



(51) МПК
C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010104848/04, 11.07.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 11.07.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 12.07.2007 EP 07112392.1

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2011 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 20.11.2013 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2003/016306 A1, 27.02.2003. WO 2004/016581 A1, 26.04.2004. WO 2006/024668 A1, 09.03.2006. JANSSEN PAUL A J ET AL. "In Search of a Novel Anti-HIV Drug: Multidisciplinary Coordination in the Discovery of 4-[[4-[[4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino] benzonitrile (R278474, Rilpivirine" Journal of Medicinal (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 12.02.2010

(86) Заявка РСТ:
 EP 2008/059054 (11.07.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2009/007441 (15.01.2009)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

**СТОКБРУКС Сигрид Карл Мария (ВЕ),
 ЛЕЙС Карина (ВЕ),
 ТЕНИССЕН Элизабет Мария Элен Эгид
 Гилейн (ВЕ),
 БАРТ Ливен Элвире Колетт (ВЕ)**

(73) Патентообладатель(и):

ТИБОТЕК ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ (IE)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА 4-[[4-[[4-(2-ЦИАНОЭТЕНИЛ)-2,6-ДИМЕТИЛФЕНИЛ]АМИНО]-2-ПИРИМИДИНИЛ]АМИНО]БЕНЗОНИТРИЛА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новому полиморфу I 4-[[4-[[4-(2-цианоэтенил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино] бензонитрила, то есть полиморфу I ТМС278, характеризующемуся пиками дифракции рентгеновского излучения на порошке в

положениях два тэта $9,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $24,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. Полиморф обладает свойствами ингибитора ВИЧ и может найти применение при лечении ВИЧ-инфекции или для предотвращения ВИЧ-инфекции в случае риска инфицирования ВИЧ-инфекции в качестве активного ингредиента

фармацевтической композиции, в частности в фармацевтической композиции микро- или наночастиц для введения с помощью внутримышечной или подкожной инъекции. Изобретение также относится к способу

получения полиморфа I ТМС278. Способ заключается в растворении ТМС278 в кетоне, нагревании раствора до температуры кипения и охлаждении до температуры ниже 0°C. 6 н. и 9 з.п. ф-лы, 8 ил., 6 пр.

(56) (продолжение):

Chemistry, 2005, Vol: 48, Nr: 6, Page(s): 1901 " 1909. GUILLEMONT JEROME ET AL. "Synthesis of novel diarylpyrimidine analogues and their antiviral activity against human immunodeficiency virus type 1" Journal of Medicinal Chemistry, 2005, Vol: 48, Nr: 6, Page(s): 2072 " 2079. RU 2007137846 A, 20.06.2009. WO 2006/109183 A1, 19.10.2006.

R U 2 4 9 8 9 7 9 C 2

R U 2 4 9 8 9 7 9 C 2



(51) Int. Cl.
C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2010104848/04, 11.07.2008**(24) Effective date for property rights:
11.07.2008

Priority:

(30) Convention priority:
12.07.2007 EP 07112392.1(43) Application published: **20.08.2011 Bull. 23**(45) Date of publication: **20.11.2013 Bull. 32**(85) Commencement of national phase: **12.02.2010**(86) PCT application:
EP 2008/059054 (11.07.2008)(87) PCT publication:
WO 2009/007441 (15.01.2009)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
 "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
 pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**STOKBRUKS Sigrid Karl Marija (BE),
 LEJS Karina (BE),
 TENISSEN Ehlizabet Marija Ehlen Ehgid Gilejn
 (BE),
 BART Liven Ehlvire Kolett (BE)**

(73) Proprietor(s):

TIBOTEK FARMAS'JuTIKALZ (IE)**(54) CRYSTALLINE FORM OF 4-[[4-[[4-(2-CYANOETHENYL)-2,6-DIMETHYLPHENYL]AMINO]-2-PYRIMIDINYL]AMINO]BENZONITRILE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a novel polymorph I 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino] benzonitrile, i.e., polymorph I TMC278, which is characterised by X-ray powder diffraction peaks at positions two theta $9.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ and $24.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$. In particular, the invention relates to a pharmaceutical composition of micro- or nanoparticles for administration via

intramuscular or hypodermic injection. The invention also relates to the method of producing the polymorph I TMC278. The method involves dissolving TMC278 in ketone, heating the solution to boiling point and cooling to temperature below 0°C .

EFFECT: polymorph has HIV inhibiting properties and can be used to treat HIV infection or prevent HIV infection in case of risk of HIV infection as an active ingredient of a pharmaceutical composition.

15 cl, 8 dwg, 6 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме ТМС278, к ее применению и получению. Кроме того, оно относится к фармацевтическим композициям, содержащим эту кристаллическую форму.

Уровень техники

Лечение инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающего, как известно, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), остается серьезной медицинской проблемой. Доступная в настоящее время лекарственная терапия включает нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NtRTI), ингибиторы ВИЧ-протеазы (PI), ингибиторы слияния и более поздние CCR5 и ингибиторы интегразы.

Хотя они и эффективны при ослаблении ВИЧ, каждое из этих лекарственных средств, когда используется само по себе, сталкивается с возникновением устойчивых мутантов. Это приводит к введению сочетанной терапии из нескольких анти-ВИЧ агентов, обычно имеющих различные профили активности. В частности, введение "HAART" (высокоактивной анти-ретровирусной терапии) приводит к значительному улучшению результатов анти-ВИЧ терапии, приводя к значительному уменьшению связанной с ВИЧ заболеваемости и смертности. Однако ни один из доступных в настоящее время видов сочетанной терапии не может полностью искоренить ВИЧ. Даже HAART может встретиться с возникновением устойчивости, часто связанной с несовместимостью предписанной терапии. В этих случаях эффективность HAART может быть возобновлена за счет замены одного из ее компонентов на компонент из другого класса. Если их применяют правильно, сочетания HAART могут ослаблять вирус в течение многих лет, вплоть до десятилетий, до такого уровня, где он не может больше вызывать развития СПИД.

Один из классов лекарственных средств против ВИЧ, часто используемых при HAART, представляет собой средства NNRTI, ряд которых находится в настоящее время на рынке, а несколько других находятся на различных стадиях разработки. NNRTI, находящийся в настоящее время в разработке, представляет собой соединение 4-[[4-[[4-(2-цианоэтинил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрил, в целом обозначаемое как рилпивирин, также известное как R278474 или ТМС278. Это соединение не только проявляет выраженную активность против ВИЧ дикого типа, но также против многих его мутировавших вариантов. Соединение ТМС278, его фармакологическая активность, а также ряд методик его получения описаны в WO 03/16306. ТМС278, описанный в этой ссылке, находится в кристаллической форме, и эта форма будет в дальнейшем упоминаться как "Полиморф II" ТМС278. Настоящее изобретение относится к другой полиморфной форме ТМС278, которая в дальнейшем будет упоминаться как "Полиморф I" ТМС278. Полиморф I ТМС278 ранее не был описан и представляет собой кристаллическую форму, которая обладает полезными свойствами, как будет изложено в дальнейшем.

Кроме активности, важную роль в эффективности любого лекарственного средства играет фармакокинетический профиль. Он, в свою очередь, соотносится с биологической доступностью лекарственного средства, влияющей на дозировку, необходимую для достижения терапевтически эффективной концентрации лекарственного средства у пациента. Лекарственные средства с низкой биологической доступностью должны вводиться при более высоких дозах, при этом увеличивается риск возникновения отрицательных воздействий. Более высокие дозы, кроме того,

предполагают большие лекарственные формы или увеличение частоты введения, или как то, так и другое. Эти факторы могут влиять на адгезию и сопутствующую эффективность анти-ВИЧ лечения. Неадекватное лечение, в свою очередь, увеличивает риск возникновения мутантных штаммов ВИЧ.

5 ТМС278 имеет относительно низкую растворимость в воде, что приводит к плохой биологической доступности. Неожиданно, теперь обнаружено, что новая кристаллическая форма ТМС278 имеет увеличенную собственную скорость растворения и более высокую растворимость в кислотных водных средах. Эти
10 свойства полезны по отношению к биологической доступности, делая новую кристаллическую форму привлекательной для применения в твердых лекарственных формах, но также и в определенных жидких лекарственных формах, таких как водные дисперсии. Последние могут найти применение в препаратах для парентерального введения.

15 В дополнение к этому, рекомендуется использовать конкретную полиморфную форму активного ингредиента, поскольку композиция полиморфных смесей может изменяться от загрузки к загрузке или может изменяться во времени, вызывая при этом изменения свойств этого активного ингредиента. Если полиморфная форма не
20 поддерживается постоянной в течение клинических исследований и исследований стабильности, точная дозировка, используемая или измеряемая, может не быть сравнимой от одной партии до другой. После того как фармацевтическое соединение получают для использования человеком, важно различать полиморфные формы, доставляемые в каждой лекарственной форме, чтобы быть уверенным, что способ
25 получения использует одну и ту же форму, и что одно и то же количество лекарственного средства включается в каждую дозировку. По этой причине, необходимо удостовериться, что присутствует либо одна полиморфная форма, либо некоторое известное сочетание полиморфных форм.

30 Используемые в настоящее время лекарственные средства анти-ВИЧ требуют частого введения относительно высоких доз. Количество и/или объем лекарственных форм, которые должны вводиться, являются широко известными как "нагрузка на таблетку". Высокая нагрузка на таблетку заставляет пациентов отказываться от соблюдения предписанного режима дозировки, при этом не только понижается
35 эффективность лечения, но также происходит появление устойчивых мутантов. Следовательно, имеется необходимость в анти-ВИЧ терапии, которая устраняет высокую нагрузку на таблетку, включая введение лекарственных форм относительно малых размеров, не требующих частого дозирования. Кроме того, было бы
40 желательным создание анти-ВИЧ терапии, которая может вводиться через продолжительные временные интервалы, такие как неделя, месяц или больше.

Современная терапия не позволяет полностью искоренить ВИЧ, так что индивидуумы, инфицированные ВИЧ, подвергают другия постоянному риску инфицирования. После начального инфицирования, проходит длительное время до
45 внезапного появления первых симптомов СПИД. Люди могут жить в течение многих лет с инфекцией, не ощущая каких-либо ее воздействий, при этом не зная о существовании риска дальнейшей передачи вируса другим. Предотвращение передачи ВИЧ по этой причине является критичным, из-за неминуемого риска для
50 индивидуумов, вступающих в контакт с ВИЧ-инфицированными людьми, стать инфицированными. Это, в частности, относится к лицам, которые осуществляют медицинское обслуживание инфицированных пациентов, например, врачам, медицинским сестрам или стоматологам. Другую группу индивидуумов с таким

риском представляет собой ребенок, вскармливаемый грудью, у которого мать инфицирована или имеет риск стать инфицированной, в особенности, в развивающихся странах, где альтернативы для вскармливания грудью являются менее очевидными. Следовательно, имеется необходимость в простом применении средств, которые обеспечат эффективное предотвращение передачи ВИЧ. Создание таких профилактических средств является дополнительной целью настоящего изобретения.

Кристаллическая форма ТМС278, объект настоящего изобретения, может быть приготовлена в виде микро- или наночастиц, которые функционируют как препараты депо при лечении инфекции ВИЧ, а также при предотвращении передачи ВИЧ. Наночастицы лекарственных средств известны, и они описаны, например, в EP-A-0 499 299. Обнаружено, что препараты микро- или наночастиц Полиморфа I ТМС278 могут вводиться с перерывами с временными интервалами от одной недели или больше, приводя к получению уровней в плазме, достаточных для ослабления размножения ВИЧ. Количество введений при этом уменьшается, что полезно с точки зрения нагрузки на таблетку и податливости пациента для лекарственного средства. Такие препараты микро- или наночастиц могут найти применение при долговременном лечении или предотвращении ВИЧ.

Благодаря его полезным свойствам, Полиморф I ТМС278 является особенно полезным для использования в препаратах микро- или наночастиц. Такие препараты, как ожидается, приведут к получению более высоких уровней в плазме крови для данного количества вводимого ТМС278. Кроме того, желаемые уровни в плазме крови будут достигаться быстрее. Относительно высокие уровни в плазме крови могут требоваться там, где являются желательными высокие резервные возможности.

