



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **224 319**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 02932**

(22) A bejelentés napja: **1997. 11. 12.**

(40) A közzététel napja: **2001. 01. 29.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2005. 07. 28.**

(51) Int. Cl.7: **A 61 K 31/425**

A 61 K 9/48

A 61 K 31/535

A 61 K 31/55

A 61 K 47/10

A 61 K 47/12

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 97/20794

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9822106**

(30) Elsőbbségi adatok:

08/754,390 **1996. 11. 21.** **US**

(72) Feltalálók:

Lipari, John, Racine, Wisconsin (US);
Al-Razzak, Laman A., Highland Park, Illinois (US);
Ghosh, Soumojeet, Lindenhurst, Illinois (US);
Gao, Rong, Park City, Illinois (US);
Kaul, Dilip, Gurnee, Illinois (US)

(73) Jogosult:

Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois (US)

(74) Képviselő:

dr. Valyonné T. Elvira, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **HIV-proteáz-inhibitorokat és 12–18 szénatomos zsírsavakat tartalmazó folyékony gyógyszerkészítmények**

(57) Kivonat

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények olyan oldatok, amelyek

- a) az oldat össztömegére számítva 1–50% mennyiségben, a HIV-proteáz enzim működését gátló (II) képletű vegyületet vagy ennek farmakológiai szempontból elfogadható sóját, kívánt esetben kombinációban a HIV-proteáz enzim működését gátló más vegyülettel vagy ennek farmakológiai szempontból elfogadható sójával;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely magában foglal
- (i) az oldat össztömegére számítva 30–99% mennyiségben, szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavat; vagy
- (ii) olyan elegyet, amely

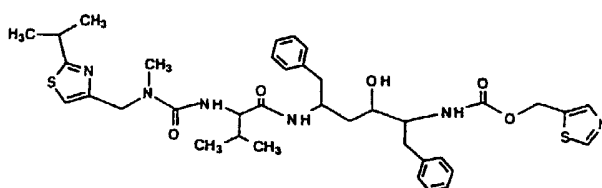
(1) az oldat össztömegére számítva 30–99% mennyiségben egy fenti zsírsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva 0–15% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható alkoholból áll; és

c) az oldat össztömegére számítva 0–40% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények orálisan alkalmazva lehetővé teszik a HIV-proteáz enzim működését gátló inhibitorként ható vegyületek jobb biológiai hasznosulását.

A biológiai hasznosíthatóság még inkább növelhető, ha a találmány szerinti készítményeket kapszulázott formában alkalmazzák.



(II)

A leírás terjedelme 26 oldal (ezen belül 3 lap ábra)

HU 224 319 B1

A találmány olyan, cseppfolyós gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek orálisan alkalmazva lehetővé teszik a HIV-proteáz enzim működését gátló inhibitoroként ható vegyületek jobb biológiai hasznosulását. Részletesebben kifejtve, a találmány tárgyát olyan oldatok képezik, amelyek

- (a) HIV-proteáz-inhibitor;
- (b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert; és adott esetben
- (c) felületaktív anyagot tartalmaznak.

A készítményeket adott esetben ki lehet szerelni akár keményszelatín-kapszulákban, akár lágy, rugalmas kapszulákban (SEC).

Új gyógyhatású anyag esetében az orális adagolási forma potenciális hasznosíthatóságának egyik mértéke az adagolási forma szájon keresztül alkalmazása után tapasztalt biológiai hasznosulás. Orális alkalmazás esetén egy gyógyszer biológiai hasznosíthatóságát különböző tényezők befolyásolhatják. Ezek közé a tényezők közé tartozik a vízben való oldhatóság, a gyógyszernek a teljes gyomor- és bélrendszeren való áthaladása közbeni felszívódása, az adagolás intenzitása és az első alkalmazáskor jelentkező hatás. Az egyik legnagyobb szerepet játszó tényező a vízdoldhatóság. Abban az esetben, ha egy gyógyszer vízben rosszul oldódik, gyakran próbálnak olyan sókat vagy más hatóanyag-származékokat keresni, amelyeknek nagyobb a vízdoldhatósága. Általában elfogadott vélemény, hogy ha a hatóanyag sójának vagy más származékának jó a vízdoldhatósága, akkor ez a só vagy származék vizes oldat formájában kiszerveve biztosítja a maximális orális biológiai hasznosulást. Az orális oldatkészítmény biológiai hasznosulását azután általában standardnak vagy ideálisnak tekintik, és ehhez mérik a többi, szájon keresztül alkalmazható adagolási forma biológiai hasznosulását.

Különböző okok – például a betegek kívánsága és az ízfedhetőség – miatt a szilárd adagolási formákat – például a kapszulákat – rendszerint előnyben részesítik a cseppfolyós adagolási formákkal szemben. Ezzel kapcsolatban azonban meg kell jegyezni, hogy egy hatóanyag szilárd adagolási formái esetében a biológiai hasznosulás általában kisebb, mint a hatóanyag szájon keresztül alkalmazható oldataié. Megfelelő kapszulas adagolási forma esetében a fejlesztésnek az az egyik célja, hogy a hatóanyag olyan mértékű biológiai hasznosíthatóságát biztosítsák, amely a lehető legközelebb van a hatóanyag orális oldatkészítményének ideális biológiai hasznosulásához.

A közelmúltban megállapították, hogy a HIV-proteáz-gátló vegyületek *in vitro* és *in vivo* körülmények között egyaránt felhasználhatók a HIV-proteáz enzim működésének gátlására, felhasználhatók a HIV-fertőzések (a „humán immunodeficiency vírus” által okozott fertőzések) megakadályozására, és felhasználhatók az AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) kezelésére. A HIV-proteáz enzim működését gátló vegyületekre rendszerint az jellemző, hogy orálisan alkalmazva biológiailag rosszul hasznosulnak. Továbbra is szükség

van tehát a HIV-proteáz-inhibitorok olyan, javított orális adagolási formáinak kifejlesztésére, amelyeknek szájon keresztül alkalmazva megfelelő a biológiai hasznosíthatósága, stabilitása és mellékhatásprofilja.

- 5 A WO 95/09614 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésből ismertek olyan gyógyszerkészítmények, amelyek egy HIV-proteáz-inhibitor orális biológiai hasznosulását javítják, ezek a készítmények egy HIV-proteáz-inhibitor, előnyösen ritonavirt, egy szerves oldószert és egy farmakológiai szempontból elfogadható savat tartalmaznak. A sav többek között undecénsav lehet. Egy előnyös készítményben a ritonavir mennyisége legfeljebb 40 tömeg% lehet, és a sav mennyisége a ritonavir mennyiségére vonatkoztatva legfeljebb 2 mólekvivalens lehet.

- 10 A HIV-proteáz enzim működését gátló vegyületek közé tartoznak például a következők: N-[2(R)-hidroxi-1(S)-indanil]-2(R)-(fenil-metil)-4(S)-hidroxi-5-{1-[4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(terc-butil-karboxamido)-piperazinil]-pentán-amid (vagyis az indinavir) és rokon vegyületei, amelyek az 1993. május 12-én közrebocsátott, EP-A-541 168 számú szabadalmi bejelentésben és az 1995. május 9-én publikált, US 5 413 999 számú szabadalmi leírásban szerepelnek; N-(terc-butil)-dekahidro-2-{2(R)-hidroxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-kinolil-karbonil)-L-aszparaginil]-amino]-butil)-(4aS,8aS)-izokinolin-3(S)-karboxamid (vagyis a szakinavir) és rokon vegyületei, amelyek az 1993. március 23-án publikált, US 5 196 438 számú szabadalmi leírásban szerepelnek; 5(S)-Boc-ammo-4(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)-(fenil-metil-hexanoil)-(L)-Val-(L)-Phe-morfolin-4-il-amid és rokon vegyületei, amelyek az 1993. március 17-én közrebocsátott, EP-A-532 466 számú szabadalmi bejelentésben szerepelnek; 1-(naftoxi-acetil-β-metil-tio)-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidin-4-(terc-butil)-amid [vagyis az 1-(naftoxi-acetil)-Mta-(2S,3S)-AHPBA-Thz-NH-tBu]], 5-(izokinolin-oxi-acetil-β-metil-tio)-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidin-4-(terc-butil)-amid (vagyis az iQoa-Mta-Apns-Thz-NHtBu) és rokon vegyületei, amelyek az 1992. június 17-én közrebocsátott, EP-A-490 667 számú szabadalmi bejelentésben, valamint a Chem. Pharm. Bullban [40, 8., 2251 (1992)] szerepelnek; {1S-[1R*(R*),2S*]}-N'[3-[[[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-2-(metil-propil)-amino]-2-hidroxi-1-(fenil-metil)-propil]-2-[(2-kinolinil-karbonil)-amino]-bután-diamid (vagyis az SC-52151) és rokon vegyületei – amelyek az 1992. május 29-én közrebocsátott, WO 92/08701 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben és az 1993. november 25-én közrebocsátott, WO 93/23368 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben szerepelnek; az (1) képletű vegyület (vagyis a VX-478) és rokon vegyületei, amelyek az 1994. március 17-én közrebocsátott WO 94/05639 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben szerepelnek; a (2) képletű vegyület (vagyis a DMP-323) és a (3) képletű vegyület (vagyis a DMP-450) és rokon vegyületei, amelyek az 1993. április 15-én közrebocsátott, WO 93/07128 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben szerepelnek; a (4)

