



(12) PATENT

(19) NO

(11) 340654

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.
A61K 31/505 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20071745	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.09.02 PCT/EP2005/054342
(22)	Inng.dag	2007.04.02	(85)	Videreføringsdag	2007.04.02
(24)	Løpedag	2005.09.02	(30)	Prioritet	2005.02.25, EP, 05101467 2004.09.02, MY, PI20043578 2004.09.03, WO, PCT/EP04/052028
(41)	Alm.tilgj	2007.04.02			
(45)	Meddelt	2017.05.22			
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia			
(72)	Oppfinner	Jozef Peeters, c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia Roger Petrus Gerebern Vandecruys, c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia Paul Theodoor Agnes Stevens, c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, BE-B2340 BEERSE, Belgia Alfred Elisabeth Stappers, c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia Alex Herman Copmans, c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Hydrokloridsaltet av 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 03016306 A1 WO 2004050058 A2			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse vedrører en farmasøytisk sammensetning omfattende som aktiv bestanddel saltsyresaltet av 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril og fremgangsmåter for deres fremstilling.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fast farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer av hydrokloridsaltet av 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril som aktiv bestanddel som angitt i krav 1, samt fremstilling og anvendelse derav som angitt i krav 34 og 35.

WO 03/16306 beskriver HIV-replikasjonshemmende pyrimidinderivater blant hvilke 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril og de farmasøytisk akseptable saltene derav. WO 04/0162581 beskriver prosesser for å fremstille 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril.

4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril, spesielt E-isomeren, har utmerket HIV-replikasjonshemmende aktivitet mot villtypen av HIV samt legemiddel- og multilegemiddelresistente stammer av HIV (dvs. stammer som har blitt resistente for kjent(e) legemiddel(er) i faget). Forbindelsen har derfor potensial til å være en god kandidat for utviklingen av et medikament for behandlingen av HIV-infeksjon.

Høy farmakologisk aktivitet, en god farmakologisk profil er imidlertid ikke den eneste faktoren som bestemmer legemiddelevnen til en forbindelse. En god legemiddelkandidat bør fortrinnsvis også være stabil kjemisk samt fysisk, bør ha en akseptabel toksisitetsprofil, bør ha en akseptabel biotilgjengelighet.

Biotilgjengeligheten til forbindelsen påvirker dosen av forbindelsen nødvendig for administrasjon, for å oppnå en terapeutisk effektiv konsentrasjon av forbindelsen hos pasienten. Forbindelser som har en lav biotilgjengelighet, trenger å bli administrert i høyere doser sammenlignet med forbindelser som har en høyere biotilgjengelighet. Mulige konsekvenser av behovet for høyere doser kan omfatte: en økt risiko for ugunstige effekter, en økning i størrelsen på doseringsformen, en økning i administrasjonsfrekvensen. Disse faktorene kan påvirke tilslutning til antiretroviralterapi.

Terapitilslutning er én av de viktigste faktorene som påvirker effektiviteten av HIV-behandling. Økning i doseringsfrekvens og økning i tablettstørrelse kan føre til nedsatt terapitilslutning og følgelig nedsatt terapieffektivitet.

Derfor er det foretrukket å ha en aktiv forbindelse med en akseptabel biotilgjengelighet, når man utvikler et medikament for HIV-behandling.

Biotilgjengeligheten til en forbindelse, tiltenkt å bli administrert oralt, er avhengig av forbindelsens løselighet i vann samt forbindelsens permeabilitet (dens evne til å bli absorbert over tarmmembranen).

Et vitenskapelig grunnlag for å klassifisere legemiddelsubstanser basert på deres vannløslighet og tarmpermeabilitet er Biopharmaceutics Classification System eller BCS. Ifølge BCS klassifiseres legemiddelsubstanser som følgende:

- Klasse 1: høy løselighet – høy permeabilitet
- Klasse 2: lav løselighet – høy permeabilitet
- Klasse 3: høy løselighet – lav permeabilitet
- Klasse 4: lav løselighet – lav permeabilitet.

Forbindelser med en lav løselighet eller en lav permeabilitet (klasse 2 og 4) kan lide av en lav biotilgjengelighet, når administrert oralt.

Fri base-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril kan klassifiseres som en BCS-klasse-2-forbindelse og har således en lav løselighet i vann. 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril viser ikke bare en lav løselighet i vann, men også i et surt miljø. Følgelig må en lav biotilgjengelighet forventes, når administrert oralt i en konvensjonell fast doseringsform.

Når konfrontert med en BCS-klasse-2-forbindelse, tiltenkt for oral administrasjon, ville en erfaren person i farmasøytisk teknologi, gå i gang med å undersøke muligheter for å forbedre forbindelsens løselighet, f.eks. ved å fremstille et passende salt.

Denne veien ble også fulgt for 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril. De fremstilte saltene syntes å ha en bare svakt forbedret løselighet i vann og i HCl. De fremstilte saltene hører fremdeles til BCS-klasse 2. Derfor kunne også en lav biotilgjengelighet forventes for de fremstilte saltene.

Uventet har det nå blitt funnet at hydrokloridsaltet av 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril, spesielt dets E-isomer, har en signifikant forbedret *in vivo* biotilgjengelighet sammenlignet med den frie basen. Det foreliggende saltet, administrert som en fast doseringsform, har faktisk
 5 en *in vivo* biotilgjengelighet som er sammenlignbar med biotilgjengeligheten til den frie basen, administrert som en oral PEG 400-løsning. På grunn av den økte biotilgjengeligheten *in vivo* kan hydrokloridsaltet formuleres uten behovet for komplekse formuleringssteknikker.

Hydrokloridsaltet av foreliggende oppfinnelse ble også funnet å være ikke-
 10 hygroskopisk og å være kjemisk og fysisk stabilt under ulike fuktighets- og temperaturbetingelser.

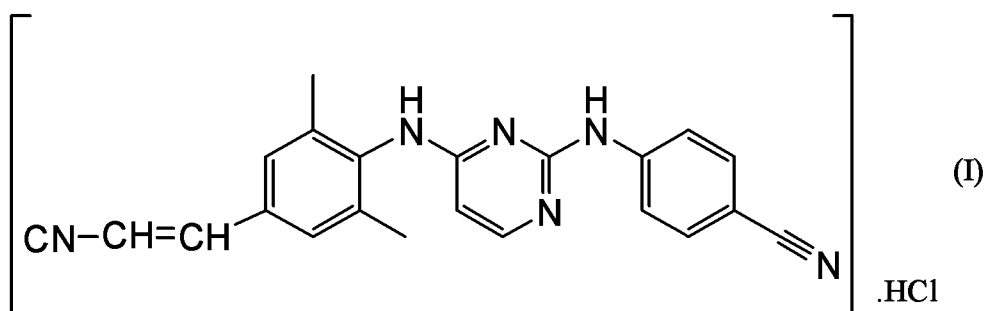
Beskrivelse av figurene

Figur 1 er et IR-spektrum av polymorf form A av (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril. HCl.
 15 Figur 2 er røntgenpulverdiffraksjonsmønster av polymorf form A av (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril. HCl.
 Figur 3 er et IR-spektrum i den tørre tilstanden av polymorf form B av (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril. HCl
 Figur 4 er røntgenpulverdiffraksjonsmønster i den tørre tilstanden av polymorf form
 20 B av (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril. HCl.
 Figur 5 er et IR-spektrum av polymorf form C av (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril. HCl.
 Figur 6 er røntgenpulverdiffraksjonsmønster av polymorf form C av (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril. HCl.
 25 Figur 7 er et IR-spektrum av pseudopolymorf form D av (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril. HCl.
 Figur 8 er røntgenpulverdiffraksjonsmønster av pseudopolymorf form D av (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril.
 30 HCl.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fast farmasøytisk sammensetning med hydroklorid-(HCl)-saltet av 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril, et *N*-oksid eller en stereokjemisk isomer form derav.

Således vedrører foreliggende oppfinnelse spesielt en slik sammensetning med en forbindelse med formel (I)



et *N*-oksid eller en stereokjemisk isomerisk form derav.

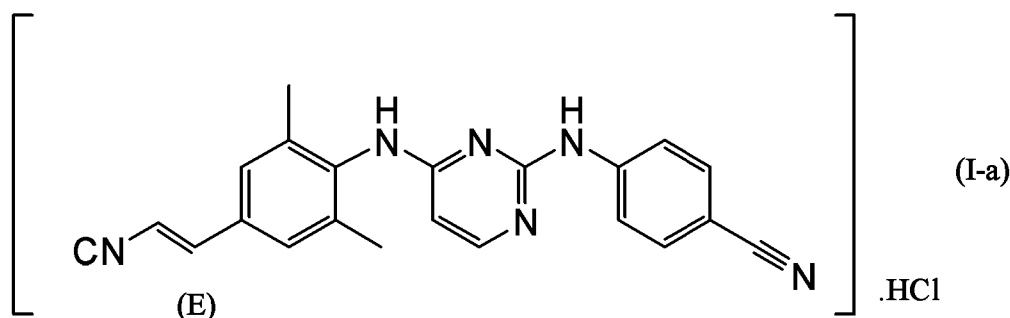
5 *N*-oksidformene av den foreliggende forbindelsen med formel (I) er ment å omfatte forbindelsene med formel (I), hvori ett eller flere tertiære nitrogenatomer er oksiderte til det såkalte *N*-oksidet.

10 Betegnelsen "stereokjemisk isomere former", som brukt heri tidligere, definerer alle de mulige stereoisomere former som forbindelsen med formel (I) og *N*-oksidene kan ha. Med mindre annet er nevnt eller indikert, angir den kjemiske benevnelsen av forbindelsen blandingen av alle mulige stereokjemisk isomere former samt hver av de individuelle isomere formene av forbindelsen med formel (I) og *N*-oksidene derav, vesentlig frie for de andre isomerene. Stereokjemisk isomere former av forbindelsen med formel (I) er åpenbart ment å bli innbefattet innenfor omfanget av denne oppfinnelsen.

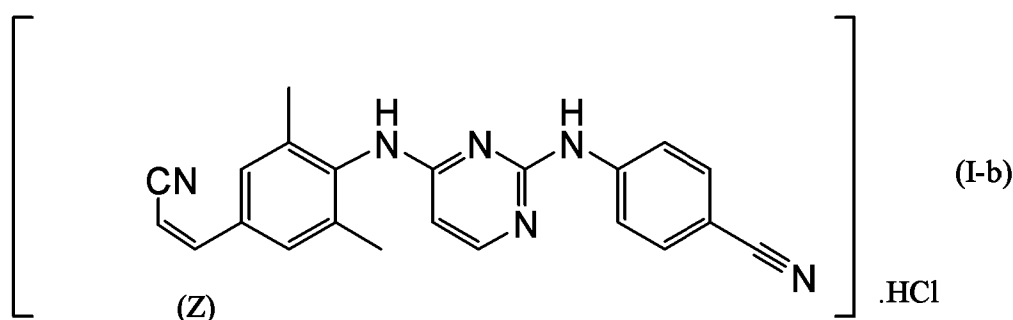
15 Forbindelsen med formel (I) kan eksistere i 2 stereokjemiske konfigurasjoner ved dobbeltbindingen i cyanoetenylkjeden, dvs. E-(Entgegen)-konfigurasjonen (E-isomer) og Z-(Zusammen)-konfigurasjonen (Z-isomer).

Betegnelsene E og Z er velkjente for en fagmann.

20 En spesiell utførelsesform av forbindelsen med formel (I) er E-isomeren, dvs. en forbindelse med formel (I-a).



En annen spesiell form av forbindelsen med formel (I) er Z-isomeren, dvs. en forbindelse med formel (I-b).



Hver gang henvisning til E-isomeren gjøres heri, menes den rene E-isomeren eller enhver isomer blanding av E- og Z-isomerene, hvori E-isomeren er overveiende til stede, dvs. en isomer blanding inneholdende mer enn 50 % eller spesielt mer enn 80 % av E-isomeren eller enda mer spesielt mer enn 90 % av E-isomeren. Av spesiell interesse er E-isomeren vesentlig fri for Z-isomeren. Vesentlig fri refererer i denne sammenhengen til E-Z-blandinger uten eller med nesten ingen Z-isomer, f.eks. isomere blandinger inneholdende så mye som 90 %, spesielt 95 % eller til og med 98 % eller 99 % av E-isomeren.

Polymorfe former av de foreliggende saltene faller også innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Polymorfe former av farmasøytiske forbindelser kan være av interesse for de involvert i utviklingen av passende doseringsformer fordi, hvis den polymorfe formen ikke holdes konstant under kliniske studier og stabilitetsstudier, kan den brukte eller målte eksakte doseringen ikke være sammenlignbar fra ett parti til det neste. Så snart en farmasøytisk forbindelse produseres for anvendelse, er det viktig å være klar over den polymorfe formen levert i hver doseringsform for å sikre at produksjonsprosessen bruker den samme formen og at den samme mengden legemid-

del inkluderes i hver dosering. Derfor er det absolutt nødvendig å sikre at enten en enkelt polymorf form eller en eller annen kjent kombinasjon av polymorfe former er foreliggende. I tillegg kan bestemte polymorfe former vise forbedret termodynamisk stabilitet og kan være mer egnet for inkludering i farmasøytiske formuleringer enn andre polymorfe former. Som brukt heri er en polymorf form av en forbindelse ifølge oppfinnelsen den samme enheten, men i en ulik krystallinsk ordning.

Løsningsmiddeladdisjonsformer (solvater) som saltene av de aktuelle forbindelsene er i stand til å danne, kan også inkluderes i sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse. Eksempler på slike former er f.eks. hydrater, alkoholater og lignende. Solvater refereres heri også til som pseudopolymorfe former. Et anhydrisk salt foretrekkes.

En spesiell utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er en spesiell polymorf eller pseudopolymorf form av en forbindelse med formel (I-a), dvs. (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril.HCl.

En første spesiell polymorf form av forbindelsen med formel (I-a) angis heri som form A (se figur 1 og 2).

En andre spesiell polymorf form av forbindelsen med formel (I-a) angis heri som form B. Form B kan være til stede i to tilstander, en tørr tilstand (polymorf form) og en fuktet tilstand (pseudopolymorf form). Kun egenskapene til form B i den tørre tilstanden er gitt (se figur 3 og 4).

En tredje spesiell polymorf form av forbindelsen med formel (I-a) angis heri som form C (se figur 5 og 6).

En fjerde spesiell polymorf form av forbindelsen med formel (I-a) angis heri som form D (se figur 7 og 8).

En foretrukket polymorf form av forbindelsen med formel (I-a) er form A.

Når betegnelsen "forbindelse med formel (I), (I-a) eller (I-b) anvendes heretter er den ment å også inkludere *N*-oksidformene, de stereokjemisk isomere formene og de polymorfe eller pseudopolymorfe formene. Av spesiell interesse er en stereokjemisk ren form av forbindelsen med formel (I). En foretrukket forbindelse med formel (I) er en forbindelse med formel (I-a).

Forbindelsene med formel (I), (I-a) eller (I-b) kan fremstilles ved å reagere den tilsvarende frie basen med saltsyre (HCl) i nærvær av et egnet løsemiddel, slik som f.eks. en egnet syre, f.eks. eddiksyre.

Forbindelsene med formel (I), (I-a) eller (I-b) har antiretroviral aktivitet. De er i stand til å hemme replikasjonen av HIV, spesielt HIV-1. HIV (humant immunsvikt-virus) er det etiologiske midlet av ervervet immunsviktsyndrom (AIDS) hos mennesker. HIV-viruset infiserer fortrinnsvis humane T-4-celler og ødelegger dem eller forandrer deres normale funksjon, spesielt koordineringen av immunsystemet. Som et resultat har en infisert pasient et stadig minkende antall T-4-celler som dessuten oppfører seg unormalt. Følgelig er det immunologiske forsvarssystemet ute av stand til å bekjempe infeksjoner og neoplasmer, og det HIV-infiserte individet dør vanligvis av opportunistiske infeksjoner, slik som lungebetennelse, eller av kreft. Andre tilstander forbundet med HIV-infeksjon inkluderer trombocytopeni, Kaposi sarkom og infeksjon i sentralnervesystemet, karakterisert ved progressiv demyelinering, som resulterer i demens og symptomer slik som progressiv dysartri, ataksi og desorientering. HIV-infeksjon har videre også blitt forbundet med perifer nevro-pati, progressiv generalisert lymfadenopati (PGL) og AIDS-relatert kompleks (ARC).

De foreliggende forbindelsene viser også aktivitet mot legemiddel- og multilegemiddelresistente HIV-stammer, spesielt legemiddel- og multilegemiddelresistente HIV-1-stammer, mer spesielt viser de foreliggende forbindelsene aktivitet mot HIV-stammer, særlig HIV-1-stammer, som har ervervet resistens mot én eller flere kjente ikke-nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer i faget. Kjente ikke-nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer i faget er de ikke-nukleoside reverse transkriptaseinhibitorene andre enn de foreliggende forbindelsene og spesielt kommersielle ikke-nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer.