Описание фигур

Фигура 1: Инфракрасная спектрометрия, дисперсия на KBr, полиморф I ТМС278.

Фигура 2: Порошковая рентгенограмма (XRD) полиморфа I ТМС278.

Фигура 3: Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC): полиморфа I ТМС278.

Фигура 4: График растворения полиморфа I ТМС278.

Фигура 5: Инфракрасная спектрометрия, дисперсия на KBr, полиморф II ТМС278.

Фигура 6: Порошковая рентгенограмма (XRD) полиморфа II ТМС278.

Фигура 7: DSC полиморфа II ТМС278.

Фигура 8: График растворения полиморфа II ТМС278.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к конкретной кристаллической форме ТМС278, то есть, к полиморфу I (E) 4-[[4-[[4-(2-цианоэтил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрила, то есть ТМС278, также упоминаемому как рилпивирин. Этот полиморф характеризуется физико-химическими параметрами, упоминаемыми в примерах.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения этой кристаллической формы. В дополнительном аспекте, настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей полиморф I ТМС278, в качестве активного ингредиента, и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции микро- или наночастиц для введения с помощью внутримышечной или подкожной инъекции, содержащей терапевтически эффективное количество полиморфа I ТМС278, в форме микро- или наночастиц, имеющих модификатор поверхности, адсорбированный на своей поверхности, суспендированных в фармацевтически

приемлемом водном носителе.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, инфицированного ВИЧ, включающему введение упоминаемому субъекту, с помощью внутримышечной или подкожной инъекции, эффективного количества анти-ВИЧ композиции микро- или наночастиц, как здесь определено. В другом аспекте, упоминаемый способ предназначается для длительного лечения, и композиция вводится или должна вводиться с перерывами, с временными интервалами, которые находятся в пределах от одной недели до одного года или от одной недели до двух лет, или от одного месяца до трех месяцев. Или, альтернативно, настоящее изобретение относится к применению композиции микро- или наночастиц, как здесь определено, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения ВИЧ-инфекции. Или упоминаемое применение предназначается для длительного лечения и композиции вводятся или должны вводиться с перерывами, с временными интервалами, которые находятся в пределах от одной недели до одного года или от одной недели до двух лет, или от одного месяца до трех месяцев.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта, имеющего риск инфицирования ВИЧ, упоминаемый способ включает введение упоминаемому субъекту, с помощью внутримышечной или подкожной инъекции, количества композиции микро- или наночастиц, как здесь определено, эффективного при предотвращении ВИЧ-инфекции. В другом аспекте, упоминаемый способ предназначается для длительного лечения, и композиция вводится или должна вводиться с перерывами, с временными интервалами, которые находятся в пределах от одной недели до одного года или от одной недели до двух лет, или от одного месяца до трех месяцев. Или, альтернативно, настоящее изобретение относится к использованию композиции микро- или наночастиц, как здесь определено, для получения лекарственного средства для предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта, имеющего риск инфицирования ВИЧ. Или упоминаемое использование предназначается для длительного лечения, и композиция вводится или должна вводиться с перерывами, с временными интервалами, которые находятся в пределах от одной недели до одного года или от одной недели до двух лет, или от одного месяца до трех месяцев.

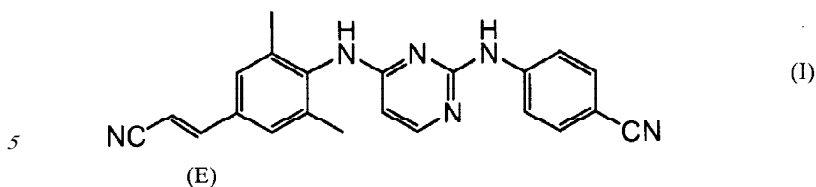
Кроме того, фармацевтические композиции, способы лечения или предотвращения, а также применения для получения лекарственных средств на основе этих композиций будут описываться в дальнейшем и считаются частью настоящего изобретения.

Описание изобретения

Как здесь используется, полиморфная форма соединения относится к той же химической структуре, но в иной кристаллической системе.

Кристаллическая форма I ТМС278, рассматриваемая в настоящем изобретении, может также упоминаться как "форма I ТМС278", "полиморф I ТМС278" или определяться с помощью сходных выражений и характеризуется физико-химическими параметрами, изложенными в дальнейшем. Вторая полиморфная форма ТМС278 обозначается здесь как Форма II и представляет собой форму, полученную, когда это соединение синтезируют с использованием процедуры WO 03/16306. Она может также упоминаться как "форма II ТМС278", "полиморф II ТМС278" или определяться с помощью сходных терминов.

Химическая структура ТМС278 может быть представлена формулой:



ТМС278 существует в двух стереохимических конфигурациях по двойной связи цианоэтильного остатка, то есть E (Entgegen) конфигурация (E-изомер) и Z (Zusammen) конфигурация (Z-изомер). Если не утверждается иного, термин ТМС278, или сходные термины, относится к E-изомеру, в частности, к E-изомеру, по существу, не содержащему Z-изомера. Когда здесь упоминают E-изомер, подразумевается чистый E-изомер или любая изомерная смесь из E- и Z-изомеров, где преобладает E-изомер, то есть изомерная смесь, содержащая более чем 70% или, в частности, более чем 80% E-изомера, более конкретно, более чем 90% E-изомера. Особенный интерес представляет собой E-изомер, по существу не содержащий Z-изомера. По существу не содержащий в этом контексте относится к E-Z-смеси, где нет или почти нет Z-изомера, например, к изомерной смеси, содержащей вплоть до 90%, в частности, 95% или даже 98% или 99% E-изомера.

ТМС278 представляет собой ингибитор ВИЧ, в частности, ВИЧ-1, этиологического агента синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) человека. ТМС278 показывает активность против штаммов ВИЧ, устойчивых против отдельных лекарственных средств и против множества лекарственных средств, в частности, активность против штаммов ВИЧ, которые имеют приобретенную стойкость к одному или нескольким нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, в частности, к эфавиренцу, невирапину и делавирдину. ТМС278 может найти использование при лечении других состояний, связанных с ВИЧ-инфекция, включая тромбоцитопению, саркому Капоши и инфекцию центральной нервной системы, отличающиеся прогрессирующей демиелинизацией, приводящие к деменции и к появлению таких симптомов, как прогрессирующая дизартрия, атаксия и дезориентация, периферическая невропатия, прогрессирующая общая лимфаденопатия (PGL) и обусловленный СПИД комплекс (ARC).

Полиморф I ТМС278, рассматриваемый в настоящем изобретении, является пригодным для лечения индивидуумов, инфицированных ВИЧ, и для профилактики ВИЧ-инфекции. Он может также использоваться для лечения и предотвращения упоминаемых выше состояний, связанных с ВИЧ. Настоящее изобретение по этой причине также относится к способу лечения ВИЧ-инфекции у людей или к способу предотвращения ВИЧ-инфекции у людей, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества полиморфа I ТМС278. Альтернативно, настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией, у людей, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества полиморфа I ТМС278.

По сравнению с Полиморфом II, Полиморф I ТМС278 показывает повышенную растворимость при низком pH и повышенные собственные скорости растворения. При условиях плохой растворимости ТМС278, эти свойства будут полезным образом воздействовать на биологическую доступность таким образом, что эффективные уровни в плазме крови будут получаться легче, делая активный ингредиент более доступным для оказания его антивирусного воздействия. Полиморф I ТМС278 по этой

причине будет лучше всасываться в более кислотных средах, таких как желудочный сок.

Полиморф I ТМС278 может быть получен посредством растворения ТМС278 в кетоновом растворителе, таком как диС₁₋₄алкилкетон, например, 2-бутанон, метилизопропилкетон, метилизобутилкетон, 2-пентанон, 3-пентанон, и в особенности, в ацетоне, который нагревают до температуры кипения, и предоставления этому раствору возможности для охлаждения, в частности, ниже 0°C. При удалении растворителя получают кристаллы, которые могут сушиться. Исходный материал ТМС278 может быть получен, как описано в WO 03/16306. Термин «С₁₋₄алкил» относится к линейному или разветвленному насыщенному углеводороду с одним-четырьмя атомами углерода.

Настоящее изобретение также относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество полиморфа I ТМС278.

Композиция может находиться в виде твердой лекарственной формы, такой как таблетка или капсула, или в виде суспензии. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены посредством объединения эффективного количества полиморфа I ТМС278 в качестве активного ингредиента при тщательном смешивании с фармацевтически приемлемым носителем.

Фармацевтические композиции предпочтительно приготавливают в стандартных лекарственных формах, пригодных для перорального введения, таких как таблетки и капсулы. Носитель может содержать любые обычные фармацевтические среды, такие, например, как смачивающие агенты, наполнители, разбавители, глиданты, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, и необязательные наполнители, такие как ароматизаторы, подсластители и красители. Таблетки могут необязательно быть покрыты пленкой. Могут также быть получены суспензии для инъекций, в этом случае могут использоваться соответствующие жидкие носители, суспендирующие агенты и тому подобное.

Фармацевтические композиции в стандартных лекарственных формах могут содержать полиморф I ТМС278 в количестве, которое находится в пределах от примерно 5 до примерно 500 мг, или от примерно 10 мг до примерно 250 мг, или от примерно 20 мг до примерно 200 мг, или от примерно 25 мг до примерно 150 мг, например, примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг или примерно 150 мг. Представляют интерес фармацевтические композиции, как здесь определено, содержащие:

- (a) от 5 до 50% полиморфа I ТМС278;
- (b) от 0,01 до 5% смачивающего агента;
- (c) от 40 до 92% разбавителя;
- (d) от 0 до 10% полимера;
- (e) от 2 до 10% разрыхлителя;
- (f) от 0,1 до 5% глиданта;
- (g) от 0,1 до 1,5% смазывающего вещества.

Полиморф I ТМС278 может, кроме того, преобразовываться в суспензии микро- или наночастиц, которые могут использоваться при долгосрочном лечении ВИЧ-инфекции, а также при долгосрочном предотвращении ВИЧ-инфекции, требующем только ограниченного количества введений лекарственного средства. Это полезно с точки зрения нагрузки на таблетку, а также для податливости пациента для предписанного режима дозирования.

Термин "предотвращение ВИЧ-инфекции" относится к предотвращению или устранению инфицирования субъекта ВИЧ. Источники инфекции могут быть различными, таким как материал, содержащий ВИЧ, в частности, телесная жидкость, которая содержит ВИЧ, такая как кровь или сперма, или другой субъект, который

инфицирован ВИЧ. Предотвращение ВИЧ-инфекции относится к предотвращению передачи вируса от материала, содержащего ВИЧ, или от ВИЧ-инфицированного индивидуума к неинфицированному индивидууму, или это относится к предотвращению попадания вируса в организм неинфицированного индивидуума. Передача ВИЧ может осуществляться от любого известного источника передачи ВИЧ, например, половым путем или посредством контакта с кровью инфицированного субъекта, например, у медицинского персонала при уходе за инфицированными субъектами, при манипуляциях с образцами крови или при переливании крови. Она может также осуществляться путем контакта с инфицированными клетками, например, когда осуществляют лабораторные эксперименты с ВИЧ-инфицированными клетками.