képletű vegyület (vagyis az AG1343, illetve nefinavir), amelyek az 1995. április 13-án közrebocsátott WO 95/09843 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben és az 1996. január 16-án publikált, US 5 484 926 számú szabadalmi leírásban is szerepelnek; az (5) képletű vegyület (vagyis a BMS 186 318), amely az 1994. január 26-án közrebocsátott, EP-A-580 402 számú szabadalmi bejelentésben szerepel; a (6) képletű vegyület (vagyis az SC-55389a) és rokon vegyületei, amelyek az 1995. március 2-án közrebocsátott, WO 95/06061 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben és a Human Retroviruses and Related Infections (humán retrovírusok és a velük összefüggő fertőzések) elnevezésű országos konferencia (Washington, D. C., 1995. január 29.–1995. február 2.) 88. ülészakán kerültek ismertetésre; a (7) képletű vegyület (vagyis a BILA 1096 BS) és rokon vegyületei, amelyek az 1993. szeptember 15-én közrebocsátott, EP-A-560 268 számú szabadalmi bejelentésben szerepelnek, valamint a (8) képletű vegyület (vagyis az U-140690) és rokon vegyületei, amelyek az 1995. november 16-án közrebocsátott, WO 95/30670 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben szerepelnek; továbbá az előbb felsorolt vegyületek valamennyi, farmakológiai szempontból elfogadható sója.

A HIV-proteáz enzim működését gátló vegyületek további példái közé tartoznak azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_1 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, R_2 és R_3 jelentése pedig fenilcsoport, továbbá az (I) általános képletű vegyületek rokon vegyületei és farmakológiai szempontból elfogadható sói. Ezek a vegyületek az 1994. július 7-én közrebocsátott WO 94/14436 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben és az 1996. július 30-án publikált, US 5 541 206 számú szabadalmi leírásban szerepelnek. Az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók a HIV-fertőzések megakadályozására, így tehát alkalmazhatók az AIDS kezelésére.

HIV-proteáz-inhibítorként különösen hatásosnak találtuk a (II) képletű vegyületet.

A legelőnyösebben alkalmazható (II) képletű izomer – farmakológiailag elfogadható só formájában is – a (2S,3S,5S)-5-[N-[N-[[N-metil-N-[(2-izopropil-4-tiazolil)-metil]-amino]-karbonil]-valinil]-amino]-2-[N-[(5-tiazolil)-metoxi-karbonil]-amino]-1,6-difenil-3-hidroxi-hexán [ritonavir, (III) vegyület].

A HIV-proteáz enzim működését gátló vegyületek további példái közé tartoznak azok a vegyületek is, amelyek (IV) általános képletében R_1 jelentése benzilcsoport, R_2 jelentése benzilcsoport vagy rövid szénláncú alkilcsoport, R_3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport és R_5 jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport, továbbá a (IV) általános képletű vegyületek rokon vegyületei és farmakológiai szempontból elfogadható sói. Ezek a vegyületek az 1997. június 19-én közrebocsátott WO 97/21685 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben szerepelnek.

Különösen előnyösen alkalmazható az a (IV) általános képletű vegyület, amelynek az R_1 és az R_2 szubsztituense egyaránt benzilcsoport, az R_3 szubsztituense izopropilcsoport és az R_5 szubsztituense (a) képletű csoport.

A legelőnyösebben alkalmazható (IV) általános képletű vegyületek egyike a (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexán [(V) vegyület] vagy annak farmakológiai szempontból elfogadható sója. Az (V) vegyület előállítását az 1997. június 19-én közrebocsátott WO 97/21685 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés ismerteti.

A (III) vegyület vízdoldhatósága körülbelül 2-nél nagyobb pH-értékek esetén körülbelül 6 $\mu\text{g/ml}$. Ez rendkívül rossz vízdoldhatóságnak tekinthető, ezért arra lehet számítani, hogy a (III) vegyületnek igen kis mértékű az orális biológiai hasznosulása. Valóban, ha a (III) vegyületet nem formált szilárd alakban, kapszulás adagolási formában, 5 mg/kg testtömeg orális dózisban alkalmazzuk kutyáknál, a biológiai értékesíthetősége kisebb, mint 2%.

A (III) vegyület savaddíciós sóinak – például bisz-hidrokloridjának, bisztozilátjának, biszmetánszulfonátjának és más hasonló sóinak – a vízdoldhatósága kisebb, mint 0,1 mg/ml, vagyis csak kismértékben nagyobb, mint a szabad bázis vízdoldhatósága. Ilyen kis vízdoldhatóság mellett nem lehetne a gyakorlatban a (III) vegyület savaddíciós sóját vizes oldat formájában a gyógyhatás kifejtéséhez elegendő mennyiségben alkalmazni. Megemlítjük továbbá, hogy ezt a rossz vízdoldhatóságot figyelembe véve nem meglepő, hogy ha a (III) vegyület bisztozilátját nem formált szilárd alakban, kapszulás adagolási formában, 5 mg/kg testtömeg orális dózisban alkalmazzuk kutyáknál, a biológiai hasznosulás kisebb, mint 2%. A szájon keresztül alkalmazott (III) vegyület biológiai hasznosulásának legalább 20%-nak kellene lennie ahhoz, hogy a (III) vegyület orális adagolási formája megfelelő legyen. Előnyös esetben az adagolási formából származó (III) vegyület orális biológiai hasznosulásának nagyobbak kell lennie, mint körülbelül 40%, még előnyösebb esetben pedig nagyobbak kell lennie, mint körülbelül 50%.

Bár bizonyos hatóanyagok esetében számítani lehet arra, hogy szerves oldószerekben jól oldódnak, a jó oldhatóságból nem következik szükségképpen az, hogy a szerves oldószeres oldatok orális alkalmazása a hatóanyag jó biológiai hasznosulásával jár. Tapasztalataink szerint a (III) vegyület farmakológiailag elfogadható szerves oldószerekben jól oldódik, és az ezekben az oldószerekben való oldhatósága farmakológiailag elfogadható, hosszú szénláncú zsírsavak jelenlétében fokozódik. Ha az oldatot kapszulás adagolási formában – lágy, rugalmas kapszulák vagy keményszalatin-kapszulák formájában – szájon keresztül alkalmazzuk, a biológiai hasznosíthatóság körülbelül 60% vagy még ennél is nagyobb %-os érték.

A találmány ismertetése

A találmány tárgyát olyan gyógyszerkészítmények képezik, amelyek oldat formájában a következő komponenseket tartalmazzák:

a) az oldat össztömegére számítva 1–50% mennyiségben (előnyösen 1–40%, előnyösebben 10–40% és még előnyösebben 15–40% mennyiségben) a HIV-proteáz enzim működését gátló (II) képletű vegyületet vagy ennek farmakológiai szempontból elfogadható sóját, előnyösen (III) vegyületet vagy ennek farmakológiai szempontból elfogadható sóját, vagy a HIV-proteáz enzim működését gátló (II) képletű vegyület vagy ennek farmakológiai szempontból elfogadható sója és a HIV-proteáz enzim működését gátló más vegyület vagy ennek farmakológiai szempontból elfogadható sója [előnyösen egy (IV) általános képletű vegyület vagy szakinavir vagy indavir vagy nelfinavir vagy VX–478] kombinációját vagy előnyösebben a (III) vegyület és egy más HIV-proteáz-inhibitor [előnyösen az (V) vegyület vagy szakinavir vagy indavir vagy nelfinavir vagy VX–478] kombinációját vagy még előnyösebben a (III) vegyület és az (V) vegyület kombinációját;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely magában foglal

(i) az oldat össztömegére számítva 30–99% mennyiségben (előnyösen 30–70%, előnyösebben 40–60% mennyiségben) egy farmakológiai szempontból elfogadható, hosszú szénláncú zsírsavat; vagy

(ii) olyan elegyet, amely

(1) az oldat össztömegére számítva 30–99% mennyiségben (előnyösen 30–70%, előnyösebben 40–60% mennyiségben) egy farmakológiai szempontból elfogadható, hosszú szénláncú zsírsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva 0–15% mennyiségben (előnyösen 6–12% mennyiségben) farmakológiai szempontból elfogadható alkoholból áll; és

c) az oldat össztömegére számítva 0–40% mennyiségben (előnyösen 2–20% és előnyösebben 5–15% mennyiségben) farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyagot. A találmány egyik előnyös kiviteli formájában az oldat lágú, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban van kiszerezelve.