Den HIV-replikasjonshemmende aktiviteten til 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril beskrives i WO 03/16306.

På grunn av deres antiretrovirale egenskaper, spesielt deres anti-HIV-egenskaper, særlig deres HIV-1-replikasjonshemmende aktivitet, er de foreliggende forbindelsene nyttige i behandlingen av individer infiserte med HIV og for profylaksen av disse infeksjonene. Generelt kan de aktuelle forbindelsene være nyttige i behandlingen av varmblodige pattedyr infiserte med virus, hvis eksistens medieres av eller avhenger av enzymet revers transkriptase. Tilstander som kan forebygges eller behandles med de aktuelle forbindelsene, særlig tilstander forbundet med HIV og

andre patogene retrovirus, inkluderer AIDS, AIDS-relatert kompleks (ARC), progressiv generalisert lymfadenopati (PGL), samt kroniske sentralnervesystemsykdommer forårsaket av retrovirus, slik som f.eks. HIV-mediert demens og multipel sklerose. Derfor kan forbindelsene med formel (I), (I-a) eller (I-b) anvendes
5 som en medisin.

De aktuelle forbindelsene kan derfor anvendes som medisiner mot ovennevnte tilstander. Nevnte anvendelse som en medisin for behandling omfatter administrasjonen til HIV-infiserte individer av en mengde, effektiv for å bekjempe tilstandene forbundet med HIV og andre patogene retrovirus, særlig HIV-1. Spesielt kan de
10 aktuelle forbindelsene anvendes i fremstillingen av et medikament for behandlingen eller forebyggingen av HIV-infeksjon, fortrinnsvis for behandlingen av HIV-infeksjon.

På grunn av den høyere biotilgjengeligheten av de foreliggende forbindelsene sammenlignet med den tilsvarende frie basen, kan terapeutisk effektive plasmanivåer
15 oppnås ved administrering av en farmasøytisk sammensetning omfattende en lave-re mengde av saltet sammenlignet med hva som ville være nødvendig den tilsvarende frie basen.

Derfor kan størrelsen av den farmasøytiske sammensetningen reduseres eller dose-ringsfrekvensen kan reduseres.

20 Således vedrører foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også en farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a), forutsatt at sammensetningen ikke inneholder både emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat.
25

Spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse også en farmasøytisk sammensetning, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a), forutsatt at sammensetningen ikke inneholder én eller flere nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer og/eller én eller flere nukleotide reverse transkriptaseinhibitorer.
30

De foreliggende forbindelsene med formel (I), (I-a) eller (I-b) kan formuleres til forskjellige farmasøytiske sammensetninger for administrasjonsformål. Som passende sammensetninger kan det nevnes alle sammensetninger vanligvis benyttet for systemisk administrasjon av legemidler. For å fremstille de farmasøytiske sammensetningene av denne oppfinnelsen kombineres en effektiv mengde av forbindelsen med formel (I) eller (I-a) som den aktive bestanddelen i tett tilsetning med en farmasøytisk akseptabel bærer; denne bæreren kan ta en bred variasjon av former avhengig av preparatformen ønsket for administrasjon. Disse farmasøytiske sammensetningene er ønskelige i enhetsdoseringsform, passende spesielt for oral administrasjon. For eksempel i fremstillingen av sammensetningene i oral doseringsform, kan ethvert av de vanlige farmasøytiske midlene benyttes slik som f.eks. vann, glykoler, oljer, alkoholer og lignende, i tilfellet av orale flytende preparater slik som suspensjoner, siruper, eliksirer, emulsjoner og løsninger, eller faste bærere slik som stivelser, sukkere, kaolin, fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegrerende midler og lignende, i tilfellet av pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av deres letthet ved administrasjon, representerer tabletter og kapsler de mest fordelaktige orale enhetsdoseringsformene, i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærere åpenbart benyttes. For parenterale sammensetninger vil bæreren vanligvis omfatte rensset vann, i det minste for en stor del, skjønt andre bestanddeler kan inkluderes, f.eks. på å medvirke til løselighet. For eksempel kan injiserbare løsninger fremstilles hvor bæreren omfatter salineløsning, glukoseløsning eller en blanding av saline- og glukoseløsning. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles, i så tilfellet kan passende flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende benyttes. Også inkludert er preparater i fast form som er ment å bli omdannet til preparater i flytende form kort tid før anvendelse. I sammensetningene egnede for perkutan administrasjon omfatter bæreren eventuelt et gjennomtrengningsforbedrende middel og/eller et egnet fuktemiddel, eventuelt kombinert med egnede additiver av enhver natur i mindre deler; disse additivene innfører ikke en vesentlig skadelig effekt på huden. Additivene kan gjøre administrasjonen til huden lettere og/eller kan være nyttige for å fremstille de ønskede sammensetningene. Disse sammensetningene kan administreres på forskjellige måter, f.eks. som et transdermalt plaster, som en spot-on, som en salve. Saltene av foreliggende forbindelser kan også administreres via inhalasjon eller insufflasjon ved hjelp av fremgangsmåter og formuleringer benyttet i faget for administrasjon via denne måten. Således kan generelt saltene av foreliggende forbindelser administreres til lungene i formen av en løsning, en suspensjon eller et tørt pulver. Ethvert system utviklet for leveringen av løsninger, suspensjoner eller tørre pulvere via oral eller nasal inhalasjon eller insufflasjon er egnet for administrasjonen av de foreliggende forbindelsene.

De aktuelle forbindelsene kan også administreres topisk i form av dråper, spesielt øyedråper. Øyedråpene kan være i form av en løsning eller en suspensjon. Ethvert system utviklet for leveringen av løsninger eller suspensjoner som øyedråper er egnet for administrasjonen av de foreliggende forbindelsene.

- 5 WO 2004/069812 beskriver evnen til pyrimidinderivater, blant hvilke 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril og farmasøytisk akseptable salter derav, for å forebygge HIV-infeksjon via seksuelt samkvem eller beslektet intimkontakt mellom partnere. Derfor vedrører foreliggende oppfinnelse også en farmasøytisk sammensetning i en form tilpasset for å bli anvendt på et sted der seksuelt samkvem eller beslektet intimkontakt kan finne sted, slik som genitaliene, endetarmen, munnen, hendene, underlivet, øvre lår, særlig vagina og munnen, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a). Spesielt en farmasøytisk sammensetning i en form tilpasset for å bli anvendt på et sted hvor seksuelt samkvem eller beslektet intimkontakt kan skje, slik som genitaliene, endetarmen, munnen, hendene, underlivet, øvre lår, spesielt vagina og munnen, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a), forutsatt at sammensetningen ikke inneholder både emtricitabin og tenofovirdiisoprosyfumarat. Mer spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse også en farmasøytisk sammensetning i en form tilpasset for å bli anvendt på et sted der seksuelt samkvem eller beslektet intimkontakt kan skje, slik som genitaliene, endetarmen, munnen, hendene, underlivet, øvre lår, særlig vagina og munnen, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a), forutsatt at sammensetningen ikke inneholder én eller flere nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer og/eller én eller flere nukleotide reverse transkriptaseinhibitorer. Som passende spesielt tilpassede sammensetninger kan det nevnes alle sammensetninger vanligvis benyttet for å bli påført på vaginaen, endetarmen, munnen og huden, slik som f.eks. geler, geléer, kremer, salver, filmer, svamper, skum, intravaginalringer, cervikale pessarer, stikkpiller for rektal og vaginal anvendelse, vaginale eller rektale eller bukkale tabletter, munnvann. For å fremstille slike farmasøytiske sammensetninger kombineres en effektiv mengde av den aktive bestanddelen i tett tilsetning med en farmasøytisk akseptabel bærer; denne bæreren kan ta en bred variasjon av former avhengig av administrasjonsformen. For å øke oppholdstiden til slik farmasøytisk sammensetning på administrasjonsstedet, kan det være fordelaktig å inkludere et bioadhesiv i sammensetningen, spesielt en bio-

adhesiv polymer. En bioadhesiv kan defineres som et materiale som adherer til en levende biologisk overflate, slik som f.eks. en slimhinne eller hudvev.

Således vedrører foreliggende oppfinnelse også en farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en effektiv
5 mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a) hvor den farmasøytiske sammensetningen er bioadhesiv til anvendelsesstedet. Fortrinnsvis er anvendelsesstedet vaginaen, endetarmen, munnen eller huden, mest foretrukket er vaginaen.

Spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse også en farmasøytisk sammensetning, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en effektiv
10 mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a) hvor den farmasøytiske sammensetningen er bioadhesiv til anvendelsesstedet, forutsatt at sammensetningen ikke inneholder både emtricitabin og tenofovirdiisoprosyfumarat. Mer spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse også en farmasøytisk sammensetning, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en effektiv mengde av
15 en forbindelse med formel (I), (I-a) eller (I-b), karakterisert ved at den farmasøytiske sammensetningen er bioadhesiv til anvendelsesstedet, forutsatt at sammensetningen ikke inneholder én eller flere nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer og/eller én eller flere nukleotide reverse transkriptaseinhibitorer.

Det er særlig fordelaktig å formulere de ovennevnte farmasøytiske sammensetningene i enhetsdoseringsform for administrasjonsletthet og doseringsuniformitet.
20 Enhetsdoseringsform, som brukt heri, refererer til fysisk diskrete enheter passende som enhetsdoseringer, hver enhet inneholdende en forutbestemt mengde aktiv bestanddel, beregnet for å frembringe den ønskede terapeutiske effekten sammen med den nødvendige farmasøytiske bæreren. Eksempler på slike enhetsdoseringsformer er tabletter (inklusive skårne og belagte tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, oblater, stikkpiller, injiserbare løsninger eller suspensjoner og lignende og
25 segregerte multipler derav.

Den eksakte doseringen og administrasjonsfrekvensen avhenger av den spesielle tilstanden som behandles, alvorligheten av tilstanden som behandles, alderen, vekten, kjønn, lidelsesomfanget og den generelle fysiske tilstanden til den spesielle
30 pasienten samt annen medisineringsindividet skal ha, som er velkjent for fagmannen. Videre er det tydelig at den effektive daglige mengden kan senkes eller økes, avhengig av responsen til det behandlede individet og/eller avhengig av vurderingen til legen som foreskriver forbindelsene.

De farmasøytiske sammensetningene av foreliggende oppfinnelse kan administreres ved enhver tid på dagen, uavhengig av maten inntatt av individet. Fortrinnsvis administreres de foreliggende sammensetningene til matede individer.

En interessant utførelsesform av foreliggende oppfinnelse vedrører en oral farmasøytisk sammensetning, dvs. en farmasøytisk sammensetning egnet for oral administrasjon, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a). Spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse en oral farmasøytisk sammensetning, dvs. en farmasøytisk sammensetning egnet for oral administrasjon, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a), forutsatt at sammensetningen ikke inneholder både emtricitabin og tenofovirdiisoproksyfumarat, mer spesielt en farmasøytisk sammensetning egnet for oral administrasjon, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a), forutsatt at sammensetningen ikke inneholder én eller flere nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer og/eller én eller flere nukleotide reverse transkriptaseinhibitorer.

Spesielt er den orale farmasøytiske sammensetningen en fast oral farmasøytisk sammensetning, mer spesielt en tablett eller en kapsel, enda mer spesielt en tablett. En tablett ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres som en én gang daglig tablett. Fortrinnsvis inneholder de farmasøytiske sammensetningene av foreliggende oppfinnelse mengdene av en forbindelse med formel (I) eller (I-a) ekvivalent med fra omtrent 5 til omtrent 500 mg av den tilsvarende frie basen 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril, dens E-isomer, mer foretrukket fra omtrent 10 mg til omtrent 250 mg av den tilsvarende frie basen, enda mer foretrukket fra omtrent 20 mg til omtrent 200 mg av den tilsvarende frie basen. Fortrinnsvis inneholder de foreliggende farmasøytiske sammensetningene de mengdene av en forbindelse med formel (I) eller (I-a) ekvivalent med 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg eller 150 mg av den tilsvarende frie basen (baseekvivalent).

Som brukt i det foregående i det følgende, betyr betegnelsen "omtrent" i forhold til en numerisk verdi x f.eks. x +/- 10 %.

Partikkelstørrelsen av forbindelsen med formel (I), (I-a) eller (I-b) er fortrinnsvis mindre enn 50 µm, mer foretrukket mindre enn 25 µm, enda mer foretrukket mind-

re enn 20 μm . Videre foretrekkes en partikkelstørrelse på omtrent 15 μm eller mindre eller omtrent 12 μm eller mindre eller omtrent 10 μm eller mindre eller omtrent 5 μm eller mindre. Mest foretrukket strekker partikkelstørrelsen seg mellom omtrent 0,2 og omtrent 15 μm eller mellom 0,2 og omtrent 10 μm .

- 5 De farmasøytiske sammensetningene av foreliggende oppfinnelse omfatter fortrinnsvis et fuktemiddel.

Hva angår fuktemidlet i sammensetningene av oppfinnelsen, kan det anvendes ethvert av det fysiologisk akseptable fuktemidlet, egnet for anvendelse i en farmasøytisk sammensetning.

- 10 Det er velkjent i faget at et fuktemiddel er en amfifil forbindelse; det inneholder polare, hydrofile enheter samt upolare, hydrofobe enheter.

Betegnelsene "hydrofil" og "hydrofob" er relative betegnelser.

- 15 Den relative hydrofilisiteten eller hydrofobisiteten til et fuktemiddel kan uttrykkes ved dets hydrofile-lipofile balanseverdi ("HLB-verdi"). Fuktemidler med en lavere HLB-verdi kategoriseres som "hydrofobe" fuktemidler, mens fuktemidler med en høyere HLB-verdi kategoriseres som "hydrofile" fuktemidler. Som en tommelfingerregel anses fuktemidler som har en HLB-verdi større enn omtrent 10 vanligvis som hydrofile fuktemidler; fuktemidler med en HLB-verdi lavere enn omtrent 10 anses vanligvis som hydrofobe fuktemidler.

- 20 De foreliggende sammensetningene omfatter fortrinnsvis et hydrofilt fuktemiddel. Det bør verdsettes at HLB-verdien til et fuktemiddel kun er en grov veiviser for å angi hydrofilisiteten/hydrofobisiteten til et fuktemiddel. HLB-verdien til et spesielt fuktemiddel kan variere, avhengig av fremgangsmåten brukt for å bestemme HLB-verdien kan variere avhengig av dets kommersielle kilde, er gjenstand for gruppe-til-gruppe-variabilitet. En fagmann kan lett identifisere hydrofile fuktemidler egnede for anvendelse i de farmasøytiske sammensetningene av foreliggende oppfinnelse.

- 30 Fuktemidlet av foreliggende oppfinnelse kan være et anionisk, et kationisk, et zwitterionisk eller et ikke-ionisk fuktemiddel, det sistnevnte er foretrukket. Fuktemidlet benyttet i sammensetningene av foreliggende oppfinnelse kan også være en blanding av to eller flere fuktemidler.

Egnede fuktemidler for anvendelse i sammensetningene av foreliggende oppfinnelse er listet opp nedenfor.

