



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107561** (13) **C2**  
(51) МПК  
**C07C 311/51** (2006.01)

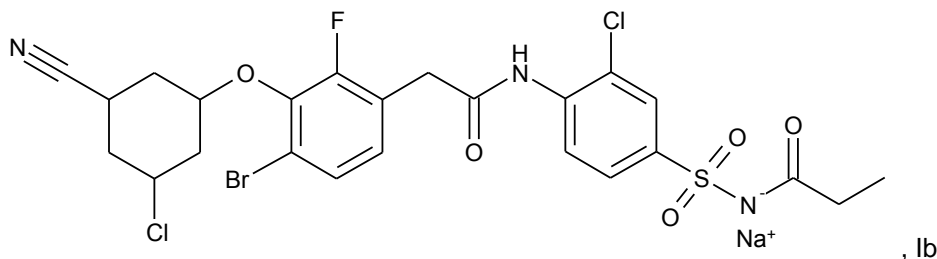
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 04177	(72) Винахідник(и):	Девідсон Джеймс Прентіс (US), Мартін Майкл (US), Пан Фей (CN/US), Вонг Маргарет (CA/US)
(22) Дата подання заявки:	31.08.2009	(73) Власник(и):	Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.01.2015	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/095,364	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2005239881 (A1), 27.10.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09.09.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.07.2011, Бюл.№ 13		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.01.2015, Бюл.№ 2		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2009/061185, 31.08.2009		

## (54) ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ АЦИЛСУЛЬФОНАМІДІВ

### (57) Реферат:

В заявці описані нові поліморфні кристалічні форми натрієвої солі 2-[4-бром-3-(3-хлор-5-ціанофенокси)-2-фторфеніл]-N-(2-хлор-4-пропіонілсульфамойлфеніл)-ацетаміду (Ib)



що мають покращену стабільність і фізичні характеристики, які полегшують їх одержання, і застосування для лікування або профілактики опосередковуваних ВІЛ захворювань, СНІД або пов'язаного зі СНІД комплексу за допомогою монотерапії або комбінованої терапії.

UA 107561 C2



Даний винахід належить до нових поліморфних кристалічних форм натрієвої солі 2-[4-бром-3-(3-хлор-5-ціанофенокси)-2-фторфеніл]-N-(2-хлор-4-пропіонілсульфамойлфеніл)ацетаміду, який має покращену стабільність і фізичні характеристики, які полегшують їх одержання, використання і застосування для лікування або профілактики захворювань, опосередковуваних ВІЛ (вірус імунodefіциту людини), СНІД (синдром набутого імунodefіциту) або пов'язаного зі СНІД комплексу, за допомогою монотерапії або комбінованої терапії.

Вірус імунodefіциту людини, ВІЛ, є збудником синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), тобто захворювання, яке характеризується ураженням імунної системи, зокрема, CD4<sup>+</sup>Т-клітин, при супутній сприйнятливості до інфекцій, які викликаються умовно-патогенними організмами. Інфекції ВІЛ також передують СНІД-асоційований комплекс (ARC) - синдром, який характеризується такими симптомами, як хронічна генералізована лімфаденопатія, лихоманка і втрата ваги.

Як і інші ретровіруси, геном ВІЛ кодує білки-попередники, відомі під позначеннями gag і gag-pol, які піддаються процесінгу вірусною протеазою з утворенням протеази, зворотної транскриптази (OT), ендонуклеази/інтегрази і зрілих структурних білків ядра вірусу. Переривання цього процесінгу запобігає продукуванню звичайного інфекційного вірусу. Були розпочаті значні зусилля для боротьби з ВІЛ шляхом інгібування ферментів, які кодуються вірусом.

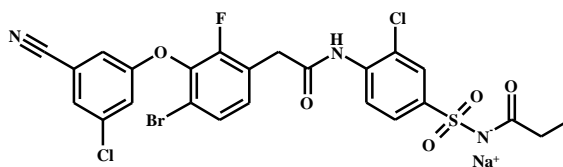
Існуюча в даний час хіміотерапія спрямована на два критично важливих вірусних ферменти: протеазу ВІЛ і зворотну транскриптазу ВІЛ. (J. S. G. Montaner et al. Antiretroviral therapy: 'the state of the art', Biomed & Pharmacother. 1999 53:63-72; R. W. Shafer and D. A. Vuitton, Highly active retroviral therapy (HAART) for the treatment of infection with human immunodeficiency virus type 1, Biomed. & Pharmacother. 1999 53:73-C86; E. De Clercq, New Developments in Anti-HIV Chemotherap. Curr. Med. Chem. 2001 8:1543-1572). Виявлені два загальних класи інгібіторів зворотної транскриптази (RTI): нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTI) і ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTI).

NRTI звичайно представляють собою аналоги 2',3'-дидезоксинуклеозиду (ddN), які до взаємодії з вірусною RT необхідно фосфорилювати. Відповідні трифосфати виступають як конкурентні інгібітори або альтернативні субстрати для вірусної RT. Після включення в нуклеїнові кислоти, нуклеозидні аналоги обривають процес подовження ланцюга. Зворотна транскриптаза ВІЛ має здатність змінювати послідовність ДНК, що дозволяє резистентним штамам долати блокаду шляхом розщеплення нуклеозидного аналога і продовження процесу подовження ланцюга. Застосовні в даний час в клінічній практиці NRTI включають зидовудин (AZT), діданозин (ddI), залцитабин (ddC), ставудин (d4T), ламівудин (3TC) і тенофовір (PMPA).

NNRTI вперше були відкриті в 1989 г. NNRTI є алостеричними інгібіторами, які оборотно зв'язуються з несубстратним центром зв'язування зворотної транскриптази ВІЛ і тим самим змінюють форму активного центра або активність блокуючої полімерази. (R. W. Buckheit, Jr., Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: perspectives for novel therapeutic compounds and strategies for treatment of HIV infection, Expert Opin. Investig. Drugs 2001 10(8)1423-1442; E. De Clercq The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection, Antiviral Res. 1998 38:153-179; G. Moyle, The Emerging Roles of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Antiviral Therapy, Drugs 2001 61(1):19-26). Хоча в лабораторії ідентифіковані більше 30 структурних класів NNRTI, для лікування ВІЛ затверджені до застосування тільки 3 сполуки: ефавіренц, невірапін і делавірдин.

Хоча NNRTI спочатку розглядались, як перспективний клас сполук, проведені in vitro і in vivo дослідження швидко показали, що NNRTI створюють низький бар'єр для появи резистентних відносно лікарських препаратів штамів ВІЛ і мають низьку класоспецифічну токсичність. Резистентність відносно лікарських препаратів часто розвивається вже після однієї точкової мутації в RT. Хоча комбінована терапія з застосуванням різних NRTI, PI (інгібітори протеази) і NNRTI в багатьох випадках надзвичайно значно знижувала вірусне навантаження і уповільнювала прогресування захворювання, збереглися значні терапевтичні проблеми (R. M. Gulick, Eur. Soc. Clin. Microbiol. and Inf. Dis. 2003 9(3):186-193). Суміші не були ефективними для всіх пацієнтів, часто проявлялися потенційно тяжкі побічні ефекти і було показано, що швидко розмножувальний вірус ВІЛ легко утворює резистентні відносно лікарських препаратів мутантні варіанти протеази і зворотної транскриптази дикого типу. Зберігається необхідність в більш безпечних лікарських препаратах, які мають активністю по відношенню до штамів дикого типу і широко розповсюдженим резистентним штамам ВІЛ.

Натрієва сіль 2-[4-бром-3-(3-хлор-5-ціанофенокси)-2-фторфеніл]-N-(2-хлор-4-пропіонілсульфамойлфеніл)ацетаміду - сполука формули Ib



Ib

а також спосіб її одержання і її активність як інгібітору зворотної транскриптази ВІЛ розкриті в патенті U.S. № 7166738, який у всій своїй повноті включений в даний винахід як посилання.

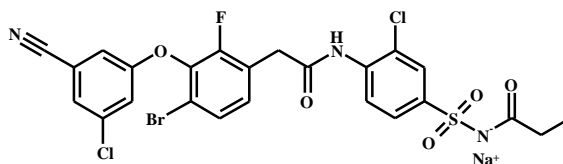
Солі з кислотами і основами сполук можуть змінювати або покращувати фізичні характеристики вихідної сполуки. Однак ці солеутворюючі агенти повинні виявити хімік-фармацевт, оскільки відсутня надійна методика передбачення впливу сполуки в формі солі на характеристики вихідної сполуки в дозованих формах.

Поліморфізм представляє собою здатність будь-якого елемента або сполуки кристалізуватися більш, ніж в одній іншій кристалічній формі. У фармацевтично корисних сполуках часто зустрічаються різні поліморфні форми солей. Фізичні характеристики, включаючи розчинність, температуру плавлення, густину, твердість, кристалічна форма й стабільність, у різних поліморфних форм однієї й тієї ж хімічної сполуки можуть сильно різнитися.

Поліморфні форми характеризують за допомогою методик світлорозсіювання, наприклад, порошкової рентгенографії, спектроскопічних методик, наприклад, інфрачервоної спектроскопії, спектроскопії  $^{13}\text{C}$  ядерного магнітного резонансу і за допомогою термічних методик, наприклад, диференційної сканувальної калориметрії або диференційного термічного аналізу. Поліморфні форми краще за все характеризувати за допомогою порошкової рентгенографії, що проводять за методиками, які відомі в даній галузі техніки. Обговорення таких методик наведено в публікаціях J. Haleblain, J. Pharm. Sci. 1975 64:1269-1288, і J. Haleblain and W. McCrone, J. Pharm. Sci. 1969 58:911-929. Хоча інтенсивності піків порошкових рентгенограм різних партій поліморфної форми можуть трохи різнитися, піки і їх відносне положення є характеристичними для даної поліморфної форми.

В основу даного винаходу покладена задача виявити придатну сіль і/або поліморфну форму, яка (i) має належну фізичну і хімічну стабільність при виробництві, (ii) ефективно одержується, очищується і добувається, (iii) має прийнятну розчинність в фармацевтично прийнятних розчинниках, (iv) є придатною для проведення операцій (наприклад, з сипкості і розмірам частинок) приготування композицій при незначному розкладанні або змінах фізичних і хімічних характеристик сполуки, (v) має прийнятну фізичну і хімічну стабільність в композиції. Крім того, дуже бажаними є солі, які вносять мінімальний вклад в молекулярну масу, так щоб одержана речовина мала великий молярний вміст активного інгредієнта, оскільки таким чином зводиться до мінімуму кількість речовини, яку необхідно внести в композицію для приготування терапевтично ефективної дози. Ці часто суперечливі вимоги роблять виявлення придатних солей складною і важливою задачею, яку досвідчений фармацевт повинен вирішити до того, як можна буде проводити розробку лікарського засобу.

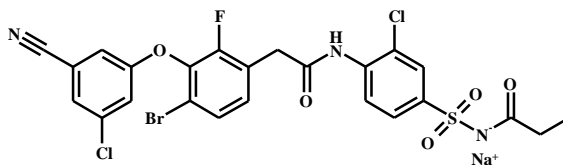
Даний винахід відноситься до дев'яти поліморфних кристалічних форм, I-IX, натрієвої солі 2-[4-бром-3-(3-хлор-5-ціанофенокси)-2-фторфеніл]-N-(2-хлор-4-пропіонілсульфамойлфеніл)ацетаміду (Ib)



Ib

способів одержання поліморфних кристалічних форм I-IX, фармацевтичної композиції, яка містить поліморфні форми I-IX, і до способів лікування захворювань, пов'язаних з ВІЛ, з використанням поліморфних форм I-IX.

Даний винахід відноситься до кристалічної форми сполуки формули Ib



Ib

Даний винахід також відноситься до способу одержання поліморфної кристалічної форми зазначеної вище сполуки формули Ib, який включає кристалізацію сполуки (Ib) з ТГФ, води і nBuAc.

Даний винахід також відноситься до поліморфної кристалічної форми сполуки формули Ib, одержаної зазначеним вище способом.

Даний винахід також відноситься до поліморфної кристалічної форми (форми I) сполуки формули Ib, яка характеризується порошковою рентгенограмою, що має міжплощинні відстані, в основному такі, як зазначені:

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
15,1	100,0	6,0	39,5
10,9	21,9	3,2	30,0

Даний винахід також відноситься до поліморфної кристалічної форми (форми II) сполуки формули Ib, яка характеризується порошковою рентгенограмою, що має міжплощинні відстані, в основному такі, як зазначені:

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
13,2	100,0	7,6	17,3
9,8	44,0	5,3	30,5
7,9	20,9		

Даний винахід також відноситься до поліморфної кристалічної форми (форми III) сполуки формули Ib, яка характеризується порошковою рентгенограмою, що має міжплощинні відстані, в основному такі, як зазначені:

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
6,8	100,0	3,7	36,9
4,6	44,0	3,6	42,7
4,4	31,7	3,4	32,3
4,1	31,5		

Даний винахід також відноситься до поліморфної кристалічної форми (форми IV) сполуки формули Ib, яка характеризується порошковою рентгенограмою, що має міжплощинні відстані, в основному такі, як зазначені:

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
12,9	43,0	4,6	25,6
11,3	100,0	4,0	23,7

Даний винахід також відноситься до поліморфної кристалічної форми (форми V) сполуки формули Ib, яка характеризується порошковою рентгенограмою, що має міжплощинні відстані, в основному такі, як зазначені:

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
13,9	56,2	5,5	45,4
10,8	58,2	3,4	54,9
10,1	100,0	3,2	27,5
5,7	87,7		

Даний винахід також відноситься до поліморфної кристалічної форми (форми VI) сполуки формули Ib, яка характеризується порошковою рентгенограмою, що має міжплощинні відстані, в основному такі, як зазначені:

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
13,4	100,0	5,4	37,6
10,9	38,4	3,6	41,8
9,8	48,4	3,4	38,8
5,7	40,1	3,2	35,4

5

Даний винахід також відноситься до поліморфної кристалічної форми (форми VII) сполуки формули Ib, яка характеризується порошковою рентгенограмою, що має міжплощинні відстані, в основному такі, як зазначені:

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
13,9	100,0	3,7	26,2
10,2	33,4	3,4	36,7
5,6	33,0	3,3	27,9

10

Даний винахід також відноситься до поліморфної кристалічної форми (форми VIII) сполуки формули Ib, яка характеризується порошковою рентгенограмою, що має міжплощинні відстані, в основному такі, як зазначені:

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
7,2	65,6	4,1	45,2
6,7	34,3	3,9	100,0
6,1	45,3	3,4	43,4
4,7	53,9		

15

Даний винахід також відноситься до поліморфної кристалічної форми (форми IX) сполуки формули Ib, яка характеризується порошковою рентгенограмою, що має міжплощинні відстані, в основному такі, як зазначені:

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
12,6	39,1	4,0	57,7
6,6	58,9	3,9	35,4
6,0	68,9	3,3	32,4
4,6	100,0		

20

Даний винахід також відноситься до способу одержання поліморфної кристалічної форми (форми III), що включає кристалізацію сполуки (Ib) з суміші ТГФ/вода/н-бутанол/н-бутилацетат, суміші ТГФ/нBuAc, бутанолу або метилізобутилкетону.