A találmány szerinti oldatkészítmények magukban foglalhatnak oxidációgátló adalékot is – például aszkorbinsavat, BHA-t (butilezett hidroxianizolt), BHT-t (butilezett hidroxitoluolt), E-vitamint, E-vitamin-PEG 1000-szukcinátot – a kémiai stabilitás biztosítása céljából.

A találmány szerinti készítmények – oldatok vagy kapszulázott oldatok – biztosítják az orálisan alkalmazott HIV-proteáz-inhibitorok jobb biológiai hasznosulását. A találmány szerinti készítmények – oldatok vagy kapszulázott oldatok – különösen a (III) vegyületnek növelik meg nagymértékben orális alkalmazás esetén a biológiai hasznosíthatóságát, a nem formált bázis vagy savaddíciós só formájában alkalmazott (III) vegyülethez képest.

A leírásban használt „farmakológiai szempontból elfogadható, hosszú szénláncú zsírsav” kifejezés telí-

tett, egy telítetlen kötést vagy két telítetlen kötést tartalmazó, a környezet hőmérsékletén cseppfolyós, 12–18 szénatomos karbonsavakra vonatkozó. Az előnyösen alkalmazható hosszú szénláncú zsírsavak egy telítetlen kötést tartalmazó, szobahőmérsékleten cseppfolyós, 16–18 szénatomos karbonsavak. A legelőnyösebben alkalmazható hosszú szénláncú zsírsav az olajsav.

A „farmakológiai szempontból elfogadható alkohol” kifejezés a leírásban olyan alkoholokra vonatkozik, amelyek a környezet hőmérsékletén – körülbelül 20 °C-on – cseppfolyósak. Ilyen alkohol például az etanol, a propilén-glikol, a 2-(2-etoxi-etoxi)-etanol (Transcutol[®], Gattefosse, Westwood, NJ 07675), a benzil-alkohol, a glicerin, a 200-as polietilén-glikol, a 300-as polietilén-glikol és a 400-as polietilén-glikol. A farmakológiai szempontból elfogadható alkoholok közül előnyösen alkalmazható az etanol vagy a propilén-glikol vagy ennek a két vegyületnek valamilyen elegye.

A leírásban használt „farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyag” kifejezés farmakológiai szempontból elfogadható nemionos felületaktív anyagokra, például a következőkre vonatkozik: polietoxilezett ricinusolaj-származékok [így például poli(oxi-etilén)-glicerin-triricinoleát, polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor[®] EL, BASF Corp.), polietoxilezett glicerin-oxi-sztearát, Cremophor[®] RH 40 (körülbelül 40 molekula etilén-oxiddal etoxilezett hidrogénezett ricinusolaj), Cremophor[®] RH 60 (körülbelül 60 molekula etilén-oxiddal polietoxilezett hidrogénezett ricinusolaj, BASF Corp.)], az etilén-oxid és a propilén-oxid blokk-kopolimerei, amelyek poli(oxi-etilén)-poli(oxi-propilén) blokk-kopolimerek néven is ismertek, a poli(oxi-etilén)-polipropilén-glikol [így a Poloxamer[®] 124, Poloxamer[®] 188, Poloxamer[®] 237, Poloxamer[®] 388 és Poloxamer[®] 407 (BASF Wyandotte Corp.)], a poli(oxi-etilén)-(20)-szorbitán mono- és di-észterei [így például a poli(oxi-etilén)-(20)-szorbitán-monooleát (Tween[®] 80), a poli(oxi-etilén)-(20)-szorbitán-monosztearát (Tween[®] 60), a poli(oxi-etilén)-(20)-szorbitán-monopalmitát (Tween[®] 40) és a poli(oxi-etilén)-(20)-szorbitán-monolaurát (Tween[®] 20)], valamint a szorbitán-zsírsav-észterek, például a szorbitán-laurát, a szorbitán-oleát, a szorbitán-palmitát és a szorbitán-sztearát. A farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyagok közül előnyösen alkalmazható a polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor[®] EL, BASF Corp.), a poli(oxi-etilén)-(20)-szorbitán-monolaurát (Tween[®] 20), a poli(oxi-etilén)-(20)-szorbitán-monooleát (Tween[®] 80), és a szorbitán-zsírsav-észterek, például a szorbitán-oleát. A farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyagok közül legelőnyösebben alkalmazható a polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor[®] EL, BASF Corp.).

A farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerek előnyös esetben az oldat össztömegének 50–99%-át teszik ki. Még előnyösebb esetben a farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert vagy a farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerekből álló elegyet az oldat össztömegének 50–75%-át teszi ki.

Előnyösen alkalmazhatók azok a farmakológiai szempontból elfogadható oldószerek, amelyek

(1) az oldat össztömegére számítva 40–70% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható, hosszú szénláncú zsírsavat; és

(2) az oldat össztömegére számítva 1–15% mennyiségben etanolt vagy propilénlikolt, illetve az oldat össztömegére számítva 1–15% mennyiségben etanolt és propilénlikolt magában foglaló elegyet tartalmaznak.

Még előnyösebben alkalmazhatók azok a farmakológiai szempontból elfogadható oldószerek, amelyek

(1) az oldat össztömegére számítva 40–70%-ban farmakológiai szempontból elfogadható, hosszú szénláncú zsírsavat; és

(2) az oldat össztömegére számítva 10–12%-ban etanolt vagy az oldat össztömegére számítva 5–10%-ban propilénlikolt, illetve az oldat össztömegére számítva 5–15 tömeg%-ban etanolt és propilénlikolt magában foglaló elegyet tartalmaznak.

Még előnyösebben alkalmazhatók azok a farmakológiai szempontból elfogadható oldószerek, amelyek

(1) az oldat össztömegére számítva 40–70 tömeg%-ban olajsavat; és

(2) az oldat össztömegére számítva 10–12%-ban etanolt vagy az oldat össztömegére számítva 5–10%-ban propilénlikolt, illetve az oldat össztömegére számítva 10–15%-ban etanolt és propilénlikolt magában foglaló elegyet tartalmaznak.

Még előnyösebben alkalmazható találmány szerinti készítmények azok az oldatok, amelyek

a) az oldat össztömegére számítva 1–30% – előnyösen 5–25% – mennyiségben ritonavirt;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely

(i) farmakológiai szempontból elfogadható, hosszú szénláncú zsírsav az oldat össztömegére számítva 30–99% (előnyösen 30–70%, még előnyösebben 40–60%) mennyiségben; vagy

(ii) olyan elegy, amely

(1) az oldat össztömegére számítva 30–90%-ban (előnyös esetben 30–70%, még előnyösebben esetben 40–60%) mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható, hosszú szénláncú zsírsavból; és

(2) az oldat össztömegére vonatkoztatva 0–15% (előnyös esetben 6–12%) mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható alkoholból áll; és

c) az oldat össztömegére számítva 0–20%-ban (előnyös esetben 5–10%) mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyagot tartalmaznak. A találmány még előnyösebb megvalósítása esetén a fentiek szerint definiált oldatokat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki.

Még előnyösebben alkalmazható találmány szerinti készítmények azok az oldatok, amelyek

a) az oldat össztömegére számítva 1–30%-ban (előnyös esetben 5–25%-ban) ritonavirt;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely

(i) az oldat össztömegére számítva 30–99%-ban (előnyösen 30–70%-ban, még előnyösebben 40–60%-ban) olajsavból; vagy

(ii) olyan elegy, amely

(1) az oldat össztömegére számítva 30–99%-ban (előnyös esetben 30–70%-ban, még előnyösebben esetben 40–60%-ban) olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva 0–12%-ban (előnyös esetben 10–12%-ban) etanolból vagy az oldat össztömegére számítva 0–10%-ban (előnyös esetben 5–10%-ban) propilénlikolból vagy az oldat össztömegére számítva 0–15% (előnyös esetben körülbelül 10–15%) mennyiségben etanolt és propilénlikolt tartalmazó elegyből áll; és

c) az oldat össztömegére számítva 0–20%-ban (előnyös esetben 5–10%-ban) polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz. A találmány még előnyösebb megvalósítása esetén a fentiek szerint definiált oldatokat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki.