Как здесь используется, термин "лечение ВИЧ-инфекции" относится к лечению субъекта, инфицированного ВИЧ. Термин "лечение ВИЧ-инфекции" также относится к лечению заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией, упоминаемых выше. Термины "лечение ВИЧ-инфекции", "анти-ВИЧ терапия", а также сходные термины, относятся к лечению, с помощью которого вирусная нагрузка ВИЧ (представленная как количество копий вирусной РНК в указанном объеме сыворотки) уменьшается. Чем эффективнее лечение, тем ниже вирусная нагрузка. Предпочтительно, вирусная нагрузка должна быть понижена до уровня, настолько низкого, насколько это возможно, например, ниже примерно 200 копий/мл, в частности, ниже примерно 100 копий/мл, в частности, ниже 50 копий/мл, если возможно, ниже предела обнаружения вируса. Понижение вирусной нагрузки на один, два или даже три порядка величины (например, уменьшение порядка от примерно 10 до примерно 10^2 , или более, например, примерно в 10^3 раз) представляет собой показатель эффективности лечения. Другой параметр для измерения эффективности анти-ВИЧ лечения представляет собой количество CD4 (антигенного маркера хелперных Т-лимфоцитов), которое у нормальных взрослых людей находится в пределах от 500 до 1500 клеток на мкл. Понижение количества CD4 представляет собой показатель ВИЧ-инфекции, и только после понижения до примерно 200 клеток на мкл может развиваться СПИД. Увеличение количества CD4, например, с примерно 50, 100, 200 или более клеток на мкл, также представляет собой показатель эффективности лечения анти-ВИЧ. В частности, количества CD4, в частности, должно увеличиться до уровня выше примерно 200 клеток на мкл или выше примерно 350 клеток на мкл. Вирусная нагрузка или количество CD4, или как то, так и другое, могут использоваться для диагностики уровня ВИЧ-инфекции.

Термины "эффективное лечение ВИЧ" и сходные термины относятся к такому лечению, которое понижает вирусную нагрузку или увеличивает количество CD4, или как то, так и другое, как описано выше. Термины "эффективное предотвращение ВИЧ" и сходные термины относятся к такой ситуации, где имеется уменьшение относительного количества вновь инфицированных субъектов в популяции, находящейся в контакте с источником ВИЧ-инфекции, таким как материал, содержащий ВИЧ, или ВИЧ-инфицированный субъект. Эффективное предотвращение может быть измерено, например, посредством измерения в смешанной популяции ВИЧ-инфицированных и неинфицированных индивидуумов, если имеется уменьшение

относительного количества вновь инфицируемых индивидуумов, когда сравнивают неинфицированных индивидуумов, подвергнутых лечению композицией микро- или наночастиц по настоящему изобретению, и нелеченых неинфицированных индивидуумов. Это уменьшение может быть измерено с помощью статистического анализа количеств инфицированных и неинфицированных индивидуумов в данной популяции во времени.

Термины "терапевтически эффективное количество", "количество, эффективное при предотвращении ВИЧ-инфекции" и сходные термины относятся к количеству активного ингредиента ТМС278, которое приводит к установлению эффективных уровней в плазме крови. "Эффективными уровнями в плазме крови" считаются такие уровни ингибитора ВИЧ ТМС278 в плазме крови, которые обеспечивают эффективное лечение или эффективное предотвращение ВИЧ-инфекции. Термин "субъект", в частности, относится к человеку.

Термин "микро- или наночастицы" относится к частицам в микрометровом или нанометровом диапазоне размеров. В одном из вариантов осуществления, композиции микро- или наночастиц по настоящему изобретению содержат Полиморф I ТМС278 в форме наночастиц. Средний эффективный размер частиц для микро- или наночастиц по настоящему изобретению может быть ниже примерно 50 мкм или ниже примерно 20 мкм, или ниже примерно 10 мкм, или ниже примерно 1000 нм, или ниже примерно 500 нм, или ниже примерно 400 нм, или ниже примерно 300 нм, или ниже примерно 200 нм. Нижний предел среднего эффективного размера частиц может быть низким, например, вплоть до примерно 100 нм или вплоть до примерно 50 нм. В одном из вариантов осуществления, средний эффективный размер частиц находится в пределах от примерно 50 нм до примерно 50 мкм или от примерно 50 нм до примерно 20 мкм, или от примерно 50 нм до примерно 10 мкм, или от примерно 50 нм до примерно 1000 нм, от примерно 50 нм до примерно 500 нм, или от примерно 50 нм до примерно 300 нм, или от примерно 100 нм до примерно 250 нм, или от примерно 125 нм до примерно 175 нм, например, примерно 130 нм, или примерно 150 нм.

Как здесь используется, термин «средний эффективный размер частицы» имеет обычное свое значение и может измеряться с помощью известных в данной области методик измерения размеров частиц, таких, например, как седиментационное проточное фракционирование, фотонно-корреляционная спектроскопия, лазерная дифракция или дисковое центрифугирование. Средний эффективный размер частиц, упоминаемый здесь, может быть отнесен к распределению объемов частиц. В этом случае, под "эффективным средним размером частиц меньше примерно, чем 50 мкм" подразумевается, что, по меньшей мере, 50% объема частиц имеют размер частиц меньше чем эффективный средний размер 50 мкм, и это относится и к другим эффективным размерам частиц, упоминаемым здесь. Подобным же образом, средние эффективные размеры частиц могут быть отнесены к распределению масс частиц, но обычно это будет приводить к такому же или примерно такому же значению для среднего эффективного размера частиц.

Композиции микро- или наночастиц полиморфа I ТМС278 обеспечивают высвобождение активного ингредиента ТМС278 в течение продолжительного периода времени, и по этой причине они могут также упоминаться как композиции с распределенным по времени или замедленным высвобождением или как препараты депо. После введения такие композиции находятся в организме и постоянно высвобождают ТМС278, поддерживая активный ингредиент в системе пациента в

течение продолжительного периода времени, при этом обеспечивая анти-ВИЧ лечение или предотвращение ВИЧ-инфекции. При однократном введении, уровни ТМС278 в плазме крови являются более или менее стабильными, то есть они меняются в ограниченных пределах. Уровни в плазме крови достигают более или менее стабильного состояния или более или менее нулевого порядка скорости высвобождения. В некоторых случаях может присутствовать начальный пик концентрации в плазме после введения.

Как здесь используется, под термином "продолжительный период времени" подразумевается срок (или период времени), который может находиться в пределах от одной недели до одного года или до двух лет, или срок в пределах от одной до двух недель, или от двух до трех недель, или от трех до четырех недель, или срок в пределах от одного до двух месяцев, или от двух до трех месяцев, или от трех до четырех месяцев, или от трех до шести месяцев, или от шести месяцев до 12 месяцев, или от 12 месяцев до 24 месяцев.

Уровни активного ингредиента, ТМС278, в плазме должны быть выше пороговой величины. В случае терапевтического применения, упоминаемая пороговая величина представляет собой самый низкий уровень в плазме, при котором ТМС278 обеспечивает эффективное лечение ВИЧ-инфекции. В случае предотвращения ВИЧ-инфекции, упоминаемая пороговая величина представляет собой самый низкий уровень в плазме, при котором ТМС278 является эффективным при предотвращении передачи ВИЧ-инфекции.

Под "долговременным", как используется, например, по отношению к "долговременному предотвращению ВИЧ-инфекции" или "долговременному лечению ВИЧ-инфекции", или под сходной терминологией, подразумеваются сроки, которые могут находиться в пределах от одной недели до одного года или до двух лет, или больше, такие как пять или 10 лет. В частности, в случае лечения ВИЧ-инфекции, такие сроки будут продолжительными, порядка от одного до нескольких лет. Такие сроки могут также быть относительно короткими, в частности, в случае предотвращения, например, от одной недели до одного года.

Композиции микро- или наночастиц полиморфа I ТМС278 могут вводиться с различными временными интервалами. Когда их используют при предотвращении ВИЧ-инфекции, композиции микро- или наночастиц по настоящему изобретению могут вводиться только один раз или ограниченное число раз, например, дважды, трижды, четыре раза, пять или шесть раз, или более. Это может быть рекомендовано там, где предотвращение требуется в течение ограниченного периода времени, такого как период, в течение которого имеется риск инфицирования.

Композиции микро- или наночастиц по настоящему изобретению могут вводиться с временными интервалами, упоминаемыми выше, например, с временными интервалами, которые находятся в пределах от одной недели до одного месяца или в пределах от одного месяца до трех месяцев, или в пределах от трех месяцев до шести месяцев, или в пределах от шести месяцев до двенадцати месяцев, например, один раз каждые две недели, или один раз каждый месяц, или один раз каждые три месяца. В другом варианте осуществления, временной интервал находится в пределах от одной до двух недель или от двух до трех недель, или от трех до четырех недель, или временной интервал находится в пределах от одного до двух месяцев, или от двух до трех месяцев, или от трех до четырех месяцев, или от трех до шести месяцев, или от шести месяцев до 12 месяцев, или от 12 месяцев до 24 месяцев. Временной интервал может составлять, по меньшей мере, одну неделю, но может также составлять

несколько недель, например, 2, 3, 4, 5 или 6 недель, или один месяц, или 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев, или больше, например, 9 или 12 месяцев. Для дополнительного улучшения совместимости, пациенты могут инструктироваться относительно приема своих лекарств в определенный день недели, когда композиция вводится по еженедельному графику, или в определенный день месяца, в случае ежемесячного графика.

Продолжительность временных интервалов между двумя последовательными введениями композиции микро- или наночастиц по настоящему изобретению может изменяться. Например, упоминаемые временные интервалы могут выбираться как функция уровня в плазме крови. Интервалы могут быть короче там, где уровни ТМС278 в плазме крови считаются слишком низкими, или длиннее, там, где уровни ТМС278 в плазме крови считаются слишком высокими. Композиции микро- или наночастиц по настоящему изобретению могут вводиться с одинаковыми временными интервалами, без каких-либо промежуточных дополнительных введений. Временные интервалы одинаковой длины имеют то преимущество, что график введения является простым, например, введение имеет место в один и тот же день недели или в один и тот же день месяца.

Доза (или количество) вводимого ТМС278 зависит от количества ТМС278 в композиции микро- или наночастиц по настоящему изобретению или от количества данной композиции, которая вводится. Там, где являются желательными более высокие уровни в плазме крови, может вводиться либо композиция с более высокой концентрацией ТМС278, либо большее количество данной композиции, или как то, так и другое. Это работает и когда, наоборот, являются желательными более низкие уровни в плазме. Также могут выбираться сочетания различных временных интервалов и различных доз, для получения определенных желательных уровней в плазме крови. Доза (или количество) вводимого ТМС278 также зависит от частоты введения (то есть от временного интервала между двумя последовательными введениями). Обычно, доза будет выше там, где введения реже.

Режим дозирования также зависит от того, предполагается ли предотвращение или лечение ВИЧ-инфекции. В случае терапии, доза вводимого ТМС278 или частота дозирования, или как то, так и другое, выбирают таким образом, что концентрацию в плазме крови ТМС278 поддерживают выше минимального уровня в плазме крови (или C_{min}). Последний термин относится к уровню ТМС278 в плазме крови, который обеспечивает эффективное лечение ВИЧ. В частности, уровень ТМС278 в плазме крови поддерживают при уровне выше минимального уровня в плазме крови, примерно 10 нг/мл или выше примерно 13,5 нг/мл, или выше примерно 15 нг/мл, или выше примерно 20 нг/мл, или выше примерно 40 нг/мл, или выше, например, выше примерно 50 нг/мл, или выше примерно 90 нг/мл, или выше примерно 270 нг/мл, или выше примерно 540 нг/мл. Или уровни ТМС278 в плазме крови могут поддерживаться в определенных диапазонах, в частности, в диапазоне, начинающемся с минимального уровня в плазме крови, выбранного из тех, которые упоминаются выше, и заканчивающемся более высокими уровнями в плазме крови, выбранными из тех, которые упоминаются выше, и выбранном из 500 нг/мл и 1000 нг/мл, например, от примерно 10 до примерно 20, от примерно 20 до примерно 90, от 90 до 270, от 270 до 540, от 540 до 1000, каждый раз, от примерно указанного значения в нг/мл до примерно указанного значения в нг/мл.

В случае предотвращения ВИЧ, термин "минимальный уровень в плазме крови" (или C_{min}) относится к самому низкому уровню ТМС278 в плазме крови, который обеспечивает эффективное предотвращение ВИЧ-инфекции. Для предотвращения

ВИЧ, уровень ТМС278 в плазме крови может поддерживаться при уровне выше минимального уровня в плазме крови, упоминаемого выше по отношению к терапии, или может поддерживаться при более низком уровне, например, при уровне выше примерно 4 нг/мл или примерно 5 нг/мл, или примерно 8 нг/мл. Уровни ТМС278 в плазме могут поддерживаться при несколько более высоком уровне, чтобы иметь резервные запасы. Такие более высокие уровни начинаются от примерно 50 нг/мл или более. Уровень ТМС278 в плазме крови может поддерживаться при уровне, который находится в пределах, упоминаемых выше по отношению к терапии, но при этом нижний предел включает уровни в плазме крови примерно 4 нг/мл или примерно 5 нг/мл, или примерно 8 нг/мл.