Даний винахід також відноситься до способу одержання поліморфної кристалічної форми (форми VIII), що включає кристалізацію сполуки (Ib) з суміші ТГФ/вода/бутилацетат, ацетонітрилу, суміші ацетонітрил/вода або суміші ізопропанол/вода.

Даний винахід також відноситься до способу одержання поліморфної кристалічної форми (форми IX), що включає кристалізацію сполуки (Ib) з ацетонітрилу.

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання, пов'язаного з ВІЛ, що включає введення пацієнту, який його потребує будь-якої з поліморфних форм I-IX сполуки Ib в терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід також відноситься до зазначеного вище способу, що додатково включає введення модулятора імунної системи або протівірусної сполуки.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить будь-яку з поліморфних форм I-IX сполуки Ib в суміші щонайменше з одним фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або інертним наповнювачем.

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання, пов'язаного з ВІЛ, що включає введення пацієнту, який його потребує сполуки Ib в аморфному стані в терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід також відноситься до зазначеного вище способу, додатково що включає введення модулятора імунної системи або противірусної сполуки.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку Ib в аморфному стані в суміші щонайменше з одним фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або інертним наповнювачем.

Численні об'єкти і переваги даного винаходу спеціаліст в даній галузі техніки може зрозуміти з використанням доданих креслень, на яких представлено наступне:

На фіг. 1 наведена порошкова рентгенограма форми I поліморфної форми Ib.

На фіг. 2а наведена порошкова рентгенограма форми II поліморфної форми Ib.

На фіг. 2б наведена діаграма, одержана за допомогою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК), і діаграма, одержана за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА), форми II поліморфної форми Ib.

На фіг. 3а наведена порошкова рентгенограма форми III поліморфної форми Ib.

На фіг. 3б наведена діаграма, одержана за допомогою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК), і діаграма, одержана за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА), форми III поліморфної форми Ib.

На фіг. 4 наведена порошкова рентгенограма форми IV поліморфної форми Ib.

На фіг. 5 наведена порошкова рентгенограма форми V поліморфної форми Ib.

На фіг. 6 наведена порошкова рентгенограма форми VI поліморфної форми Ib.

На фіг. 7 наведена порошкова рентгенограма форми VII поліморфної форми Ib.

На фіг. 8а наведена порошкова рентгенограма форми VIII поліморфної форми Ib. Дані з дифракції для форми VIII наведені в таблиці 8 в описі.

На фіг. 8б наведена діаграма, одержана за допомогою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК), і діаграма, одержана за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА), форми VIII поліморфної форми Ib.

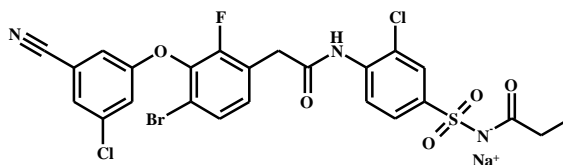
На фіг. 9а наведена порошкова рентгенограма форми IX поліморфної форми Ib.

На фіг. 9б наведена діаграма, одержана за допомогою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК), і діаграма, одержана за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА), форми IX поліморфної форми Ib.

На фіг. 10 наведена порошкова рентгенограма Ib в аморфному стані.

На фіг. 11 наведена схема взаємоперетворень поліморфних кристалічних форм I-IX і Ib в аморфному стані.

Встановлено, що нові кристалічні форми натрієвої солі 2-[4-бром-3-(3-хлор-5-ціанофенокси)-2-фторфеніл]-N-(2-хлор-4-пропіонілсульфамойлфеніл)ацетаміду (Ib) мають чудові фізичні і хімічні характеристики, які полегшують одержання і використання сполуки. В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до кристалічної форми сполуки формули Ib.



Ib

В іншому варіанті здійснення даний винахід забезпечує

Порошкова рентгенограма форми I представлена на фіг. 1 і значення наведені в таблиці I.

Таблиця I

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
15,1	100,0	3,6	13,0
10,9	21,9	3,4	10,3
7,5	5,3	3,4	12,1
6,0	39,5	3,3	5,5
5,7	11,9	3,2	30,0
4,6	10,6	3,2	4,8
4,2	6,5	3,1	5,2
4,1	9,6	3,0	6,9
4,0	13,4	2,9	4,8

Таблиця I

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
3,8	12,7	2,8	5,0
3,8	10,6	2,5	6,3

Порошкова рентгенограма форми II представлена на фіг. 2а і значення наведені в таблиці II.

Таблиця II

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
13,7	27,4	4,0	3,8
13,2	100,0	3,8	18,2
11,0	18,1	3,8	6,7
9,8	44,0	3,7	15,4
9,4	5,3	3,6	13,5
8,8	14,1	3,5	8,1
7,9	20,9	3,5	8,8
7,6	17,3	3,4	13,4
6,6	11,9	3,3	6,8
6,5	5,1	3,2	7,4
6,2	5,1	3,2	4,0
5,7	17,9	3,1	6,1
5,6	9,5	3,1	7,2
5,5	11,8	3,0	4,2
5,3	30,5	3,0	6,3
4,4	4,8	2,7	4,3
4,4	5,2	2,7	3,7

- 5 Порошкова рентгенограма форми III представлена на фіг. 3а і значення наведені в таблиці III.

Таблиця III

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
14,7	8,8	3,8	11,1
6,8	100,0	3,8	25,0
6,6	7,6	3,8	13,6
6,3	21,2	3,7	36,9
6,1	16,5	3,6	42,7
4,9	21,7	3,6	7,6
4,6	44,0	3,4	32,3
4,6	6,9	3,2	14,8
4,5	11,6	3,2	7,7
4,5	13,4	3,1	8,2
4,4	31,7	2,9	9,1
4,3	7,5	2,8	11,4
4,1	31,5	2,8	9,6
4,0	5,7	2,7	9,3
3,9	16,6	2,5	5,8

- 10 Порошкова рентгенограма форми IV представлена на фіг. 4 і значення наведені в таблиці IV.



Таблиця IV

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
12,9	43,0	3,7	14,8
11,3	100,0	3,7	15,4
10,5	10,3	3,6	7,9
9,6	6,8	3,6	11,5
5,5	10,6	3,5	6,5
5,1	13,7	3,4	15,9
4,8	4,3	3,4	6,5
4,8	10,2	3,4	10,1
4,6	25,6	3,3	8,0
4,4	5,9	3,3	4,6
4,3	4,5	3,1	4,1
4,2	6,6	2,9	5,0
4,0	23,7	2,9	9,4

Порошкова рентгенограма форми V представлена на фіг. 5 і значення наведені в таблиці V.

Таблиця V

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
15,0	16,3	3,8	24,7
13,9	56,2	3,7	17,2
10,8	58,2	3,6	19,0
10,1	100,0	3,6	25,5
7,6	23,1	3,6	22,6
6,9	13,9	3,5	27,8
5,7	87,7	3,4	54,9
5,5	45,4	3,2	27,5
4,6	17,2	3,2	24,6
4,5	23,4	3,1	15,3
4,3	28,5	3,1	16,3
3,9	29,5		

5

Порошкова рентгенограма форми VI представлена на фіг. 6 і значення наведені в таблиці VI.

Таблиця VI

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
13,4	100,0	3,9	23,1
10,9	38,4	3,8	20,3
10,0	23,2	3,7	17,8
9,8	48,4	3,7	58,6
9,0	13,9	3,6	41,8
8,1	14,9	3,5	16,5
7,6	23,0	3,5	14,9
6,7	20,3	3,4	16,2
6,2	12,6	3,4	19,6
5,7	40,1	3,4	38,8
5,5	25,2	3,2	35,4
5,4	33,1	3,1	15,7
5,4	37,6	3,1	11,6
4,3	14,7	3,0	14,4
4,2	10,0	3,0	16,2
4,0	11,1	3,0	13,6

Порошкова рентгенограма форми VII представлена на фіг. 7 і значення наведені в таблиці VII.

Таблиця VII

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
13,9	100,0	3,8	14,4
10,9	15,5	3,7	14,5
10,2	33,4	3,7	26,2
9,3	9,4	3,5	20,8
7,6	11,9	3,5	9,5
6,9	10,4	3,5	11,8
5,7	23,8	3,4	36,7
5,6	33,0	3,3	27,9
5,5	21,5	3,1	14,4
4,4	8,9	3,1	13,2
4,1	8,2	2,7	10,0
3,9	16,4		

5 Порошкова рентгенограма форми VIII представлена на фіг. 8а і значення наведені в таблиці VIII.

Таблиця VIII

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
13,0	6,6	3,6	29,4
12,7	8,5	3,5	11,8
7,5	17,6	3,4	43,4
7,2	65,6	3,3	8,3
6,7	34,3	3,3	25,2
6,5	21,0	3,2	15,2
6,1	45,3	3,2	14,0
4,8	6,1	3,2	14,6
4,7	53,9	3,1	12,6
4,4	22,1	3,1	8,3
4,2	14,8	3,0	14,1
4,1	45,2	3,0	7,4
3,9	100,0	2,8	9,4
3,9	19,2	2,7	6,1
3,7	21,0	2,5	8,8

10 Порошкова рентгенограма форми IX представлена на фіг. 9 і значення наведені в таблиці IX.

Таблиця IX

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
7,0	39,1	27,9	12,9
12,3	7,0	28,3	21,1
13,3	58,9	28,5	16,4
14,7	68,9	28,7	11,0
15,2	2,6	28,9	10,0
16,6	3,6	29,2	6,6
18,5	8,4	29,6	3,3
19,1	100,0	30,2	5,9
20,1	23,7	31,2	7,9
21,1	24,3	31,8	10,9
21,9	57,7	32,1	3,5

Таблиця IX

Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$	Міжплощинна відстань	$I/I_0 \times 100$
22,6	35,4	32,5	6,3
24,2	4,2	33,5	3,5
24,8	15,1	34,1	5,5
25,4	19,2	35,1	2,6
25,9	27,8	35,6	5,4
26,7	8,7	36,1	8,1
26,9	32,4	36,5	4,9
27,6	5,9	38,0	6,2

Дослідження за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА) проведені для форм II, III, VIII і IX і вони представлені на фіг. 2б, 3б, 8б і 9б відповідно і з їх допомогою реєструються зміни маси зразку при зміні температури. Наведені данні з фізичної і хімічної стабільності, одержані за допомогою термограм ДСК, наведених на фіг. 2б, 3б, 8б і 9б відповідно.

#### Визначення

При використанні в даному винаході об'єкт в формі однини відноситься до однієї або більшої кількості об'єктів; наприклад, "сполука" означає одну або більшу кількість сполук або не менше однієї сполуки. Форма однини і вираження "одна або більша кількість" і "не менше ніж один" в даному винаході можна використовувати, як взаємозамінні.

Вираження "визначений вище в даному винаході" відноситься до першого визначення, наведеного в Короткому викладенні суті винаходу.

Терміни "аморфний стан" і "аморфна речовина" в даному винаході є взаємозамінними і відносяться до сполуки формули Ib в аморфному стані.

Термін "необов'язково" або "необов'язковий" при використанні в даному винаході означає, що наступна описана подія або обставина може, але не повинна здійснитися і що опис включає випадки, коли подія або обставина здійснюється, і випадки, коли вона не здійснюється. Наприклад, "необов'язково заміщений" означає, що фрагментом може бути водень або замісник.

Термін "сольват" при використанні в даному винаході позначає сполуку, пропоновану в даному винаході, або її сіль, яка додатково включає стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, пов'язаного за допомогою нековалентних міжмолекулярних сил. Переважними розчинниками є леткі, нетоксичні і/або прийнятні для введення людям в слідових кількостях.

Термін "гідрат" при використанні в даному винаході позначає сполуку, пропоновану в даному винаході, або її сіль, яка додатково включає стехіометричну або нестехіометричну кількість води, зв'язаної за допомогою нековалентних міжмолекулярних сил.

Термін "знижена сприйнятливості" при використанні в даному винаході означає приблизно 10-кратну або більшу зміну чутливості конкретного ізоляту вірусу в порівнянні з чутливістю вірусу дикого типу в такій же експериментальній системі.