A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartoznak azok az oldatok, amelyek

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 20% ritonavirt;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely olyan elegy, amely

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 62–64% olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10–12% – előnyös esetben körülbelül 12% – etanolból áll; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 6% polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaznak. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatokat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,05%-ban oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartoznak azok az oldatok is, amelyek

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 20% mennyiségben ritonavirt;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 65% mennyiségben olajsav; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben etanol elegye; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 5% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat

tartalmaznak. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatokat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össz-
5
tömegére számítva 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össz-
tömegére számítva 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

A legelőnyösebben alkalmazható találmány szerinti készítmények közé tartoznak azok az oldatok is, amelyek

- a) az oldat össz-
10
tömegére számítva körülbelül 20% mennyiségben ritonavirt;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely
 - 15
(1) az oldat össz-
tömegére számítva körülbelül 60% mennyiségben olajsavból; és
 - (2) az oldat össz-
tömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben etanolból álló elegy; és
- c) az oldat össz-
20
tömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat

tartalmaznak. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatokat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össz-
25
tömegére számítva 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össz-
tömegére számítva 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartoznak azok az oldatok is, amelyek

- a) az oldat össz-
30
tömegére számítva körülbelül 20% mennyiségben ritonavirt; és
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, mégpedig egy olyan elegyet tartalmaz, amely
 - 35
(1) az oldat össz-
tömegére számítva körülbelül 70% mennyiségben olajsavból; és
 - 40
(2) az oldat össz-
tömegére számítva körülbelül 5% mennyiségben etanol, valamint az oldat össz-
tömegére számítva körülbelül 5% mennyiségben propilén-glikol elegyből

állnak. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatokat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össz-
45
tömegére számítva 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össz-
tömegére számítva 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

A még előnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartoznak azok az oldatok is, amelyek

- a) az oldat össz-
50
tömegére számítva 1–30% – előnyös esetben 5–25% – mennyiségben ritonavirtól és az oldat össz-
55
tömegére számítva 1–50% – előnyös esetben 5–40% – mennyiségben, a ritonavirtól eltérő HIV-proteáz-inhibitorból álló keveréket;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely

- (i) az oldat össz-
60
tömegére számítva 30–98% – előnyös esetben 30–70%, még előnyösebb esetben 40–65% – mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható, hosszú szénláncú zsírsav; vagy
- (ii) olyan elegy, amely
 - (1) az oldat össz-
65
tömegére számítva 30–98% – előnyös esetben 30–70%, még előnyösebb esetben 40–65% – mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavból; és
 - (2) az oldószert össz-
70
tömegére számítva 0–15% – előnyös esetben 6–12% – mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható alkoholtól

áll; és

c) az oldat össz-
75
tömegére számítva 0–20% – előnyös esetben 5–10% – mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyagot tartalmaznak. A találmány még előnyösebb megvalósítása esetén a fentiek szerint definiált oldatokat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki.

A még előnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartoznak azok az oldatok, amelyek

- a) az oldat össz-
80
tömegére számítva 1–30% – előnyös esetben 5–25% – mennyiségben ritonavirtól és az oldat össz-
85
tömegére számítva 1–50% – előnyös esetben 5–40% – mennyiségben a ritonavirtól eltérő HIV-proteáz-inhibitorból álló keveréket;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely
 - (i) az oldat össz-
90
tömegére számítva 30–98% – előnyös esetben 30–70%, még előnyösebb esetben 40–65% mennyiségben – olajsav; vagy
 - (ii) olyan elegy, amely
 - 95
(1) az oldat össz-
tömegére számítva 30–98% – előnyös esetben 30–70%, még előnyösebb esetben 40–65% – olajsavból; és
 - 100
(2) az oldat össz-
tömegére számítva 0–12% – előnyös esetben 10–12% – etanolból vagy az oldat össz-
tömegére számítva 0–10% – előnyös esetben 5–10% – mennyiségben propilén-glikoltól vagy az oldat össz-
tömegére számítva 0–15% – előnyös esetben 10–15% – mennyiségben, etilént és propilén-glikolt tartalmazó elegyből

áll; és

c) az oldat össz-
105
tömegére számítva 0–20% – előnyös esetben 5–10% – mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat

tartalmaznak. A találmány még ennél is előnyösebb megvalósítása esetén a fentiek szerint definiált oldatokat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki.

A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartoznak azok az oldatok, amelyek

- a) az oldat össztömegére számítva 1–30% – előnyös esetben 5–25% – ritonavirből és az oldat össztömegére számítva körülbelül 1–50% – előnyös esetben 5–40% – (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 30–88% – előnyös esetben körülbelül 40–65% – olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% etanolból álló elegyet; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat
- tartalmaznak. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatokat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxi-toluolt) – is tartalmaz.
- A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartoznak azok az oldatok, amelyek
- a) az oldat össztömegére számítva 1–30% – előnyös esetben 5–25% – ritonavirből és az oldat össztömegére számítva 1–50% – előnyös esetben 5–40% – (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként
- (1) az oldat össztömegére számítva 30–88% – előnyös esetben 40–65% – olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva 5–10% – előnyös esetben 6–8% – propilénlikolból álló elegyet; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat
- tartalmaznak. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatokat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxi-toluolt) – is tartalmaz.
- A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat, amely
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 5% ritonavirből és az oldat össztömegére számítva körülbelül 30% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 5% olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% etanolból álló elegyet; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat
- tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatokat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 45% olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% etanolból álló elegyet; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat
- tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,03–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxi-toluolt) – is tartalmaz.
- A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat, amely
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 15% ritonavirből és az oldat össztömegére számítva körülbelül 15% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 50% olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% etanolból álló elegyet; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat
- tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,03–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxi-toluolt) – is tartalmaz.
- A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat, amely
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 15% ritonavirből és az oldat össztömegére számítva körülbelül 5% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 60% olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% etanolból álló elegyet; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat
- tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményzselatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül

0,03–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat, amely

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 20% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 50% olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% etanolból álló elegyet; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat

tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményszelatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,03–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat is, amely

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 13% ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 17% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 50% olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% etanolból álló elegyet; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat

tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményszelatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,03–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat is, amely

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 6,0% ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 24% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 52,5% olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% propilénglikolból álló elegyet; és

5 c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat

tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményszelatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

10 A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat is, amely

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 5% ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 25% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket; és

20 b) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat

25 tartalmaz egy farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerben, amely

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 52,5% olajsavat; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% propilénglikolt magában foglaló elegy. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményszelatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

30 A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat, amely

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 8% ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 24% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

45 b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 50,5% olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% propilénglikolból álló elegyet; és

50 c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat

tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményszelatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös eset-

55

60

8

ben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat, amely

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 8,25% ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 22% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 52,25% olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% propilénglikolból álló elegyet; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat

tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményszelatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat is, amely

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 5% ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 30% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 47,5% olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% propilénglikolból álló elegyet; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat

tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményszelatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat is, amely

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 13% ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 17% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 52,5% olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% propilénglikolból álló elegyet; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat

tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményszelatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat is, amely

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 15% ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 15% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 52,5% olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% propilénglikolból álló elegyet; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat

tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményszelatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxitoluolt) – is tartalmaz.

A legelőnyösebben alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartozik az az oldat is, amely

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 20% (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószerként

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 52,5% olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% propilénglikolból álló elegyet; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% polyoxyl 35 ricinusolajat

tartalmaz. A találmány egyik legelőnyösebb megvalósítása esetén a fentiekben definiált oldatot lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) vagy keményszelatin-kapszulákban szereljük ki, és az oldat össztömegére

re számítva körülbelül 0,01–0,08%-ban – előnyös esetben az oldat össztömegére számítva körülbelül 0,01–0,05%-ban – oxidációgátló adalékot – előnyös esetben BHT-t (butilezett hidroxi-toluolt) – is tartalmaz.

A találmány szerinti készítményekben felhasználható, előnyösen alkalmazható HIV-proteáz-inhibitor-kombinációk közé tartoznak a következők: ritonavir és (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexán, ritonavir és indinavir, ritonavir és szakinavir, ritonavir és nefinavir, ritonavir és VX-478.

A ritonavir és (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexán keverékét tartalmazó, találmány szerinti készítményekben a ritonavir és a (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexán tömegaránya körülbelül (1:16)–(5:1), előnyös esetben körülbelül (1:8)–(3:1).

Az (I) általános képletű vegyületek, a (II) képletű vegyület és a (IV) általános képletű vegyületek két vagy több aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, tehát diasztereomerek, diasztereomerelegyek, diasztereomer racemátok vagy diasztereomer racemátok elegyei formájában létezhetnek. A találmány tárgyát képező valamennyi izomer forma. A leírásban használt „R- és S-konfiguráció” kifejezéseket a IUPAC-nak az E szekció részére adott ajánlásaiban definiált értelemben használjuk [Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 45., 13–30 (1976)].

A (II) képletű vegyület előnyösen alkalmazható izomere a (2S,3S,5S)-5-{N-[N-[[N-metil-N-[(2-izopropil-4-tiazolil)-metil]-amino]-karbonil]-valinil]-amino}-2-{N-[(5-tiazolil)-metoxi-karbonil]-amino}-1,6-difenil-3-hidroxi-hexán [a (III) vegyület]. Előnyösen alkalmazható (IV) általános képletű izomer a (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexán [az (V) vegyület].

A leírásban használt „rövid szénláncú alkilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokra vonatkozik. Ezek közé a csoportok közé tartozik például a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, n-pentil-, 1-metil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 2-metil-pentil-, 2,2-dimetil-propil- és az n-hexil-csoport.