Преимущество ТМС278 заключается в том, что он может использоваться вплоть до относительно высоких уровней в плазме крови без каких-либо значительных побочных воздействий. Максимальные концентрации ТМС278 в плазме крови (C_{max}) могут достигать относительно высоких уровней, даже вплоть до примерно 500 нг/мл или примерно 1000 нг/мл. В одном из вариантов осуществления, количество и частоту введения ТМС278, который должен вводиться, выбирают так, что концентрацию в плазме крови поддерживают в течение продолжительного времени при уровне, находящемся между максимальным уровнем в плазме (или C_{max} , как определяется выше) и минимальным уровнем в плазме крови (или C_{min} , как определяется выше).

В определенных случаях, может быть желательным поддержание уровней ТМС278 в плазме при относительно низких уровнях, например, настолько близко, насколько это возможно, к минимальным уровням в плазме крови, указанным здесь. Это позволит уменьшить частоту введения и/или количество ТМС278, вводимое при каждом введении. Уровни ТМС278 в плазме могут поддерживаться при относительно низких уровнях в случае предотвращения. В других случаях, может быть желательным поддерживать уровни ТМС278 в плазме крови при относительно более высоких уровнях, например, минимальный уровень в плазме крови может быть равным самому низкому уровню ТМС278 в плазме крови, который обеспечивает эффективное лечение ВИЧ, такому, как указанные уровни, упоминаемые здесь.

В случае предотвращения, доза, которая должна вводиться, должна быть вычислена на основе от примерно 0,2 мг/день до примерно 50 мг/день или от 0,5 мг/день до примерно 50 мг/день, или от примерно 1 мг/день до примерно 10 мг/день, или от примерно 2 мг/день до примерно 5 мг/день, например, примерно 3 мг/день. Для вычисления еженедельной дозы, эти количества должны умножаться на 7, и для ежемесячной доз эти количества должны умножаться на 30. Дозы для других режимов дозирования могут легко вычисляться посредством умножения ежедневных доз на число дней между двумя последовательными введениями. Для терапии, дозы должны быть несколько выше и должны вычисляться на основе от примерно 1 мг/день до примерно 150 мг/день или от примерно 2 мг/день до примерно 100 мг/день, или от примерно 5 мг/день до примерно 50 мг/день, или примерно 10 мг/день до примерно 25 мг/день, например, примерно 15 мг/день. Соответствующие еженедельные или ежемесячные дозы могут вычисляться, как указано выше. Для применений с целью предотвращения может использоваться такая же дозировка, как и для терапевтических применений.

В одном из вариантов осуществления, микро- или наночастицы в композиции по настоящему изобретению содержат, главным образом, полиморф I ТМС278 и модификатор поверхности, объединенное количество которых может составлять, по меньшей мере, примерно 50% или по меньшей мере, примерно 80%, или по меньшей

мере, примерно 90%, или по меньшей мере, примерно 95%, или по меньшей мере, примерно 99% микро- или наночастиц.

Микро- или наночастицы по настоящему изобретению имеют модификатор поверхности, адсорбированный на их поверхности, действующий в качестве смачивающего агента, а также стабилизатора суспензии.

Пригодные для использования модификаторы поверхности могут выбираться из различных наполнителей, таких как желатин, казеин, лецитин, соли отрицательно заряженных фосфолипидов или их кислотные формы (такие как фосфатидилглицерол, фосфатидилинозит, фосфатидилсерин, фосфатная кислота, и их соли, такие как соли щелочных металлов, например, соли натрия, например, яичный фосфатидилглицерол натрия, такие как продукт, доступный под торговым наименованием Lipoid™ EPG), аравийская камедь, стеариновая кислота, бензалконийхлорид, простые полиоксиэтиленалкиловые эфиры, например, простые макрогелевые эфиры, такие как Cetomacrogol 1000, полиоксиэтиленовые производные касторового масла; полиоксиэтиленстеараты, коллоидная двуокись кремния, додецилсульфат натрия, натрий карбоксиметилцеллюлоза, соли желчных кислот, такие как натрий таурохолат, натрий дезокситаурохолат, натрий дезоксихолат; метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, магний алюминат-силикат, поливиниловый спирт (PVA), полочсамеры, такие как Pluronic™ F68, F108 и F127, которые представляют собой блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида; тилоксапол; Vitamin E-TGPS (α-токоферилсукцинат полиэтиленгликоля, в частности, α-токоферилсукцинат полиэтиленгликоля 1000); полочсамины, такие как Tetronic™ 908 (T908), который представляет собой тетрафункциональный блок-сополимер, полученный от последовательного добавления этиленоксида и пропиленоксида к этилендиамину; декстран; лецитин; диоктиловый эфир натрийсульфоянтарной кислоты, такой как продукты, продаваемые под торговым наименованием Aerosol OT™ (АОТ); натрий лаурилсульфат (Duponol™ P); алкиларилполиэфирсульфонат, доступный под торговым наименованием Triton™ X-200; полиоксиэтиленсорбитановые эфиры жирных кислот (Tweens™ 20, 40, 60 и 80); сорбитановые эфиры жирных кислот (Span™ 20, 40, 60 и 80 или Arlacel™ 20, 40, 60 и 80); полиэтиленгликоли (такие, как те, которые продаются под торговым наименованием Carbowax™ 3550 и 934); смеси стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы, такие как продукт, доступный под торговым наименованием Crodesta™ F110 или Crodesta™ SL-40; гексилдецилтриметиламмонийхлорид (СТАС); поливинилпирролидон (PVP). Если желательно, два или более модификаторов поверхности могут использоваться в сочетании.

Конкретные модификаторы поверхности выбирают из полочсамеров, α-токоферилсукцинатов полиэтиленгликолей, полиоксиэтиленсорбитановых эфиров жирных кислот и солей отрицательно заряженных фосфолипидов или их кислотных форм. Чаще, модификаторы поверхности выбирают из Pluronic™ F108, Vitamin E TGPS, Tween™ 80 и Lipoid™ EPG. Могут использоваться один или несколько из этих модификаторов поверхности. Pluronic™ F108 соответствует полочсамеру 338 и представляет собой блок-сополимер полиоксиэтилен/полиоксипропилен, который, как правило, соответствует формуле $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x-(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O})_y-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_z-\text{H}$, в которой средние значения x , y и z представляют собой, соответственно 128, 54 и 128. Другие коммерческие наименования полочсамера 338 представляют собой Hodag

NonionicTM 1108-F и SynperonicTM PE/F108. В одном из вариантов осуществления, модификатор поверхности содержит сочетание полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты и соли фосфатидилглицерола (в частности, яичный фосфатидилглицерол натрия).

Относительное количество (масс/масс) полиморфа I TMC278 по отношению к модификатору поверхности может изменяться, но может находиться в пределах от 1:2 до примерно 20:1, в частности, в пределах от 1:1 до примерно 10:1, например, примерно 4:1.

Микро- или наночастицы полиморфа I TMC278 могут быть получены посредством уменьшения размеров частиц (нанонизации) с помощью механических средств. Полиморф I TMC278, предпочтительно, в мелкодисперсной форме, вводится в водную дисперсионную среду в присутствии модификатора поверхности, и среды для измельчения применяют для уменьшения размеров частиц до желаемого эффективного размера частицы. Общая процедура для получения частицы по настоящему изобретению включает

(а) получение полиморфа I TMC278 в мелкодисперсной форме;

(b) добавление мелкодисперсного TMC278 к жидкой среде, с образованием предварительно приготовленной смеси/предварительно приготовленной дисперсии, и (c) воздействие на предварительно приготовленную смесь механических средств в присутствии среды для измельчения, с целью уменьшения среднего эффективного размера частиц.

Полиморф I TMC278 в мелкодисперсной форме получают с использованием методик, известных в данной области. Средний эффективный размер частиц активного агента TMC278 в предварительно приготовленной дисперсии может быть меньше примерно, чем 100 мкм, как определяют с помощью ситового анализа. Когда средний эффективный размер частиц больше примерно, чем 100 мкм, он предпочтительно уменьшается до меньшего, примерно, чем 100 мкм. Затем мелкодисперсный полиморф I TMC278 может добавляться к водной среде с образованием предварительно приготовленной дисперсии.

Механические средства, применяемые для уменьшения эффективного среднего размера частиц полиморфа I TMC278, включают валковую мельницу или сходные средства, с использованием шариков, таких как шарики ZrO₂. Уменьшение размеров имеет место при температуре, которая не вызывает значительной деградации соединения TMC278, предпочтительно, меньше чем 30-40°C, например, при температуре окружающей среды, если необходимо, с использованием охлаждения.

Композиции микро- или наночастиц по настоящему изобретению содержат водный носитель, который является фармацевтически приемлемым, например, стерильную воду, необязательно, в смеси с другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, такими как суспендирующие агенты, буферы, агенты, устанавливающие рН, консерванты, изотонические агенты.

Пригодные для использования буферные агенты и агенты, устанавливающие рН, должны использоваться в количестве, достаточном для того, чтобы сделать дисперсию от нейтральной до очень слабо щелочной (до рН 8,5), предпочтительно, довести ее до диапазона рН от 7 до 7,5. Конкретные буферы представляют собой соли слабой кислоты. Буферы и агенты, устанавливающие рН, которые могут добавляться, могут выбираться из винной кислоты, малеиновой кислоты, глицина, лактата натрия/молочной кислоты, аскорбиновой кислоты, цитратов натрия/лимонной кислоты, ацетата натрия/уксусной кислоты, бикарбоната натрия/угольной кислоты,

сукцината натрия/янтарной кислоты, бензоата натрия/бензойной кислоты, фосфатов натрия, трис(гидроксиметил)аминометана, бикарбоната натрия/карбоната натрия, гидроксида аммония, бензолсульфоновой кислоты, бензоата натрия/бензойной кислоты, диэтаноламина, глюконо дельта-лактона, хлористоводородной кислоты, бромистого водорода, лизина, метансульфоновой кислоты, моноэтаноламина, гидроксида натрия, трометамина, глюконовой кислоты, глицериновой кислоты, глутаровой кислоты, глутаминовой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), триэтаноламина, включая их смеси.

Консерванты включают противомикробные вещества и антиоксиданты, которые могут выбираться из группы, состоящей из бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилированного гидроксизанола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), хлорбутола, галлата, гидроксибензоата, EDTA, фенола, хлоркрезола, метакрезола, бензетонийхлорида, миристил-γ-пикколинийхлорида, ацетата фенолртути и тимеросала. Поглотители радикалов включают ВНА, ВНТ, Vitamin E и аскорбилпальмитат, и их смеси. Поглотители кислорода включают аскорбат натрия, сульфит натрия, L-цистеин, ацетилцистеин, метионин, тиоглицерол, ацетонбисульфит натрия, изоаскорбиновую кислоту, гидроксипропилциклодекстрин. Хелатирующие агенты включают цитрат натрия, натрий EDTA и яблочную кислоту.

Изотонический агент может присутствовать для обеспечения изотоничности композиций микро- или наночастиц по настоящему изобретению и включать себя сахара, такие как глюкоза, декстроза, сахароза, фруктоза, трегалоза, лактоза; многоатомные сахарные спирты, предпочтительно, трехатомные или высшие сахарные спирты, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит. Альтернативно, хлорид натрия, сульфат натрия или другие соответствующие неорганические соли могут использоваться, чтобы сделать растворы изотоничными. Эти изотонические агенты могут использоваться сами по себе или в сочетании.

Суспензии обычно содержат от 0 до 10% (масс/объем), в частности, 0-6%, изотонического агента. Интерес представляют неинионные изотонические агенты, например, глюкоза, поскольку электролиты могут влиять на стабильность коллоидов.