Термін "нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази" ("NRTI") при використанні в даному винаході означає нуклеозиди і нуклеотиди і їх аналоги, які інгібують активність зворотної транскриптази ВІЛ-1, тобто фермента, який каталізує перетворення вірусної геномної РНК ВІЛ-1 в провірусну ДНК ВІЛ-1.

Типові придатні NRTI включають зудовудин (AZT), що випускається під торговою назвою РЕТРОВІР; диданозин (ddI), що випускається під торговою назвою ВИДЕКС; залцитабін (ddC), що випускається під торговою назвою ГІФІД; ставудин (d4T), що випускається під торговою назвою ЗЕРІТ; ламівудин (3TC), що випускається під торговою назвою ЕПІВІР; абакавір (1592U89), розкритий в WO96/30025 і що випускається під торговою назвою ЗІАГЕН; адефовір дипівоксил [біс(РОМ)-РМЕА], що випускається під торговою назвою ПРЕВОН; лобукавір (BMS-180194), нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, розкритий в EP-0358154 і EP-0736533 і що розробляється фірмою Bristol-Myers Squibb; BCH-10652, інгібітор зворотної транскриптази (у вигляді рацемічної суміші BCH-10618 і BCH-10619), що розробляється фірмою Biochem Pharma; емітрицитабін [(-)-FTC], ліцензія на який видана Emory University згідно з патентом U.S. № 5814639, і що розробляється фірмою Triangle Pharmaceuticals; бета-L-FD4 (також позначуваний, як бета-L-D4C, і має назву бета-L-2',3'-дидезокси-5-фторцитидин), ліцензія на який видана Yale University фірмі Vion Pharmaceuticals; DAPD, пуриновий нуклеозид, (-)-бета-D-2,6-діамінопуридиндиоксолан, розкритий в EP-0656778, ліцензія на який видана фірмі Triangle Pharmaceuticals; і лоденосин (FddA), 9-(2,3-дидезокси-2-фтор-β-D-трео-пентофуранозил)аденин,

стабільний по відношенню до впливу кислот інгібітор зворотної транскриптази, відкритий фірмою NIH і що розробляється фірмою U.S. Bioscience Inc.

Вираження "модулятор імунної системи або противірусна сполука" при використанні в даному винаході означає будь-яку сполуку або лікарський засіб, який застосовують для лікування інфікування шляхом ВІЛ-1.

Термін "ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази" ("NNRTI") при використанні в даному винаході означає ненуклеозиди, які інгібують активність зворотної транскриптази ВІЛ-1.

Типові придатні NNRTI включають невірапін (BI-RG-587), що випускається під торговою назвою ВІРАМУН; делавірадин (BHAP, U-90152), що випускається під торговою назвою РЕСКРІПТОР; ефавіренц (DMP-266), бензоксазин-2-он, розкритий в WO94/03440 і що випускається під торговою назвою СУСТИВА; PNU-142721, фуropyридинтіопіримід; AG-1549 (раніше Shionogi # S-1153); 5-(3,5-дихлорфеніл)тіо-4-ізопропіл-1-(4-піридил)метил-1Н-імідазол-2-ілметилкарбонат, розкритий в WO 96/10019; МКС-442 (1-(етоксиметил)-5-(1-метилетил)-6-(фенілметил)-(2,4(1Н, 3Н)-піримідиндіон); і (+)-каланолід А (NSC-675451) і В, похідні кумарину, розкриті в патенті U.S. № 5489697.

Термін "інгібітор протеази" ("PI") при використанні в даному винаході означає інгібітори протеази ВІЛ-1, фермент, необхідний для протеолітичного розщеплення поліпротеїнових попередників вірусів (наприклад, вірусних поліпротеїнів GAG і GAG Pol) на індивідуальні функціональні протеїни, що виявляються у інфікованих за допомогою ВІЛ-1. Інгібітори протеази ВІЛ включають сполуки, що мають пептидоміметичну структуру, велику молекулярну масу (7600 Да) і що мають переважно пептидні властивості, наприклад КРІКСИВАН, а також непептидні інгібітори протеази, наприклад ВІРАЦЕПТ.

Типові придатні PI включають саквінавір, що випускається в капсулах з твердого желатину під торговою назвою ІНВІРАЗА і в капсулах з м'якого желатину під торговою назвою ФОРТОВАЗА; ритонавір (ABT-538), що випускається під торговою назвою НОРВІР; індинавір (МК-639), що випускається під торговою назвою КРІВІКСАН; нелфінавір (AG-1343), що випускається під торговою назвою ВІРАЦЕПТ; ампренавір (141W94), що випускається під торговою назвою АГЕНЕРАЗА, непептидний інгібітор протеази; ласинавір (BMS-234475; вперше відкритий фірмою Novartis, що знаходиться за адресою Базель, Швейцарія (CGP-61755); DMP-450 циклічна сечовина, відкрита фірмою Dupont; BMS-2322623, азапептид, що розробляється фірмою Bristol-Myers Squibb як PI ВІЛ-1 2-го покоління; ABT-378; AG-1549, активний при пероральному введенні імідазолкарбамат.

Інші противірусні засоби включають гідроксисечовину, рібавірин, ІЛ-2, ІЛ-12, пентафузид і Yisum Project No. 11607. Гідроксисечовина (Droxia) представляє собою інгібітор рибонуклеозидтрифосфатредуктази, тобто фермент, який бере участь в активації Т-клітин. Показано, що гідроксисечовина має синергетичний вплив на активність диданозину, і вона досліджена зі ставудином. ІЛ-2 розкрили Ajinomoto в EP-0142268, Takeda в EP-0176299 і Chiron в патентах U.S. №№ RE 33653, 4530787, 4569790, 4604377, 4748234, 4752585 і 4949314, і він випускається під торговою назвою ПРОЛЕЙКІН (алдеслейкін) у вигляді ліофілізованого порошку для внутрішньовенного вливання або підшкірного введення після відновлення і розведення водою; для підшкірного введення переважно є доза, що складає від приблизно 1 до приблизно 20 млн. МЕ/добу, для підшкірного введення більш переважно є доза, що складає приблизно 15 млн. МЕ/добу. ІЛ-12 розкритий в WO96/25171 і випускається в дозах, що складають від приблизно 0,5 до приблизно 10 мкг/кг/добу, переважним є підшкірне введення. Пентафузид (DP-178, T-20), що складається з 36 амінокислотних залишків синтетичний пептид, розкритий в патенті U.S. № 5464933 і випускається під торговою назвою ФУЗЕОН; пентафузид впливає шляхом інгібування злиття ВІЛ-1 з мембранами-мішенями. Пентафузид (3-100 мг/добу) випускається для безперервного підшкірного вливання або ін'єкції спільно з ефавіренцем і двома RT для пацієнтів, що мають позитивну реакцію на ВІЛ-1 і несприйнятливих по відношенню до комбінованої терапії з використанням 3 препаратів; переважно використовувати 100 мг/добу. Yisum Project No. 11607, синтетичний білок на основі білка ВІЛ-1 Vif. Рибавірин, 1-бета-D-рибофуранозил-1Н-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід, описаний в патенті U.S. № 4211771.

Термін "анти-ВІЛ-1 терапія" при використанні в даному винаході означає будь-якої анти-ВІЛ-1 лікарський препарат, для якого знайдена застосовність для боротьби з інфекціями ВІЛ-1 у людей при використанні як єдиного засобу або як компонента при методиках комбінованої терапії з застосуванням декількох лікарських препаратів. Типові відомі придатні методики анти-ВІЛ-1 терапії включають, але не обмежуються тільки ними, методики комбінованої терапії з застосуванням декількох лікарських препаратів, як такі, що включають (i) не менше трьох анти-ВІЛ-1 лікарських препаратів, вибраних з групи, що включає два NRTI, один PI, другий PI і один NNRTI; і (ii) не менше двох анти-ВІЛ-1 лікарських препаратів, вибраних з групи, що включає різні

NNRTI і RT. Типові придатні методики HAART (високоактивна ретровірусна терапія) - комбінована терапія з застосуванням декількох лікарських препаратів, включають: (а) методики комбінованої терапії з застосуванням 3 лікарських препаратів, таких як два NRTI і один RT; або (b) два NRTI і один NNRTI; і (с) методики комбінованої терапії з застосуванням 4 лікарських препаратів, таких як два NRTI, один RT і другий RT або один NNRTI. При лікуванні інтактних пацієнтів переважно починати з анти-ВІЛ-1 лікування за допомогою комбінованої терапії з застосуванням 3 лікарських препаратів; якщо відсутня нестерпність RT, то переважно застосовувати два NRTI і один RT. Важливим є дотримання режиму лікування. Кожні 3-6 місяців необхідно проводити моніторинг вмісту в плазмі CD4<sup>+</sup> і ВІЛ-1-РНК. Якщо вірусне навантаження встановлюється на постійному рівні, то можна додати четвертий лікарський препарат, наприклад один RT або один NNRTI.

Загальноприйнятні аббревіатури включають: ацетил (Ac), оцтова кислота (HOAc), азо-бісизобутиронітрил (АІБН), 1-N-гідроксibenзотріазол (НОВТ), атмосфери (атм.), вискоэффективна рідкісна хроматографія (ВЕРХ), 9-борабіцикло[3.3.1]нонан (9-ББН або ББН), метил (Me), трет-бутоксикарбоніл (Boc), ацетонітрил (MeCN), ди-трет-бутилпірокарбонат або boc-ангідрид (Boc<sub>2</sub>O), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлорид (EDCI), бензил (Bn), м-хлорпербензойна кислота (МХПБК), бутил (Bu), н-бутилацетат (nBuAc), н-бутанол (nBuOH), метанол (MeOH), бензилоксикарбоніл (cbz або Z), температура плавлення (т. пл.), карбонілдіімідазол (КДІ), MeSO<sub>2</sub>- (мезил або Ms), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (ДАБЦО), мас-спектр (МС), діетиламінотрифторид сірки (ДАТС), метил-трет-бутиловий ефір (МТБЕ), дибензиліденацетон (ДБА), N-карбоксангідрид (NCA), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (ДБН), N-бромсукцинімід (NBS), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ), N-метилпіролідон (NMP), 1,2-дихлоретан (ДХЕ), піридиніхлорхромат (ПХХ), N, N'-дициклогексилкарбодіімід (ДЦК), піридиніхлорхромат (ПДХ), дихлорметан (ДХМ), пропіл (Pr), діетилазодикарбоксилат (ДЕАД), фенол (Ph), діізопропілазодикарбоксилат, ДІАД, діетилізопропіламін (ДІЕПІ), піридин (pyr), диізобутилалюмінійгідрид, DIBAL-H, кімнатна температура, КТ, N, N-диметилацетамід (ДМА), трет-бутилдиметилсиліл або t-BuMe<sub>2</sub>Si, (ТБДМС), 4-N, N-диметиламінопіридин (ДМАП), тріетиламін (Et<sub>3</sub>N або TEA), N, N-диметилформамід (ДМФ), трифлат або CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- (Tf), диметилсульфоксид (ДМСО), трифтороцтова кислота (ТФК), 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)етан (dppe), 2,2,6,6-тетраметилгептан-2,6-діон (ТМГД), 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)фероцен (dppf), тонкошарова хроматографія (ТСХ), етилацетат (EtOAc), тетрагідрофуран (ТГФ), діетиловий ефір (Et<sub>2</sub>O), триметилсиліл або Me<sub>3</sub>Si (ТМС), етил (Et), моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (TsOH або pTsOH), гексаметилдисилазан літію (LiHMDS), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- або тозил (Ts), ізопропіл (i-Pr), N-уретан-N-карбоксиангідрид (UNCA), етанол (EtOH). Звичайні позначення, включаючи приставки нормальний (н), ізо (і-), вторинний (втор-), третинний (трет-) і нео при використанні разом з алкільним фрагментом мають свої стандартні значення. (J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

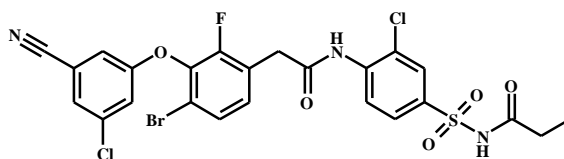
#### ПРИКЛАДИ

Приклади репрезентативних поліморфних форм, що входять в обсяг даного винаходу, наведені нижче в прикладах. Поліморфні форми, описані в наведених нижче прикладах одержання, наведені для того, щоб спеціалісти в даній галузі техніки змогли краще зрозуміти і здійснити даний винахід. Їх слід розглядати не як такі, що обмежують обсяг даного винаходу, а тільки як його ілюстративні і репрезентативні приклади.

Звичайно номенклатура, використовувана в даній заявці, основана на AUTONOM<sup>TM</sup> v.4.0, комп'ютерній системі інституту Beilstein для генерації систематичної номенклатури ІЮПАК (Міжнародний союз теоретичної і прикладної хімії). Якщо спостерігається розходження між зображеною структурою і назвою, наведеним для цієї структури, то правильною вважається зображена структура. Крім того, якщо стереохімічна конфігурація структури або частини структури не зазначені, наприклад, напівжирними або штриховими лініями, то слід вважати, що структура або частина структури включає всі її стереоізомери.

Солі і поліморфні форми, пропоновані в даному винаході, можна одержати за допомогою безлічі способів, представлених на ілюстративних схемах реакцій синтезу і описаних нижче.

Сполука I



одержували згідно з патентом U.S. № 7166738, який у всій своїй повноті включений в даний винахід як посилання.

Вихідні речовини і реагенти, використовувані при одержанні цих солей і поліморфних форм, звичайно або продаються постачальниками, такими як Aldrich Chemical Co., або одержуються за методиками, відомими спеціалістам в даній галузі техніки за процедурами, описаними в літературі, такий як Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>nd</sup> edition Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost and I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; і Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40.