Egnede fuktemidler som kan anvendes i sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter:

- 5 a) polyetylenglykol-fettsyremonoestere omfattende estere av laurinsyre, oleinsyre, stearinsyre, ricinusoljesyre og lignende med PEG 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 og lignende, f.eks. PEG-6-laurat eller -stearat, PEG-7-oleat eller -laurat, PEG-8-laurat eller -oleat eller -stearat, PEG-9-oleat eller -stearat, PEG-10-laurat eller -oleat eller -stearat, PEG-12-laurat eller -oleat eller -stearat eller -ricinoleat, PEG-15-stearat eller -oleat, PEG-20-laurat eller -oleat eller -stearat, PEG-25-stearat, PEG-32-laurat eller -oleat eller -stearat, PEG-30-stearat, PEG-40-laurat eller -oleat eller -stearat, PEG-45-stearat, PEG-50-stearat, PEG-55-stearat, PEG-100-oleat eller -stearat, PEG-200-oleat, PEG-400-oleat, PEG-600-oleat (fuktemidlene som hører til denne gruppen er f.eks. kjent som Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Mapeg, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albunol, Lactomul),
- 10
- 15
- b) polyetylenglykol-fettsyrediesterer omfattende diesterer av laurinsyre, stearinsyre, palmitinsyre, oleinsyre og lignende med PEG-8, 10, 12, 20, 32, 400 og lignende, f.eks. PEG-8-dilaurat eller -distearat, PEG-10-dipalmitat, PEG-12-dilaurat eller -distearat eller -dioleat, PEG-20-dilaurat eller -distearat eller -dioleat, PEG-32-dilaurat eller -distearat eller -dioleat, PEG-400-dioleat eller -distearat (fuktemidlene som hører til denne gruppen er f.eks. kjent som Mapeg, Polyalso, Kessco, Cithrol),
- 20
- c) polyetylenglykol-fettsyremono- og -diesterblandinger slik som f.eks. PEG 4-150-mono- og -dilaurat, PEG 4-150-mono- og -dioleat, PEG 4-150 mono- og distearat og lignende (fuktemidlene som hører til denne gruppen er f.eks. kjent som Kessco),
- 25
- d) polyetylenglykol-glyserol-fettsyreestere slik som f.eks. PEG-20-glyseryllaurat eller -glyserylstearat eller -glyseryl-oleat, PEG-30-glyseryllaurat eller -glyseryl-oleat, PEG-15-glyseryllaurat, PEG-40-glyseryllaurat og lignende (fuktemidlene som hører til denne gruppen er f.eks. kjent som Tagat, Glycerox L, Capmul),
- 30

- e) alkohol-olje-transforesteringsprodukter omfattende estere av alkoholer eller polyalkoholer slik som glyserol, propylenglykol, etylenglykol, polyetylenglykol, sorbitol, pentaerytritol og lignende, med naturlige og/eller hydrogenerte oljer eller oljeløslige vitaminer slik som lakserolje, hydrogenert lakserolje, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, en spiselig vegetabilsk olje f.eks. maisolje, olivenolje, peanøttolje, palmekjerneolje, aprikoskjerneolje, mandelolje og lignende, slik som PEG-20-lakserolje eller -hydrogenert lakserolje eller -maisglyserider eller -mandelglyserider, PEG-23-lakserolje, PEG-25-hydrogenert lakserolje eller trioleat, PEG-35-lakserolje, PEG-30-lakserolje eller -hydrogenert lakserolje, PEG-38-lakserolje, PEG-40-lakserolje eller -hydrogenert lakserolje eller -palmekjerneolje, PEG-45-hydrogenert lakserolje, PEG-50-lakserolje eller -hydrogenert lakserolje, PEG-56-lakserolje, PEG-60-lakserolje eller -hydrogenert lakserolje eller -maisglyserider eller -mandelglyserider, PEG-80-hydrogenert lakserolje, PEG-100-lakserolje eller hydrogenert lakserolje, PEG-200-lakserolje, PEG-8-kapryl-/ -apronglyserider, PEG-6-kapryl-/ -kapronglyserider, -lauryl-makrogol-32 glyserid, -stearoyl-makrogolglyserid, tokoferyl-PEG-1000-succinat (TPGS) (fuktemidlene som hører til denne gruppen er f.eks. kjent som Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire, Vitamin E TPGS),
- f) polyglyseriserte fettsyrer omfattende polyglyserolestere av fettsyrer slik som f.eks. polyglyseryl-10-laurat eller -oleat eller -stearat, polyglyseryl-10-mono- og -dioleat, -polyglyserylpolyricinoleat og lignende (fuktemidlene som hører til denne gruppen er f.eks. kjent som Nikkol Decaglyn, Caprol eller Polymuls),
- g) sterolderivater omfattende polyetylenglykolderivater av sterol slik som PEG-24 kolesteroleter, PEG-30 kolestanol, PEG-25 fytosterol, PEG-30 soyasterol og lignende (fuktemidlene som hører til denne gruppen er f.eks. kjent som Solulan™ eller Nikkol BPSH),
- h) polyetylenglykol-sorbitan-fettsyreestere slik som f.eks. PEG-10-sorbitan-laurat, PEG-20-sorbitanmonolaurat eller -sorbitantristearat eller -sorbitanmonooleat eller -sorbitantrioleat eller -sorbitanmonoisostearat eller -sorbitanmonopalmiat eller -sorbitanmonostearat, PEG-4-sorbitanmonolaurat, PEG-5-sorbitanmonooleat, PEG-6-sorbitanmonooleat eller -sorbitanmonolaurat eller -sorbitanmonostearat, PEG-8-sorbitanmonostearat, PEG-

30-sorbitantetraoleat, PEG-40-sorbitanoleat eller -sorbitantetraoleat, PEG-60-sorbitantetrastearat, PEG-80-sorbitanmonolaurat, PEG-sorbitolheksaoleat (Atlas G-1086) og lignende (fuktemidlene som hører til denne gruppen er f.eks. kjent som Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas),

- 5 i) polyetylglykol-alkyletere slik som f.eks. PEG-10-oleyleter eller -cetyleter eller -stearyleter, PEG-20-oleyleter eller -cetyleter eller -stearyleter, PEG-9-lauryleter, PEG-23-lauryleter (lauret-23), PEG-100-stearyleter og lignende (fuktemidlene som hører til denne gruppen er f.eks. kjent som Volpo, Brij),
- 10 j) sukkerestere slik som f.eks. sukrodistearat/monostearat, sukrosemonostearat eller -monopalmitat eller -monolaurat og lignende (fuktemidlene som hører til denne gruppen er f.eks. kjent som Sucro ester, Crodesta, Saccharose monolaurate),
- 15 k) polyetylglykol-alkylfenoler slik som f.eks. PEG-10-100-nonylfenol (Triton X serier), PEG-15-100-okylfenoleder (Triton N serier) og lignende,
- 20 l) polyoksyetylen-polyoksypropylen-blokk-kopolymerer (poloksamerer) slik som f.eks. poloksamer 108, poloksamer 188, poloksamer 237, poloksamer 288 og lignende (fuktemidlene som hører til denne gruppen er f.eks. kjent som Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol™, Supronic, Monolan, Pluracare, Plurodac),
- 25 m) ioniske fuktemidler inklusive kationiske, anioniske og zwitterioniske surfaktanter slik som fettsyresaltene f.eks. natriumoleat, natriumlaurylsulfat, natriumlaurylsarkosinat, natriumdioktylsulfosuccinat, natriummyristat, natriumpalmitat, natriumstat, natriumricinoleat og lignende, slik som gallsalter f.eks. natriumkolat, natriumtaurokolat, natriumglykokolat, og lignende, slik som fosfolipider f.eks. egg-/soyalecitin, hydroksylert lecitin, lysofosfatidylkolin, fosfatidylkolin, fosfatidyletanolamin, fosfatidylglyserol, fosfatidylserin og lignende, slik som fosforsyreestere f.eks. dietanolammonium polyoksyetylen-10-oleyleterfosfat, foresteringsprodukter av fettalkoholer eller fettalkoholetoksylater med fosforsyre eller anhydrid, slik som karboksylater f.eks. succinylerte monoglyserider, natriumstearylfumarat, stearoylpropylenglykolhydrogensuccinat, mono-/diacetylerte vinsyreestere av mono- og diglyserider, sitronsyreestere av mono- og diglyserider, glyceryllaktoeste-
- 30

re av fettsyrer, laktylestere av fettsyrer, kalsium-/natriumstearoyl-2-laktylat, kalsium-/natriumstearoyllaktylat, alginatsalter, propylenglykolalginat, eterkarboksylater og lignende, slik som sulfater og sulfonater f.eks. etoksylerte alkylsulfater, alkylbensensulfater, alfa-olefinsulfonater, acyl-
 5 isetionater, acyltaurater, alkylglyseryleter-sulfonater, oktylsulfosuccinat-dinatrium, dinatriumundecylenamido-MEA-sulfosuccinat og lignende, slik som kationiske fuktemidler f.eks. heksadekyltriammoniumbromid, decyltrimetylammoniumbromid, cetyltrimetylammoniumbromid, dodecylammoniumklorid, alkylbenzyldimetylammoniumsalter, diisobutylfenoksyetoksydimetylbenzylammoniumsalter, alkylpyridiniumsalter, betainer (laurylbetain), etoksylerte aminer (polyoksyetylen-15 kokosnøttamin) og lignende.
 10

Når forskjellige muligheter er ramset opp i listen over med passende fuktemidler slik som f.eks. PEG-20-oleyleter eller -cetyleter eller -stearyleter, mener dette at PEG-20-oleyleter og PEG-20-cetyleter og PEG-20 -stearyleter er ment. Således må f.eks. PEG-20-lakserolje eller -hydrogenert lakserolje eller
 15 -maisglyserider eller -mandelglyserider leses som PEG-20-lakserolje og PEG-20-hydrogenert lakserolje og PEG-20-maisglyserider og PEG-20-mandelglyserider.

Foretrukne fuktemidler i de foreliggende sammensetningene er natriumlaurylsulfat, natriumdioktylsulfosuccinat eller de fuktemidlene som hører til gruppen av polyetylen glykol-sorbitanfettsyreestere, slik som fuktemidler kjent
 20 som Tween, f.eks. Tween 20, 60, 80. Mest foretrukket er fuktemidlet Tween 20.

I sammensetningene av oppfinnelsen er fuktemidlet fortrinnsvis foreliggende i en konsentrasjon fra omtrent 0,01 til omtrent 5 vekt% relativt til sammensetningens totalvekt, fortrinnsvis fra omtrent 0,1 til omtrent 3 vekt%, mer foretrukket fra omtrent 0,1 til omtrent 1 vekt%.
 25

Mengden fuktemiddel brukt i de foreliggende sammensetningene kan avhenge av mengden av forbindelsen med formel (I), (I-a) eller (I-b), til stede i sammensetningen eller i partikkelstørrelsen av forbindelsen med formel (I), (I-a) eller (I-b). En høyere mengde eller en mindre partikkelstørrelse kan kreve mer
 30 fuktemiddel.

I tilfellet med en fast oral farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse, slik som en tablett eller en kapsel, kan sammensetningen ytterligere også inneholde en organisk polymer.

Den organiske polymeren kan anvendes som et bindemiddel under fremstillingen av sammensetningen.

Den organiske polymeren brukt i sammensetningene av oppfinnelsen kan være enhver av de fysiologisk akseptable vannløselige syntetiske, halvsyntetiske eller
5 ikke syntetiske organiske polymerene.

Således kan f.eks. polymeren være en naturlig polymer, slik som et polysakkarid eller polypeptid eller et derivat derav eller en syntetisk polymer, slik som et polyalkylenoksid (f.eks. PEG), polyakrylat, polyvenylpyrrolidon osv. Blandede polymerer, f.eks. blokk-kopolymerer og gltkopektider, kan selvfølgelig også an-
10 vendes.

Polymeren har beilelig en molekylvekt i området 500 D til 2 MD og har beilelig en tilsynelatende viskositet på 1 til 15.000 mPa.s, når i en 2 % vandig løsning ved 20 °C. For eksempel kan den vannløselige polymeren velges fra gruppen omfattende:

- 15 - alkylcelluloser slik som metylcellulose,
- hydroksyalkylcelluloser slik som hydroksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose og hydroksybutylcellulose,
- hydroksyalkylalkylcelluloser slik som hydroksyetylmetylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose (f.eks. HPMC 2910 15 mPa.s, HPMC 2910 5 mPa.s),
- 20 - karboksyalkylcelluloser slik som karboksymetylcellulose,
- alkalimetallsalter av karboksyalkylcelluloser slik som natriumkarboksymetylcellulose,
- karboksyalkylalkylcelluloser slik som karboksymetyletylcellulose,
- karboksyalkylcelluloseestere,
- 25 - stivelser slik som stivelse 1551,
- pektiner slik som natriumkarboksymetylamylopektin,
- kitinderivater slik som kitosan,
- heparin og heparinoider,
- polysakkarider slik som alginsyre, alkalimetall og ammoniumsalter derav,
- 30 karrageenaner, galaktomannaner, tragant, agar-agar, gummi arabicum, guar gummi og xantangummi,
- polyakrylsyrer og saltene derav,
- polymetakrylsyrer og saltene derav, metakrylatkopolymerer,
- polyvinylalkohol,

- polyvinylpyrrolidon, kopolymerer av polyvinylpyrrolidon med vinylacetat,
- polyalkylenoksider slik som polyetylenoksid og polypropylenoksid og kopolymerer av etylenoksid og propylenoksid, f.eks. poloksamerer og poloksaminer.

5

Ikke-oppregnede polymerer som er farmasøytisk akseptable og har passende fysio-kjemiske egenskaper som definert heri tidligere, er likeledes egnede for å fremstille sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse.

10

Fortrinnsvis er den organiske polymeren stivelse, polyvinylpyrrolidon eller en celluloseeter, f.eks. PVP K29-32, PVP K90, metylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksyetylmetylcellulose eller hydroksypropylmetylcellulose (HPMC).

15

Nevnte HPMC inneholder tilstrekkelige hydroksypropyl- og metoksygrupper til å gjøre den vannløselig. HPMC som har en metoksy-substitusjonsgrad fra omtrent 0,8 til omtrent 2,5 og en hydroksypropyl-molarsubstitusjon fra omtrent 0,05 til omtrent 3,0 er generelt vannløslige. Metoksy-substitusjonsgrad referer til det gjennomsnittlige antall metyletergrupper foreliggende per anhydroglukoseenhet i cellulosemolekylet. Hydroksypropyl-molarsubstitusjon referer til det gjennomsnittlige antall mol propylenoksid som har reagert med hver anhydroglukoseenhet i cellulosemolekylet. En foretrukket HPMC er hypromellose 2910 15 mPa.s. eller hypromellose 2910 5 mPa.s, spesielt hypromellose 2910 mPa.s. Hydropropylmetylcellulose er de Foren-

te Staters adoptivnavn for hypromellose (se Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 29. utgave, side 1435). I det firesifrede nummeret "2910" representerer de to første sifrene den tilnærmede prosentdelen av metoksygrupper og det tredje og fjerde sifferet den tilnærmede prosentvise sammensetningen av hydroksypropoksy-

grupper; 15 mPa.s eller 5 mPa.s er en verdi som viser den tilsynelatende viskositeten til en 2 % vandig løsning ved 20 °C.

25

30

I sammensetningene av oppfinnelsen kan den organiske polymeren beleilig være nærværende opp til omtrent 10 vekt %, fortrinnsvis fra omtrent 0,1 til omtrent 5 %, mer foretrukket fra omtrent 0,5 til omtrent 3 vekt % (relativt til sammensetningens totalvekt).

I tilfellet med en fast oral farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse, slik som en tablett eller en kapsel, kan sammensetningen ytterligere også inneholde et fortynningsmiddel og/eller et glidemiddel.

Farmasøytisk akseptable fortynningsmidler omfatter kalsiumkarbonat, dibasisk kalsiumfosfat, dibasisk kalsiumfosfat-dihydrat, tribasisk kalsiumfosfat, kalsiumsulfat, mikrokrySTALLinsk cellulose inklusive silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, pulverisert cellulose, dekstrater, dekstrin, dekstrose-eksiapiens, fruktose, kaolin, laktitol, vannfri laktose, laktosemonohydrat, mannitol, sorbitol, stivelse, pregelatinisert stivelse, natriumklorid, sukrose, komprimerbart sukker, melis, en spraytørket blanding av laktosemonohydrat og mikrokrySTALLinsk cellulose (75:25), kommersielt tilgjengelig som Microcelac®, en kobehandlet spraytørket blanding av mikrokrySTALLinsk cellulose og kolloidal silisiumdioksid (98:2), kommersielt tilgjengelig som Pro-solv®. Det foretrekkes laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose eller silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose er foretrukket.

Farmasøytisk akseptable glidemidler omfatter talk, kolloidal silisiumdioksid, stivelse, magnesiumstearat. Kolloidal silisiumdioksid er foretrukket.

I tilfellet med en tablett kan sammensetningen ytterligere også omfatte et desintegrerende middel og et smøremiddel.

Farmasøytisk akseptable desintegrerende midler omfatter stivelse, ionebytterresiner, f.eks. Amberlite, kryssbundet polyvinylpyrrolidon, modifisert cellulosegummi, f.eks. krysskarmellosenatrium (f.eks. Ac-di-Sol®), natriumstivelsesglykollat, natrium-karboksymetylcellulose, natriumdodekylsulfat, modifisert maisstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumaluminiumsilikat, alginsyre, alginat, pulverisert cellulose.

Farmasøytisk akseptable smøremidler omfatter magnesiumstearat, kalsiumstearat, stearinsyre, talk, polyetylglykol, natriumlaurylsulfat, magnesiumlaurylsulfat.

Tabletter av foreliggende oppfinnelse kan i tillegg inkludere andre valgfrie eksipienser slik som f.eks. smaksstoffer, søtningsmidler og farger.

Faste farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte i vekt, basert på sammensetningens totalvekt:

- i) fra 5 til 50 % av en forbindelse med formel (I), (I-a) eller (I-b),
- ii) fra 0,01 til 5 % av et fuktemiddel,
- iii) fra 40 til 92 % av et fortynningsmiddel,
- iv) fra 0,1 til 5 % av et glidemiddel.