Вязкость композиций микро- или наночастиц полиморфа I TMC278 должна быть достаточно низкой, чтобы обеспечить возможность введения с помощью инъекции, примерно ниже 75 мПа·сек или ниже 60 мПа·сек.

Предпочтительно, композиции микро- или наночастиц по настоящему изобретению содержат настолько много полиморфа I TMC278, насколько это допустимо, с тем, чтобы поддерживать минимальный объем, вводимый с помощью инъекции, в частности, от 3 до 40% (масс/объем) или от 3 до 30% (масс/объем), или от 3 до 20% (масс/объем), или от 10 до 30% (масс/объем), полиморфа I TMC278. В одном из вариантов осуществления композиции микро- или наночастиц содержат примерно 10%, или примерно 20%, или примерно 30% (масс/объем) полиморфа I TMC278.

В одном из вариантов осуществления, водные суспензии могут содержать, по массе, по отношению к общему объему композиции:

(a) от 3% до 50% (масс/объем) или от 10% до 40% (масс/объем), или от 10% до 30% (масс/объем) полиморфа I TMC278;

(b) от 0,5% до 10% или от 0,5% до 2% (масс/объем) смачивающего агента;

(c) от 0% до 10% или от 0% до 5%, или от 0% до 2%, или от 0% до 1% одного или нескольких буферных агентов;

(d) от 0% до 10% или от 0% до 6% (масс/объем) изотонического агента;

- (e) от 0% до 2% (масс/объем) консервантов и
- (f) воду для инъекции, по потребности, до 100%.

К суспензии может необязательно добавляться некоторое количество кислоты или основания, для доведения рН до значения примерно рН 7. Пригодные для
5 использования кислоты или основания представляют собой любые соединения из тех, которые являются физиологически приемлемыми, например, HCl, HBr, серную кислоту, гидроксиды щелочных металлов, такие как NaOH.

Введение полиморфа I TMC278 как в настоящем изобретении может оказаться
10 достаточным для лечения ВИЧ-инфекции, хотя в ряде случаев может быть рекомендовано совместное введение с другими ВИЧ-ингибиторами, такими как ВИЧ-ингибиторы других классов, в частности, тех, которые выбирают из NRTI, PI, ингибиторов слияния, ингибиторов интегразы и CCR5-ингибиторов.

В определенных случаях, лечение ВИЧ-инфекции может ограничиваться только
15 введением композиции микро- или наночастиц полиморфа I TMC278, то есть монотерапией, без совместного введения дополнительных ВИЧ-ингибиторов. Эта возможность может быть рекомендована, например, когда вирусная нагрузка является относительно низкой, например, когда вирусная нагрузка ниже примерно 200
20 копий/мл, в частности, ниже примерно 100 копий/мл, более конкретно, ниже 50 копий/мл, конкретно, ниже предела обнаружения вируса. В одном из вариантов осуществления, этот тип монотерапии, который может упоминаться как поддерживающая терапия, применяют после начального лечения с помощью
25 сочетания лекарственных средств против ВИЧ, в частности, с помощью любого сочетания HAART, в течение определенного периода времени, до тех пор, пока вирусная нагрузка в плазме крови не достигнет упоминаемого выше низкого уровня вируса.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к использованию
30 композиции микро- или наночастиц, содержащей антивирусно эффективное количество Полиморфа I TMC278, с целью получения лекарственного средства для поддерживающей терапии субъекта, инфицированного ВИЧ, когда композиция вводится или должна вводиться с перерывами, с временными интервалами, которые
35 находятся в пределах от одной недели до одного года или от одной недели до двух лет, или от одного месяца до трех месяцев, или с любыми другими временными интервалами, упоминаемыми здесь.

Настоящее изобретение также предусматривает способ долговременного лечения
пациента, инфицированного ВИЧ, упоминаемый способ включает

40 (a) лечение упоминаемого пациента с помощью сочетания ВИЧ-ингибиторов; с последующим

(b) периодическим введением композиции микро- или наночастиц, содержащих
антивирусно эффективное количество полиморфа I TMC278, как здесь определено,
45 когда композиция вводится с временными интервалами, находящимися в пределах от одной недели до одного года или от одного месяца до трех месяцев, или с любыми другими временными интервалами, упоминаемыми здесь.

Настоящее изобретение также относится к композиции микро- или наночастиц, как
здесь описано, для использования в качестве лекарственного средства при лечении или
50 профилактике ВИЧ-инфекции, и к использованию композиции микро- или наночастиц, как здесь описано, с целью получения лекарственного средства для профилактики или лечения ВИЧ-инфекции. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу
лечения субъекта, инфицированного ВИЧ, упоминаемый способ включает введение

терапевтически эффективного количества композиции микро- или наночастиц, как здесь описано.

Полиморф I TMC278 может использоваться сам по себе или в сочетании с другими антивирусными агентами, в частности, с анти-ретровирусными агентами. Таким образом, настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (а) полиморф I TMC278 и (b) один или несколько других анти-ретровирусных соединений, как сочетанный препарат для одновременного, раздельного или последовательного использования при анти-ВИЧ лечении. Различные агенты могут объединяться в едином препарате вместе с фармацевтически приемлемыми носителями. Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и (а) терапевтически эффективное количество полиморфа I TMC278, и (b) один или несколько других анти-ретровирусных агентов.

Упомянутые другие анти-ретровирусные соединения содержат любые анти-ретровирусные соединения, такие как сурамин, пентамидин, тимопентин, кастаноспермин, декстран (декстран сульфат), фоскарнет-натрий (тринатрий фосфоформат); нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), например, зидовудин (AZT), диданозин (ddI), зальцитабин (ddC), ламивудин (3TC), ставудин (d4T), эмтрицитабин (FTC), абакавир (ABC), амдоксовир (DAPD), элвудитабин (ACH-126,443), AVX 754 ((-)-dOTC), фозивудин тидоксил (FZT), фосфазид, HDP-990003, KP-1461, MIV-210, радивир (PSI-5004), UC-781 и тому подобное; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), такие как делавирдин (DLV), эфавиренц (EFV), невирапин (NVP), дапивириин (TMC120), этравирин (TMC125), DPC-082, (+)-Calanolide A, BILR-355, и тому подобное; нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NtRTI), например, тенофовир ((R)-PMPA) и тенофовир дизопроксил фумарат (TDF), и тому подобное; нуклеотид-конкурентные ингибиторы обратной транскриптазы (NcRTI), например, соединения из WO 2004/046143; ингибиторы транс-активированных белков, такие как TAT-ингибиторы, например, RO-5-3335, BI-201, и тому подобное; ингибиторы REV; ингибиторы протеазы, например, ритонавир (RTV), саквинавир (SQV), лопинавир (ABT-378 или LPV), индинавир (IDV), ампренавир (APV или VX-478), TMC126, нелфинавир (NFV или AG-1343), атазанавир (BMS 232,632), дарунавир (TMC114), фосампренавир (GW433908 или VX-175), брекканавир (GW-640385, VX-385), P-1946, PL-337, PL-100, типранавир (TPV или PNU-140690), AG-1859, AG-1776, Ro-0334649 и тому подобное; ингибиторы входа, которые включают ингибиторы слияния (например, энфувиртид (T-20)), ингибиторы присоединения и ингибиторы ко-рецепторов, последние включают антагонисты CCR5 (например, анкривирок, CCR5mAb004, маравирок (UK-427,857), PRO-140, TAK-220, TAK-652, викривирок (SCH-D, SCH-417,690)), и антагонисты CXR4 (например, AMD-070, KRH-27315), примеры ингибиторов входа представляют собой PRO-542, TNX-355, BMS-488,043, BlockAide/CRTM, FP 21399, hNM01, нонакин, VGV-1; ингибитор созревания, например, представляет собой PA-457; ингибиторы вирусных интеграз, например, ралтегравир (MK-0518), элвитегравир (JTK-303 или GS-9137), BMS-538,158; рибозимы; иммуномодуляторы; моноклональные антитела; генную терапию; вакцины; siРНК; антисмысловые РНК; микробициды; ингибиторы цинк-пальцевых белков.

Как здесь используется, "по существу" не исключает "полностью", например, композиция, которая "по существу не содержит" Y, может совсем не содержать Y. Там, где необходимо, "по существу" может быть опущено из определения по настоящему

изобретению. Термин "примерно" в сочетании с численным значением, как подразумевается, имеет обычное свое значение в контексте численного значения. Там, где необходимо, слово "примерно" может быть заменено численным значением $\pm 10\%$ или $\pm 5\%$, или $\pm 2\%$, или $\pm 1\%$. Все ссылки, цитируемые здесь, включаются в качестве ссылок во всей их полноте.

Примеры

Пример 1: Получение полиморфа I ТМС278

Полиморф I ТМС278 получают посредством растворения примерно 4,2 г ТМС278 в 500 мл 2-пропанона, в то же время, перемешивая и нагревая раствор до температуры кипения до тех пор, пока не будет получен прозрачный раствор. После фильтрования этого прозрачного раствора, его охлаждают ниже 0°C на бане из этанола и сухого льда (твердый CO_2). Растворитель выпаривают до тех пор, пока не получают осадок. Полученные кристаллы сушат в течение ночи в вакууме при комнатной температуре.

Пример 2: Инфракрасная (IR) спектроскопия с дисперсией на KBr

Полиморф I ТМС278 смешивают с галогенидом щелочного металла и прессуют в виде гранул.

20	устройство:	ИК спектрофотометр с преобразованием Фурье (FTIR) Nicolet Magna 560™
	количество сканирований:	32
	разрешение:	1 см^{-1}
	диапазон длин волны:	$4000\text{-}400 \text{ см}^{-1}$
	коррекция фоновой линии:	да
25	детектор:	DTGS с окнами из KBr
	расщепитель луча:	Ge на KBr
	галогенид щелочного металла:	KBr

Полиморф I ТМС278 характеризуется спектром FTIR с типичными полосами поглощения примерно при $3348, 3274, 2217, 2209, 1477$ и 1334 см^{-1} . Дополнительные полосы поглощения наблюдают при $3190, 1611, 1523, 1509, 1102, 970, 963, 829$ и 820 см^{-1} . См. фигуру 1.

Полиморф II ТМС278 характеризуется спектром FTIR с типичными полосами поглощения примерно при $3316, 2223, 2215, 1483,$ и 1325 см^{-1} . Дополнительные полосы поглощения наблюдают при $3201, 1617, 1516, 1505, 1303, 1106$ и 967 см^{-1} . См. фигуру 5.

Все упоминаемые выше значения для полос поглощения приводятся с ошибкой $\pm 2 \text{ см}^{-1}$.

Пример 3: XRD на порошке

Анализ дифракции рентгеновского излучения на порошке (XRPD) осуществляют на дифрактометре Philips X'PertPRO MPD PW3050/60 с генератором PW3040.

Инструмент снабжен рентгеновской трубкой PW3373/00, Cu LFF. Полиморф I ТМС278 распределяют на держателе образца с нулевым фоном.

Параметры инструмента являются следующими:

50	Напряжение генератора:	45 кВ
	Ток генератора:	40 мА
	Геометрия:	Брэгга-Брентано
	Столик:	Вращающийся столик

Условия измерения являются следующими:

Режим сканирования: непрерывный

5	Диапазон сканирования:	3-50° 2 тэта
	Размер шага:	0,01675°/шаг
	Время счета:	60,59 сек/шаг
	Время оборота вращающегося столика:	1 сек
	Тип излучения:	CuK α
	длина волны излучения:	1,54056 Å

10

Путь падающего луча

	программа, щель расхождения:	15 мм
	Щель Соллера:	0,04 рад
15	шаблон:	15 мм
	противорассеивающая щель:	1°
	ограничитель луча:	+

Путь отклоненного луча

20	Длинный противорассеивающий экран:	+
	Щель Соллера:	0,04 рад
	Ni фильтр:	+
	детектор:	X'Ceerator

25 Полиморф I TMC278 характеризуется главными пиками дифракции при положениях два тэта $9,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $24,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. Полиморф I TMC278 дополнительно характеризуется пиками дифракции рентгеновского излучения на порошке при положениях два тэта $11,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $27,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. См. фигуру 2.