#### ПРЕПАРАТИ І ВВЕДЕННЯ

Препарати сполук формули I можна приготувати за методиками, відомими в техніці приготування композицій. Представлені нижче приклади наведені для того, щоб спеціалісти в даній галузі техніки змогли краще зрозуміти і здійснити даний винахід. Їх слід розглядати не як такі, що обмежують обсяг даного винаходу, а тільки як його ілюстративні і репрезентативні приклади.

Поліморфні солі, пропоновані в даному винаході, можна вводити у вигляді самих різних дозованих форм, призначених для перорального і парентерального введення. Дозовані форми, призначені для перорального введення, можуть представляти собою таблетки, таблетки з покриттям, драже, капсули з м'якого і твердого желатину, розчини, емульсії, сиропи або суспензії. Парентеральне введення включає внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньошкірне, підшкірне, внутрішньодуоденальне або внутрішньочеревне введення. Крім того, солі, пропоновані в даному винаході, можна вводити крізьшкірним (який може включати засіб для збільшення проникності), трансбукальним, назальним шляхом і за допомогою супозиторію. Крім того, солі можна вводити шляхом інгаляції.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна приготувати у вигляді самих різних дозованих форм, призначених для перорального введення, і з використанням різних носіїв. Пероральне введення можна здійснювати за допомогою таблеток, таблеток з покриттям, драже, капсул з м'якого і твердого желатину, розчинів, емульсій, сиропів або суспензій. Сполуки, пропоновані в даному винаході, є ефективними при введенні іншими шляхами, включаючи, поряд з іншими шляхами введення, безперервне (внутрішньовенне крапельне), місцеве, парентеральне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, підшкірне, крізьшкірне (яке може включати агент, що збільшує проникність) трансбукальне, назальне, інгаляційне і введення, здійснюване за допомогою супозиторіїв. Переважним шляхом введення звичайно є пероральний з використанням звичайного добового дозованого режиму, який можна підібрати згідно з важкістю захворювання і реакцією пацієнта на активний інгредієнт.

Сполука або сполуки, пропоновані в даному винаході, а також їх фармацевтично застосовні солі, спільно з однією або більшою кількістю звичайних інертних наповнювачів, носіїв або розріджувачів можна приготувати у вигляді фармацевтичних композицій і разових дозованих форм. Фармацевтичні композиції і разові дозовані форми можуть включати звичайні інгредієнти в звичайних кількостях з додаванням або без додавання додаткових активних сполук або діючих речовин і разові дозовані форми можуть містити будь-яку придатну ефективну кількість активного інгредієнта, що відповідає застосовному добовому дозованому діапазону. Фармацевтичні композиції можна використовувати у вигляді твердих речовин, таких як таблетки або заповнені капсули, напіврідких речовин, порошків, композицій пролонгованої дії, або у вигляді рідин, таких як розчини, суспензії, емульсії, еліксири або заповнені капсули для перорального введення; або у вигляді супозиторіїв для ректального або вагінального введення; або у вигляді стерильних розчинів для ін'єкцій, призначених для парентерального введення. Типовий препарат буде містити від приблизно 5 до приблизно 95 % (мас./мас.) активної сполуки або сполук. Мається на увазі, що термін "препарат" або "дозована форма" включає і тверді, і рідкі композиції активні сполуки, і спеціаліст в даній галузі техніки повинний розуміти, що активний інгредієнт може знаходитися в різних препаратах залежно від органу-мішені або тканини-мішені, від потрібної дози і фармакокінетичних параметрів.

Термін "інертний наповнювач" при використанні в даному винаході означає сполуку, яка є придатною для приготування фармацевтичної композиції, звичайно безпечну, нетоксичну і біологічно і в інших відношеннях не є небажаною, і включає інертні наповнювачі, які є прийнятними для ветеринарії, а також для фармацевтичного застосування для людей. Термін

"інертний наповнювач" при використанні в даному винаході включає один або більше, ніж один такий інертний наповнювач.

Вираження "фармацевтично прийнятна сіль" сполуки означає сіль, яка є фармацевтично прийнятною і яка має необхідну фармакологічну активність вихідної сполуки. Такі солі включають: (1) солі приєднання з кислотами, утворені з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо; або утворені з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровіноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, 4-метилбіцикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбонова кислота, 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, трет-бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глутамінова кислота, гідроксинафтоїна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота тощо; або (2) солі, утворені у випадку, коли у вихідній сполуці міститься кислий протон, шляхом заміщення іоном металу, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу або іоном амонію, або шляхом координації з органічною основою, такою як етаноламін, діетаноламін, тріетаноламін, триметамін, N-метилглюкамін тощо. N-ацилсульфонаміди містять кислий протон, який можна відщепити з утворенням солі з органічним або неорганічним катіоном.

Переважними фармацевтично прийнятними солями є солі, одержані з оцтової кислоти, хлористоводневої кислоти, сірчаної кислоти, метансульфонової кислоти, малеїнової кислоти, фосфорної кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, натрію, калію, кальцію, цинку і магнію. Слід розуміти, що всі вказівки на фармацевтично прийнятні солі включають форми з приєднанням розчинника (сольвати) і кристалічні форми (поліморфні форми) цієї ж солі, одержаної з кислоти, згідно з визначенням в даному винаході.

Тверді форми препаратів включають порошки, таблетки, пігулки, капсули, облатки, супозиторії і здатні до диспергування гранули. Твердим носієм може бути одна або більша кількість речовин, які також можуть виступати як розріджувачі, смакові речовини, солюбілізатори, змашувальні речовини, суспендувальні речовини, зв'язувальні, консерванти, речовини, що забезпечують розпад таблеток, або капсулю вального матеріалу. В порошках носій звичайно представляє собою тонкоподрібнену тверду речовину, яка утворює суміш з тонкоподрібненим активним компонентом. В таблетках активний компонент звичайно в придатних співвідношеннях змішаний з носієм, що має необхідну зв'язувальну здатність, і спресований з наданням необхідної форми і розміру. Придатні носії включають, але не обмежуються тільки ними, карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактозу, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакантову камедь, метилцелюлозу, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, легко топкий віск, олію какао тощо. Тверді форми препаратів на додаток до активного компонента можуть містити барвники, ароматизатори, стабілізатори, буферні речовини, штучні і натуральні підсолоджувачі, диспергувальні речовини, загущувачі, солюбілізатори тощо.

Рідкі композиції, також придатні для перорального введення, включають рідку композицію, включаючи емульсії, сиропи, еліксири, водні розчини, водні суспензії. Вони включають тверді форми препаратів, які призначені для проводжуваного незадовго до введення перетворення в рідкі форми препаратів. Емульсії можна приготувати в розчинах, наприклад, в водних розчинах пропіленгліколю, або вони можуть містити емульгувальні речовини, наприклад, такі як лецитин, сорбітанмоноолеат або камедь акації. Водні розчини можна приготувати шляхом розчинення активного компонента в воді і додавання придатних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів і загущувачів. Водні суспензії можна приготувати шляхом диспергування тонкоподрібненого активного компонента в воді, яка містить в'язку речовину, таку як натуральні або синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози і інші добре відомі суспендувальні речовини.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна приготувати для парентерального введення (наприклад, шляхом ін'єкції, наприклад ін'єкції ударної дози речовини або безперервного вливання) і можна приготувати у вигляді разової дозованої форми в ампулах, попередньо заповнених шприцах, призначених для вливання контейнерах невеликого об'єму або контейнерах, що містять безліч доз, з доданим консервантом. Композиції можуть знаходитися в

таких формах, як суспензії, розчини або емульсії в олійних або водних розріджувачах, наприклад, у вигляді розчинів в водному розчині поліетиленгліколю. Приклади олійних і неводних носіїв, розріджувачів, розчинників і наповнювачів включають пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рослинні олії (наприклад, оливкову олію) і придатні для ін'єкції органічні складні ефіри (наприклад, етилолеат) і вони можуть містити речовини, які утворюють композиції, такі як консервуючі, змочувальні, емульгуювальні або суспендуючі, стабілізуючі і/або диспергувальні речовини. Альтернативно, активний інгредієнт може знаходитися в порошкоподібному вигляді, одержаному асептичним виділенням стерильної твердої речовини або ліофілізацією з розчину для проводжуваного перед застосуванням відновлення за допомогою придатного розріджувача, наприклад, стерильної апірогенної води.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна приготувати для місцевого введення в епідерміс у вигляді мазей, кремів або лосьйонів, або у вигляді кризьшкірного пластиру. Мазі і креми можна, наприклад, приготувати за допомогою водної або олієподібної основи з додаванням придатних загущувальних і/або желювальних речовин. Лосьйони можна приготувати за допомогою водної або олієподібної основи і вони звичайно також містять одну або більшу кількість емульгуювальних речовин, стабілізуювальних речовин, диспергувальних речовин, суспендуючих речовин, загущувачів або забарвлювальних речовин. Композиції, придатні для місцевого введення в порожнину рота, включають коржі, що містять активні агенти у смаковій речовині-основі, звичайно цукрозі і камеді акації або трагакантовій камеді; пастилки, що містять активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин і гліцерин або цукроза і камедь акації; і рідини для полоскання рота, що містять активний інгредієнт в придатному рідкому носії.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна приготувати для введення у вигляді супозиторіїв. Спочатку розплавляють низькотопкий віск, такий як суміш гліцеридів жирних кислот, або олію какао, і активний компонент рівномірно диспергують, наприклад, шляхом перемішування. Потім розплавлену однорідну суміш виливають у форми відповідного розміру, дають їй охолонути і затвердіти.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна приготувати для вагінального введення. В даній галузі техніки відомо, що придатними є песарії, тампони, креми, гелі, пасти, піни і аерозольні препарати, що містять такі носії на додаток до активного інгредієнту.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна приготувати для назального введення. Розчини або суспензії вводять безпосередньо в носову порожнину за допомогою звичайних засобів, наприклад, крапельниці, піпетки або шляхом розпилення. Композиції можуть поставлятися у вигляді форм, що містять одну або велику кількість доз. В останньому випадку застосування крапельниці або піпетки можна виконати шляхом введення пацієнту відповідного, заздалегідь заданого об'єму розчину або суспензії. У випадку розпилення його можна виконати, наприклад, за допомогою дозуючого подрібнювальної розпилювальної помпи.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна приготувати для аерозольного введення, зокрема в дихальні шляхи і з включенням внутрішньоназального введення. Сполука звичайно має частинки невеликого розміру, наприклад, порядку п'яти (5) мікрметрів або менше. Частинки такого розміру можна одержати способами, відомими в даній галузі техніки, наприклад, мікронізацією. Активний інгредієнт постачається в упаковці, що знаходиться під тиском з придатним пропелентом, таким як хлорфторвуглець (ХФВ), наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан або дихлортетрафторетан, або діоксид вуглецю, або інший придатний газ. Аерозоль звичайно також може містити поверхнево-активну речовину, таку як лецитин. Дозу лікарського препарату можна регулювати за допомогою дозуючого клапану. Альтернативно, активні інгредієнти можуть постачатися у вигляді сухого порошку, наприклад, порошкоподібної суміші сполуки з придатною порошкоподібною основою, такою як лактоза, крохмаль, похідні крохмалю, такі як гідроксипропілметилцелюлоза, і полівінілпіролідон (ПВП). Порошкоподібний носій буде утворювати гель в носовій порожнині. Порошкоподібна композиція може постачатися в разовій дозі, наприклад, в капсулах або патронах, наприклад, в желатинових або блістерних упаковках, з яких порошок може вводитися за допомогою інгалятора.

При необхідності композиції можна приготувати з ентеросолюбільним покриттям, пристосованим для пролонгованого або регульованого введення активного інгредієнта. Наприклад, сполуки, пропоновані в даному винаході, можна помістити в пристрої для кризьшкірної або підшкірної доставки лікарських препаратів. Такі пристрої доставки є переважними, коли необхідна пролонгована дія сполуки і коли принципово важливим є дотримання пацієнтом режиму лікування. Системи кризьшкірної доставки, що містять сполуки, часто прикріплюють до твердої підкладки, що приклеюється до шкіри. Необхідну сполуку також



можна поєднувати з засобом, який збільшує проникність, наприклад, азоном (1-додецилазациклопептан-2-оном). Системи доставки пролонгованої дії вводять підшкірно в субдермальний шар оперативним шляхом або шляхом ін'єкції. Підшкірний імплантат містить сполуку, капсульовану в розчинній в ліпідах мембрані, наприклад, силіконовому каучуку, або в біологічно руйнівному полімері, наприклад, полімолочній кислоті.

Придатні композиції, а також фармацевтичні носії, розріджувачі і інертні наповнювачі описані в публікації Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania. Після вивчення даного винаходу спеціаліст зі складання композицій може внести в композиції зміни і одержати чисельні композиції, призначені для конкретного шляху введення, не роблячи композиції, пропоновані в даному винаході, нестабільними і не погіршуючи їх терапевтичну активність.

Модифікацію сполук, пропонованих в даному винаході, наприклад, для того, щоб зробити їх більш розчинними в воді або іншому розріджувачі, можна без утруднень здійснити шляхом внесення невеликих змін (складу солі, етерифікації тощо.), які входять до компетенції спеціаліста з загальною підготовкою в даній галузі техніки. В компетенцію спеціаліста з загальною підготовкою в даній галузі техніки також входить зміна шляху введення і дозованого режиму введення конкретної сполуки, так щоб управляти фармакокінетикою сполук, пропонованих в даному винаході, для забезпечення максимального сприятливого впливу на пацієнта.

