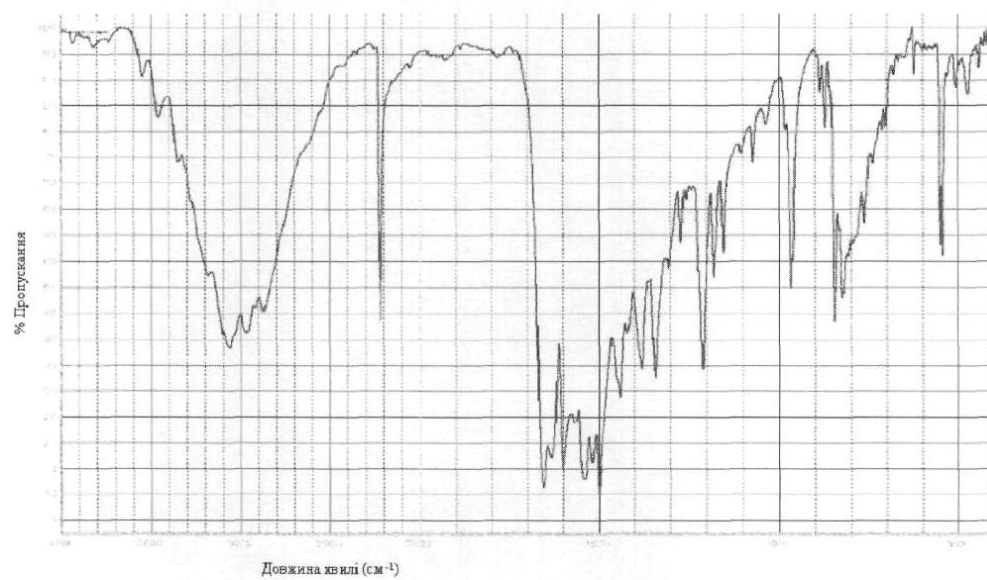


Fig.3

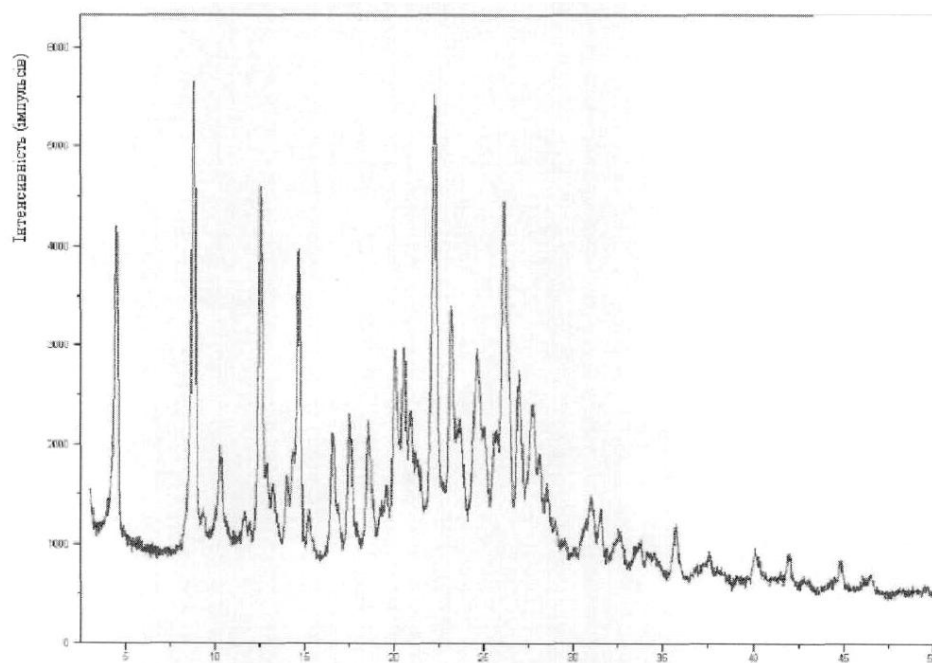


Fig.4