Tabletter ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte i vekt, basert på tablettkjernens totalvekt:

- a) fra 5 til 50 % av en forbindelse med formel (I), (I-a) eller (I-b),
 - b) fra 0,01 til 5 % av et fuktemiddel,
 - 5 c) fra 40 til 92 % av et fortynningsmiddel,
 - d) fra 0 til 10 % av en polymer,
 - e) fra 2 til 10 % av et desintegrerende middel,
 - f) fra 0,1 til 5 % av et glidemiddel,
 - g) fra 0,1 til 1,5 % av et smøremiddel.
- 10 Tabletter kan eventuelt filmbelegges ved å følge kjente beleggingsprosedyrer i faget. Filmbelagte tabletter er lettere å svelge enn ubelagte tablettkjerner, er vanligvis lettere å skille fra andre tabletter – spesielt når filmbelegget inneholder et fargestoff eller et pigment – kan ha redusert klebrighet og kan videre ha en forbedret stabilitet (økt holdbarhet), f.eks. fordi belegget kan beskytte den aktive be-
- 15 standdelen fra påvirkningen av lys. Fortrinnsvis er filmbelegget et umiddelbart frigivelsesbelegg. Filmbelegg kan omfatte en filmdannende polymer og eventuelt en mykner eller et pigment. Et eksempel på en passende filmdannende polymer er hydroksypropylmetylcellulose; og et eksempel på en passende mykner er polyetylenglykol, f.eks. makrogol 3000 eller 6000 eller triacetin. Kommersielt tilgjengelige
- 20 egnede belegg for farmasøytiske tabletter er velkjente for en fagmann. Fortrinnsvis er filmbelegget et ikke transparent filmbelegg. Et eksempel på et egnet belegg er Opadry®, spesielt beleggpulver Opadry® II White.

Tabletter kan fremstilles ved direkte komprimering eller våt granulering.

- Ved å anvende en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse kan det utføres
- 25 en fremgangsmåte for å fremstille en tablett omfattende en forbindelse med formel (I) eller (I-a), omfattende trinnene:
- i) tørrblanding av den aktive bestanddelen, det desintegrerende midlet og det valgfrie glidemidlet med fortynningsmidlet,
 - ii) eventuell blanding av smøremidlet med blandingen oppnådd i trinn (i),
 - 30 iii) komprimering av blandingen oppnådd i trinn (i) eller i trinn (ii) i den tørre tilstanden til en tablett og
 - iv) eventuell filmbelegging av tabletten oppnådd i trinn (iii).

En tablett omfattende en forbindelse med formel (I) eller (I-a) kan fremstilles ved trinnene:

- (i) tørrblanding av den aktive bestanddelen, det desintegrerende midlet og del av fortynningsmidlet,
- 5 (ii) fremstilling av en bindemiddelløsning ved å løse opp bindemidlet og fuktamidlet i bindemiddelløsningsløsemidlet,
- (iii) sparging av bindemiddelløsningen oppnådd i trinn (ii) på blandingen oppnådd i trinn (i)
- (iv) tørking av det fuktige pulveret oppnådd i trinn (iii), etterfulgt av siling og
10 eventuelt blanding,
- (v) blanding av den gjenværende delen av fortynningsmidlet, det desintegrerende midlet og det valgfrie glidemidlet inn i blandingen oppnådd i trinn (iv),
- (vi) eventuell tilsetning av smøremidlet til blandingen oppnådd i trinn (v),
- (vii) komprimering av blandingen oppnådd i trinn (vi) til en tablett,
- 15 (viii) eventuell filmbelegging av tabletten oppnådd i trinn (vii).

En fagmann vil gjenkjenne det mest passende utstyret, for å anvendes i de ovenfor beskrevne fremgangsmåtene.

Den generelle ruten over for å fremstille tabletter kan modifiseres av en fagmann, f.eks. ved å tilsette visse bestanddeler på andre stadier enn vist over.

- 20 Den foreliggende forbindelsen med formel (I), (I-a) eller (I-b) kan anvendes alene eller i kombinasjon med andre terapeutiske midler, slik som antivirale midler, antibiotika, immunmodulatorer eller vaksiner for behandlingen av virale infeksjoner. De kan også anvendes alene eller i kombinasjon med andre profylaktiske midler for forebyggingen av virale infeksjoner. De foreliggende forbindelsene kan anvendes i
25 vaksiner og fremgangsmåter for å beskytte individer mot virale infeksjoner over en forlenget tidsperiode. Forbindelsene kan benyttes i slike vaksiner enten alene eller sammen med andre antivirale midler på en måte overensstemmende med den konvensjonelle utnyttelsen av reverse transkriptaseinhibitorer i vaksiner. Således kan de foreliggende forbindelsene kombineres med farmasøytisk akseptable adjuvantia,
30 tradisjonelt benyttet i vaksiner og administrert i profylaktisk effektive mengder for å beskytte individer over en forlenget tidsperiode mot HIV-infeksjon.

Også kombinasjonen av en antiretrovirale forbindelse og en forbindelse med formel (I), (I-a) eller (I-b) kan anvendes som en medisin. Således kan det også fremstilles et produkt inneholdende (a) en forbindelse med formel (I), (I-a) eller (I-b) og (b)

én eller flere andre antiretrovirale forbindelser som et kombinert preparat for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i anti-HIV-behandling. De ulike legemidlene kan kombineres i et enkelt preparat sammen med farmasøytisk akseptable bærere. Således vedrører foreliggende oppfinnelse også en farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og (a) en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a) og (b) én eller flere andre antiretrovirale midler. Spesielt vedrører oppfinnelsen også et produkt inneholdende (a) en forbindelse med formel (I) eller (I-a) og (b) én eller flere andre antiretrovirale forbindelser som et kombinert preparat for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i anti-HIV-behandling, forutsatt at sammensetningen ikke inneholder både emtricitabin og tenofovirdiisoprosyfumarat. Mer spesielt vedrører oppfinnelsen også et produkt inneholdende (a) en forbindelse med formel (I) eller (I-a) og (b) én eller flere andre antiretrovirale forbindelser som et kombinert preparat for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i anti-HIV-behandling, forutsatt at den ene eller flere andre antiretrovirale forbindelser er forskjellige fra nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer og/eller nukleotide reverse transkriptaseinhibitorer. De ulike legemidlene kan kombineres i et enkelt preparat sammen med farmasøytisk akseptable bærere. Således vedrører foreliggende oppfinnelse også en farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og (a) en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a) og (b) én eller flere andre antiretrovirale midler. Spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og (a) en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a) og (b) ett eller flere andre antiretrovirale midler, forutsatt at sammensetningen ikke inneholder både emtricitabin og tenofovirdiisoprosyfumarat. Oppfinnelsen vedrører også en farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og (a) en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (I-a) og (b) ett eller flere andre antiretrovirale midler, forutsatt at den ene eller flere andre antiretrovirale forbindelser er andre enn nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer og/eller nukleotide reverse transkriptaseinhibitorer.

Nevnte andre antiretrovirale forbindelser kan være kjente antiretrovirale forbindelser slik som suramin, pentamidin, tymopentin, castanospermin, dekstran (dekstransulfat), foscarnet-natrium (trinatrium-fosfonoformat), nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer, f.eks. zidovudin (3'-azido-3'-deoksytymidin, AZT), didanosin (2',3'-dideoksyinosin, ddI), zalcitabin (dideoksytytidin, ddC) eller lamivudin (2'-3'-dideoksy-3'-tiacytidin, 3TC), stavudin (2',3'-didehydro-3'-deoksytymidin, d4T), abacavir, abacavirsulfat, emtricitabin ((-) FTC), racemisk FTC og lignende,

ikke-nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer slik som nevirapin (11-syklopropyl-5,11-dihydro-4-metyl-6*H*-dipyrido-[3,2-b : 2',3'-e][1,4]diazepin-6-on), efavirenz, delavirdin, TMC-120, TMC-125 og lignende, forbindelser av TIBO-typen (tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1*H*)-on og -tion)-, f.eks. (S)-8-kloro-
 5 4,5,6,7-tetrahydro-5-metyl-6-(3-metyl-2-butenyl)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1*H*)-tion, forbindelser av α -APA (α -anilino fenylacetamid)-typen, f.eks. α -[(2-nitrofenyl)amino]-2,6-diklorobenzen-acetamid og lignende, inhibitorer av transaktiverende proteiner slik som TAT-inhibitorer, f.eks. RO-5-3335, eller REV-inhibitorer og lignende, proteaseinhibitorer f.eks. indinavir, ritonavir, saquinavir,
 10 lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-114, BMS-232632, VX-175 og lignende, fusjonsinhibitorer f.eks. T-20, T-1249 og lignende, CXCR4-reseptor-antagonister f.eks. AMD-3100 og lignende, inhibitorer av viral integrase, nukleotid-lignende reverse transkriptaseinhibitorer f.eks. tenofovir, tenofovirdifosfat, tenofovirdisoproksilfumarat og lignende, ribonukleotid reduktaseinhibitorer f.eks. hydroksyurea og lignende, CCR5-antagonister f.eks. ancriviroc, aplaviroc- hydroklorid,
 15 vicriviroc.

Ved å administrere de aktuelle forbindelsene med andre antivirale midler som bruker forskjellige hendelser i den virale livssyklusen som mål, kan den terapeutiske effekten til disse forbindelsene potenseres. Kombinasjonsterapier, som beskrevet
 20 over, utøver en synergetisk effekt, i hemming av HIV-replikasjon fordi hver komponent i kombinasjonen virker på et ulikt sted i HIV-replikasjon. Anvendelsen av slike kombinasjoner kan redusere doseringen av et gitt konvensjonelt antiretroviralt middel som ville være nødvendig for en ønsket terapeutisk eller profylaktisk effekt sammenlignet med når dette midlet administreres som en monoterapi. Disse kombinasjonene kan redusere eller eliminere bivirkningene av konvensjonell enkel anti-retroviral terapi, uten å interferere med midlenes antivirale aktivitet. Disse kombinasjonene reduserer mulighet for resistens mot enkeltmiddeltherapier, mens de minimerer enhver forbundet toksisitet. Disse kombinasjonene kan også øke virkningen av det konvensjonelle midlet uten å øke den forbundne toksisiteten.

30 Sammensetningene av foreliggende oppfinnelse kan også kombineres med immunmodulerende midler, f.eks. levamisol, bropirimin, antihumant alfa-interferon-antistoff, interferon alfa, interlevkin 2, metionin-enkefalin, dietylditiokarbamat, tumornekrosefaktor, naltrekson og lignende, antibiotika f.eks. pentamidin-isetiorat og lignende; kolinerge midler f.eks. takrin, rivastigmin, donepezil, galantamin og lignende,
 35 NMDA-kanalblokker f.eks. memantin for å forebygge eller bekjempe infek-

sjon og sykdommer eller symptomer til sykdommer forbundet med HIV-infeksjoner på som AIDS og ARC, f.eks. demens.

Skjønt foreliggende oppfinnelse fokuserer på anvendelsen av de foreliggende sammensetningene for å forebygge eller behandle HIV-infeksjoner, kan de foreliggende sammensetningene også anvendes som hemmende midler mot andre virus, som avhenger av lignende reverse transkriptaser for obligatoriske hendelser i deres livssyklus.

Eksperimentell del

A) Syntese av forbindelsen med formel (I-a)

10 a) 10,99 kg (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril og 57 liter eddiksyre (2 l/mol) ble varmet opp til 90 °C i en produksjonsbeholder. Løsningen ble filtrert ved 95 °C og vasket med 3 l eddiksyre (0,21 l/mol). 2,973 liter saltsyre (1,1 mol/mol) ble tilsatt ved 80 °C. Ved 85 °C ble 60 liter vann (2 l/mol) langsomt tilsatt. Blandingen ble langsomt avkjølt til 25 °C, 15 vaske to ganger med 5,4 liter vann og tørket ved 50 °C. Det oppnådde produktet ble malt. Utbytte: forbindelse med formel (I-a), form A.

b) Omtrent 150 mg av en forbindelse med formel (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril.HCl og 500 ml propanon ble varmet opp i et beger opp til reflux. Den oppnådde fraksjonen ble 20 tillatt å krystallisere ved romtemperatur. Løsemidlet ble dampet av under en luftstrøm til et tørt produkt ble oppnådd. Utbytte: forbindelse med formel (I-a), form B.

c) 73,29 kg (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril og 300 l eddiksyre (2 l/mol) ble varmet opp til 104 °C i en 25 produksjonsbeholder. Løsningen ble filtrert ved 100 °C. 19,8 liter saltsyre (1,1 mol/mol) ble tilsatt ved 91,4 °C. Ved 70 °C ble 150 liter vann (2 l/mol) langsomt tilsatt. Blandingen ble langsomt avkjølt til 20 °C, vasket to ganger med 75 liter vann og tørket ved 75 °C. Det oppnådde produktet ble malt. Utbytte: forbindelse med formel (I-a), form C.

30 d) 10,99 kg (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril og 57 liter eddiksyre (2 l/mol) ble varmet opp til 93 °C i en produksjonsbeholder. Løsningen ble filtrert ved 100 °C og vasket med 3 l eddiksyre

(0,21 l/mol). 2,973 liter saltsyre (1,1 mol/mol) ble tilsatt ved 85 °C. 60 liter vann (2 l/mol) ble langsomt tilsatt mellom 85 °C – 65 °C. Blandingen ble langsomt avkjølt til 19,5 °C, vasket to ganger med 5,4 liter vann og tørket ved 50 °C. Det oppnådde produktet ble malt. 230 mg av produktet ble blandet med 1 ml vann og
 5 slemmet i 1 dag ved romtemperatur. Utbytte: forbindelse med formel (I-a), form D.

B) Karakterisering av forbindelsen med formel (I-a)

Resultatene av karakteriseringen av form A, B, C og D ved infrarød-spektroskopi og røntgen-pulverdiffraksjonsanalyse (XRPD) er listet under. Resultater av differensiell scanningkalorimetri (DSC) for form A er også listet.

10 **Infrarød-spektrometri: KBr-dispersjon**

Forbindelsen som skal analyseres ble blandet med alkalihalid og presset til en pellet (Ph. Eur.).

	Apparatur:	Nicolet Magna 560 FTIR-spektrofotometer
	Antall scan:	32
15	Oppløsning:	1 cm ⁻¹
	Bølgelengdeområde:	4000 til 400 cm ⁻¹
	Grunnlinjekorreksjon:	ja
	Detektor:	DTGS med KBr-fenstre
	Stråledeler:	Ge på KBr
20	Alkalihalid:	KBr (kaliumbromid)

Pulver-XRD

Røntgenpulverdiffraksjonsanalyser (XRPD) ble utført med et Philips X'PertPRO MPD diffraktometer PW3050/60 med generator PW3040. Instrumentet er utrustet med et Cu LFF-røntgenrør PW3373/00.

25 Forbindelsen som skal analyseres ble fordelt på en null-bakgrunnsprøveholder.

INSTRUMENTPARAMETERE

	Generatorspenning:	45 kV
	Generatorstrømstyrke:	40 mA
	Geometri:	Bragg-Brentano
30	Innstilling:	spinnerinnstilling

MÅLEBETINGELSER

	Scannemodus:	kontinuerlig
	Scanneområde:	3 til 50 ° 2θ
	Trinnstørrelse:	0,01675 °/trinn
5	Telletid:	29,845 s/trinn
	Spinneromdreiningstid:	1 s
	Strålingstype:	CuKα
	Strålingsbølgelengde:	1,54056 Å

	<i>Innfallende strålevei</i>		<i>Avbøyet strålevei</i>
10	Progr. divergensåpning:	15 mm	Langt antispredningsskjold: +
	Soller-åpning:	0,04 rad	Soller-åpning: 0,04 rad
	Strålemaske:	15 mm	Ni-filter: +
	Antispredningsåpning:	1°	Detektor: X'Celetator
	Strålekniv:	+	

15 Differensiell scanningkalorimetri

Omtrent 3 mg av forbindelsen som skal analyseres ble overført til en standardaluminium-TA-instrument-prøveskål. Prøveskålen ble lukket med det passende deksel, og DSC-kurven ble registrert med et TA-instrument Q1000 MTDSC, utstyrt med en RCS-avkjølingsenhet. De følgende parameterne ble brukt:

20	Starttemperatur:	20 °C
	Oppvarmingshastighet:	10 °C/min
	Sluttemperatur:	350 °C
	Nitrogenstrøm:	50 ml/min

Resultater25 Form A-IR

Form A karakteriseres ved et FTIR-spektrum med typiske absorpsjonsbånd ved omtrent 2217, 1652, 1497, 1435, 1338, 1199 og 550 cm⁻¹.

Ytterligere absorpsjonsbånd observeres ved 1631, 1596, 1537, 1504, 1249, 1214, 1179, 1152 og 1070 cm⁻¹. (Se figur 1.)