Вираження "терапевтично ефективна кількість" при використанні в даному винаході означає кількість, необхідну для послаблення симптомів захворювання у індивідууму. Дозу слід підбирати в кожному конкретному випадку згідно з індивідуальними потребами. Дозування може змінюватися в широких межах залежно від багатьох факторів, таких як важкість захворювання, яке піддається лікуванню, вік і загальний стан здоров'я суб'єкта, інші лікарські засоби, якими лікують пацієнта, шлях і форма введення і переваги і досвід лікаря-практика. При пероральному введенні добова доза, що складає від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/(кг маси тіла) на добу, повинна бути прийнятною для монотерапії і/або комбінованої терапії. Переважна добова доза складає від приблизно 0,1 до приблизно 500 мг/(кг маси тіла), більш переважна від 0,1 до приблизно 100 мг/(кг маси тіла) і найбільш переважна від 1,0 до приблизно 10 мг/(кг маси тіла) на добу. Таким чином, для введення особі масою 70 кг діапазон доз повинний складати від приблизно 7 мг до 0,7 г на добу. Добову дозу можна вводити у вигляді однієї дози або розділених доз, звичайно від 1 до 5 доз на добу. Звичайно лікування починають з менших доз, які є меншими за оптимальну дозу сполуки. Потім дозу збільшують невеликими кроками, доки не буде досягнутий оптимальний для даного конкретного пацієнта ефект. Спеціаліст із загальною підготовкою в даній галузі техніки при лікуванні захворювань, описаних в даному винаході, без надлишкового експериментування і на основі особистої підготовки, досвіду і розкриття даної заявки повинний бути здатним визначити терапевтично ефективну кількість сполук, пропонованих в даному винаході, необхідну для лікування даного захворювання і пацієнта.

У варіантах здійснення даного винаходу активну сполуку або сіль можна вводити в комбінації з іншим противірусним засобом, таким як нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, інший нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази або інгібітор протеази ВІЛ. Якщо активна сполука або її похідне або сіль вводиться в комбінації з іншим противірусним засобом, то активність в порівнянні з вихідною сполукою може збільшуватися. Якщо методикою лікування є комбінована терапія, то таке введення може бути одночасним або послідовним по відношенню до нуклеозидних похідних. Таким чином, "одночасне введення" при використанні в даному винаході включає введення засобів в один і той же час або в різні моменти часу. Введення двох або більшої кількості засобів в один і той же час можна здійснити за допомогою однієї композиції, яка містить два або більшу кількість активних інгредієнтів, або шляхом в основному одночасного введення двох або більшої кількості дозованих форм, що містять по одному активному засобу.

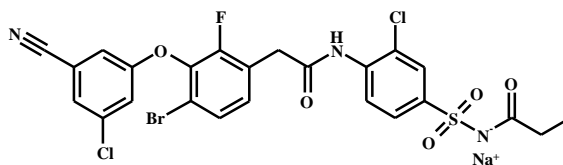
Слід розуміти, що в даному винаході вказівки на лікування розповсюджуються на профілактику, а також на лікування наявних патологічних станів, і що лікування тварин включає лікування людей, а також інших тварин. Крім того, боротьба з інфекцією ВІЛ при використанні в даному винаході також включає лікування або профілактику захворювання або патологічного стану, супутнього інфекції ВІЛ або опосередкованого інфекцією ВІЛ, або його клінічних симптомів.

Переважно, щоб фармацевтичні препарати представляли собою разові дозовані форми. В такій формі препарат розділюють на разові дози, що містять відповідні кількості активного компонента. Разова дозована форма може представляти собою упакований препарат, і

упаковка містить окремі кількості препарату, такі як упаковані таблетки, капсули і порошки у флаконах або ампулах. Разова дозована форма також може представляти собою капсулу, таблетку, облатку або пастилку або вона може представляти собою відповідну кількість будь-якої з них в упакованому вигляді.

#### 5 ОДЕРЖАННЯ ПОЛІМОРФНИХ ФОРМ

Приклад 1. На сіль сполуки I, 2-[4-бром-3-(3-хлор-5-ціанофенокси)-2-фторфеніл]-N-(2-хлор-4-пропіонілсульфамоїлфеніл)ацетаміду, натрієва сіль (Ib)



Ib

10

81 г сполуки I в 800 мл ТГФ кип'ятили зі зворотним холодильником, додавали 1 л толуолу і відганяли 500 мл розчинника, і додавали 1,2 л толуолу і розчинник відганяли для видалення всього 2 л і одержували кристалічний продукт, який фільтрували, промивали за допомогою толуолу, і розчинник видаляли в вакуумі і одержували кристалічну сполуку I. Потім 40,6 г кристалічної сполуки I прикладу 1 розчиняли в 600 мл ТГФ і 60 мл 1М NaOH, потім додавали 15 500 мл H<sub>2</sub>O і додаткову кількість 1М NaOH для доведення значення рН до 8,05.

Приклад 2. На сіль сполуки I (Ib)

Сполуку I перекристалізовували з MeOH. 24 г сполуки I, перекристалізованої з MeOH, розчиняли в 80 мл ТГФ і додавали 20 мл 1М NaOH і потім розводили за допомогою 60 мл H<sub>2</sub>O і додавали 1М NaOH до доведення значення рН до 8. Розчин фільтрували, ТГФ видаляли в вакуумі з утворенням гелю, додавали 200 мл nBuOAc і розчинник випарювали в вакуумі з утворенням густого гелю. Додавали 10 мл ТГФ для утворення напіврідкого розчину і нагрівали при 60 °С в вакуумі до початку утворення кристалів, потім нагрівали при 80 °С в вакуумі, охолоджували, додавали 100 мл nBuOAc і продукт відфільтровували, промивали за допомогою 25 nBuOAc і розчинник видаляли в вакуумі при нагріванні і одержували 21,6 г натрієвої солі сполуки I.

Приклад 3. Поліморфна форма II Na солі сполуки I (Ib)

284,4 г сполуки I розчиняли в колбі об'ємом 5 л в 2 л перегнаного ТГФ і значення рН доводили до 7,98 за допомогою 1М NaOH, який повільно додавали разом з додаванням 2 л 30 H<sub>2</sub>O. Потім розчин нагрівали при 46 °С і ТГФ видаляли в вакуумі і розчин фільтрували і додавали 2 л H<sub>2</sub>O і повторно фільтрували і охолоджували до 4 °С і одержували першу суспензію. 20,9 г натрієвої солі сполуки I прикладу 1 і 21,6 г натрієвої солі сполуки I прикладу 2 додавали до першої суспензії разом з 4 л ТГФ і одержували гомогенний розчин, який потім фільтрували. Потім більшу частину ТГФ видаляли в вакуумі і додавали 3 л попередньо профільтованого nBuOH і об'єм розчинника зменшували на 5 л в вакуумі при 55 °С. Потім 35 додавали 1 л попередньо профільтованого nBuOAc і потім об'єм розчинника зменшували до того ж значення в вакуумі. Потім додавали 3 л попередньо профільтованого nBuOAc, розчин нагрівали при 80 °С, об'єм розчинника зменшували на 1 л в вакуумі, розчин охолоджували до 60 °С, потім додавали 1 л попередньо профільтованого nBuOAc. Потім розчин нагрівали при 40 82 °С і одержували кристалічний продукт, який потім відфільтровували і промивали за допомогою nBuOAc і розчинник видаляли в вакуумі при 70 °С протягом 1 дня, при 80 °С протягом 1 дня і при 90 °С протягом 3 днів і одержували 307 г продукту.

Приклад 4. На сіль сполуки I (Ib)

250 г сполуки I, перекристалізованої з MeOH, розчиняли в 1,5 л ТГФ і додавали 250 мл 1М 45 NaOH в H<sub>2</sub>O, потім 1 л H<sub>2</sub>O. Додавали 150 мл 1М NaOH в H<sub>2</sub>O до доведення значення рН розчину до 8,00. Потім суміш фільтрували і концентрували в вакуумі до початку відгонки H<sub>2</sub>O. Потім додавали nBuOH і розчин повторно концентрували в вакуумі до припинення відгонки H<sub>2</sub>O. Потім додавали nBuOAc і розчинник концентрували в вакуумі і додавання і видалення 50 повторювали, доки розчин не став мутним при 60 °С. Потім суміш перемішували протягом ночі і утворювались кристали, які відфільтровували і промивали за допомогою nBuOAc і сушили в вакуумі при 80 °С і потім при 100 °С і одержували 205 г Na солі сполуки I (Ib).

Приклад 5. Кристалічні форми Na солі сполуки I

Форма I: (невисушений зразок):

55 Форму I (гідрат/сольват) можна одержати шляхом перекристалізації з системи розчинників ТГФ/вода/н-бутанол/н-бутилацетат.

Форма II:

Форму II (гідрат/сольват) можна одержати шляхом нагрівання/сушіння форми I. Її також можна одержати шляхом суспендування форми III в MeOH.

Форма III:

5 Форму III (безводну) можна одержати шляхом перекристалізації з системи розчинників ТГФ/вода/н-бутанол/н-бутилацетат або ТГФ/nBuAc. Її також можна одержати шляхом суспендування форми II або форми IV в бутаноні. Суспендування форми II в метилізобутилкетоні (МИБК) також дає форму III.

Форма IV:

10 Форму IV (гідрат/сольват) можна одержати шляхом суспендування форми II в пентанолі.

Форма V:

Форму V (гідрат/сольват) можна одержати шляхом суспендування форми II в ТГФ.

Форма VI:

15 Форму VI (гідрат/сольват) можна одержати шляхом суспендування форми II в етанолі, ізопропанолі, 70 % ІПС (ізопропіловий спирт)/30 % H<sub>2</sub>O, ізопропілацетаті, ацетоні або гептані. Форму VI також можна одержати шляхом суспендування форми III в 70 % ІПС/30 % H<sub>2</sub>O.

Форма VII:

Форму VII (гідрат/сольват) можна одержати шляхом суспендування форми II в пентані.

Форма VIII:

20 Форму VIII (безводну) можна одержати шляхом перекристалізації з суміші ТГФ/вода/бутилацетат. Її також можна одержати шляхом суспендування форми III в ацетонітрилі, ізопропанол/вода і ацетонітрил/вода системах розчинників. Суспендування форми II в ацетонітрилі також може дати форму VIII.

Форма IX:

25 Форму IX (безводну) можна одержати шляхом суспендування форми VIII в ацетонітрилі при підвищених температурах.

Аморфна речовина:

30 Сполуку Ib в аморфному стані можна одержати шляхом розчинення форми в суміші 82 % трет-бутанол/18 % води при концентрації лікарського засобу, рівній ~ 6 мг/мл. Цей розчин ліофілізували протягом ночі (~18 ч) і одержували аморфну речовину. Ця аморфна речовина є стабільною при 25 °C/відносній вологості 60 % протягом 1 тижня, але не при 40 °C/відносній вологості 75 %.

Приклад 6. Схема взаємоперетворень поліморфних кристалічних форм I-IX і Ib в аморфному стані представлена на фіг. 11.

35 Приклад 7. Методика пропорційного збільшення кількості

4,5 кг Na солі форми III розчиняли приблизно в 45 л ТГФ і при температурі навколишнього середовища обробляли за допомогою HCl до pH=1. Суміш ретельно фільтрували до прозорості і вільну кислоту кристалізували шляхом заміни ТГФ на толуол при постійному об'ємі при перегонці при атмосферному тиску до температури посудини, яка дорівнює 108 °C. Суміш охолоджували і тверду речовину відфільтровували. Вологий осад на фільтрі розчиняли в суміші 40 приблизно 6 кг ДМФ, 20 кг ІПС. Приблизно в 4 л цієї суміші розчинників при 80 °C може розчинитися приблизно 1 кг субстрату. Після повного розчинення повільно додавали воду (приблизно 9 кг), підтримуючі постійну температуру. Вільну кислоту кристалізували з цієї суміш при охолодженні до 10 °C і відфільтровували і промивали за допомогою ІПС, потім переносили 45 до вакуумної сушильної шафи і сушили.

Потім одержували сіль шляхом розчинення вільної кислоти в ТГФ (приблизно 5-10 л на 1 кг) і обробки за допомогою 2 екв. Na-2-етилгексаноату (розчинна натрієва сіль). Цей розчин фільтрували і потім шляхом відгонки при атмосферному тиску ТГФ заміняли на бутилацетат до температури посудини, що дорівнює 127 °C для ініціювання кристалізації. Після встановлення 50 цієї температури посудини посудину герметизували і нагрівали при 135 °C протягом приблизно 45 хв. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і фільтрували, промивали бутилацетатом і сушили в вакуумній сушильній шафі. Порошкова рентгенограма цієї речовини (форма VIII) не відповідала даним для нашої попередньої партії форми III.

Приклад 8. Методика перекристалізації форми VIII Na солі сполуки I

55 100 г Na солі сполуки I при кип'ятінні зі зворотним холодильником розчиняли в суміші 100 мл води і 100 мл ізопропанолу. Потім в гарячий розчин вносили зародок форми VIII, розводили за допомогою ІПС (3,75 л), охолоджували і фільтрували при 5 °C і одержували перекристалізовану форму VIII з виходом приблизно 90 % і з чистотою за даними ВЕРХ, яка дорівнює приблизно 99 %.

60

## Приклад 9. Порошкова рентгенограма

Порошкові рентгенограми зразків поліморфних кристалів знімали на порошковому дифрактометрі Scintag X1, обладнаним герметизованим джерелом випромінювання Cu-K $\alpha_1$ . Зразки сканували при кутах від 2° до 40° 2 $\theta$  зі швидкістю, рівною 3°/хв, при ширинах щілин падучого пучку, рівних 4 і 2 мкм і ширинах щілин дифрагованого пучку, рівних 0,5 і 0,2 мкм.

## Приклад 10. Термохімічний аналіз

Термограми ДСК знімали на приладі 2920 Modulated DSC фірми Thermal Analyzer (TA) Instruments. Швидкість нагрівання дорівнювала 10 °C/хв і під час експерименту проводили продувку струмом азоту.