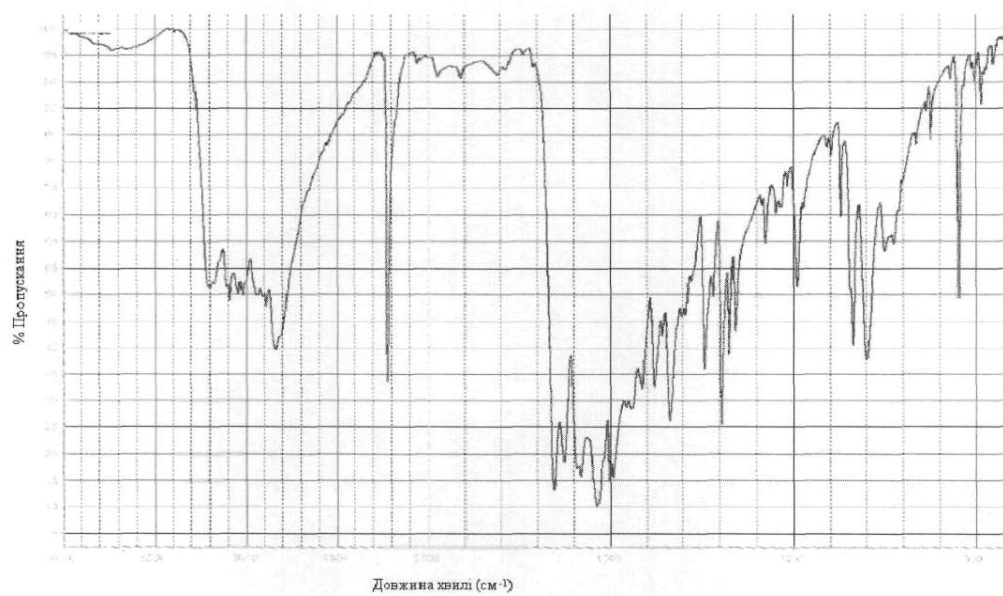


Fig.5

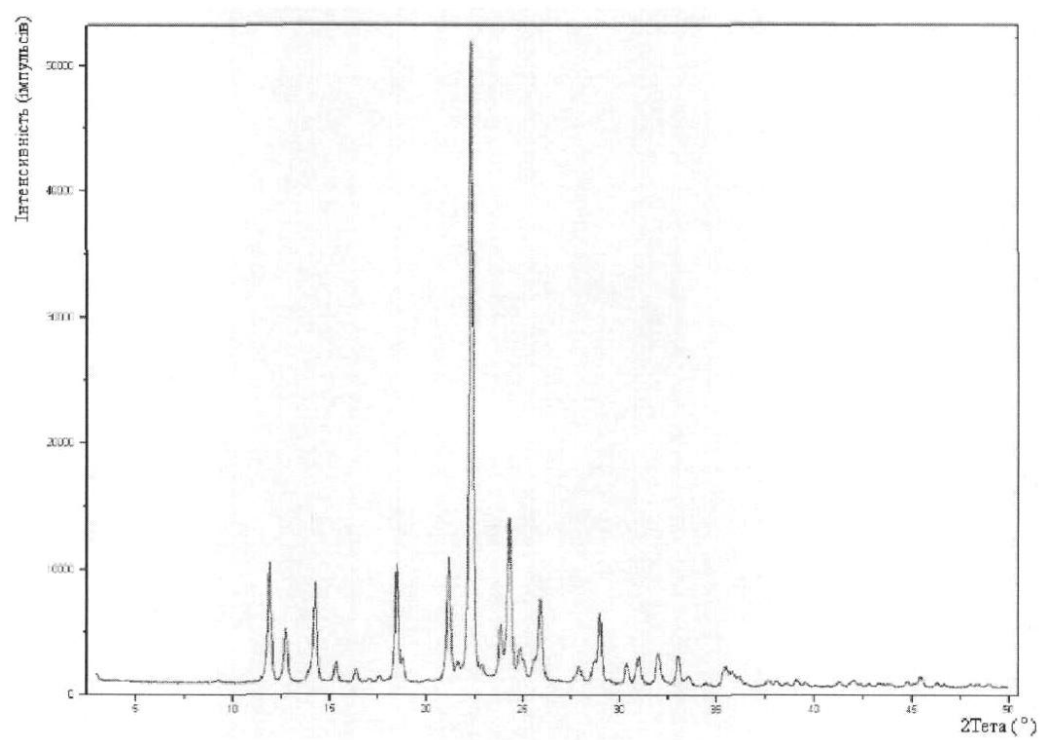


Fig. 6