A HIV-proteáz enzim működését gátló vegyületeket szervesetlen vagy szerves savakkal képzett sók formájában lehet alkalmazni. A teljesség igénye nélkül megemlíjtük, hogy ezek közé a sók közé tartoznak például a következők: acetátok, adipátok, alginátok, citrátok, aszparaginátok, benzoátok, benzolszulfonátok, biszulfátok, butirátok, kamforátok, kámforszulfonátok, diglükonátok, ciklopentán-propionátok, dodecil-szulfátok, etánszulfonátok, glükohéptanoátok, glicero-foszfátok, hemiszulfátok, heptanoátok, hexanoátok, fumarátok, hidrokloridok, hidrobromidok, hidrojodidok, 2-hidroxi-etánszulfonátok (izetionátok), laktátok, maleátok,

metánszulfonátok, nikotinátok, 2-naftalinszulfonátok, oxalátok, pamoátok, pektinátok, perszulfátok, 3-fenil-propionátok, pikrátok, pivalátok, propionátok, szukcinátok, tartarátok, tiocianátok, p-toluolszulfonátok és undekanoátok. A nitrogéntartalmú bázikus vegyületeket kvaternizálni is lehet, például a következő vegyületekkel: rövid szénláncú halogenidek – például metil-, etil-, propil- és butil-klorid, valamint -bromidok és -jodidok –, dialkil-szulfátok – például dimetil-, dietil-, dibutil- és diamil-szulfát –, hosszú szénláncú halogenidek – például decil-, lauril-, mirisztil- és sztearil-kloridok, -bromidok és -jodidok –, valamint aralkil-halogenidek, például benzil- és fenetil-bromidok. Ilyen módon vízoldható vagy olajoldható vagy diszpergálható termékeket kapunk.

A farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sók képzésére felhasználható savak közül példaként mint szerves savat a sósavat, a kénsavat és a foszforsavat, mint szerves savat pedig az oxálsavat, a maleinsavat, a szukcinsavat és a citromsavat említjük meg. Az egyéb sók közé tartoznak például az alkálifémek és az alkáliföldfémek – például a nátrium, a kálium, a kalcium és a magnézium – sói, valamint a szerves bázisokkal képzett sók.

Maguknak a lágy, rugalmas zselatinkapszuláknak az összetétele és az előállítása a szakemberek előtt jól ismert. A lágy, rugalmas zselatinkapszulák összetétele tipikus esetben a következő: körülbelül 30–50 tömeg% mennyiségű, a francia szabványnak megfelelő zselatin, körülbelül 10–40 tömeg% lágyító vagy lágyítóelegy és körülbelül 25–40 tömeg% víz. A lágy, rugalmas zselatinkapszulák előállításához felhasználható lágyítók közé tartoznak például a következők: glicerin, szorbit, szorbítszármazékok – például „sorbitol-special” –, propilén-glikol, valamint a felsoroltakból képezhető kombinációk.

A lágy, rugalmas zselatinkapszulák anyaga tartalmazhat adalék anyagokat is, például tartósítószerket, a fényvel szembeni átlátszatlanságot biztosító adalék anyagokat, pigmenteket, színezékeket és zamatanyagokat.

A lágy, rugalmas zselatinkapszulák gyártására és töltésére különböző módszerek alkalmazhatók, így például a varrat nélküli kapszulagyártás, a Scherer által kifejlesztett rotációs módszer vagy a Liner-gép, illetve az Accogel-gép felhasználásán alapuló módszer. A kapszulák gyártásához eltérő gépeket is fel lehet használni.

A lágy, rugalmas zselatinkapszulák előállítása során rendszerint a következő műveleteket alkalmazzák:

(1) a gélmassza elkészítése; (2) a töltőanyag kapszulázása (a kapszula formázása, megtöltése és lezárása); és (3) a lágygél szárítása.

A gélmassza készítése során a gélmasszát alkotó komponenseket – rendszerint zselatint, vizet és lágyítószeret – összekeverik, hogy egyenletes, pelyhes anyagot kapjanak. Az összekeverés után a pelyhes gélmasszát – előnyösen vákuumban – megolvasztják, majd felmelegített tartályokba töltik. A megolvasztott gélmasszát – adott esetben színezékek és/vagy más adalékok hozzáadása után – homogénre keverik.

Az egyik módszer szerint ezután forgószeres számú kapszulázókészüléket alkalmaznak a cseppfolyós kapszulátöltet kapszulázására. Ennél a módszernél általában két gélszalagot vezetnek be két forgószeres szám közé. A szeres számokban párosított vajatok vannak, amelyek kialakítják a lágygél formáját, és biztosítják a kapszulák lezárását. Abban a pillanatban, amikor a két szeres számszél vajatok összeilleszkednek, a töltet anyagát befecskendezik egy kapszulázóékeken keresztül, amely a gélszalagok között helyezkedik el. A lágygél a szeres számok között uralkodó nyomás és a kapszulázóékekkel közölt hőenergia hatására felveszi a kívánt formát és lezáródik.

Végül a megtöltött lágygéleket megszárazítják. Az egyik módszer szerint a megtöltött lágygéleket először egy alacsony légnedvesség-tartalmú, kényszeráramlásos rotációs szárítóberendezésben helyezik el. A szárítási eljárás utolsó lépésében a töltött lágygéleket eltávolítják a rotációs szárítóberendezésből, és egy rétegben lapos szárítótálcákra helyezik őket, amelyek felett alacsony – 50%-nál kisebb – relatív nedvességtartalmú levegőt keringtetnek. A szárítási eljárást úgy fejezik be, hogy a lágygéleket tárolótálcákba töltik.

Előnyösen alkalmazható lágy, rugalmas zselatin-kapszulákat gyárt az R. P. Scherer Corp.

Keményzselatin-kapszulákat lehet vásárolni a Capsugel cégtől (Greenwood, SC) és más szállítóktól. A kapszulák kézzel vagy kapszulátöltő géppel tölthetők. A betölteni szándékozott térfogat/tömeg a töltésként alkalmazott oldat hatóképességétől és ezzel összefüggésben az elérni kívánt dóziserősségtől függ.

A következőkben ismertetjük a találmány szerinti készítmények előállítására rendszerint alkalmazott eljárást. A farmakológiai szempontból elfogadható, hosszú szénláncú zsírsavat és a farmakológiai szempontból elfogadható alkoholt az oxidációgátló adalékkal együtt a környezet hőmérsékletén összekeverjük. Beadagoljuk a HIV-proteáz-inhibitor vagy a HIV-proteáz-inhibitorok elegyét, és a keverést addig folytatjuk, amíg a beadagolt inhibitor vagy inhibitoralegy fel nem oldódik. Keverés közben beadagoljuk a farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyagot. Az így kapott elegyből a megfelelő – vagyis a HIV-proteáz enzim működését gátló vegyület(ek)ből a kívánt dózist biztosító – mennyiséget keményzselatin-kapszulákba vagy lágy, rugalmas zselatinkapszulákba töltjük.

A következő példák a találmány további ismertetésére szolgálnak.

1. példa (nem formált kapszula)

5 mg/kg testtömeg dózissal ekvivalens mennyiségű (III) vegyületet szabad bázis formájában szürke színű, 0-s méretű keményzselatin-kapszulákba töltöttünk. Ezeket a kapszulákat koplaltatott kutyáknak adtuk be.

2. példa (kapszula)

5 mg/kg testtömeg dózissal ekvivalens mennyiségű (III) vegyületet szabad bázis formájában szürke színű, 0-s méretű keményzselatin-kapszulákba helyeztünk.

Ezeket a kapszulákat 10 ml vízzel nem koplaltatott kutyáknak adtuk be.

3. példa (kapszula)

A (III) vegyület bisztozilát-sóijából a (III) vegyület 5 mg/kg testtömeg dóziséval ekvivalens (bázisekvivalens) mennyiséget szürke színű, 0-s méretű keményzselatin-kapszulákba töltöttünk. Ezeket a kapszulákat 10 ml vízzel etetett kutyáknak adtuk be.

4. példa (kapszula)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	20
Etanol (USP, 200 proof)	10
Olajsav, 6321, NF	69,99
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,01

5. példa (kapszula)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	20
Etanol (USP, 200 proof)	10
Tween® 80 (NF)	5
Olajsav, 6321, NF	64,99
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,01

6. példa (kapszula)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	20
Etanol (USP, 200 proof)	10
Tween® 20 (NF)	5
Olajsav, 6321, NF	64,99
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,01

7. példa (kapszula vagy SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	20
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	5
Olajsav, 6321, NF	64,99
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,01

A keverőtartályt nitrogénnel átöblítettük. A tartályban összekevertünk 649,9 g olajsavat és 100 g etanolt. Az így kapott oldatot felmelegítettük körülbelül 33 °C-ra (28–37 °C-ra), és ezen a hőmérsékleten tartottuk. A tartályba bemértünk 0,1 g butilezett hidroxitoluolt, és a tartályban lévő elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba lassú ütemben beadagoltunk 200 g ritonavirt, és a tartályban lévő elegyet ad-

dig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba beadagoltunk 50 g polyoxyl 35 ricinusolajat, és a tartály tartalmát kevertük. A melegítést abbahagytuk, és hagytuk, hogy az oldat lehűljön a környezet hőmérsékletére (20–30 °C-ra). Az így kapott oldatot lágy, rugalmas kapszulákba töltöttük. Egy-egy kapszulába a 100 mg ritonavir/SEC dózis biztosításához 0,5 g oldatot, a 200 mg ritonavir/SEC dózis biztosításához pedig 1,0 g oldatot töltöttünk.