30 Полиморф II TMC278 характеризуется главными пиками дифракции при положениях два тэта $17,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $27,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. Полиморф II TMC278 дополнительно характеризуют пиками дифракции рентгеновского излучения на порошке при положениях два тэта $8,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $24,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. См. фигуру 6.

35 Пики в спектрах XRD показывают разброс по интенсивности по ряду причин, наиболее важная из них связана с технологической историей образца.

Пример 4: Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

40 Примерно 3 мг полиморфа I TMC278 переносят в стандартный алюминиевый поддон для образцов TA-Instruments. Поддон для образцов закрывают соответствующей крышкой и регистрируют кривую DSC на TA-Instruments Q1000 MTDSC, снабженном узлом охлаждения RCS. Используют следующие параметры:

	начальная температура:	25°C
	скорость нагревания:	10°C/мин
45	конечная температура:	280°C
	поток азота:	30 мл/мин

Плавление полиморфа I TMC278 осуществляют при $257,5^{\circ}\text{C}$ (максимум пика) со скрытой теплотой плавления 122 Дж/г. См. фигуру 3.

50 Плавление полиморфа II TMC278 осуществляют при $243,2^{\circ}\text{C}$ (максимум пика) со скрытой теплотой плавления 153 Дж/г с последующим полиморфным переходом полиморфа II в полиморф I. Из-за того, что происходит переход, DSC не подходит для определения полиморфной композиции TMC278. См. фигуру 7.

Пример 5: Собственное растворение

Используют станцию для исследования растворения Hanson Research SR6™, снабженную устройством для растворения с USP 2 в качестве крыльчатки и поли(тетрафторэтиленовый) (PTFE) держатель для таблетки. Для определения концентрации ТМС278 в растворе используют УФ спектрометрию. УФ анализ осуществляют на спектрофотометре Agilent 8453™ с использованием 2-мл кюветы. Измерение на одной длине волны, при 266 нм, регистрируют с помощью однокомпонентного анализа (SCA), однокомпонентного измерения.

10 Таблетирование

Примерно 125 мг соединения взвешивают в форме диаметром 0,8 см. Таблетку получают с помощью пресса Sреса, прикладывая для таблетирования давление в 1 тонну. Площадь поверхности таблетки равна 0,5026 см². Таблетку приклеивают к PTFE держателю для таблетки.

15 Сравнительный раствор для УФ анализа

21,8 мг ТМС278 взвешивают в 25-мл колбе с делениями. Продукт растворяют в смеси тетрагидрофуран/метанол, 1:1,5. 1-мл аликвоту переносят в 200 мл волюметрическую колбу и разбавляют до отметки с использованием 0,01 н HCl.

20 Концентрация сравнительного раствора составляет 0,4364 мг/мл.

Растворение

Держатели для таблеток с таблетками помещают в ванну для растворения USP2. Емкости содержат по 500 мл 0,01 н HCl/метанол, 1:1, и термостатически контролируются при 37°C. Крыльчатку используют при скорости вращения 150 об/мин (оборотов в минуту). Образец извлекают каждые 10 минут, и концентрацию определяют с помощью УФ спектрометрии. Вычисляют крутизну для точек измерения между 0 и 60 минут. Крутизну выражают как мг %/минут. Вычисляют собственную скорость растворения (IDR), выраженную как мг/(см²×мин).

30 Собственное растворение

Средняя собственная скорость растворения полиморфа I ТМС278 равна 0,3362. Графики растворения полиморфа I ТМС278 представлены на фигуре 4.

	полиморф I ТМС278	
	наклон	мг/(см ² ×мин)
Образец 1	0,0358	0,3559
Образец 2	0,0353	0,3508
Образец 3	0,0309	0,3074
Образец 4	0,0347	0,3447
Образец 5	0,0343	0,3417
Образец 6	0,0319	0,3169
Среднее	0,0338	0,3362

Наклон вычисляют от 0 до 60 мин.

45 Средняя собственная скорость растворения полиморфа II равна 0,2886. Графики растворения полиморфа II ТМС278 представлены на фигуре 8.

	Полиморф II ТМС278	
	наклон	мг/(см ² ×мин)
Образец 1	0,0283	0,2819
Образец 2	0,0281	0,2795
Образец 3	0,0290	0,2886
Образец 4	0,0305	0,3035

Образец 5	0,0288	0,2861
Образец 6	0,0294	0,2921
Среднее	0,0290	0,2886

5 Наклон вычисляют от 0 до 60 мин.

Растворимость

Следующая таблица показывает растворимость полиморфа I ТМС278 в буфере с рН 4, в буфере с рН 2 и в 0,01 н НСІ.

10

Полиморф I ТМС278		
Среда	Растворимость г/100 мл	рН
Буфер с рН 4	0,07	4,0
Буфер с рН 2	0,64	2,1
0,01 н НСІ	4,1	2,1

15 Растворимость полиморфа II ТМС278 в буфере с рН 4, в буфере с рН 2 и в 0,01 н НСІ представлена в следующей таблице.

20

Полиморф II ТМС278		
Среда	Растворимость мг/100 мл	рН
Буфер с рН 4	0,03	4,0
Буфер с рН 2	0,64	2,1
0,01 н НСІ	1,9	2,1

25 Пример 6: Получение наносuspензий полиморфа I ТМС278

Стеклянные колбы на 250 мл и шарики ZrO_2 , используемые как среды помола, стерилизуют в автоклаве. Пять грамм вещества лекарственного средства помещают в 250-мл стеклянную колбу вместе с раствором 1,25 г Pluronic F108 в 60 мл воды для инъекции. Добавляют 300 г шариков ZrO_2 со средним размером частиц 500 мкм, и колбу помещают на валковую мельницу. Сuspензия микронизируется при 100 об/мин в течение 72 час. При окончании процесса измельчения, концентрированную наносuspензию удаляют с помощью шприца и заполняют во флаконы. Полученный препарат представляет собой Формулу 1 в следующей таблице. Определение концентрации осуществляют с помощью ВЭЖХ/УФ. Осуществляют разбавление до конечной концентрации ТМС278 25 мг/мл. Полученную сuspензию экранируют от света.

35 С использованием сходных процедур, получают Препараты 2, 3 и 4. Они титруются 1 н раствором гидроксида натрия до примерно рН 7. В препараты 2, 3 и 4 LipoidTM EPG солюбилизуют в TweenTM 80.

45

Ингредиент	Формула 1	Формула 2	Формула 3	Формула 4
Полиморф I ТМС278	5 г	300 мг	300 мг	300 мг
Pluronic TM F108	1,25 г	-	-	-
Tween TM 80	-	75 мг	75 мг	75 мг
Lipoid TM EPG	-	9,375 мг	9,375 мг	9,375 мг
Глюкоза	-	50 мг	50 мг	50 мг
$NaH_2PO_4 \cdot 1aq$	-	-	2 мг	2 мг
Лимонная кислота, 1 аq	-	-	-	1 мг
50 NaOH 1 н	-	при рН 6,72	при рН 6,98	при рН 6,99

Следующее исследование сравнивает кинетику ТМС278 в плазме после одной внутримышечной (ИМ) или подкожной инъекции наносuspензии (формула 1, см. выше)

при 5 мг/кг самцам собаки породы Бигль.

Используют четырех здоровых самцов собаки породы Бигль с массой тела, находящейся в пределах от 8 до 16 кг, при начале исследования. Собаки идентифицируются с помощью татуированного номера на ухе. Двум собакам вводят препарат внутримышечно (IM) в левую и правую мышцы бицепса бедра. Двум собакам вводят препарат подкожно (SC) в левую и правую торакальную область. Объем инъекции составляет $2^x \times 0,1$ мл/кг во всех лечебных группах. Используют иглу 20 G.

Образцы крови по 3 мл берут из левой яремной вены у всех собак на день 0 при 0 час (до дозирования), через 20 мин, 1 час, 3 час, 8 час и 24 час после дозирования, и дополнительно, в день 2, 3, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 23, 27, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85 и 92, приблизительно в 8 часов утра. Образцы крови помещают в EDTA (EDTA Vacuette Greiner, Cat. No. 454086, Greiner Labortechnik N.V.). В пределах 2 часов после отбора образцов крови образцы центрифугируют при комнатной температуре примерно при 1900 \times g в течение 10 минут, чтобы сделать возможной отделение плазмы, и плазму немедленно переносят во вторую пробирку и хранят в морозильнике в пределах 2 час после начала центрифугирования. Образцы плазмы анализируют индивидуально на содержание ТМС278 посредством количественного метода ЖХ-МС/МС.

Формула изобретения

1. Полиморф I (E)4-[[4-[[4-(2-цианозетенил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрила (то есть ТМС278), характеризующийся пиками дифракции рентгеновского излучения на порошке в положениях два тэта $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

2. Полиморф по п.1, дополнительно характеризующийся пиками дифракции рентгеновского излучения на порошке в положениях два тэта $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$, и $27,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

3. Способ получения полиморфа по любому из пп.1 или 2, в котором указанный полиморф получают путем растворения ТМС278 в кетоне и нагревания раствора до температуры кипения и предоставления этому раствору возможности для охлаждения ниже 0°C .

4. Твердая фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибирования ВИЧ, содержащая в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество полиморфа I ТМС278 по п.1 или 2 и фармацевтически приемлемый носитель.

5. Фармацевтическая композиция микро- или наночастиц для введения с помощью внутримышечной или подкожной инъекции, содержащая терапевтически эффективное количество полиморфа I ТМС278 по п.1 или 2, при этом содержащая указанный полиморф I ТМС278 в форме микро- или наночастиц, на поверхности которых адсорбирован модификатор поверхности, суспендированных в фармацевтически приемлемом водном носителе, причем относительное количество(мас./мас.) полиморфа I ТМС278 по отношению к модификатору поверхности находится в пределах от 1:2 до примерно 20:1, и при этом средний эффективный размер микро- или наночастиц находится в пределах от примерно 50 нм до примерно 50 мкм.

6. Фармацевтическая композиция микро- или наночастиц по п.5, в которой модификатор поверхности выбирается из полоксамеров, α -токоферилсукцинатов полиэтиленгликоля, полиоксиэтиленсорбитановых эфиров жирных кислот и солей отрицательно заряженных фосфолипидов или их кислотных форм.

7. Композиция микро- или наночастиц по п.6, в которой модификатор поверхности выбирается из Pluronic™ F108, Vitamin E TGPS, Tween™ 80 и Lipoid™ EPG.

8. Композиция микро- или наночастиц по п.7, в которой модификатор поверхности выбирается из Pluronic™ F108.

9. Композиция микро- или наночастиц по любому из пп.5-8, в которой средний эффективный размер микро- или наночастиц полиморфа I ТМС278 находится в пределах от примерно 50 нм до примерно 500 нм.

10. Композиция микро- или наночастиц по п.9, в которой средний эффективный размер микро- или наночастиц полиморфа I ТМС278 находится в пределах от 100 нм до примерно 250 нм.

11. Композиция микро- или наночастиц по любому из пп.5-10, в которой терапевтически эффективное количество полиморфа I ТМС278 вычисляют на основе дозы ТМС278, находящейся в пределах от примерно 0,5 мг/день до примерно 50 мг/день.

12. Композиция микро- или наночастиц по любому из пп.5-11, в которой терапевтически эффективное количество полиморфа I ТМС278 вычисляют на основе дозы ТМС278, находящейся в пределах от примерно 5 мг/день до примерно 50 мг/день.