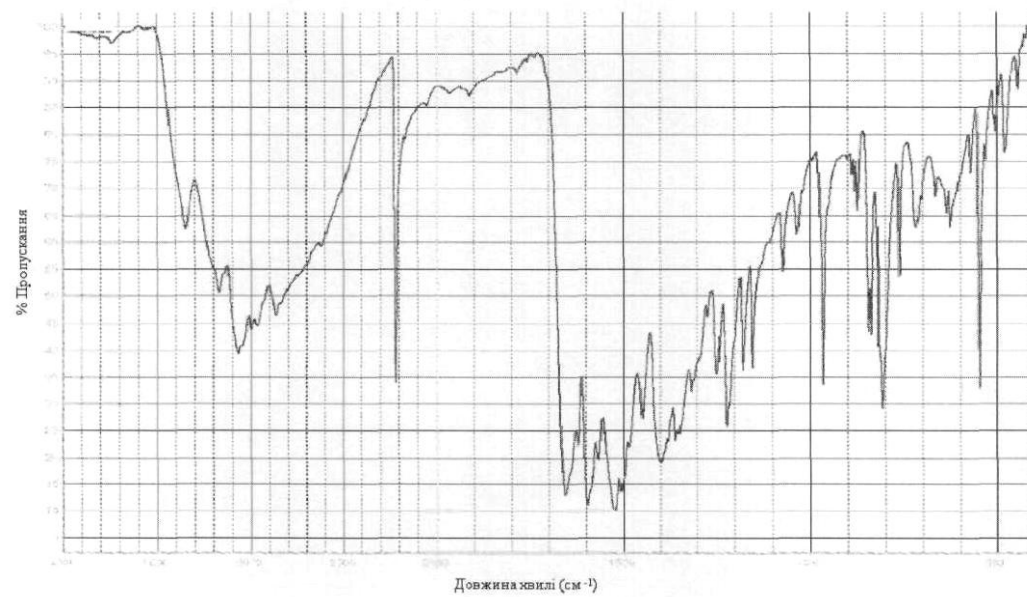
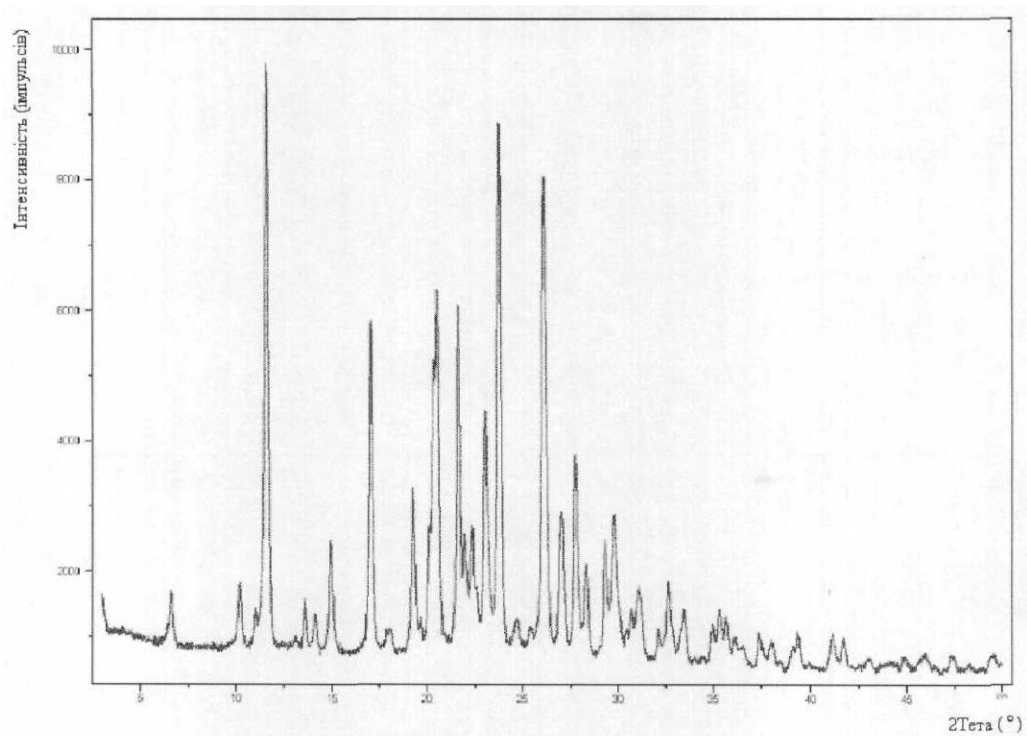


Fig. 7



Фіг. 8