8. példa (kapszula)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	20
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	4,5
Szorbitán-monooleát	0,5
Olajsav, 6321, NF	64,99
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,01

9. példa (kapszula vagy SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	20
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	59,99
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,01

A keverőtartályt nitrogénnel átöblítettük. A tartályban összekevertünk 599,9 g olajsavat és 100 g etanolt. Az így kapott oldatot felmelegítettük körülbelül 33 °C-ra (28–37 °C-ra), és ezen a hőmérsékleten tartottuk. A tartályba bemértünk 0,1 g butilezett hidroxitoluolt, és a tartályban lévő elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba lassú ütemben beadagoltunk 200 g ritonavirt, és a tartályban lévő elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba beadagoltunk 100 g polyoxyl 35 ricinusolajat, és a tartály tartalmát kevertük. A melegítést abbahagytuk, és hagytuk, hogy az oldat lehűljön a környezet hőmérsékletére (20–30 °C-ra). Az így kapott oldatot lágy, rugalmas kapszulákba töltöttük. Egy-egy kapszulába a 100 mg ritonavir/SEC dózis biztosításához 0,5 g oldatot, a 200 mg ritonavir/SEC dózis biztosításához pedig 1,0 g oldatot töltöttünk.

10. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	20
Etanol (USP, 200 proof)	12

Komponens	Tömeg%
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	6
Olajsav, 6321, NF	61,95
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,05

Kimértünk és nitrogénatmoszférában tartottunk 118 g etanolt. Egy másik keverőtartályba bemértünk 2 g etanolt és 0,5 butilezett hidroxitoluolt, majd az így kapott elegyet nitrogénatmoszférában homogénre kevertük. A fő keverőtartály hőmérsékletét beállítottuk 28 °C-ra (23–33 °C-ra). A fő keverőtartályba bemértünk 614,5 g olajsavat, és megkezdjük a keverést. A fő keverőtartályba bemértünk 200 g ritonavirt, és a kapott elegyet homogénre kevertük. A fő keverőtartályba betöltöttük az etanolt és az etanol/butilezett hidroxitoluol elegyet, és az így kapott tartályban lévő anyagot addig kevertük, amíg ki nem tisztult. A fő keverőtartályba bemértünk 60 g polyoxyl 35 ricinusolajat. A fő keverőtartályba bemértünk 5 g olajsavat, és a tartályban lévő anyagot addig kevertük, amíg ki nem tisztult. Az így kapott oldatot 0,210 mm lyukbőségű szitán vagy finomszűrőn keresztül távolítottuk el a tartályból, és kapszulázás előtt nitrogénatmoszférában 2–8 °C-on tároltuk. Az így kapott oldatot lágy, rugalmas kapszulákba töltöttük. Egy-egy kapszulába a 200 mg ritonavir/SEC dózis biztosításához 1000 mg oldatot, a 100 mg ritonavir/SEC dózis biztosításához pedig 500 mg oldatot töltöttünk.

(11. példa: törölve)

12. példa (kapszula)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	9
(V) vegyület (szabad bázis)	27
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	43,99
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,01

13. példa (kapszula)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	7,5
(V) vegyület (szabad bázis)	30
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	42,49
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,01

14. példa (kapszula)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	17,5
(V) vegyület (szabad bázis)	17,5
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	44,99
Butilezett hidroxi-toluol (BHT), NF	0,01

15. példa (kapszula)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	14
(V) vegyület (szabad bázis)	28
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	37,99
Butilezett hidroxi-toluol (BHT), NF	0,01

16. példa (kapszula)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	9
(V) vegyület (szabad bázis)	27
Etanol (USP, 200 proof)	5
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	48,99
Butilezett hidroxi-toluol (BHT), NF	0,01

17. példa (kapszula)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	7,5
(V) vegyület (szabad bázis)	30
Etanol (USP, 200 proof)	5
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	47,49
Butilezett hidroxi-toluol (BHT), NF	0,01

18. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	5
(V) vegyület (szabad bázis)	30
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10

Komponens	Tömeg%
Olajsav, 6321, NF	44,99
Butilezett hidroxi-toluol (BHT), NF	0,01

A keverőtartályt átöblítettük nitrogénnel. A keverőtartályban összekevertünk 449,9 g olajsavat és 100 g etanolt. A tartályba bemértünk 0,1 g butilezett hidroxi-toluolt, majd a kapott elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba lassú ütemben beadagoltunk 50 g ritonavirt, és a tartályban lévő anyagot addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba lassú ütemben beadagoltunk 300 g (V) vegyületet, és a tartályban lévő elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba beadagoltunk 100 g polyoxyl 35 ricinusolajat, és a keverést folytattuk. A keletkezett oldatot 2–8 °C-on tároltuk, mielőtt lágy, rugalmas kapszulákba töltöttük.

19A. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	15
(V) vegyület (szabad bázis)	15
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	49,99
Butilezett hidroxi-toluol (BHT), NF	0,01

A keverőtartályt átöblítettük nitrogénnel. A keverőtartályban összekevertünk 499,9 g olajsavat és 100 g etanolt. A tartályba bemértünk 0,1 g butilezett hidroxi-toluolt, majd a kapott elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba lassú ütemben beadagoltunk 150 g ritonavirt, és a tartályban lévő anyagot addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba lassú ütemben beadagoltunk 150 g (V) vegyületet, és a tartályban lévő elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba beadagoltunk 100 g polyoxyl 35 ricinusolajat, és a keverést folytattuk. Az így kapott oldatot 1,0 g oldat/SEC mennyiségben lágy, rugalmas kapszulákba töltve ritonavirt és (V) vegyületet egyaránt 150 mg dózisban tartalmazó kapszulákat állítottunk elő.

19B) példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	15
(V) vegyület (szabad bázis)	15
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	5
Olajsav, 6321, NF	54,99
Butilezett hidroxi-toluol (BHT), NF	0,01

20. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	15
(V) vegyület (szabad bázis)	5
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	59,99
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,01

21. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	10
(V) vegyület (szabad bázis)	20
Propilénglikol (USP)	7,5
Olajsav, 6321, NF	52,47
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

22. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	10
(V) vegyület (szabad bázis)	20
Propilénglikol (USP)	6
Olajsav, 6321, NF	53,97
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

23. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	11
(V) vegyület (szabad bázis)	22
Propilénglikol (USP)	7,5
Olajsav, 6321, NF	49,47
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

24. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	9
(V) vegyület (szabad bázis)	27
Propilénglikol (USP)	7,5

Komponens	Tömeg%
Olajsav, 6321, NF	46,47
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

25. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	6,5
(V) vegyület (szabad bázis)	32,5
Propilénglikol (USP)	7,5
Olajsav, 6321, NF	43,47
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

26. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	4,4
(V) vegyület (szabad bázis)	35
Propilénglikol (USP)	7,5
Olajsav, 6321, NF	53,07
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

27. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	5
(V) vegyület (szabad bázis)	30
Propilénglikol (USP)	7,5
Olajsav, 6321, NF	47,47
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

28. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	5
(V) vegyület (szabad bázis)	30
Propilénglikol (USP)	6
Olajsav, 6321, NF	48,97
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

29. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	10
(V) vegyület (szabad bázis)	20
Propilénglikol (USP)	7,5
Olajsav, 6321, NF	52,47
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

A keverőtartályt átöblítettük nitrogénnel. A keverőtartályban összekevertünk 524,7 g olajsavat és 75 g propilénglikolt. A tartályba bemértünk 0,3 g butilezett hidroxitoluolt, majd a kapott elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba lassú ütemben beadagoltunk 100 g ritonavirt, és a tartályban lévő anyagot addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. Szükség esetén az anyagot melegítettük. A tartályba beadagoltunk 100 g polyoxyl 35 ricinusolajat, és a keverést folytattuk. A tartályba lassú ütemben beadagoltunk 200 g (V) vegyületet, és a tartályban lévő elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. Szükség esetén az elegyet melegítettük. A keletkezett oldatot 2–8 °C-on tároltuk, mielőtt lágy, rugalmas zselatinkapszulákba töltöttük.

30. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	5,5
(V) vegyület (szabad bázis)	33
Propilénglikol (USP)	7,5
Olajsav, 6321, NF	43,97
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

31. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	6,0
(V) vegyület (szabad bázis)	24
Propilénglikol (USP)	7,5
Olajsav, 6321, NF	52,47
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

A keverőtartályt átöblítettük nitrogénnel. A tartályba bemértünk 524,7 g olajsavat és 0,3 g butilezett hidroxitoluolt, és a bemért anyagokat összekevertük. A tartályba betöltöttünk 75,0 g propilénglikolt. A tartályba lassú ütemben beadagoltunk 60 g ritonavirt, és a tartályban lévő anyagot addig kevertük, amíg tiszta olda-

tot nem kaptunk. Szükség esetén az anyagot melegítettük. A tartályba beadagoltunk 100 g polyoxyl 35 ricinusolajat, és a keverést folytattuk. A tartályba lassú ütemben beadagoltunk 240 g (V) vegyületet, és a tartályban lévő elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A keletkezett oldatot 1,0 g oldat/SEC mennyiségben lágy, rugalmas kapszulákba töltve ritonavirt 60 mg, (V) vegyületet pedig 240 mg dózisban tartalmazó kapszulákat állítottunk elő.

32. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	5
(V) vegyület (szabad bázis)	25
Propilénglikol (USP)	7,5
Olajsav, 6321, NF	52,47
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

33. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	8
(V) vegyület (szabad bázis)	24
Propilénglikol (USP)	7,5
Olajsav, 6321, NF	50,47
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

34. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	8,25
(V) vegyület (szabad bázis)	22
Propilénglikol (USP)	7,5
Olajsav, 6321, NF	52,22
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,03

35. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	20
Propilénglikol (USP)	5
Etanol (USP, 200 proof)	5
Olajsav, 6321, NF	69,99
Butilezett hidroxitoluol (BHT), NF	0,01

36. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	10
(V) vegyület (szabad bázis)	20
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	49,99
Butilezett hidrox-toluol (BHT), NF	0,01

A keverőtartályt átöblítettük nitrogénnel. A keverőtartályban összekevertünk 499,9 g olajsavat és 100 g etanolt. A tartályba bemértünk 0,1 g butilezett hidrox-toluolt, majd a kapott elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba lassú ütemben bemértünk 100 g ritonavirt, majd a kapott elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba lassú ütemben beadagoltunk 200 g (V) vegyületet, és az így kapott elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk. A tartályba beadagoltunk 100 g polyoxyl 35 ricinusolajat, és az így kapott elegyet kevertük. A keletkezett oldatot 2–8 °C-on tároltuk, mielőtt lágy, rugalmas zselatinkapszulákba töltöttük.

37. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	13
(V) vegyület (szabad bázis)	17
Etanol (USP, 200 proof)	10
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	49,99
Butilezett hidrox-toluol (BHT), NF	0,01

38. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	13
(V) vegyület (szabad bázis)	17
Propilénglikol (USP)	7,5
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	52,47
Butilezett hidrox-toluol (BHT), NF	0,03

39. példa (SEC)

Komponens	Tömeg%
Ritonavir (szabad bázis)	15
(V) vegyület (szabad bázis)	15
Propilénglikol (USP)	7,5

Komponens	Tömeg%
Polyoxyl 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	10
Olajsav, 6321, NF	52,47
Butilezett hidrox-toluol (BHT), NF	0,03

40. példa

(2S,3S,5S)-5-{N-[N-[[N-Metil-N-[(2-izopropil-4-tiazolil)-metil]-amino]-karbonil]-valinil]-amino}-2-[N-[(5-tiazolil)-metoxi-karbonil]-amino]-1,6-difenil-3-hidroxi-hexán [ritonavir, (III) vegyület] előállítása

A (III) vegyületet az 1996. július 30-án publikált US 5 541 206 számú szabadalmi leírásban, az 1996. február 13-án publikált US 5 491 253 számú szabadalmi leírásban, az 1996. október 22-én publikált US 5 567 823 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárásokkal lehet előállítani.

41. példa

(2S,3S,5S)-2-(2,6-Dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexán [az (V) vegyület] előállítása

A (V) vegyületet az 1997. június 19-én közrebocsátott, WO 97/21685 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásokkal lehet előállítani.

Az orális alkalmazás utáni biológiai hasznosulásra vonatkozó vizsgálatok ismertetése

A készítmények beadása előtt mindkét nemhez tartozó, 7–14 kg-os vizsla kutyákat egy éjszakán át koplaltattunk, de engedték, hogy a kutyák tetszés szerinti mennyiségben fogyasszanak vizet. Körülbelül 30 perccel a készítmények alkalmazása előtt minden egyes kutyának a bőre alá 100 µg/kg testtömeg dózisban hisztamin fecskendeztünk. Minden egyes kutya egyetlen szilárd adagolási formát kapott, amely 5 mg/kg testtömeg hatóanyag dózisnak felelt meg. A hatóanyag után körülbelül 10 ml vizet fecskendeztünk be. Minden egyes állatból vérmintákat vettünk a készítmény alkalmazása előtt és a készítmény beadása után 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 és 12 óra elteltével. A vérplazmát centrifugálással elválasztottuk a vörösvérsejtektől és –30 °C-ra lehűtve fagyasztott állapotban tartottuk az elemzés elvégzéséig. A hatóanyag-koncentrációkat a vérplazmaminták folyadék/folyadék fázisú extrahálását követően kis hullámhosszúságú ultraibolya sugárzással való detektáláson alapuló, fordított fázisú, nagy teljesítményű folyadékkromatográfias módszerrel határoztuk meg. A hatóanyagra vonatkozó görbe alatti területet a vizsgálat időtartamára vonatkozóan a trapezoidos módszerrel számítottuk ki. Kiszámítottuk minden egyes vizsgált készítmény abszolút biológiai hasznosulását olyan módon, hogy a szájon keresztüli alkalmazás után felvett görbe alatti területet összehasonlítottuk az egyetlen intravénás dózis beadása után felvett görbe alatt lévő területtel. Minden egyes kapszulát, illetve kapszulázott készítményt legalább 6 kutyából álló cso-

porttal végzett kísérlet alapján értékeltünk ki. A közölt értékek az egyes kutyacsoportokra vonatkozóan megállapított átlagértékek. A példák szerinti készítmények biológiai hasznosulására vonatkozóan megállapított átlagértékeket az 1. táblázatban közöljük.

1. táblázat

A példa sorszáma	Átlagos biológiai hasznosulás (%)
1.	0,0
2.	0,0
3.	2,5
4.	39
5.	38,8
6.	39,6
7.	55,7
8.	40,3
9.	61,9

Ezek az adatok azt mutatják, hogy az oldatkészítmények lényegesen jobban hasznosulnak biológiailag, mint a nem formált (III) vegyület. Ezenkívül megemlítjük, hogy a keményszelatín-kapszulákban vagy lágy, rugalmas zselatínkapszulákban kiszertelt oldatkompozíciók biológiai hasznosíthatósága sokkal jobb.

Az (I), (II), (III), (IV) és (V) vegyületek HIV-proteáz-inhibitorok. Ezek a vegyületek az embergyógyászatban felhasználhatók a HIV-fertőzés megakadályozására és az AIDS kezelésére. Az embereknek egyszeri adag vagy osztott adagok formájában beadott (I), (II) vagy (III) vegyület teljes napi dózisa például 0,001–1000 mg/kg testtömeg, rendszerint 0,1–50 mg/kg testtömeg. Az embereknek egyszeri adag vagy osztott adagok formájában beadott (IV) vagy (V) vegyület teljes napi dózisa például 0,001–300 mg/kg testtömeg, rendszerint 0,1–20 mg/kg testtömeg. Dóziségségek formájában alkalmazható készítmények ezeket a mennyiségeket megosztva tartalmazhatják a napi dózis összeállításához. Meg kell azonban említeni, hogy bármelyik adott beteg egyéni dózisszintje számos tényezőtől függ, beleértve a kort, a testtömeget, az általános egészségi állapotot, a nemet, az étrendet, az alkalmazás idejét, a kiválasztás sebességét, a kombinált formában alkalmazott hatóanyagokat és a gyógykezelés alatt lévő adott betegség súlyosságát.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerkészítmény, amely egy oldat, és a következőket tartalmazza:

- a) az oldat össztömegére számítva 1–50% mennyiségben a HIV-proteáz enzim működését gátló (II) képletű vegyületet vagy ennek farmakológiai szempontból elfogadható sóját, kívánt esetben kombinációban a HIV-proteáz enzim működését gátló más

vegyülettel vagy ennek farmakológiai szempontból elfogadható sójával;

- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely magában foglal

5 (i) az oldat össztömegére számítva 30–99% mennyiségben szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen 12–18 szénatomos karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavat; vagy

10 (ii) olyan elegyet, amely

15 (1) az oldat össztömegére számítva 30–99% mennyiségben szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen 12–18 szénatomos karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavból; és

20 (2) az oldat össztömegére számítva 0–15% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható alkoholból

áll; és

- c) az oldat össztömegére számítva 0–40% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyagot.