Термогравіметричний аналіз (ТГА) проводили за допомогою Hi-Res 2950 TGA (TA Instruments). Зразок нагрівали від 30 до 280 °C зі швидкістю, рівною 10 °C/хв і під час експерименту проводили продувку струмом азоту.

## Приклад 11. Фармацевтичні композиції

Фармацевтичні композиції сполук, призначені для введення різними шляхами, можна приготувати, як описано в цьому прикладі.

## Композиція для перорального введення (A)

Інгредієнт	мас./мас. %
Активний інгредієнт	20,0 %
Лактоза	79,5 %
Стеарат магнію	0,5 %

Інгредієнти змішують і дозують в капсули, що містять приблизно по 100 мг кожна; одна капсула містить приблизно повну добову дозу.

## Композиція для перорального введення (B)

Інгредієнт	мас./мас. %
Активний інгредієнт	20,0 %
Стеарат магнію	0,5 %
Натрієва сіль кроскармелози	2,0 %
Лактоза	76,5 %
ПВП (полівінілпіролідон)	1,0 %

Інгредієнти поєднують і гранулюють з використанням розчинника, такого як метанол. Потім композицію сушать і формують в таблетки (що містять приблизно 20 мг активної сполуки) на відповідній таблетувальній машині.

## Композиція для перорального введення (C)

Інгредієнт	Кількість
Активна сполука	1,0 г
Фумарова кислота	0,5 г
Хлорид натрію	2,0 г
Метилпарабен	0,15 г
Пропілпарабен	0,05 г
Гранульований цукор	25,5 г
Сорбіт (70 % розчин)	12,85 г
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 г
Смакова добавка	0,035 мл
Барвники	0,5 мг
Дистильована вода	до 100 мл

Інгредієнти змішують з одержанням суспензії для перорального введення. Композиція для парентерального введення (D)

Інгредієнт	мас./мас. %
Активний інгредієнт	0,25 г
Хлорид натрію	скільки потрібно для одержання ізотонічного розчину
Вода для ін'єкцій	100 мл

- 5 Активний інгредієнт розчиняють в порції води для ін'єкцій. Потім при перемішуванні додають кількість хлориду натрію, достатню для одержання ізотонічного розчину. Розчин доводять до необхідної маси шляхом додавання решти води для ін'єкцій, фільтрують через мембранний фільтр з розміром пор 0,2 мкм і упаковують в стерильних умовах.

Композиція для супозиторію (E)

Інгредієнт	мас./мас. %
Активний інгредієнт	1,0 %
Поліетиленгліколь 1000	74,5 %
Поліетиленгліколь 4000	24,5 %

- 10 Інгредієнти розплавляють в суміші один з іншим і перемішують на паровій бані і виливають у форми, що вміщують повну масу, рівну 2,5 г.

Композиція для місцевого застосування (F)

Інгредієнти	г
Активна сполука	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Мінеральна олія	5
Вазелін	10
Метилпарабен	0,15
Пропілпарабен	0,05
БГА (бутильований гідроксіанізол)	0,01
Вода	до 100

- 15 Всі інгредієнти крім води поєднують і при перемішуванні нагрівають приблизно до 60 °С. Потім при енергійному перемішуванні додають кількість води, нагрітої приблизно до 60 °С, достатню для емульгування інгредієнтів, а після цього додають кількість води, необхідну для доведення маси приблизно до 100 г.

- 20 Відмітні ознаки, розкриті в наведеному вище описі або в наведеній нижче формулі винаходу, або в доданих кресленнях, виражені в конкретних формах або за допомогою засобів для здійснення розкритого призначення, або методика або спосіб для досягнення розкритого результату, якщо це є доцільним, можуть окремо або у вигляді будь-якої комбінації таких відмітних ознак бути використані для здійснення даного винаходу в його різних формах.

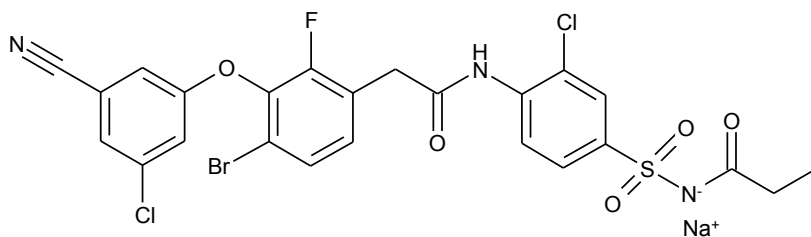
- 25 Наведений вище винахід описаний достатньо докладно для ілюстрації і прикладу з метою забезпечення ясності і розуміння. Для спеціаліста в даній галузі техніки повинно бути очевидним, що в обсязі доданої формули винаходу можливі зміни і модифікації. Тому слід розуміти, що наведений вище опис є ілюстративним, а не обмежувальним. Тому обсяг даного винаходу слід визначати не з урахуванням наведеного вище опису, а за доданою формулою винаходу разом з усім обсягом еквівалентів, на які розповсюджується така формула винаходу.

- 30 Всі патенти, заявки на патенти і публікації, процитовані в даній заявці, включені в неї як посилання у всій своїй повноті для всіх цілей в такому ступені, як якщо б окремо був відзначений кожний окремий патент, заявка на патент або публікація.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

35

1. Безводна поліморфна кристалічна форма (форма III) сполуки формули Ib



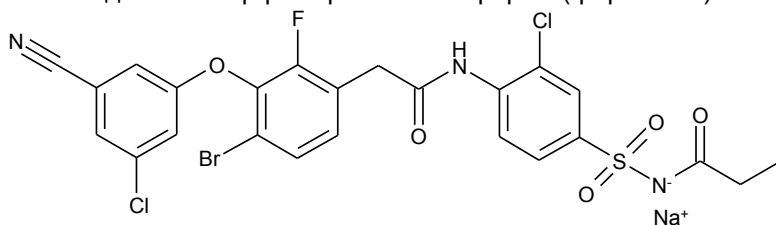
Ib

яка характеризується порошковою рентгенограмою, що має міжплощинні відстані, в основному такі, як зазначені:

Міжплощинна відстань	I/I <sub>0</sub> ×100	Міжплощинна відстань	I/I <sub>0</sub> ×100
6,8	100,0	3,7	36,9
4,6	44,0	3,6	42,7
4,4	31,7	3,4	32,3
4,1	31,5		

5

## 2. Безводна поліморфна кристалічна форма (форма VIII) сполуки формули Ib



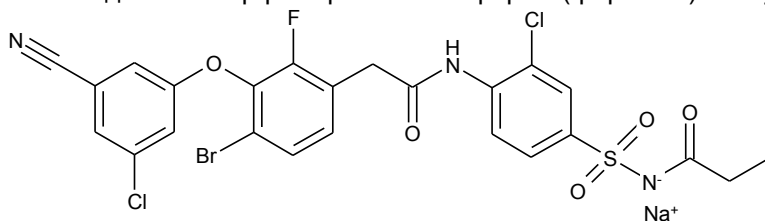
Ib

яка характеризується порошковою рентгенограмою, що має міжплощинні відстані, в основному такі, як зазначені:

10

Міжплощинна відстань	I/I <sub>0</sub> ×100	Міжплощинна відстань	I/I <sub>0</sub> ×100
7,2	65,6	4,1	45,2
6,7	34,3	3,9	100,0
6,1	45,3	3,4	43,4
4,7	53,9		

## 3. Безводна поліморфна кристалічна форма (форма IX) сполуки формули Ib



Ib

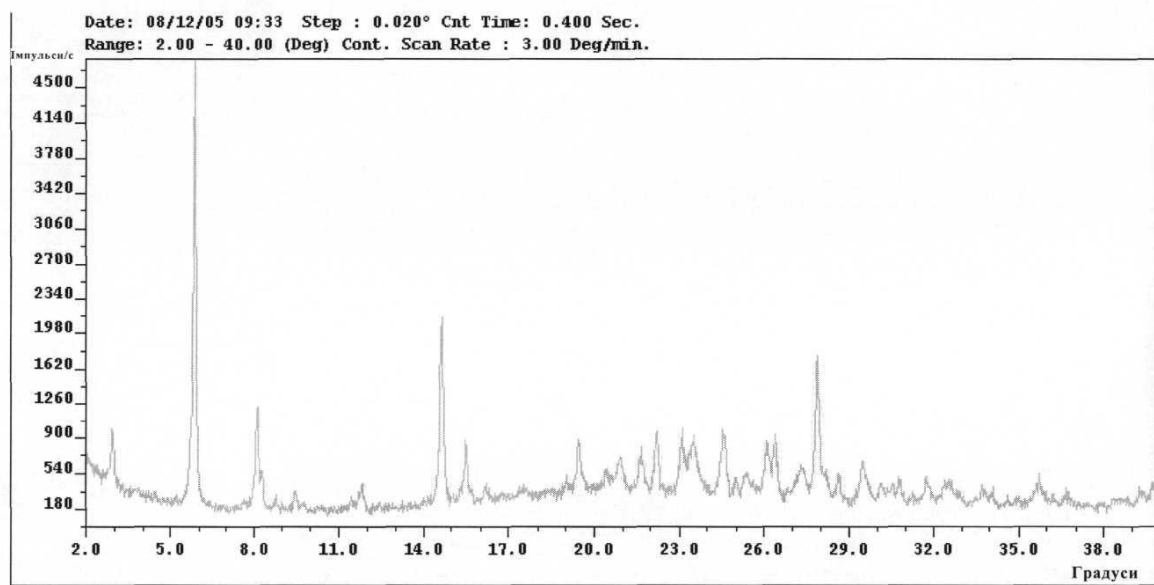
яка характеризується порошковою рентгенограмою, що має міжплощинні відстані, в основному такі, як зазначені:

15

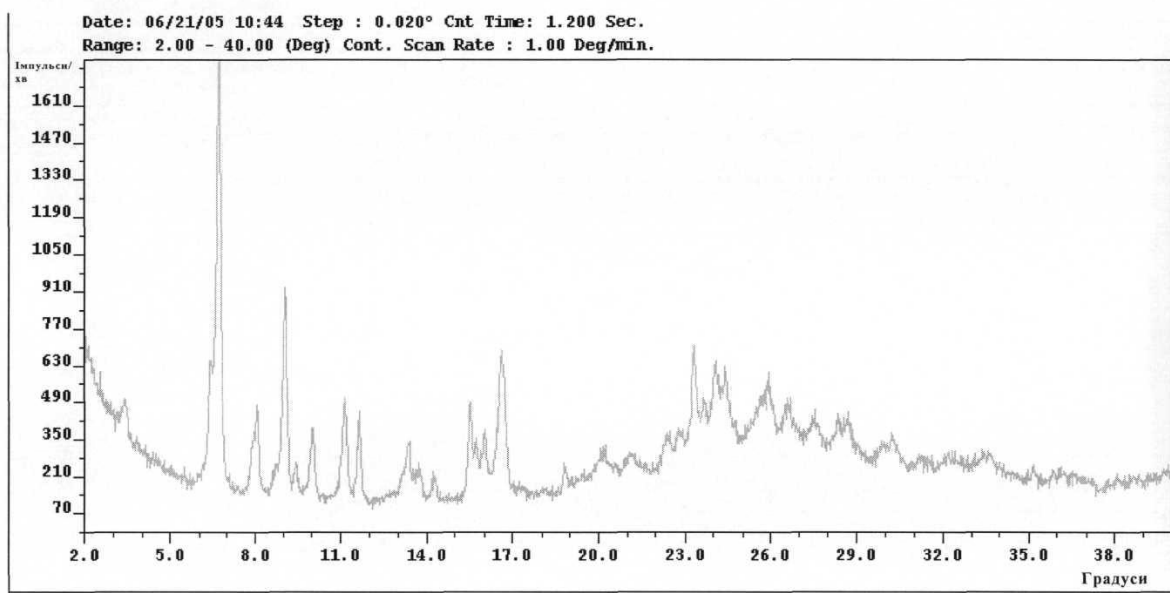
Міжплощинна відстань	I/I <sub>0</sub> ×100	Міжплощинна відстань	I/I <sub>0</sub> ×100
12,6	39,1	4,0	57,7
6,6	58,9	3,9	35,4
6,0	68,9	3,3	32,4
4,6	100,0		

4. Спосіб одержання безводної поліморфної кристалічної форми за п. 1, який полягає в тому, що сполуку (Ib) кристалізують із ТГФ, води і nBuAc.
5. Спосіб одержання поліморфної кристалічної форми (форми III) за п. 1, який полягає в тому, що сполуку (Ib) кристалізують із суміші ТГФ/вода/n-бутанол/n-бутилацетат, суміші ТГФ/nBuAc, бутанону або метилізобутилкетону.
6. Спосіб одержання поліморфної кристалічної форми (форми VIII) за п. 2, який полягає в тому, що сполуку (Ib) кристалізують із суміші ТГФ/вода/бутилацетат, суміші ацетонітрил/вода або суміші ізопропанол/вода.
7. Спосіб одержання поліморфної кристалічної форми (форми IX) за п. 3, який полягає в тому, що сполуку (Ib) кристалізують із ацетонітрилу.
8. Застосування будь-якої поліморфної кристалічної форми за пп. 1-3 сполуки (Ib) для приготування лікарського засобу, призначеного для терапевтичного і/або профілактичного лікування захворювань, пов'язаних з ВІЛ.
9. Фармацевтична композиція, яка містить будь-яку одну з кристалічних поліморфних форм за пп. 1-3 в суміші щонайменше з одним фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або інертним наповнювачем.