Form A-XRPD

Form A karakteriseres ved typiske diffraksjonstopper i to-theta-posisjoner: $9,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$ og $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$. Form A karakteriseres videre ved røntgenpulverdiffraksjonstopper i to-theta-posisjoner: $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$ og $26,7^\circ \pm 0,2^\circ$. (Se figur 2) (Intensitetsvariasjoner kan forekomme på grunn av prosesser som påvirker intensiteter, først og fremst bearbeidingshistorien til prøven.)

Form A-DSC

Form A smelter med dekomponering. Smelting med dekomponering starter ved omtrent 250°C og har en begynnelse ved omtrent 286°C .

Form B

Form B kan foreligge i to tilstander, en tørr tilstand og en fuktet tilstand. Kun egenskapene til form B i den tørre tilstanden oppgis.

Form B-IR

Form B karakteriseres ved et FTIR-spektrum med typiske absorpsjonsbånd ved omtrent 2227, 2220, 1599, 1500, 1440, 1341, 1209, 549 og 544 cm^{-1} . Ytterligere absorpsjonsbånd observeres ved omtrent 1656, 1538, 1518, 1270, 1179, 1152 og 1070 cm^{-1} . (Se figur 3.)

Form B-XRPD

Form B karakteriseres ved typiske diffraksjonstopper i to-theta-posisjoner: $4,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$ og $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$. Form B karakteriseres videre ved røntgenpulverdiffraksjonstopper i to-theta-posisjoner: $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$ og $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$. (Se figur 4.) (Intensitetsvariasjoner kan forekomme på grunn av prosesser som påvirker intensiteter, først og fremst bearbeidingshistorien til prøven.)

Form C-IR

Form C karakteriseres ved et FTIR-spektrum med typiske absorpsjonsbånd ved omtrent 2221, 1654, 1502, 1239, 1193 og 546 cm^{-1} .

Ytterligere absorpsjonsbånd observeres ved omtrent 1627, 1580, 1537, 1492, 1216, 1173, 1157 og 1084 cm⁻¹. (Se figur 5.)

Form C-XRPD

Form C karakteriseres ved typiske diffraksjonstopper i to-theta-posisjoner: 11,9° ± 0,2°, 14,3° ± 0,2° og 22,3° ± 0,2°. Form C karakteriseres videre ved røntgenpulverdiffraksjonstopper i to-theta-posisjoner: 12,8° ± 0,2°, 18,5° ± 0,2°, 21,2° ± 0,2°, 24,3° ± 0,2° og 26,0° ± 0,2°. (Se figur 6.) (Intensitetsvariasjoner kan forekomme på grunn av prosesser som påvirker intensiteter, først og fremst bearbeidingshistorien til prøven.)

10 Form D-IR

Form D karakteriseres ved et FTIR-spektrum med typiske absorpsjonsbånd ved omtrent 2218, 1657, 1506, 1448, 1357, 1220 og 547 cm⁻¹.

Ytterligere absorpsjonsbånd observeres ved omtrent 1620, 1597, 1565, 1247, 1214, 1179, 1152 og 1073 cm⁻¹. (Se figur 7.)

15 Form D-XRPD

Form D karakteriseres ved typiske diffraksjonstopper i to-theta-posisjoner: 6,6° ± 0,2°, 11,6° ± 0,2°, og 17,1° ± 0,2°. Form D karakteriseres videre ved røntgenpulverdiffraksjonstopper i to-theta-posisjoner: 15,0° ± 0,2°, 19,2° ± 0,2°, 20,5° ± 0,2°, 21,6° ± 0,2° og 29,8° ± 0,2°. (Se figur 8.) (Intensitetsvariasjoner kan forekomme på grunn av prosesser som påvirker intensiteter, først og fremst bearbeidingshistorien til prøven.)

C. Løselighetsdata

Tabell 1 lister opp løselighetsdata for fri base(E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril og forbindelsen med formel (I-a).

Tabell 1:

Forbindelse	Konsentrasjon i mg/ml		
	Vann	0,01 N HCl	PEG 400
Fri base (E-isomer)	0,00002	0,019	40
Forbindelse med formel (I-a), (form A)	0,0012	0,043	

Den frie basen samt HCl-saltet har en dårlig løselighet i vann samt i 0,01 N HCl. Fri base og HCl-salt kan klassifiseres som BCS-klasse-2-forbindelser.

- 5 Løseligheten til den frie basen økes signifikant i PEG 400.

D. Stabilitetsdata

a) Kjemisk stabilitet

Forbindelse med formel (I-a) (form A) ble lagret under forskjellige fuktighets- og temperaturbetingelser.

- 10 Etter lagring ble saltet analysert ved høytrykk-væske-kromatografi (HPLC) for prosentdel av urenheter.

Resultatene samles i tabell 2 nedenfor. Det kan konkluderes med at forbindelsen er kjemisk stabil.

Tabell 2:

Lagringsbetingelser	Sum av urenheter % (%, vekt/vekt)		
	1 uke	4 uker	8 uker
Referanse	0,43	-	-
40 °C/ 75 % RH	-	0,42	0,44
50 °C/ luft	-	0,41	0,41
RT/ < 5 % RH	-	0,44	0,43
RT/ 56 % RH	-	0,44	0,41
RT/ 75 % RH	-	0,43	0,41

15

Forklarende bemerkning: - = ikke testet

RT = romtemperatur

RH = relativ fuktighet

Forbindelsen ble også funnet å være ikke-hygroskopisk.

b) Fysisk stabilitet

Stabiliteten til krystallstrukturen til forbindelsen med formel (I-a) (form A), ble studert etter lagring over en periode på 6 uker under ulike fuktighets- og temperatur-
5 betingelser. De samme betingelsene som beskrevet i tabell 2 ble anvendt.

Etter lagring ble forbindelsen analysert med infrarød-spektroskopi.

Ingen forandringer i krystallstruktur ble observert, hvilket indikerer at forbindelsen er krystallografisk stabil.

Stabiliteten til forbindelsen med formel (I-a) (form A) ble også studert etter lagring
10 i 1 år ved 5 °C og ved 25 °C/ 80 % RH. Forbindelsen ble funnet å være fysisk stabil.

E. Tablettformuleringer

Tablettsammensetninger som illustrerer foreliggende oppfinnelse er:

Sammensetning 1a

15 *Tablettkjerne:*

Forbindelse med formel (I-a)	27,5 mg (dvs. 25 mg baseekvivalent)
Laktosemonohydrat	242,0 mg
Hypromellose 2910 15 mPa.s	5,6 mg
Polysorbat 20	1,4 mg
20 Mikrokrystallinsk cellulose	52,5 mg
Kryskarmellosenatrium	17,5 mg
Kolloidal silisiumdioksid	1,05 mg
Magnesiumstearat	2,45 mg

Tablettfilmbelegg

25 Beleggingspulver Opadry® II White	14 mg
Renset vann*	80 µl

Sammensetning 1b*Tablettkjerne:*

	Forbindelse med formel (I-a)	27,5 mg (dvs. 25 mg baseekvivalent)
	Laktosemonohydrat	52,25 mg
5	Hypromellose 2910 15 mPa.s	1,40 mg
	Polysorbat 20	0,35 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	13,125 mg
	Kryskarmellosenatrium	4,375 mg
	Magnesiumstearat	1,00 mg

10 *Tablettfilmbelegg*

	Beleggingspulver Opadry® II White	4 mg
	Renset vann*	q.s.

Sammensetning 1c*Tablettkjerne:*

15	Forbindelse med formel (I-a)	27,5 mg (dvs. 25 mg baseekvivalent)
	Laktosemonohydrat	56,97 mg
	Hypromellose 2910 15 mPa.s	1,75 mg
	Polysorbat 20	0,35 mg
	Silisifisert mikrokrystallinsk cellulose	13,125 mg
20	Kryskarmellosenatrium	5,5 mg
	Magnesiumstearat	1,10 mg

Tablettfilmbelegg

	Beleggingspulver Opadry® II White	4,4 mg
	Renset vann*	q.s.

25 Sammensetning 1d*Tablettkjerne:*

	Forbindelse med formel (I-a)	27,5 mg (dvs. 25 mg baseekvivalent)
	Laktosemonohydrat	55,145 mg
	Polyvinylpyrrolidon	3,25 mg
30	Polysorbat 20	0,35 mg
	Silisifisert mikrokrystallinsk cellulose	16,605 mg
	Kryskarmellosenatrium	6,05 mg
	Magnesiumstearat	1,10 mg

33

Tablettfilmbelegg

Beleggingspulver Opadry® II White	4,4 mg
Renset vann*	q.s.

Sammensetning 2a5 *Tablettkjerne:*

Forbindelse med formel (I-a)	110 mg (dvs. 100 mg baseekvivalent)
------------------------------	-------------------------------------

	Laktosemonohydrat	159,5 mg
	Hypromellose 2910 15 mPa.s	5,6 mg
10	Polysorbat 20	1,4 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	52,5mg
	Kryskarmellosenatrium	17,5 mg
	Kolloidal silisiumdioksid	1,05 mg
	Magnesiumstearat	2,45 mg

15 *Tablettfilmbelegg*

Beleggingspulver Opadry® II White	14 mg
Renset vann*	80 µl

Sammensetning 2b*Tablettkjerne:*

20	Forbindelse med formel (I-a)	110 mg (dvs. 100 mg baseekvivalent)
----	------------------------------	-------------------------------------

	Laktosemonohydrat	209,00 mg
	Hypromellose 2910 15 mPa.s	5,6 mg
	Polysorbat 20	1,4 mg
25	Mikrokrystallinsk cellulose	52,5 mg
	Kryskarmellosenatrium	17,5 mg
	Magnesiumstearat	4,00 mg

Tablettfilmbelegg

30	Beleggingspulver Opadry® II White	16 mg
	Renset vann*	q.s.

Sammensetning 2c*Tablettkjerne:*

	Forbindelse med formel (I-a)	110 mg (dvs. 100 mg baseekvivalent)
5	Laktosemonohydrat	227,8 mg
	Hypromellose 2910 15 mPa.s	7,00 mg
	Polysorbat 20	1,4 mg
	Silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose	67,32 mg
	Kryskarmellosenatrium	22,00 mg
10	Magnesiumstearat	4,40 mg

Tablettfilmbelegg

Beleggingspulver Opadry® II White	17,6 mg
Renset vann*	q.s.

Sammensetning 2d15 *Tablettkjerne:*

	Forbindelse med formel (I-a)	110 mg (dvs. 100 mg baseekvivalent)
	Laktosemonohydrat	220,58 mg
	Polyvinylpyrrolidon	13,00 mg
20	Polysorbat 20	1,4 mg
	Silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose	66,42 mg
	Kryskarmellosenatrium	24,2 mg
	Magnesiumstearat	4,40 mg

Tablettfilmbelegg

25	Beleggingspulver Opadry® II White	17,6 mg
	Renset vann*	q.s.

Sammensetning 3a*Tablettkjerne:*

	Forbindelse med formel (I-a)	55 mg (dvs. 50 mg baseekvivalent)
30	Laktosemonohydrat	214,5 mg
	Hypromellose 2910 15 mPa.s	5,6 mg
	Polysorbat 20	1,4 mg
	MikrokrySTALLinsk cellulose	52,5mg

35

Kryskarmellosenatrium	17,5 mg
Kolloidal silisiumdioksid	1,05 mg
Magnesiumstearat	2,45 mg

Tablettfilmbelegg

5	Beleggingspulver Opadry® II White	14 mg
	Renset vann*	80 µl

Sammensetning 3b*Tablettkjerne:*

	Forbindelse med formel (I-a)	55 mg (dvs. 50 mg baseekvivalent)
10	Laktosemonohydrat	104,5 mg
	Hypromellose 2910 15 mPa.s	2,8 mg
	Polysorbat 20	0,70 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	26,25 mg
15	Kryskarmellosenatrium	8,75 mg
	Magnesiumstearat	2,00 mg

Tablettfilmbelegg

Beleggingspulver Opadry® II White	8 mg
Renset vann*	q.s.

20 Sammensetning 3c*Tablettkjerne:*

	Forbindelse med formel (I-a)	55 mg (dvs. 50 mg baseekvivalent)
	Laktosemonohydrat	113,94 mg
25	Hypromellose 2910 15 mPa.s	3,5 mg
	Polysorbat 20	0,70 mg
	Silisifisert mikrokrystallinsk cellulose	33,66 mg
	Kryskarmellosenatrium	11 mg
	Magnesiumstearat	2,20 mg

30 *Tablettfilmbelegg*

Beleggingspulver Opadry® II White	8,8 mg
Renset vann*	q.s.

Sammensetning 3d*Tablettkjerne:*

	Forbindelse med formel (I-a)	55 mg (dvs. 50 mg baseekvivalent)
5	Laktosemonohydrat	110,29 mg
	Polyvinylpyrrolidon	6,5 mg
	Polysorbat 20	0,70 mg
	Silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose	33,21 mg
	Kryskarmellosenatrium	12,1 mg
10	Magnesiumstearat	2,20 mg

Tablettfilmbelegg

Beleggingspulver Opadry® II White	8,80 mg
Renset vann*	q.s.

Sammensetning 415 *Tablettkjerne:*

Forbindelse med formel (I-a)	82,5 mg (dvs. 75 mg baseekvivalent)
------------------------------	-------------------------------------

	Laktosemonohydrat	165,435 mg
	Polyvinylpyrrolidon	9,75 mg
20	Polysorbat 20	1,05 mg
	Silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose	49,815 mg
	Kryskarmellosenatrium	18,15 mg
	Magnesiumstearat	3,30 mg

Tablettfilmbelegg

25	Beleggingspulver Opadry® II White	13,2 mg
	Renset vann*	q.s.

Sammensetning 5a*Tablettkjerne:*

	Forbindelse med formel (I-a)	165 mg (dvs. 150 mg baseekvivalent)
30	Laktosemonohydrat	330,87 mg
	Polyvinylpyrrolidon	19,5 mg
	Polysorbat 20	2,1 mg
	Silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose	99,63 mg

37

Kryskarmellosenatrium	36,30 mg
Magnesiumstearat	6,6 mg

Tablettfilmbelegg

Beleggingspulver Opadry® II White	19,8 mg
5 Renset vann*	q.s.

Sammensetning 5b*Tablettkjerne:*

Forbindelse med formel (I-a)	165 mg (dvs. 150 mg baseekvivalent)
10 Laktosemonohydrat	341,82 mg
Hypromellose 2910 15 mPa.s	10,5 mg
Polysorbat 20	2,1 mg
Silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose	100,98 mg
Kryskarmellosenatrium	33,00 mg
15 Magnesiumstearat	6,6 mg

Tablettfilmbelegg

Beleggingspulver Opadry® II White	19,80 mg
Renset vann*	q.s.

*ikke til stede i endelig tablett

- 20 De ovennevnte tablettene ble fremstilt ved å løse opp hypromellose eller polyvinylpyrrolidon og polysorbat 20 i renset vann (q.s.) etterfulgt av å spaye løsningen på fluidisert pulver bestående av en blanding av form A og laktosemonohydrat. Det oppnådde granulatet ble tørket, siktet og blandet med mikrokrySTALLinsk cellulose eller med silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, kroskarmellosenatrium og eventuelt
- 25 kolloidal silisiumdioksid. Etter tilsetning av magnesiumstearat ble pulverblandingen komprimert til tabletter, etterfulgt av filmbelegging av tablettene med en suspensjon av beleggingspulver, Opadry® II White i renset vann.

- I sammensetningene over er mikrokrySTALLinsk cellulose fortrinnsvis Avicel® PH101, kroskarmellosenatrium er fortrinnsvis Ac-Di-Sol®, silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose er fortrinnsvis Prosolv®HD90, polyvinylpyrrolidon er fortrinnsvis PVP K29-32.
- 30

F. In vivo biotilgjengelighetsstudie

A) For å studere *in vivo*-biotilgjengeligheten til forbindelsen med formel (I-a), ble en studie i hann beagle-hunder utført.

5 Biotilgjengeligheten til forbindelsen med formel (I-a) etter oral administrasjon ble sammenlignet med biotilgjengeligheten til den frie basen etter intravenøs administrasjon.

Formuleringen brukt for intravenøs administrasjon var en 75 % PEG 400/ 25 % renset vannløsning av (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril fri base, administrert ved en dose på 1,25 mg/kg.

10 Formuleringene brukt til oral administrasjon var:

- en PEG 400-løsning av (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril fri base (gruppe I),

15 - en kapsel (størrelse 0, rød topp – rød kropp) inneholdende 7,67 % (vekt/vekt) av 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (E) fri base, 0,18 % (vekt/vekt) natriumlaurylsulfat, 0,18 % (vekt/vekt) silisiumdioksid, 91,97 % (vekt/vekt) granulert laktosemonohydrat (gruppe II),

20 - en kapsel (størrelse 0, rød topp – rød kropp) inneholdende 8,36 % (vekt/vekt) av en forbindelse med formel (I-a), 0,18 % (vekt/vekt) natriumlaurylsulfat, 0,18 % (vekt/vekt) silisiumdioksid, 91,28 % (vekt/vekt) granulert laktosemonohydrat (gruppe III).