13. Композиция микро- или наночастиц по п.5, содержащая по массе по отношению к общему объему композиции:

а) от 3 до 50% (мас./об.) или от 10 до 40% (мас./об.) или от 10 до 30% (мас./об.) полиморфа I ТМС278;

(b) от 0,5 до 10% или от 0,5 до 2% (мас./об.) модификатора поверхности;

(c) от 0 до 10%, или от 0 до 5%, или от 0 до 2%, или от 0 до 1% (мас./об.) одного или нескольких буферных агентов;

(d) от 0 до 10% или от 0 до 6% (мас./об.) изотонического агента;

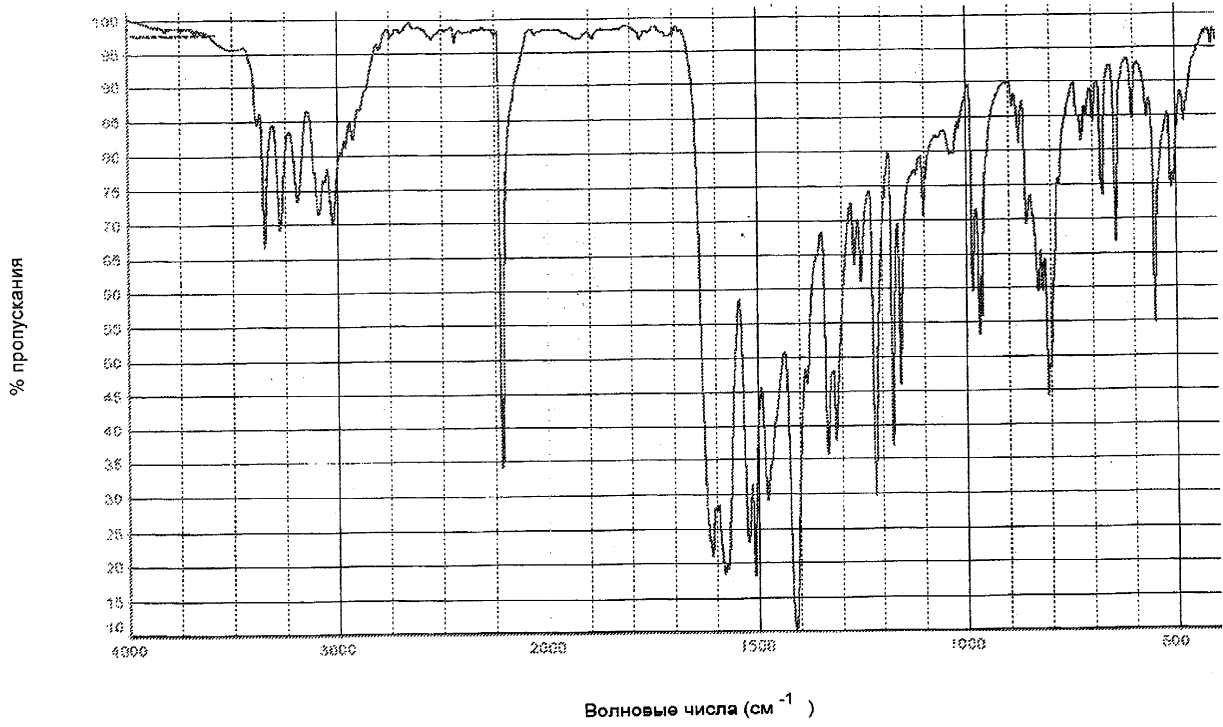
(e) от 0 до 2%(мас./об.) консервантов;

(f) воду для инъекции, по потребности, до 100%.

14. Применение композиции микро- или наночастиц по любому из пп.5-13 для получения лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции.

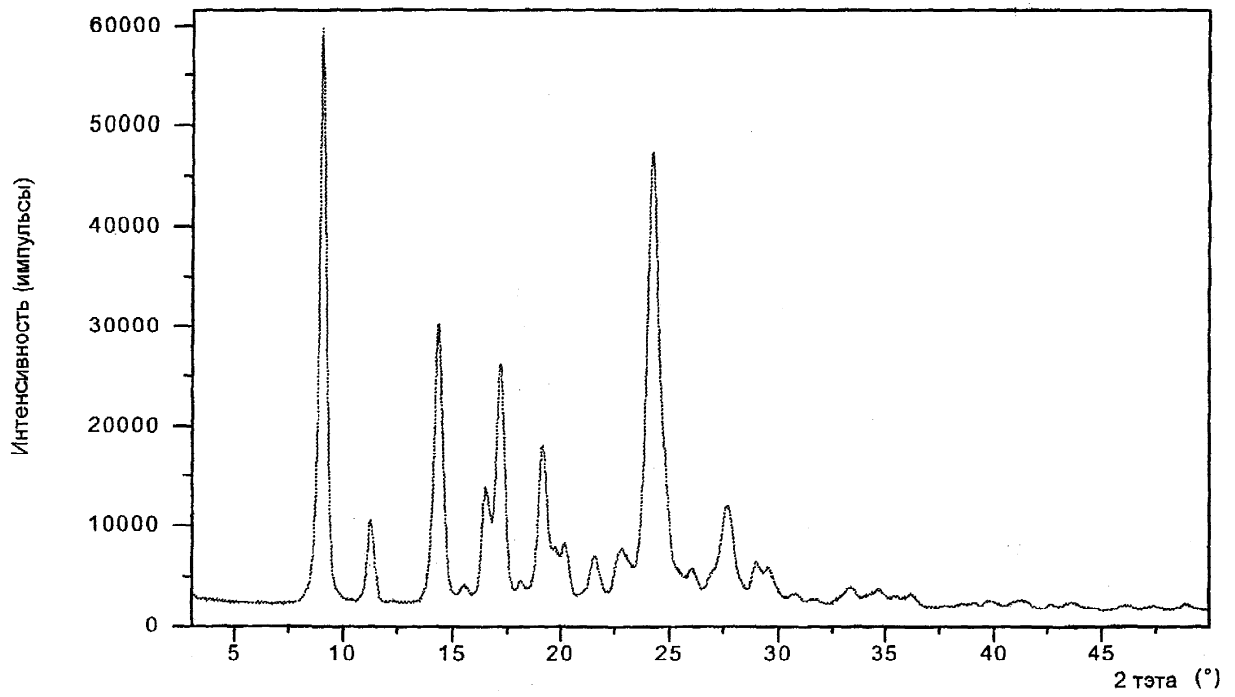
15. Применение композиции микро- или наночастиц по любому из пп.5-13 для получения лекарственного средства для предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта, имеющего риск инфицирования ВИЧ.