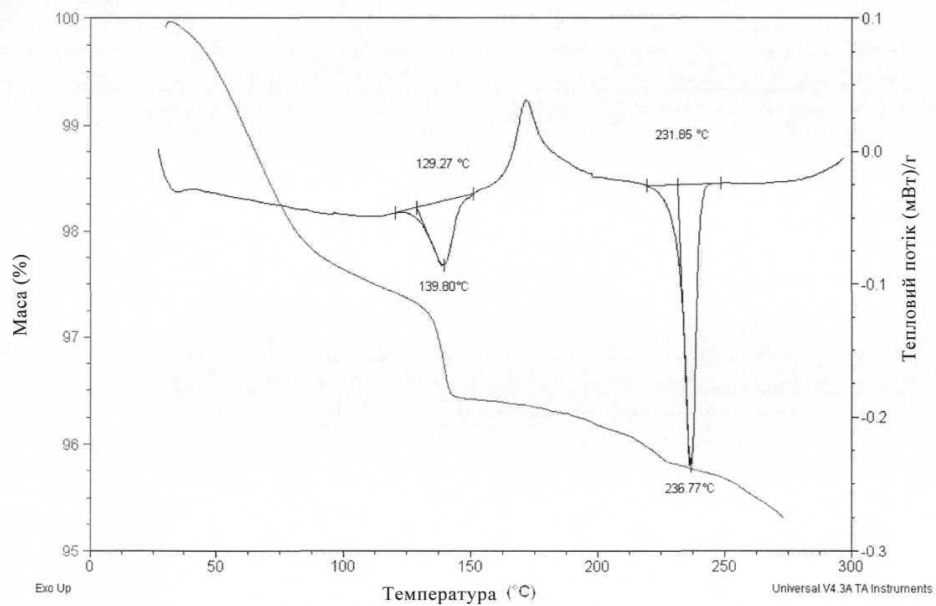
Фіг. 1. Порошкова рентгенограма форми I поліморфної форми Ib.



Фіг. 2а. Порошкова рентгенограма форми II поліморфної форми Ib.

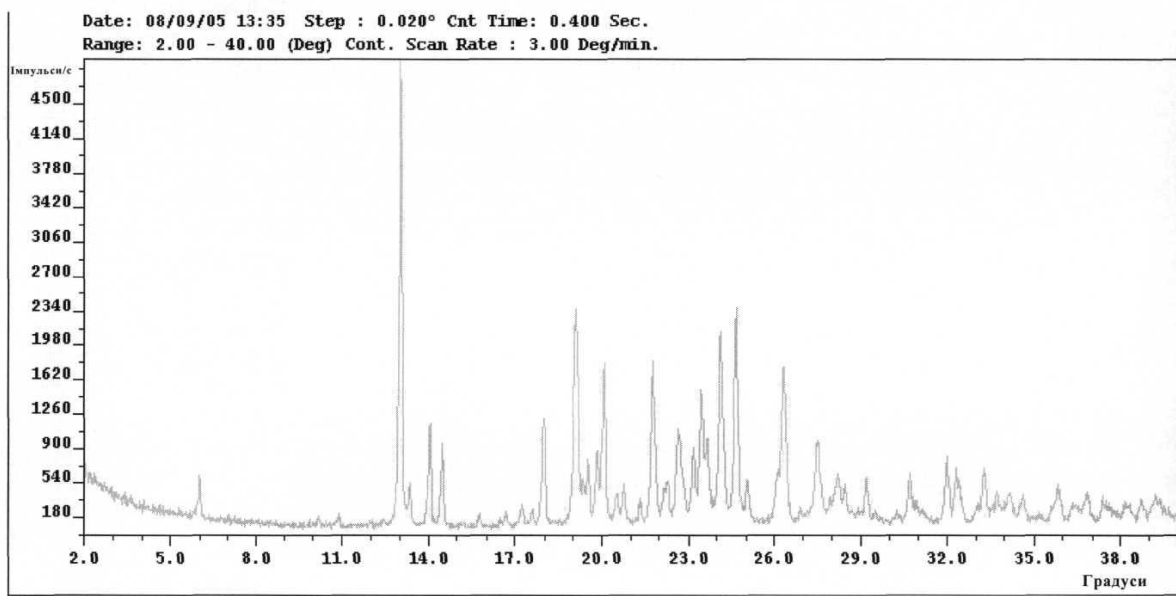


Фіг. 2б. Діаграма, одержана за допомогою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК), і діаграма, одержана за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА), форми II поліморфної форми Ib.

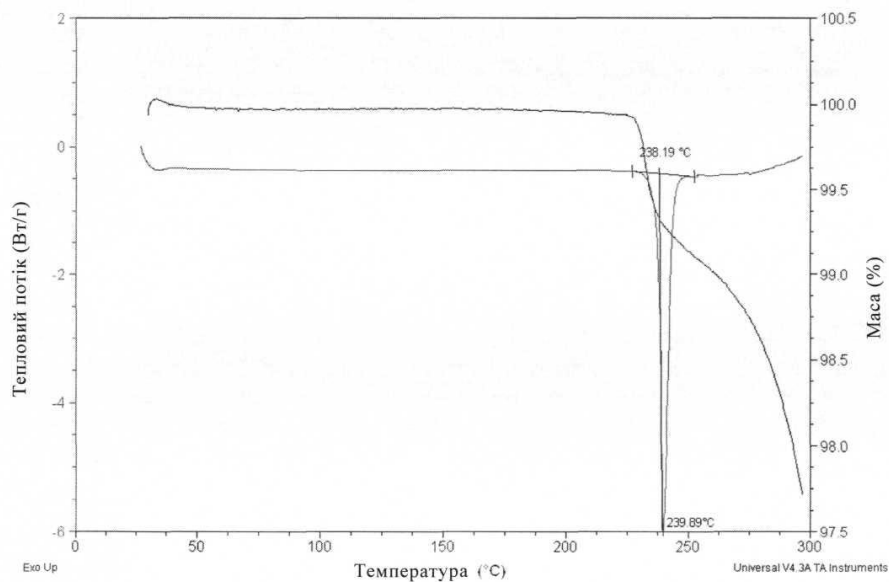




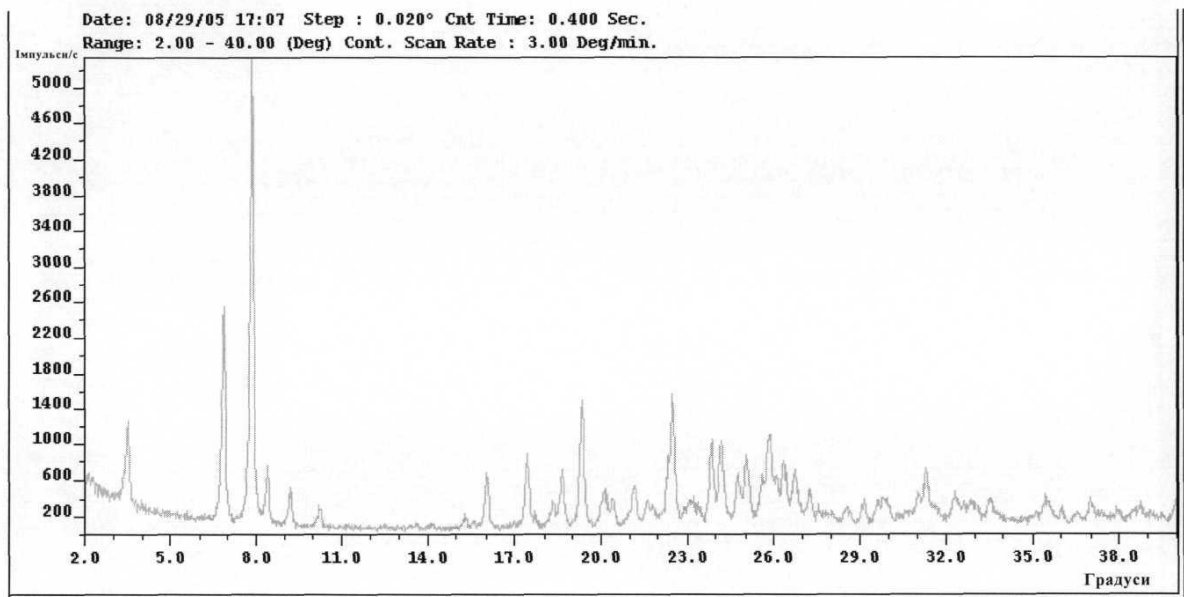
Фіг. 3а. Порошкова рентгенограма форми ІІІ поліморфної форми Іb.



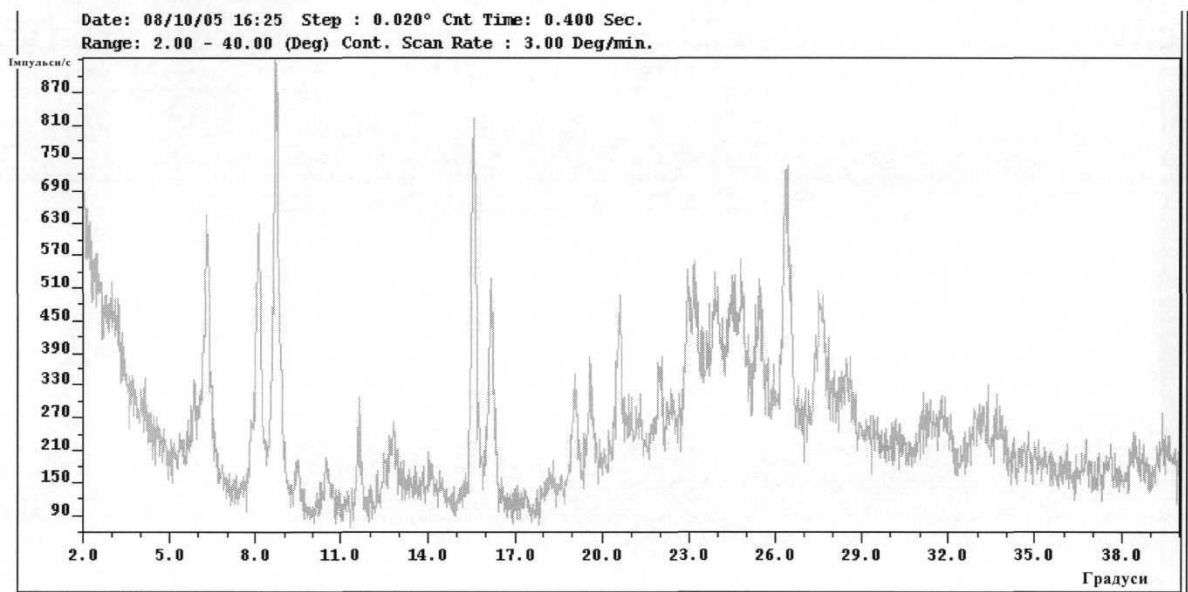
Фіг. 3б. Діаграма, одержана за допомогою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК), і діаграма, одержана за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА), форми ІІІ поліморфної форми Іb.



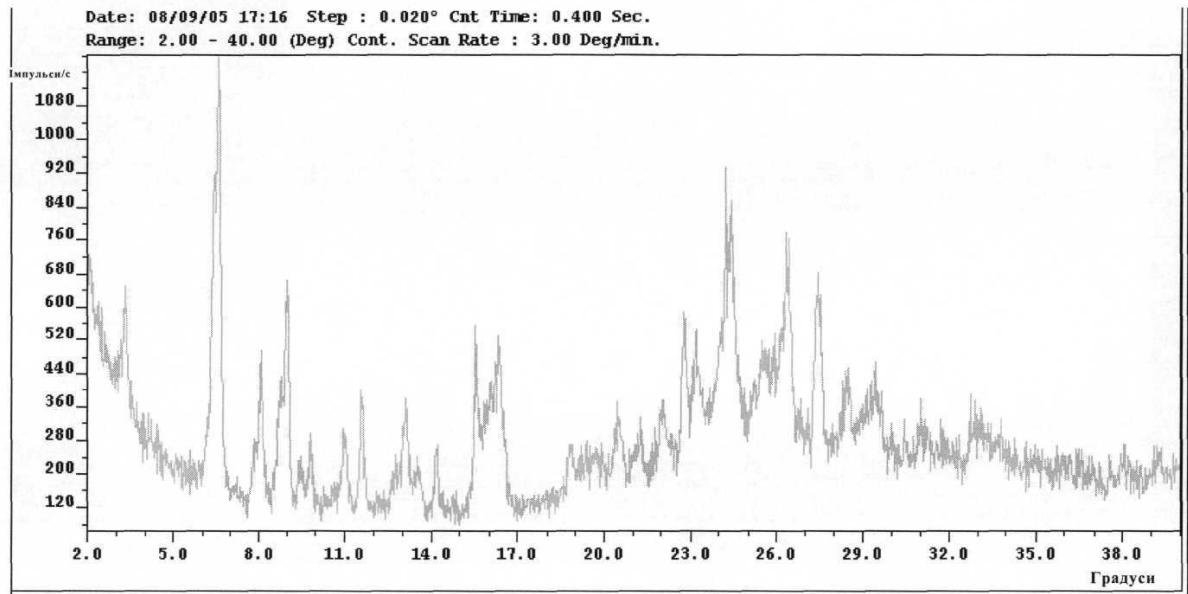
Фіг. 4. Порошкова рентгенограма форми IV поліморфної форми Ib.