(% vekt/vekt er basert på kapselinnholdet.)

25 De ulike formuleringene ble administrert oralt ved et dosenivå av 5 mg baseekvivalent/ kg. Formuleringene ble fremstilt basert på tidligere bestemte kroppsvekter til dyrene. Den eksakt administrerte dosen ble beregnet ved å bruke kroppsvektene like før dosering, og beløp seg i gjennomsnitt til 5 mg baseekvivalent/kg per formulering.

Blodprøver (4 ml på EDTA) ble tatt fra en halsvene fra hundene ved 0 (= predose), 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48 og 72 h etter doseadministrasjon. Etter prøvetaking

ble prøvene øyeblikkelig plassert på smeltende is og beskyttet mot lys. Blodprøver ble sentrifugert ved tilnærmet 1900 x g i 10 minutter ved 5 °C for å tillate plasma-separasjon. Plasmaprøver ble separert, overført i et annet rør innen 2 timer etter blodprøvetaking og lagret ved ≤ -18 °C inntil analyse. Ved alle tider ble prøver be-
 5 skyttet mot lys og passert på smeltende is eller ved ≤ -18 °C.

Plasmanivåer av 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (E) ble bestemt ved å bruke en godkjent forsknings-LC-MS/MS-metode. LC-MS/MS-analyse ble utført med en API-3000 MS/MS (Applied Biosystems), som var koblet til en HPLC-pumpe (Agilent) og autosampler (Inter-
 10 science).

Gjennomsnittlige ($n = 2$) plasmakonsentrasjoner per formulering og per prøvetakingstid ble beregnet. Topp plasmakonsentrasjoner (C_{max}), tilsvarende topptider (T_{max}) og AUC_{0-t} (hvor t er tidspunktet tilsvarende den siste målbare konsentrasjonen over kvalifiseringsgrensen) ble bestemt. Arealet under kurven "ekstrapolert" til uendelig (AUC_{0-inf}) ble beregnet som summen av AUC_{0-t} og C_t/β , hvor β er eliminasjonshastighetskonstanten, bestemt ved log-lineær regresjon av de endelige plasmakonsentrasjon-tid-dataene. Gjennomsnittlige ($n = 2$) PK-parametere ble beregnet for alle formuleringer. Et estimat av den absolutte biotilgjengeligheten (Fabs) av 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (E) ble oppnådd ved å dele dose-normalisert gjennomsnittlig AUC_{0-inf}-verdi etter oral administrasjon på dose-normalisert gjennomsnittlig AUC_{0-inf}-verdi etter intravenøs administrasjon og dette for alle orale formuleringer.
 15
 20

Resultatene samlet i den over beskrevne studien sammenfattes i tabell 3.

Tabell 3:

Formulering	IV	Oral gruppe I	Oral gruppe II	Oral gruppe III
Dose	1,25 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg
Tid (time)	Gjennomsnittlig kons. (ng/ml) (n = 2)	Gjennomsnittlig kons. (ng/ml) (n = 2)	Gjennomsnittlig kons. (ng/ml) (n = 2)	Gjennomsnittlig kons. (ng/ml) (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
Cmax		341	21	542
Tmax h		4	4	2
AUC0-72 h ng.h/ml	7330	8359	308 (n = 1)	10231
AUC0-INF ng.h/ml	8661	10854	464	11770
Fabs		31 %	1,34 %	34,0 %

Fra resultatene ovenfor kan det konkluderes med at, når administrert som en fast doseringsform, har forbindelsen med formel (I-a) en signifikant bedre biotilgjengelighet enn den tilsvarende frie basen 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (E). Biotilgjengeligheten er sammenlignbar med den til den frie basen administrert som en oral PEG 400-løsning.

B) Den orale biotilgjengeligheten til forbindelsen med formel (I-a) ble også studert *in vivo* hos mennesker.

De friske individene mottok 2 behandlinger.

Behandling A: en 25 mg/ml løsning av fri base (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril i 100 % PEG 400.

Behandling B: en tablett ifølge sammensetning 2a, beskrevet heri tidligere.

- 5 I en gruppe med 12 individer mottok hvert individ tre enkelte doser, hver ekvivalent med 100 mg av den frie basen (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril. Hver dose ble administrert på dag 1 i den respektive behandlingsperioden.

- 10 Individene (n = 12) ble randomisert for å motta enkeltdoser av behandling A i matet tilstand behandling B i fastende tilstand og behandling B i matet tilstand i løpet av tre sesjoner, hver atskilt ved en utvaskingsperiode på minst 2 uker. En 216 timers farmakokinetisk profil for (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril i plasma ble bestemt for hver sesjon etter oral administrasjon av en enkel dose med 100 mg (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril base eller
15 ekvivalent. For bestemmelsen av plasma-(E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril-konsentrasjoner ble blod tatt predose og ved 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 72, 96, 120, 144, 168 og 216 timer etter administrasjon av studiemedisinen (19 prøver totalt per individ per
20 administrasjon).

For hvert individ ble to av de tre dosene administrert i matet tilstand, dvs. en standardisert frokost ble konsumert innen 10 minutter før dosering etter behandling A eller behandling B, når farmakokinetikk ble undersøkt i matet tilstand.

- 25 For "fastet" tilstand måtte individer ha fastet i minst 10 timer før administrasjon av undersøkelsesmedikamentet. De mottok sitt første måltid til lunsj, 4,5 timer etter administrasjon av undersøkelsesmedikamentet, når farmakokinetikk ble undersøkt i fastet tilstand (bare behandling B).

- 30 Spesielt ble individer på dag 1 gitt adgang til testanlegget, og fastet natten over i minst 10 timer, bortsett fra inntaket av vann som ble tillatt frem til 2 timer før medikamentinntak. For individene randomisert for å motta behandling A eller behandling B i matet tilstand, ble prøvemedisinen administrert innen 10 minutter etter en

standardisert frokost i testanlegget. For individer randomisert til å få behandling B i nøykern tilstand ble prøvemedisinen tatt uten mat, etter en faste natten over i minst 10 timer.

5 Den standardiserte frokosten besto av fire brødsiver, to skiver med skinke eller ost, smør, syltetøy og to kopper kaffe uten koffein eller te med melk og/eller sukker. Dette måltidet ble fortært innen 20 minutter under tilsyn av en forsøkssykepleier eller medarbeider.

For alle individene ble prøvemedisinen administrert sammen med tilnærmelsesvis 200 ml vann mellom klokken 9 og 11.

10 Fra 2 timer etter dosering ble inntak av vann tillatt for alle individer. Lunsj ble servert 4,5 timer etter dosering, og middag ble servert 10 timer etter dosering. Etter middag ble individer tillatt å gjenoppta deres vanlige diet.

Individene ble utskrevet fra testanlegget på dag 2 etter 24 timer postdose-farmakokinetiske prøven og brakt tilbake til anlegget 8 timer senere og igjen på 15 dag 3, 4, 5, 6, 7, 8 og 10 for videre vurdering. Mer detaljert: for bestemmelsen av plasma-(E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril-konsentrasjoner ble blod tatt predose og etter 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 72, 96, 120, 144, 168 og 216 timer etter administrasjon av studiemedisinen (19 prøver totalt per individ per administrasjon).

20 For hvert individuelle individ var det et tidsintervall på minst 2 uker mellom dose-administrasjoner.

Bioanalysen av (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril i humant plasma ble utført ved en validert LC-MS/MS-metode.

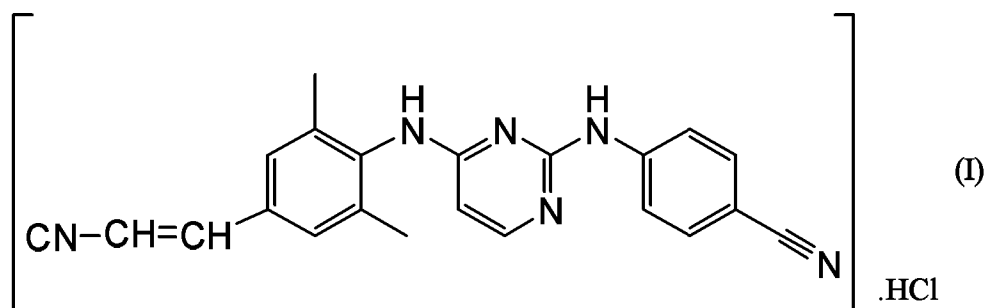
25 Tabell 4 samler resultatene av den humane *in vivo*-studien.

Tabell 4:

Farmakokinetikk for (E)-4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (gjennomsnitt ± SD)	Behandling A matet	Behandling B	
		matet	fastet
N	12	12	12
Cmax (ng/ml)	372 (37)	316 (59)	210 (119)
AUCslutt (ng.h/ml)	12448 (2688)	10455 (2525)	7421 (2939)
AUC∞ (ng.h/ml)	12945 (2988)	10905 (2754)	7804 (3101)

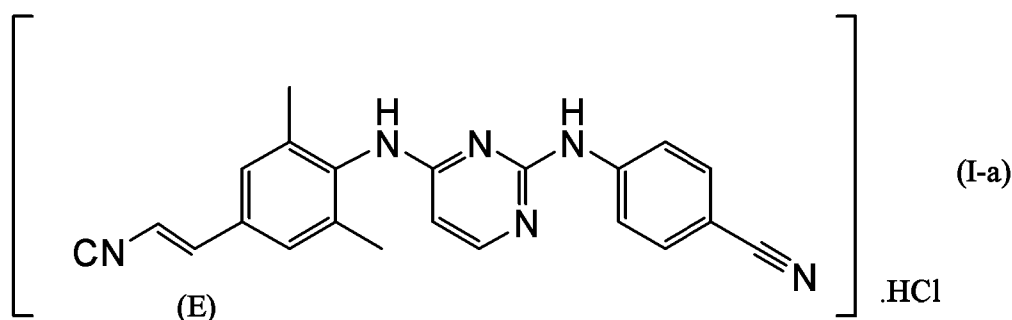
Patentkrav

1. Fast farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og som aktiv bestanddel en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I)



5 et *N*-oksid eller en stereokjemisk isomerisk form derav.

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (I) er en forbindelse med formel (I-a).



3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, hvori forbindelsen med formel (I-a) er en polymorf form A,

10 karakterisert ved røntgenpulverdiffraksjonstopper i to-theta-posisjoner: $9,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$ og $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, hvori den polymorfe formen A er ytterligere

15 karakterisert ved røntgenpulverdiffraksjonstopper i to-theta-posisjoner: $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$ og $26,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, hvor forbindelsen av formel (I-a) er polymorf form B (tørr tilstand),
karakterisert ved røntgenpulverdiffraksjonstopper ved to-theta-
posisjoner $4,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$ og $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 5 6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5, hvor den polymorfe form B er videre
karakterisert ved røntgenpulverdiffraksjonstopper ved to-theta-
posisjoner $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$ og $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 10 7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, hvor forbindelsen av formel (I-a) er polymorf form C,
karakterisert ved røntgenpulverdiffraksjonstopper ved to-theta-
posisjoner $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,3^\circ \pm 0,2^\circ$ og $22,3^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 15 8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, hvor den polymorfe form C er videre
karakterisert ved røntgenpulverdiffraksjonstopper ved to-theta-
posisjoner $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$ og $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 20 9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, hvor forbindelsen av formel (I-a) er polymorf form D,
karakterisert ved røntgenpulverdiffraksjonstopper ved to-theta-
posisjoner $6,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$ og $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 25 10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, hvor den polymorfe form D er videre
karakterisert ved røntgenpulverdiffraksjonstopper ved to-theta-
posisjoner $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,6^\circ \pm 0,2^\circ$ og $29,8^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 30 11. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 2 til 4, hvor forbindelsen av formel (I-a) er polymorf form A,
karakterisert ved et FTIR-spektrum med absorpsjonsbånd ved omkring 2217 , 1652 , 1497 , 1435 , 1338 , 1199 og 550 cm^{-1} .

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, hvor den polymorfe form A er videre karakterisert ved et FTIR-spektrum med absorpsjonsbånd ved 1631, 1596, 1537, 1504, 1249, 1214, 1179, 1152 og 1070 cm^{-1} .
- 5 13. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av de foregående krav, hvori sammensetningen er egnet for oral administrasjon.
14. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av de foregående kravene ytterligere omfattende et fuktemiddel.
15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, hvori fuktemidlet er polyety-
10 lenglykol-sorbitan fettysyreester.
16. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14 eller 15 omfattende per vekt basert på den totale vekten av sammensetningen:
- 15 (a) fra 5 til 50 % av en aktiv bestanddel;
(b) fra 0,01 til 5 % av et fuktemiddel;
(c) fra 40 til 92 % av et fortynningsmiddel;
(d) fra 0,1 til 5 % av et glidemiddel.
17. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av de foregående krav, hvor
20 sammensetningen er i form av en tablett.
18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 17, som er film-belagt.
19. Tablett ifølge krav 17 som har den følgende sammensetning per vekt basert på den totale vekten av tablettkjernen
- 25 (a) fra 5 til 50 % av en aktiv bestanddel;
(b) fra 0,01 til 5 % av et fuktemiddel;
(c) fra 40 til 92 % av et fortynningsmiddel;
(d) fra 0 til 10 % av en polymer;
(e) fra 2 til 10 % av et desintegrerende middel;
30 (f) fra 0,1 til 5 % av et glidemiddel;
(g) fra 0,1 til 1,5 % av et smøremiddel.

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av de foregående krav omfattende en mengde at aktiv bestanddel som tilsvarer 25 mg av den tilsvarende frie base (baseekvivalent).

21. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 2 til 4, 11 eller 12, hvor den farmasøytiske sammensetning er en tablett omfattende en tablettkjerne med den følgende sammensetning:

	forbindelse av formel (I-a)	27,5 mg (dvs. 25 mg baseekvivalent)
	laktose-monohydrat	242,0 mg
10	hypromellose 2910 15 mPa.s	5,6 mg
	polysorbat 20	1,4 mg
	mikrokrystallinsk cellulose	52,5 mg
	natrium-kroskarmellose	17,5 mg
	kolloidal silikondioksid	1,05 mg
15	magnesiumstearat	2,45 mg

22. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 2 til 4, 11 eller 12, hvor den farmasøytiske sammensetningen er en tablett omfattende en tablettkjerne med den følgende sammensetning:

	forbindelse av formel (I-a)	27,5 mg (dvs. 25 mg baseekvivalent)
20	laktosemonohydrat	55,145 mg
	polyvinylpyrrolidon	3,25 mg
	polysorbat 20	0,35 mg
	silisifisert mikrokrystallinsk cellulose	52,5 mg
	natrium-kroskarmellose	6,05 mg
25	magnesiumstearat	1,10 mg

23. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 19 omfattende en mengde av aktiv bestanddel som er ekvivalent med 50 mg av den tilsvarende frie base (baseekvivalent).

24. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 2 til 4, 11 eller 12, hvor den farmasøytiske sammensetningen er en tablett omfattende en tablettkjerne med en følgende sammensetning:

48

	forbindelse av formel (I-a)	55 mg (dvs. 50 mg baseekvivalent)
	laktose-monohydrat	214,5 mg
	hypromellose 2910 15 mPa.s	5,6 mg
	polysorbat 20	1,4 mg
5	mikrokrystallinsk cellulose	52,5 mg
	natrium-kroskarmellose	17,5 mg
	kolloidal silikondioksid	1,05 mg
	magnesiumstearat	2,45 mg

25. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 19 omfattende en mengde aktiv bestanddel som er ekvivalent med 75 mg av den tilsvarende frie base (baseekvivalent).

26. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 2 til 4, 11 eller 12 hvor den farmasøytiske sammensetningen er en tablett omfattende en tablettkjerne med en følgende sammensetning:

15	forbindelse av formel (I-a)	82,5 mg (dvs. 75 mg baseekvivalent)
	laktose-monohydrat	165,435 mg
	polyvinylpyrrolidon	9,75 mg
	polysorbat 20	1,05 mg
	silisifisert mikrokrystallinsk cellulose	49,815 mg
20	natrium-kroskarmellose	18,15 mg
	magnesiumstearat	3,30 mg

27. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 19 omfattende en mengde av aktiv bestanddel som er ekvivalent med 100 mg av den tilsvarende frie base (baseekvivalent).

28. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 2 til 4, 11 eller 12, hvor den farmasøytiske sammensetning er en tablett omfattende en tablettkjerne med den følgende sammensetning:

	forbindelse av formel (I-a)	110 mg (dvs. 100 mg baseekvivalent)
	laktose-monohydrat	159,5 mg
30	hypromellose 2910 15 mPa.s	5,6 mg
	polysorbat 20	1,4 mg
	mikrokrystallinsk cellulose	52,5 mg

49

natrium-kroskarmellose	17,5 mg
kolloidal silikondioksid	1,05 mg
magnesiumstearat	2,45 mg

29. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 19 omfattende
5 en mengde av aktiv bestanddel som er ekvivalent med 150 mg av den tilsvarende
frie base (baseekvivalent).

30. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 2 til 4, 11 eller 12
hvor den farmasøytiske sammensetningen er en tablett omfattende en tablettkjerne
med den følgende sammensetning:

10	forbindelse av formel (I-a)	165 mg (dvs. 150 mg baseekvivalent)
	laktose-monohydrat	330,87 mg
	polyvinylpyrrolidon	19,5 mg
	polysorbat 20	2,1 mg
	silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose	99,63 mg
15	natrium-kroskarmellose	36,30 mg
	magnesiumstearat	6,6 mg

31. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av de foregående krav, forutsatt
at sammensetningen ikke inneholder både emtricitabine og tenofovir disproksil
fumarat.

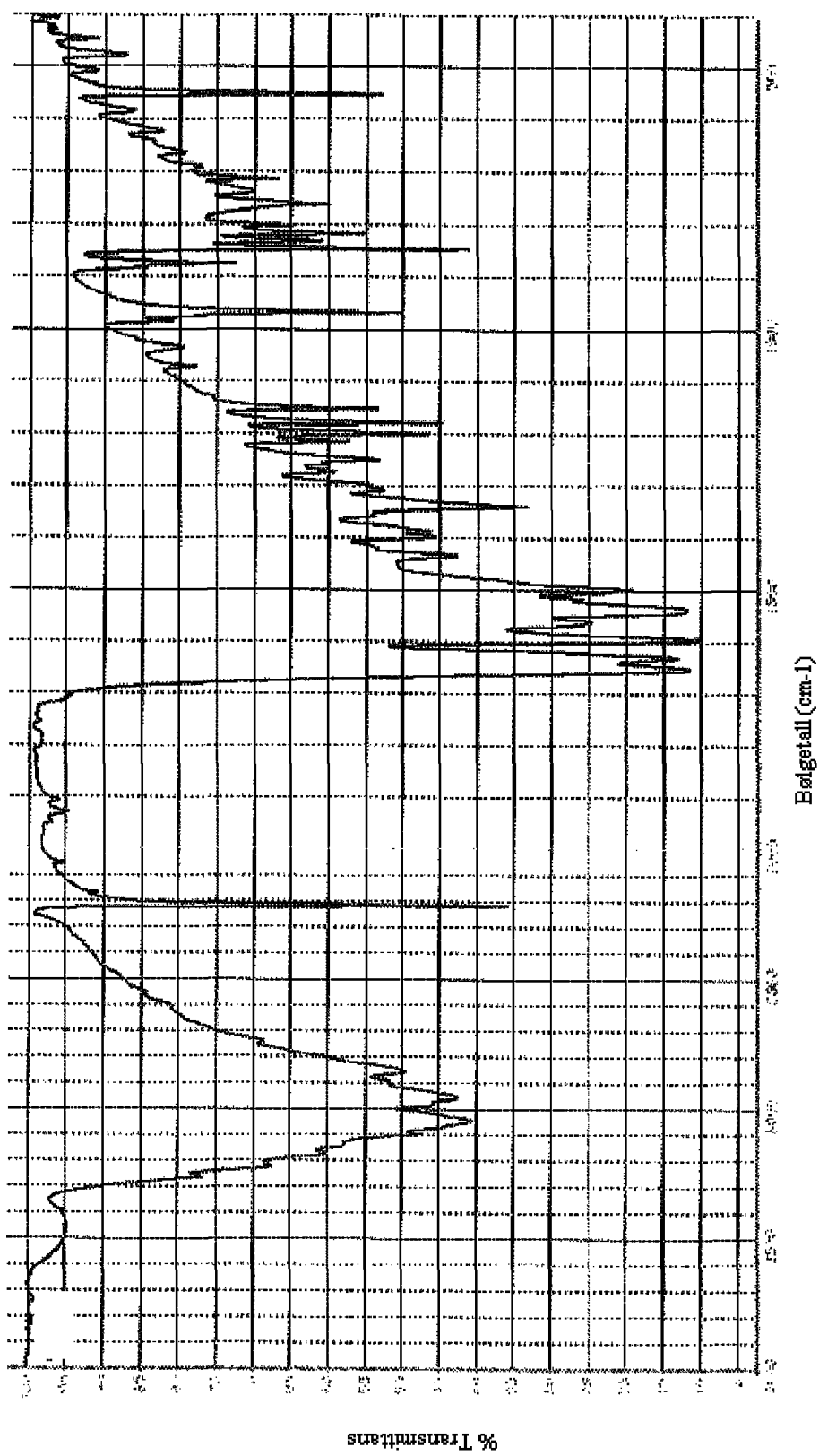
20 32. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 30, forutsatt at
sammensetningen ikke inneholder en eller flere nukleosid revers transkriptase-
inhibitorer og/eller nukleotid revers transkriptase-inhibitorer.

33. Anvendelse av forbindelse av formel (I) som definert i krav 1 eller formel
(I-a) som definert i krav 2 for fremstilling av en sammensetning ifølge ethvert av
25 kravene 1 til 32 for behandling eller forebygging av HIV-infeksjon.

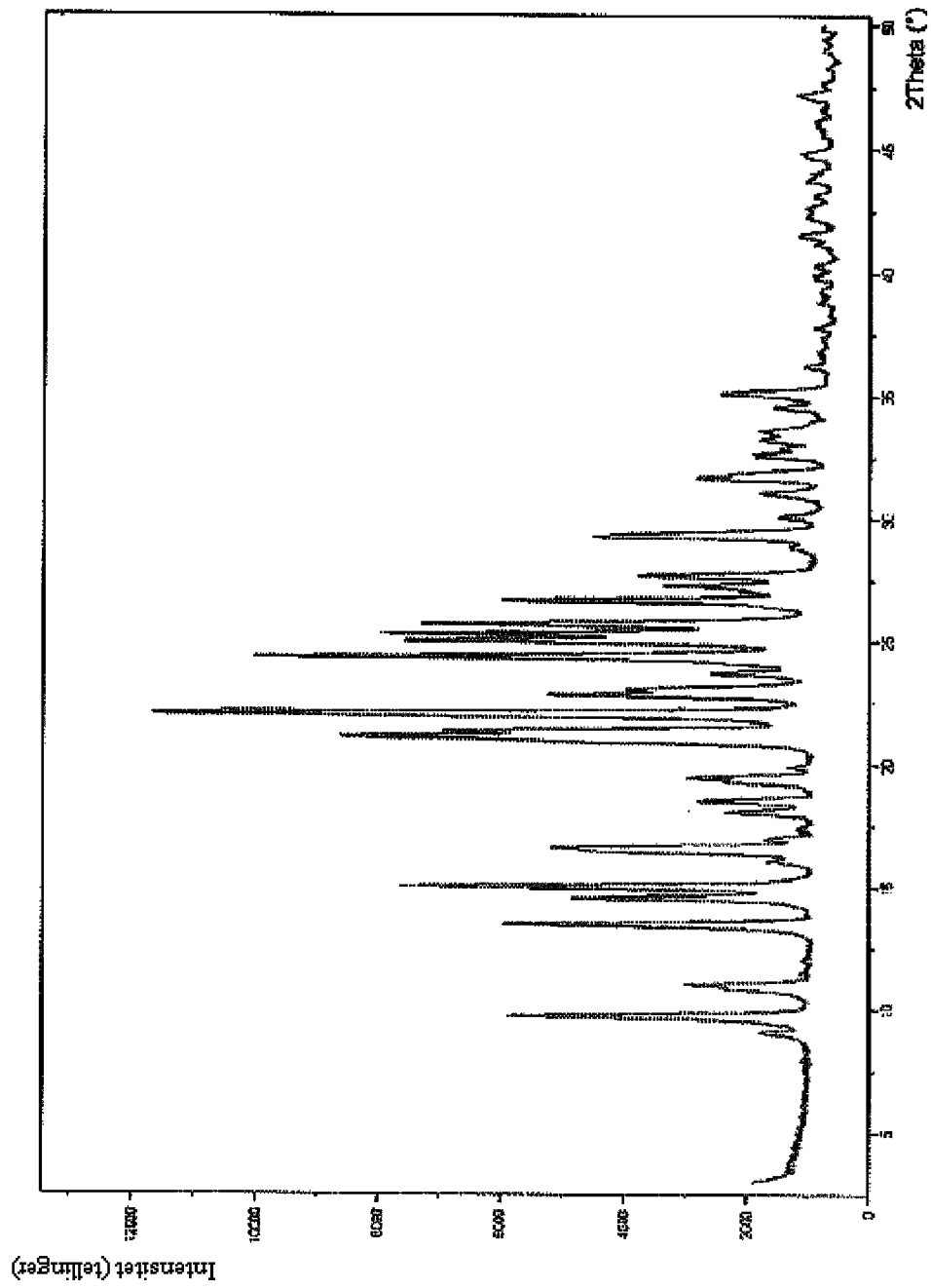
34. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I) som definert i
krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d å omsette den tilsvarende frie base med saltsyre ved
nærvær av en passende syre.

30 35. Fremgangsmåte ifølge krav 34, hvor den passende syren er eddiksyre.

36. Fremgangsmåte ifølge krav 34 eller 35, hvor forbindelsen av formel (I) er en forbindelse av formel (I-a) som definert i ethvert av kravene 2 til 4, 11 eller 12.
37. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 14 til 32, hvor forbindelsen av formel (I-a) har en partikkelstørrelse på mindre enn 50 μm .
- 5 38. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 37, hvor forbindelsen av formel (I-a) har en partikkelstørrelse på mindre enn 25 μm .
39. Partikkel av en forbindelse av formel (I-a) som definert i ethvert av kravene 2 til 12, hvor nevnte partikkel har en partikkelstørrelse på mindre enn 50 μm .
- 10 40. Partikkel ifølge krav 39, hvor partikkelen har en partikkelstørrelse på mindre enn 25 μm .
41. Partikkel ifølge krav 40, hvor partikkelen har en partikkelstørrelse på mindre enn 20 μm .
42. Partikkel ifølge krav 41, hvor partikkelen har en partikkelstørrelse på mindre enn omkring 15 μm eller mindre.
- 15 43. Partikkel ifølge krav 42, hvor partikkelen har en partikkelstørrelse i området mellom omkring 0,2 og omkring 15 μm .
44. Partikkel ifølge ethvert av kravene 39 til 43, hvor forbindelsen av formel (I-a) er som definert i ethvert av kravene 3, 4, 11 eller 12.