Инфракрасная спектрометрия, КВг дисперсия полиморфа L TMC278



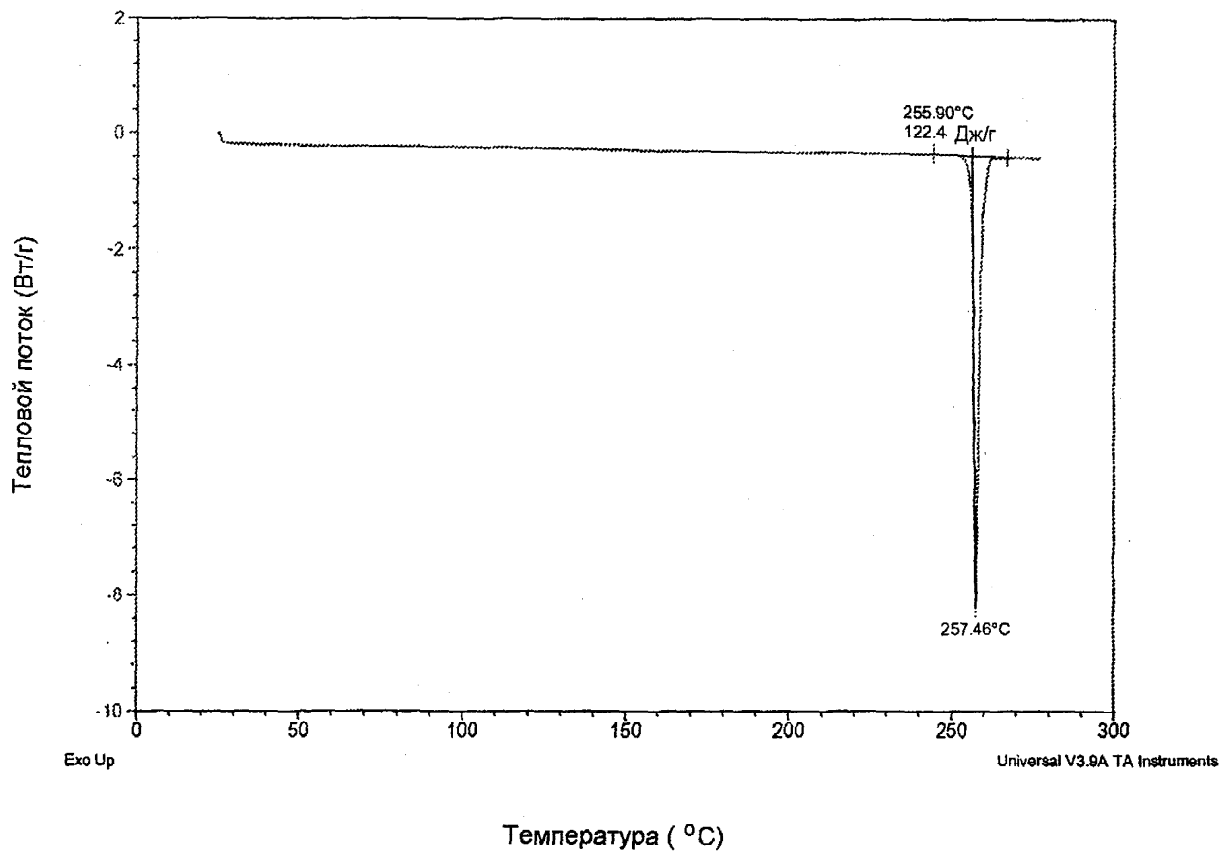
ФИГ.1

Порошковая рентгенограмма полиморфа TMC278



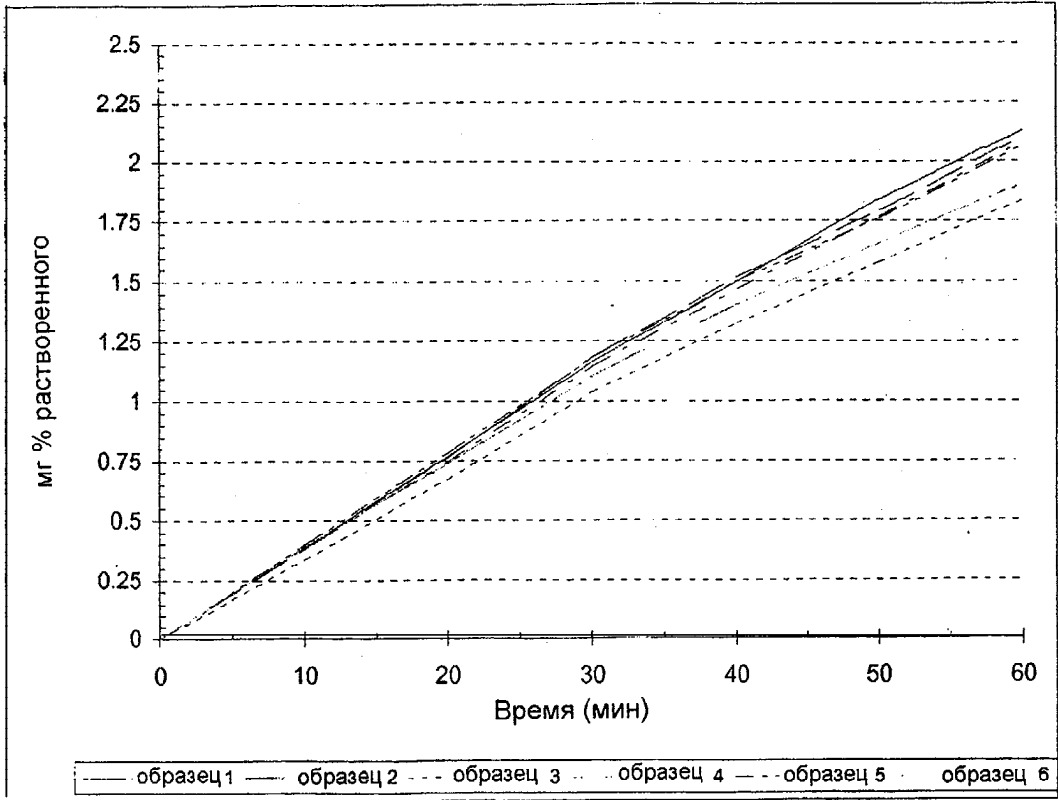
ФИГ.2

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC):
полиморф I TMC278



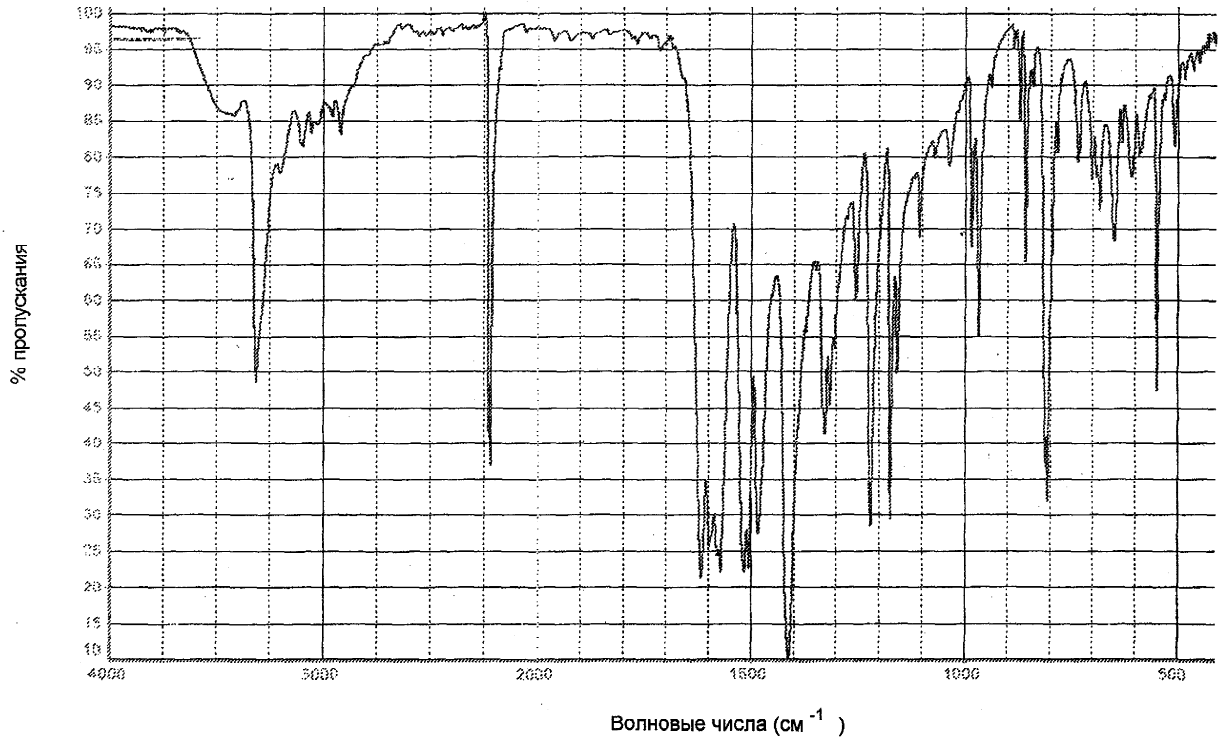
Температура (°С)
ФИГ.3

График растворения полиморфа I TMC278



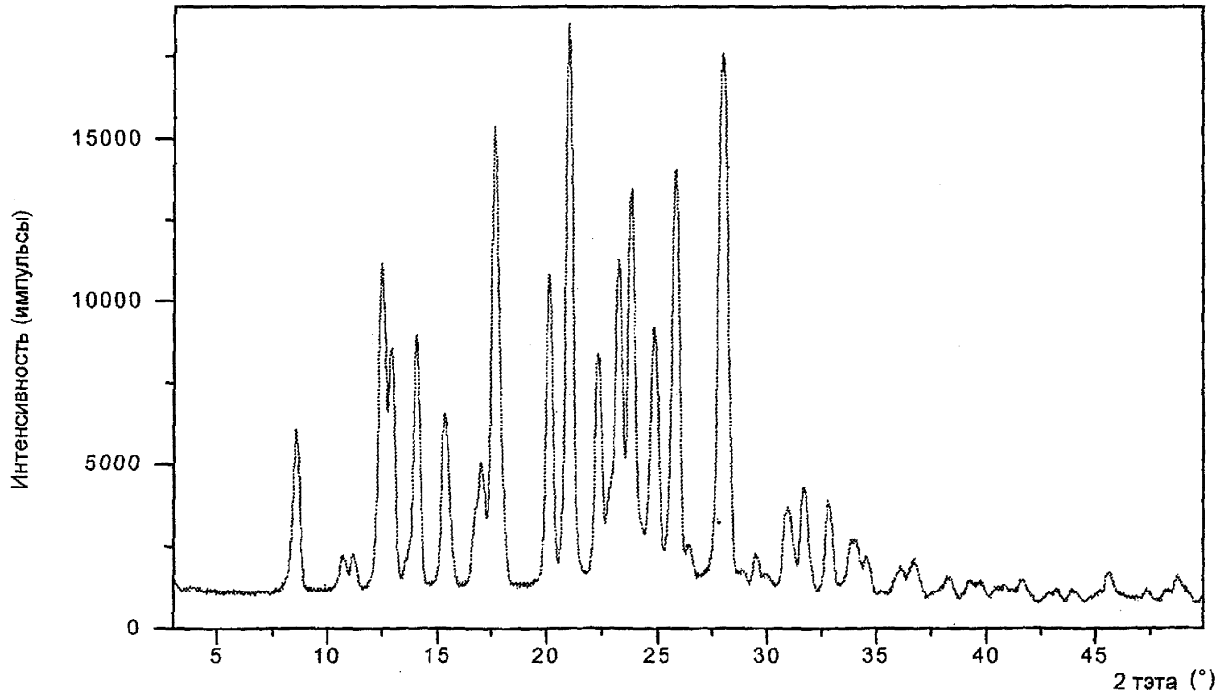
ФИГ.4

Инфракрасная спектроскопия, КВг дисперсия полиморфа II TMC278



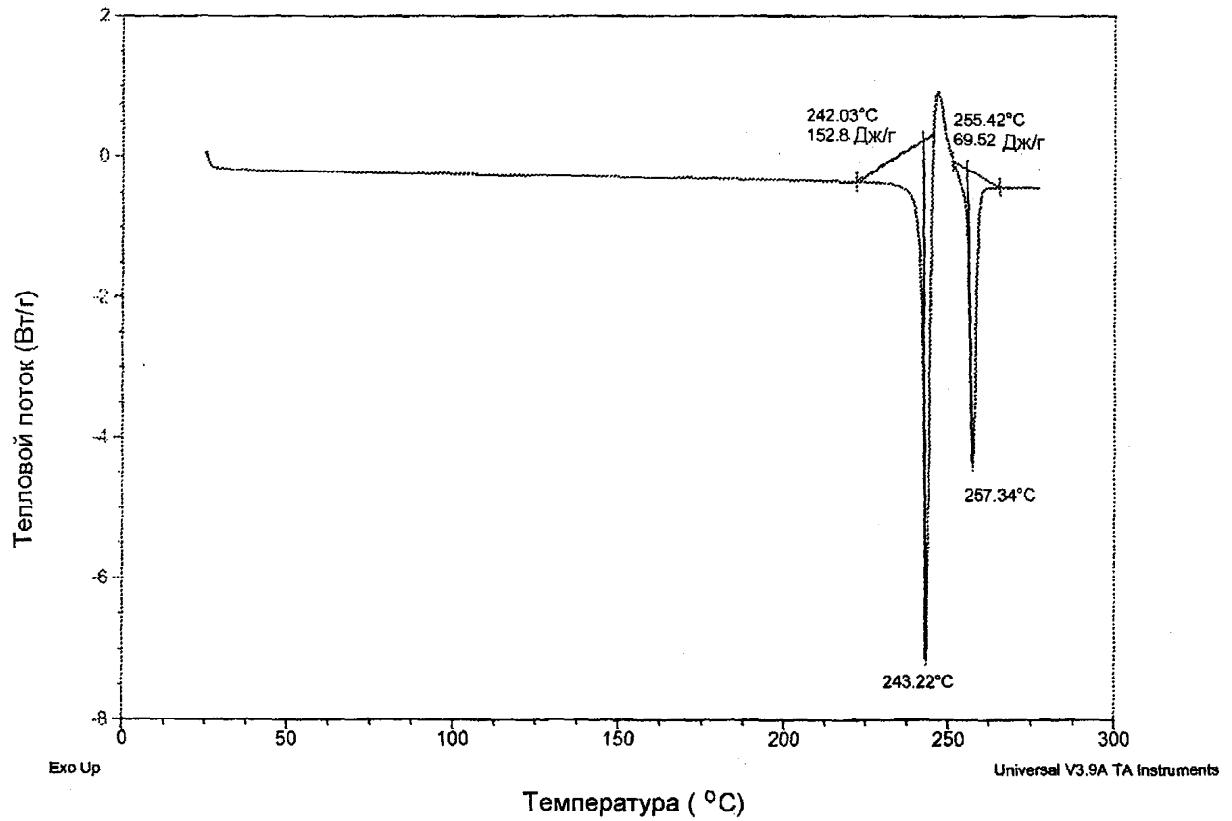
ФИГ.5

Порошковая рентгенограмма полиморфа II TMC278



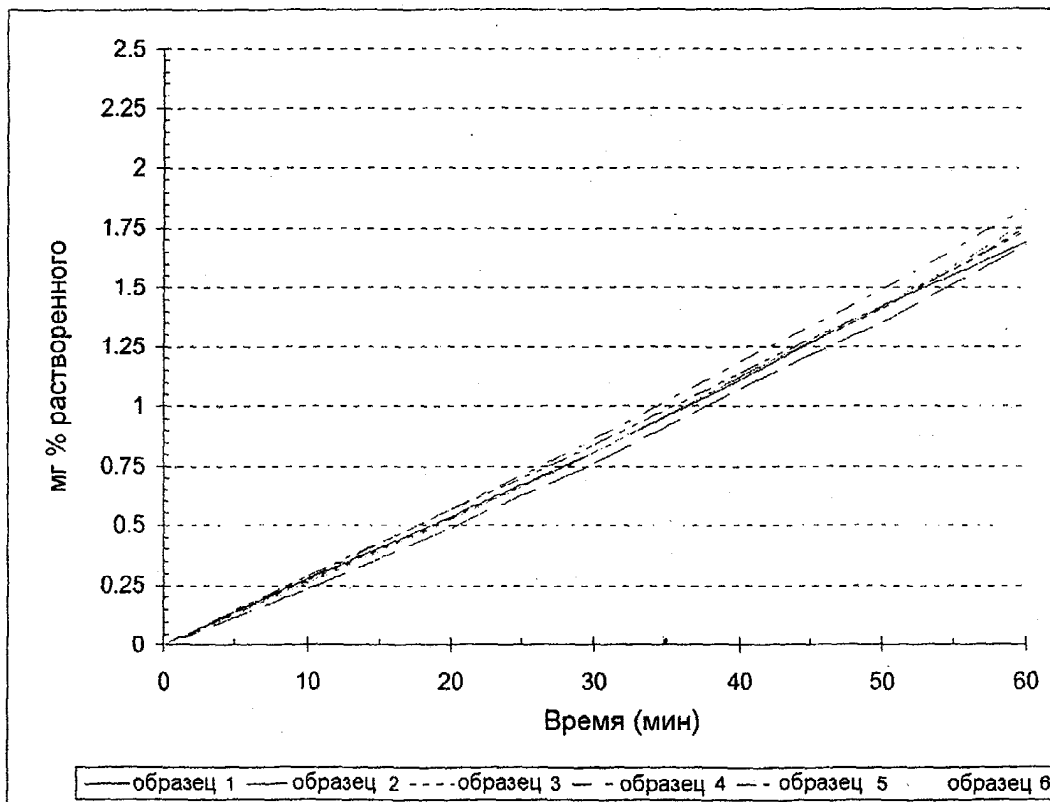
ФИГ.6

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC):
 полиморф II TMC278



ФИГ.7

График растворения полиморф II ТМС278



ФИГ.8