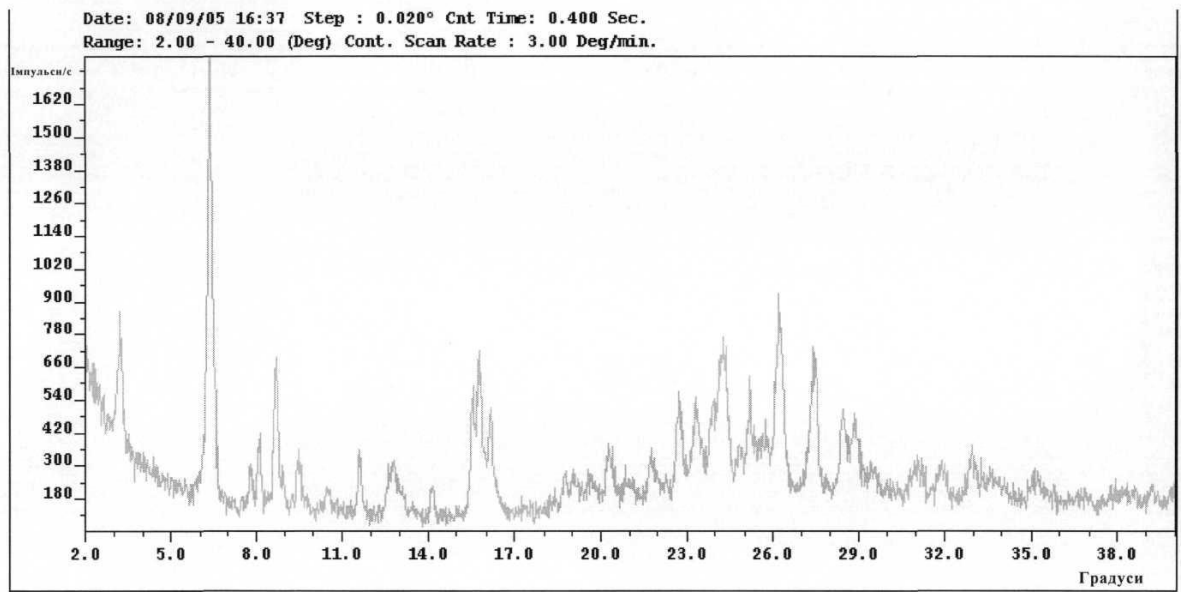
Фіг. 5. Порошкова рентгенограма форми V поліморфної форми Ib.



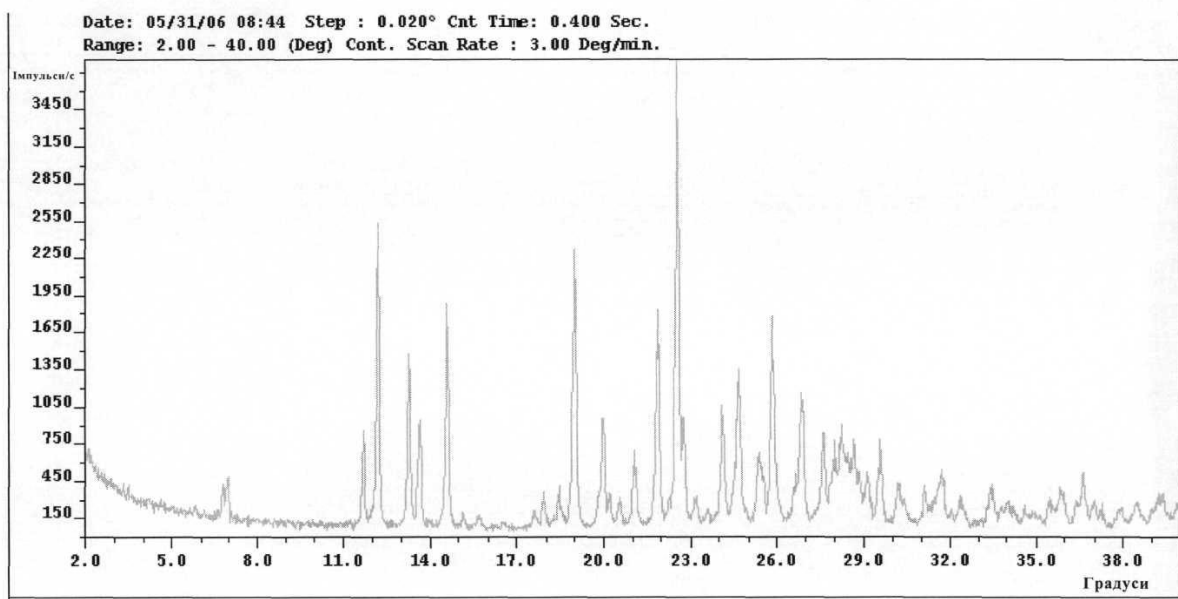
Фіг. 6. Порошкова рентгенограма форми VI поліморфної форми Ib.



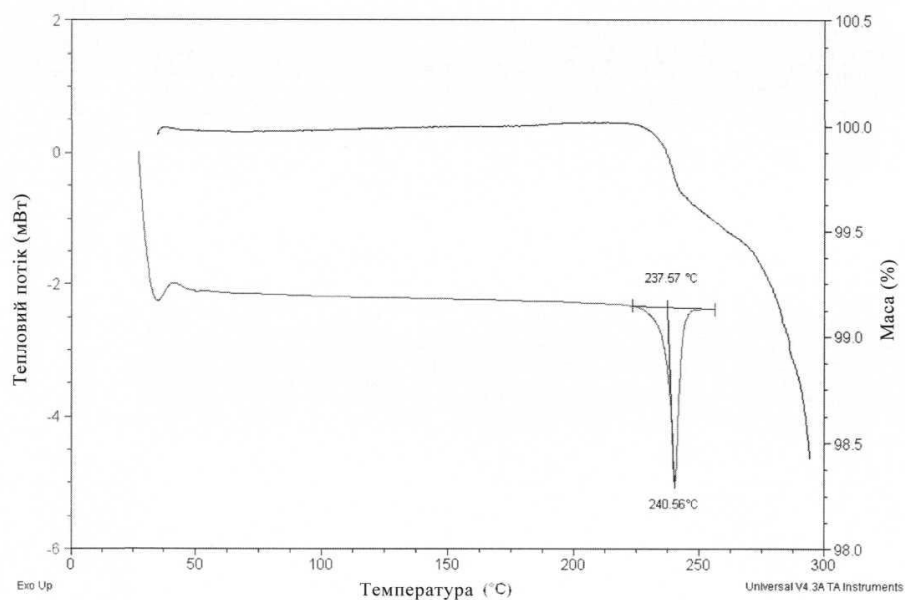
Фіг. 7. Порошкова рентгенограма форми VII поліморфної форми Ib.



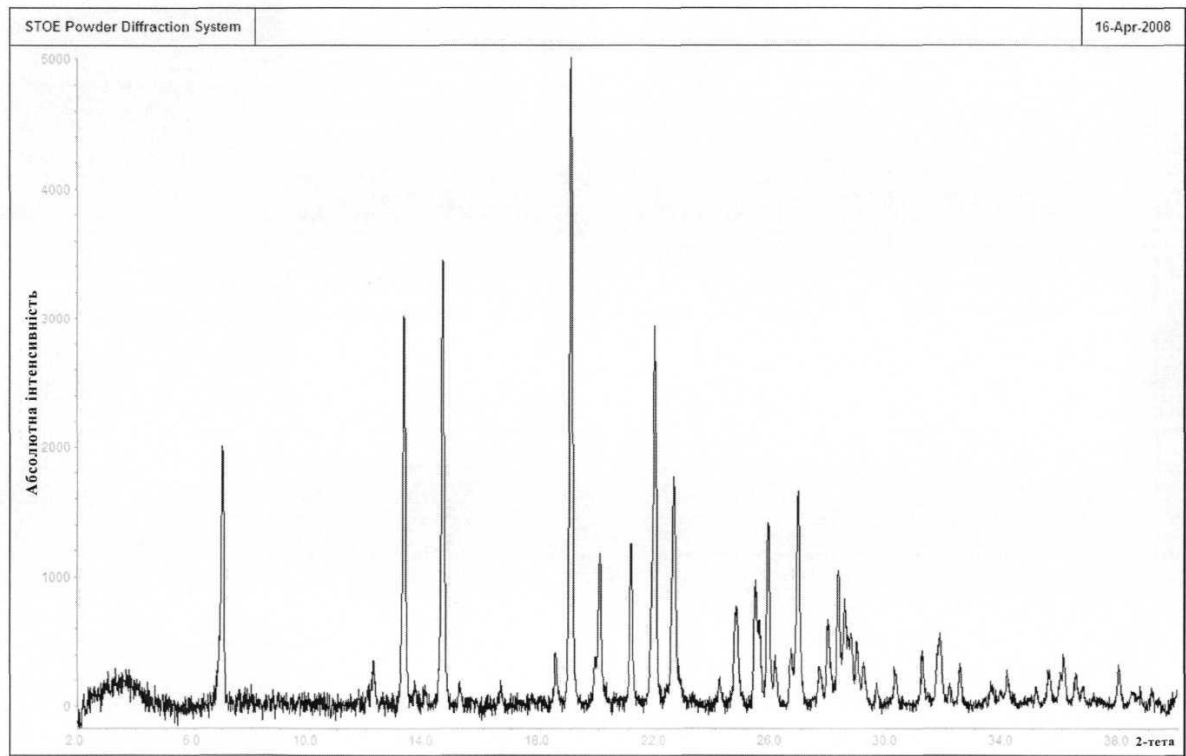
Фіг. 8а. Порошкова рентгенограма форми VIII поліморфної форми Ib.



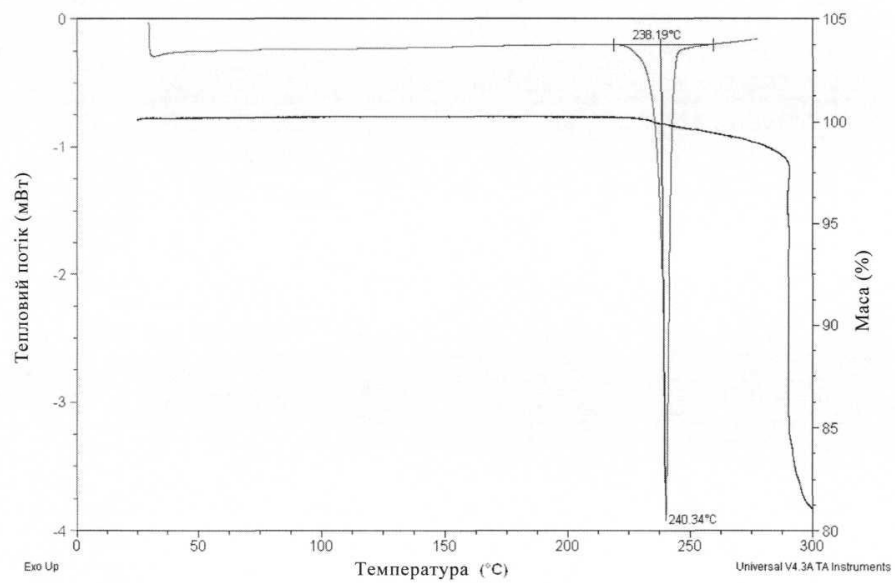
Фіг. 8б. Діаграма, одержана за допомогою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК), і діаграма, одержана за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА), форми VIII поліморфної форми Ib.



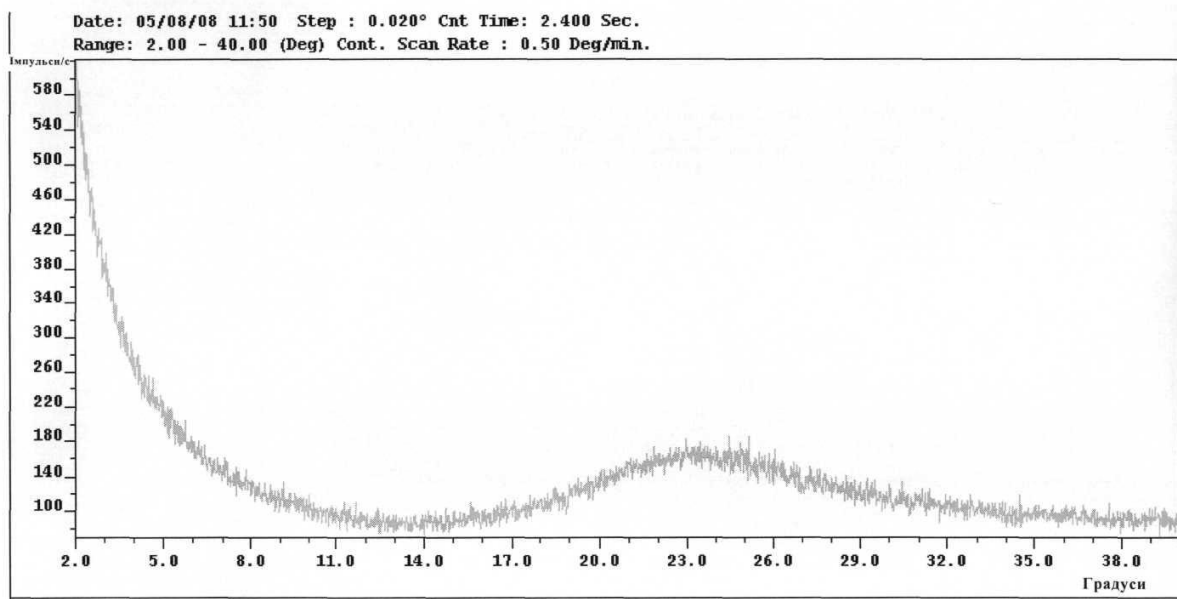
Фіг. 9а. Порошкова рентгенограма форми ІХ поліморфної форми Ів.



Фіг. 9б. Діаграма, одержана за допомогою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК), і діаграма, одержана за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА), форми ІХ поліморфної форми Ів.



Фіг. 10. Порошкова рентгенограма Іb в аморфному стані



Фіг. 11. Схема взаємоперетворень поліморфних кристалічних форм I-IX і Ib в аморфному стані



Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601