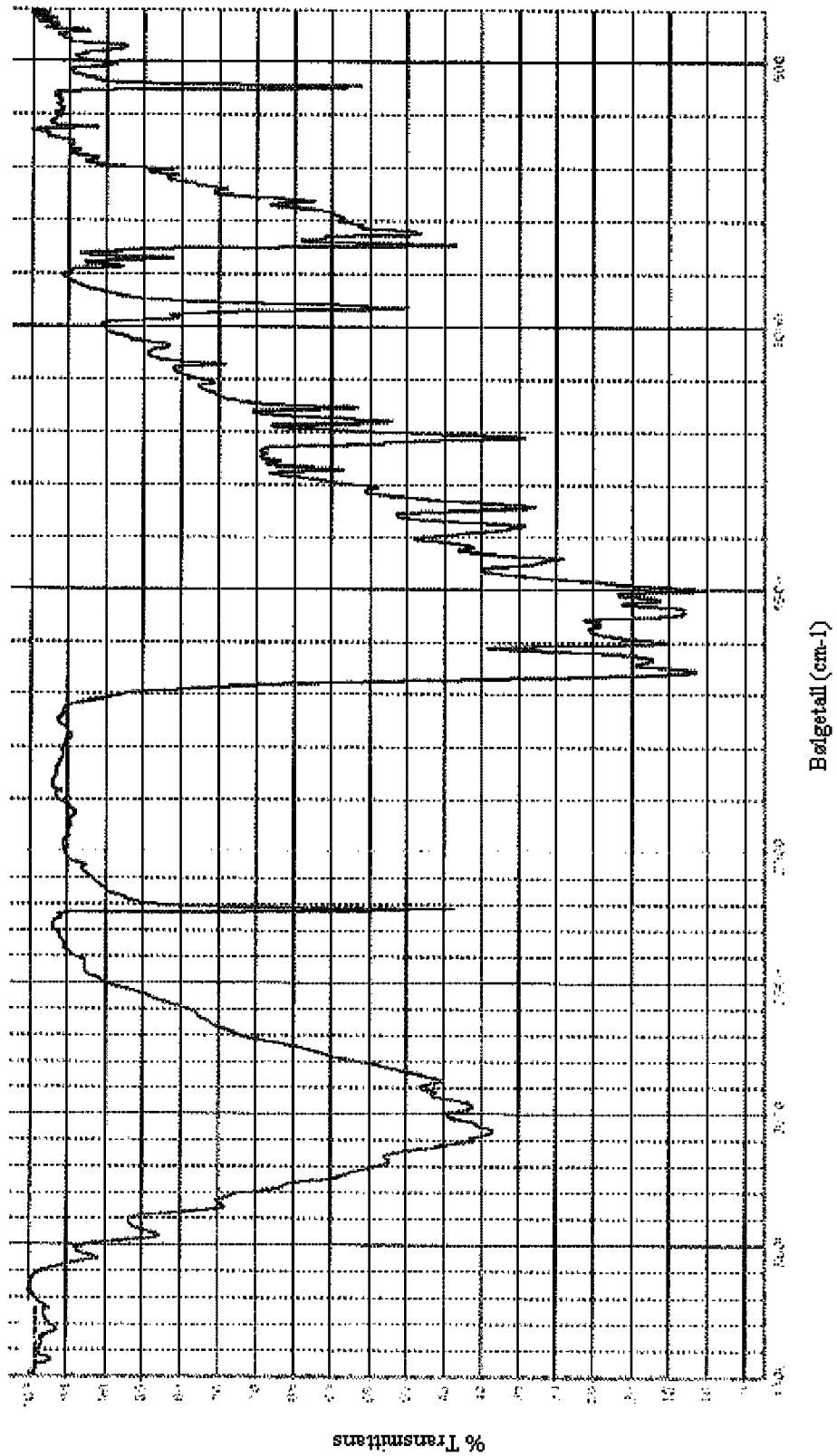


Figur 1



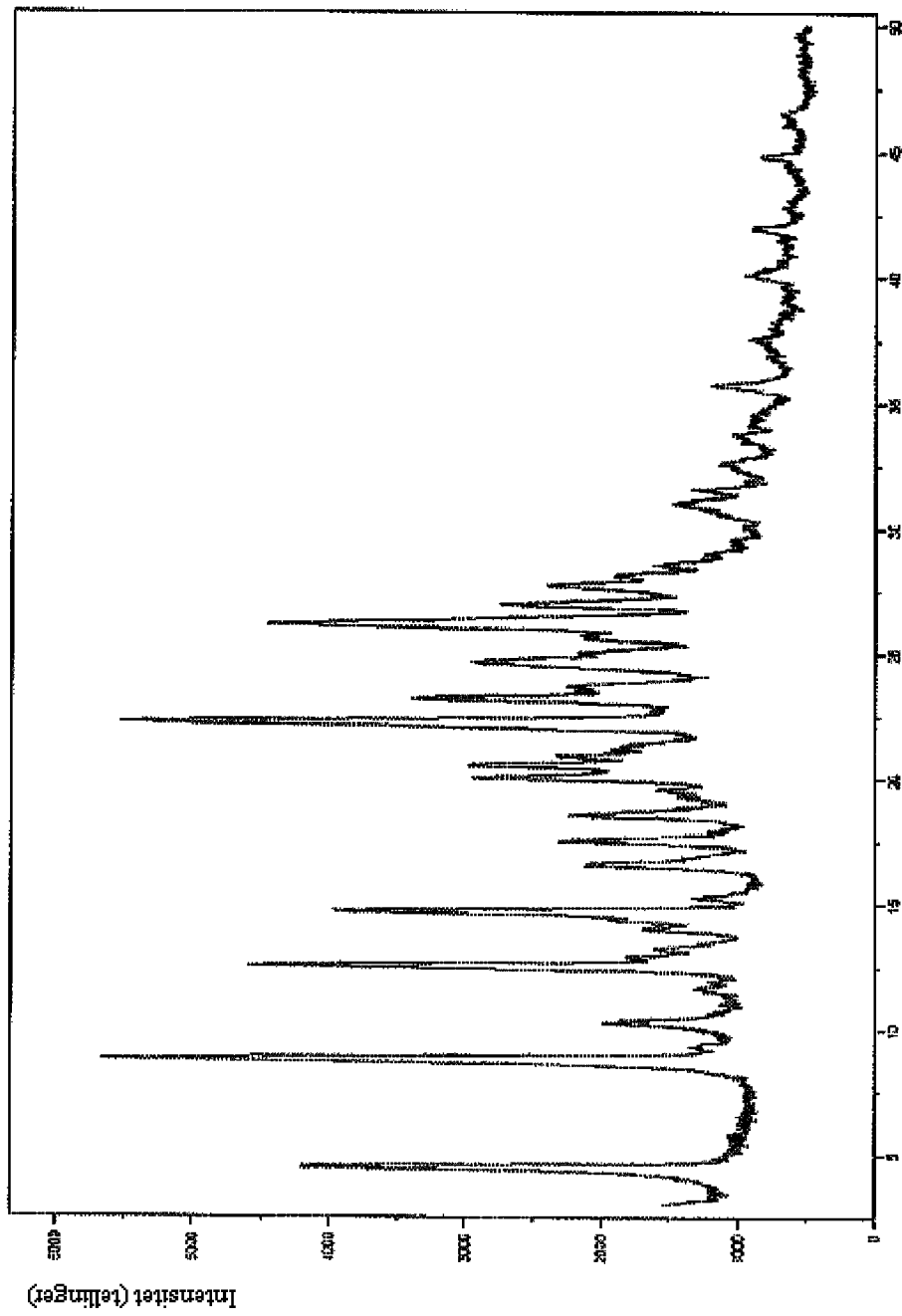
Figur 2

3/8



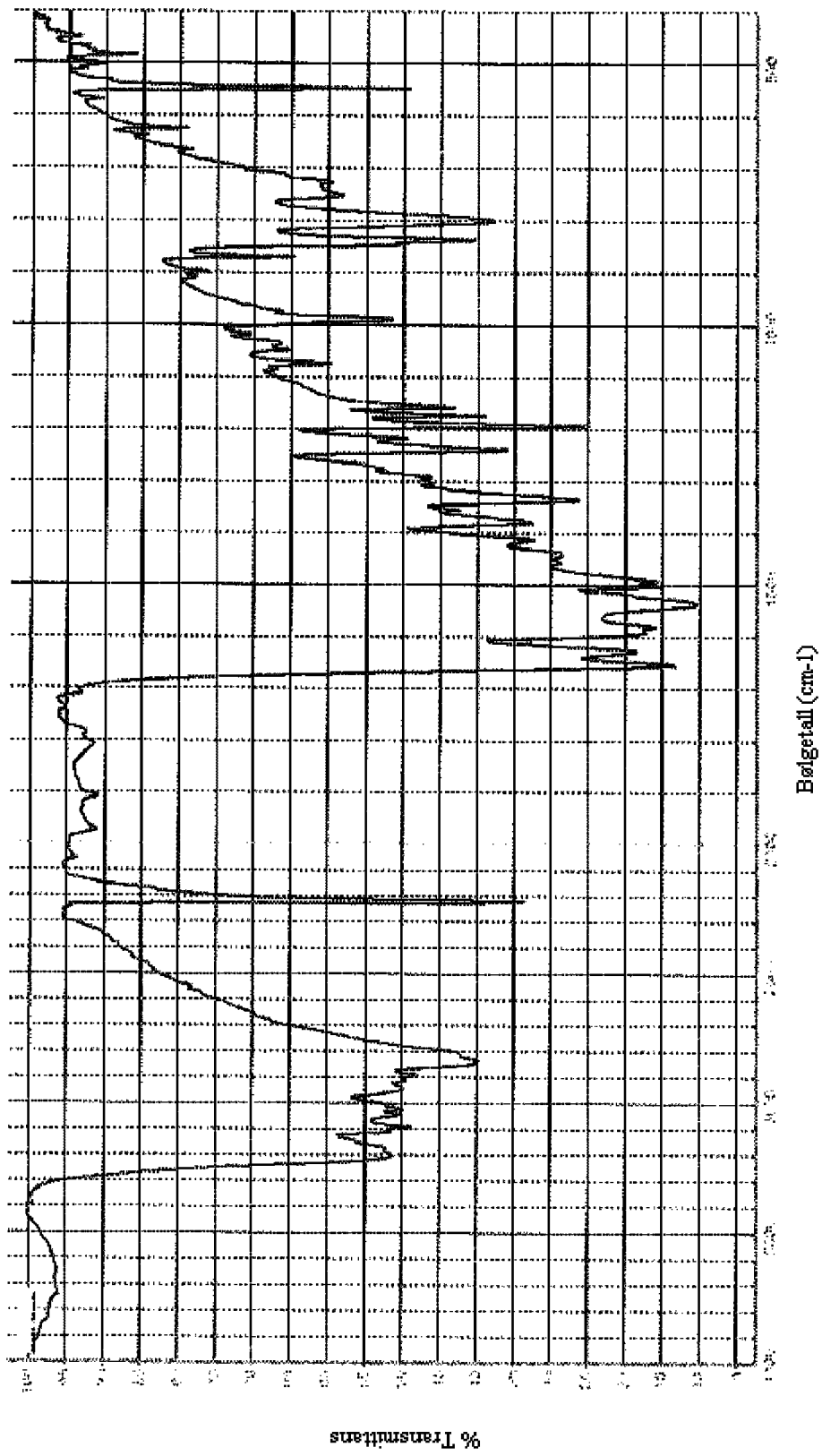
Figur 3

4/8

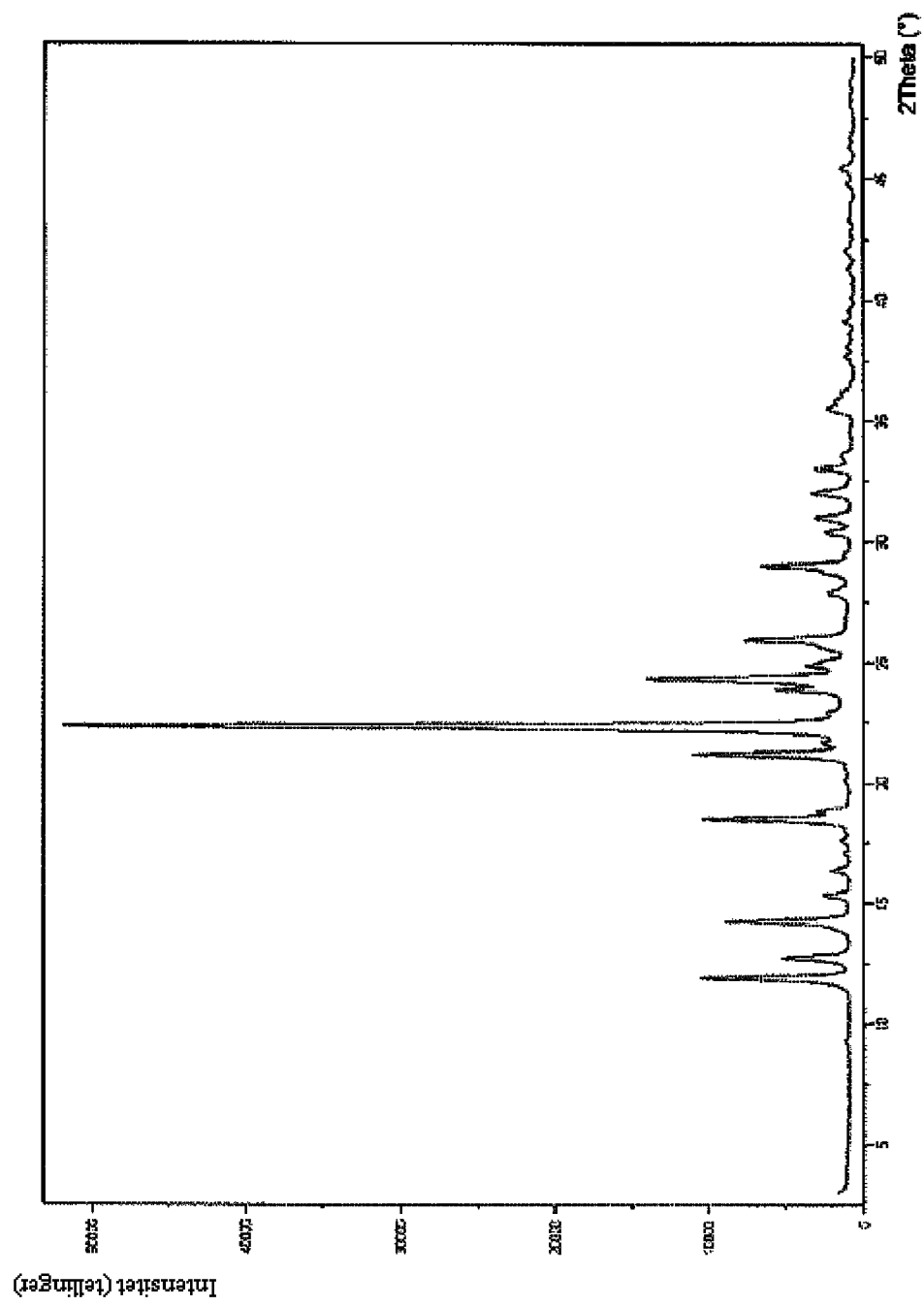


Figur 4

5/8

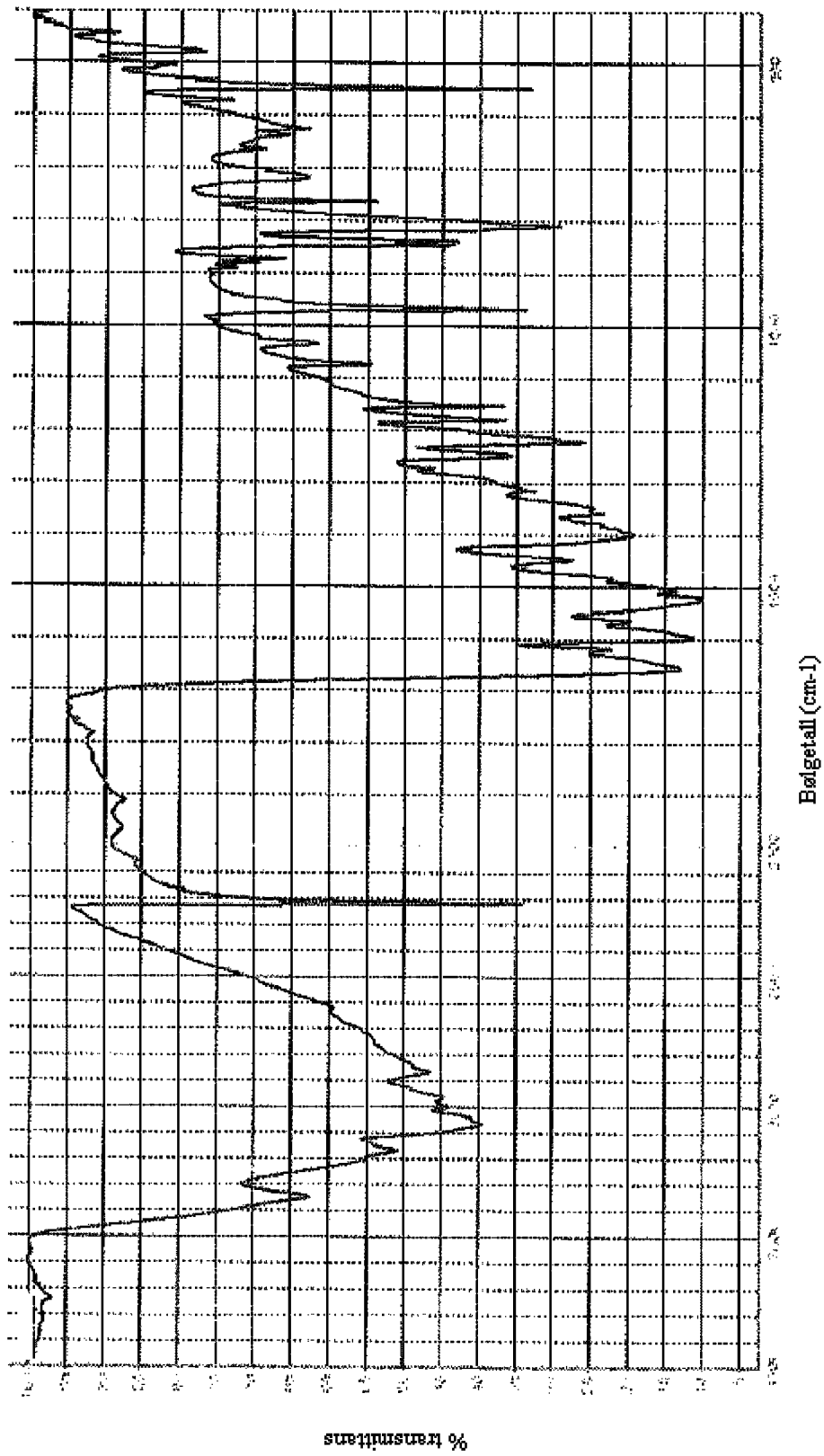


Figur 5

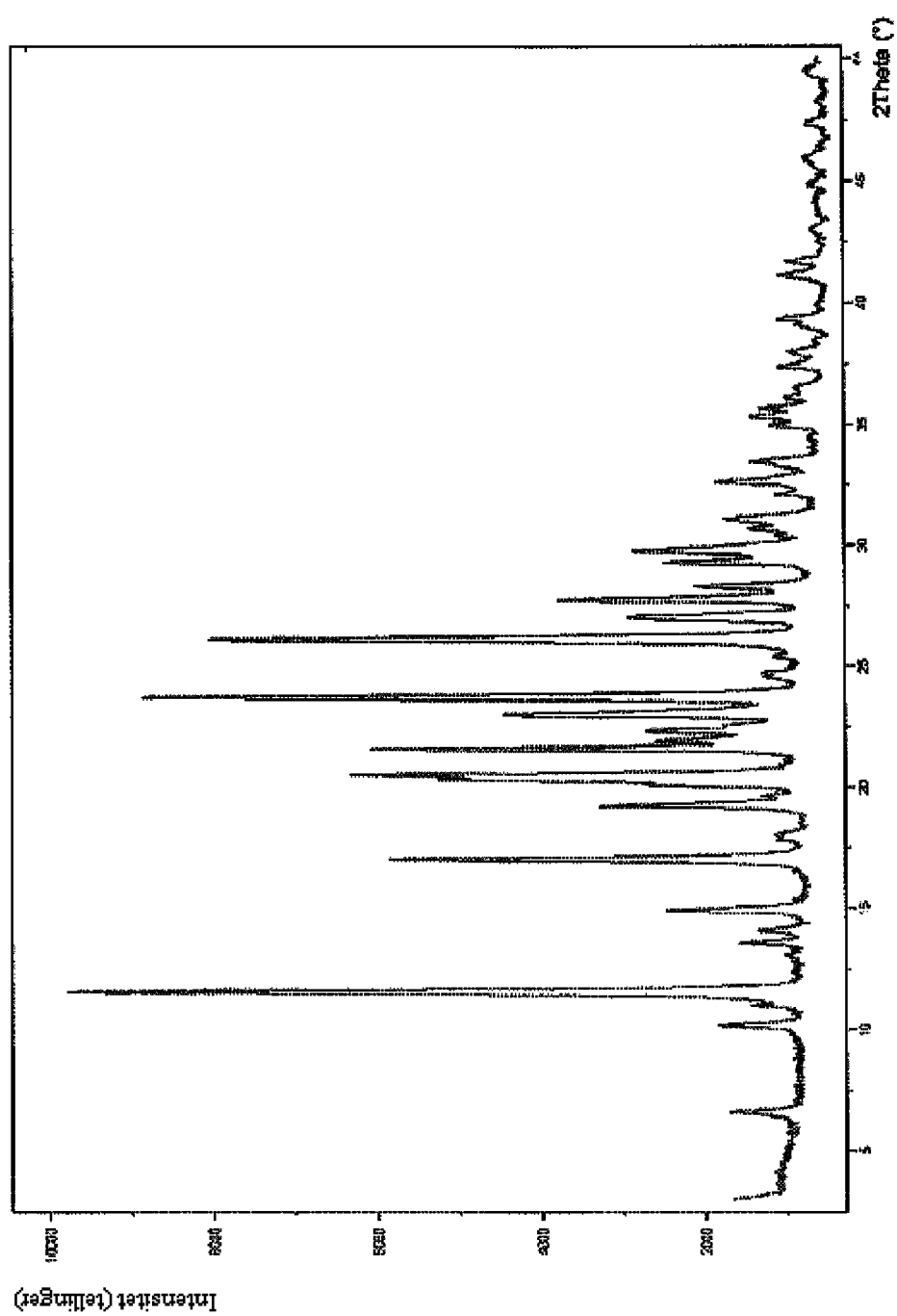


Figur 6

7/8



Figur 7



Figur 8