25 2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az oldat keményszelatín-kapszulákban vagy lágy, rugalmas zselatínkapszulákban van kiszertelve.

30 3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy olyan oldószert tartalmaz, amely

(1) az oldat össztömegére számítva 40–70% mennyiségben szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen 12–18 szénatomos karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavat; és

35 (2) az oldat össztömegére számítva 1–15% mennyiségben etanolt vagy propilénlikolt, illetve az oldat össztömegére számítva 1–15% mennyiségben etanolból és propilénlikolból álló elegyet

40 foglal magában.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy olyan oldószert tartalmaz, amely

(1) az oldat össztömegére számítva 40–70% mennyiségben szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen 12–18 szénatomos karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavat; és

50 (2) az oldat össztömegére számítva 10–12% mennyiségben etanolt vagy az oldat össztömegére számítva 5–10% mennyiségben propilénlikolt, illetve az oldat össztömegére számítva 5–15% mennyiségben etanolból és propilénlikolból álló elegyet

foglal magában.

55 5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy olyan oldószert tartalmaz, amely

(1) az oldat össztömegére számítva 40–70% mennyiségben olajsavat; és

60 (2) az oldat össztömegére számítva 10–12% mennyiségben etanolt, vagy az oldat össztömegére szá-

mítva 5–10% mennyiségben propilénlikolt, illetve az oldat össz-tömegére számítva 10–15% mennyiségben etanolból és propilénlikolból álló elegyet foglal magában.

6. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a HIV-proteáz enzim működését gátló vegyület

– (2S,3S,5S)-5-{N-[N-[[N-metil-N-[(2-izopropil-4-tiazolil)-metil]-amino]-karbonil]-valinil]-amino}-2-{N-[(5-tiazolil)-metoxi-karbonil]-amino}-1,6-difenil-3-hidroxi-hexán (ritonavir) vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

7. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a (II) képletű vegyülettel kombinációban lévő vegyület a következők közül megválasztott:

– N-[2(R)-hidroxi-1(S)-indanil]-2(R)-fenil-metil-4(S)-hidroxi-5-{1-[4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(terc-butyl-karboxamido)-piperazinil]}-pentán-amid (indinavir);

– N-(terc-butyl-dekahidro)-2-{2(R)-hidroxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-kinolil-karbonil)-L-aszparaginil]-amino]-butil)-(4aS,8aS)-izokinolin-3(S)-karboxamid (szakinavir);

– (1) képletű vegyület (VX-478);

– (4) képletű vegyület (nelfinavir) és

– (IV) általános képletű vegyület, amelyben R₁ jelentése benzilcsoport, R₂ jelentése benzil- vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, R₃ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport és R₅ jelentése (a) vagy (b) képletű csoport;

vagy a felsorolt vegyületek bármelyikének farmakológiai szempontból elfogadható sója.

8. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a HIV-proteáz enzim működését gátló vegyületként ritonavirt vagy ritonavir és egy másik, a HIV-proteáz enzim működését gátló vegyület kombinációját tartalmazza.

9. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a HIV-proteáz enzim működését gátló vegyületek kombinációjaként

– ritonavirt és (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánt;

– ritonavirt és indinavirt;

– ritonavirt és szakinavirt;

– ritonavirt és nelfinavirt; vagy

– ritonavirt és VX-478-at

tartalmaz.

10. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a HIV-proteáz enzim működését gátló vegyületként ritonavirt, vagy ritonavir és (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexán kombinációját tartalmazza.

11. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy

a) az oldat össz-tömegére számítva 1–30% mennyiségben ritonavirt;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely magában foglal

(i) az oldat össz-tömegére számítva 30–99% mennyiségben szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen 12–18 szénatomos karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavat; vagy

(ii) olyan elegyet, amely

(1) az oldat össz-tömegére számítva 30–99% mennyiségben szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen 12–18 szénatomos karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavból; és

(2) az oldat össz-tömegére vonatkoztatva 0–15% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható alkoholból áll; és

c) az oldat össz-tömegére számítva 0–20% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyagot tartalmaz.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az oldat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) van kiserelve.

13. A 11. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy

a) az oldat össz-tömegére számítva 5–25% mennyiségben ritonavirt;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely magában foglal

(i) az oldat össz-tömegére számítva körülbelül 30–70% mennyiségben szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen 12–18 szénatomos karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavat; vagy

(ii) olyan elegyet, amely

(1) az oldat össz-tömegére számítva 30–70% mennyiségben szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen 12–18 szénatomos karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavból; és

(2) az oldat össz-tömegére számítva 6–12% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható alkoholból

áll; és

c) az oldat össz-tömegére számítva 5–10% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyagot tartalmaz.

14. A 13. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az oldat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) van kiserelve.

15. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy

a) az oldat össz-tömegére számítva 1–30% mennyiségben ritonavirt;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely magában foglal

- (i) az oldat össztömegére számítva 30–99% mennyiségben olajsavat; vagy
- (ii) olyan elegyet, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva 30–99% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva 0–12% mennyiségben etanolból vagy az oldat össztömegére számítva 0–10% mennyiségben propilénlikolból vagy az oldat össztömegére számítva 0–15% mennyiségben etanol és propilénlikolt tartalmazó elegyből áll; és
- c) az oldat össztömegére számítva 0–20% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.
16. A 15. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva 5–25% mennyiségben ritonavirt;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely magában foglal
- (i) az oldat össztömegére számítva 30–70% mennyiségben olajsavat; vagy
- (ii) olyan elegyet, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva 30–70% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva 10–12% mennyiségben etanolból vagy az oldat össztömegére számítva 5–10% mennyiségben propilénlikolból, illetve az oldat össztömegére számítva 10–15% mennyiségben etanol és propilénlikolt tartalmazó elegyből áll; és
- c) az oldat össztömegére számítva 5–10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.
17. A 15. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy az oldat lágy, rugalmas zselatinkapszulákban (SEC) van kiszerezve.*
18. A 15. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 20% mennyiségben ritonavirt;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva 62–64% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva 10–12% mennyiségben etanolból álló elegy; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 6% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.
19. A 15. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 20% mennyiségben ritonavirt;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 65% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben etanolból álló elegy; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 5% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.
20. A 15. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 20% mennyiségben ritonavirt;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 60% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben etanolból álló elegy; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.
21. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva 1–30% mennyiségben ritonavirt és az oldat össztömegére számítva 1–50% mennyiségben ritonavirtól eltérő HIV-proteáz-inhibítort tartalmazó keveréket;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely magában foglal
- (i) az oldat össztömegére számítva 30–98% mennyiségben szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen 12–18 szénatomos karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavat; vagy
- (ii) olyan elegyet, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva 30–98% mennyiségben szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen 12–18 szénatomos karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva 0–15% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható alkoholból áll; és
- c) az oldat össztömegére számítva 0–20% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyagot tartalmaz.
22. A 21. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva 5–25% mennyiségben ritonavirt és az oldat össztömegére számítva 5–40% mennyiségben ritonavirtól eltérő HIV-proteáz-inhibítort tartalmazó keveréket;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely magában foglal

- (i) az oldat össztömegére számítva 30–70% mennyiségben szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen 12–18 szénatomos karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavat; vagy
- (ii) olyan elegyet, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva 30–70% mennyiségben szobahőmérsékleten folyékony, telített, egyszeresen telítetlen és kétszeresen telítetlen 12–18 szénatomos karbonsavak közül választott farmakológiai szempontból elfogadható zsírsavból; és
- (2) az oldószer össztömegére számítva 6–12% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható alkoholból
- áll; és
- c) az oldat össztömegére számítva 5–10% mennyiségben farmakológiai szempontból elfogadható felületaktív anyagot
- tartalmaz.
23. A 21. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva 1–30% mennyiségben ritonavirt és az oldat össztömegére számítva 1–50% mennyiségben ritonavirtól eltérő HIV-proteáz-inhibítort magában foglaló elegyet;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely magában foglal
- (i) az oldat össztömegére számítva 30–98% mennyiségben olajsavat; vagy
- (ii) olyan elegyet, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva 30–98% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 0–12% mennyiségben etanolból vagy az oldat össztömegére számítva 0–10% mennyiségben propilén-glikoltól, illetve az oldat össztömegére számítva 0–15% mennyiségben etilént és propilén-glikolt tartalmazó elegyből
- áll; és
- c) az oldat össztömegére számítva 0–20% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat
- tartalmaz.
24. A 23. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva 5–25% mennyiségben ritonavirt és az oldat össztömegére számítva 5–40% mennyiségben ritonavirtól eltérő HIV-proteáz-inhibítort magában foglaló elegyet;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely magában foglal
- (i) az oldat össztömegére számítva 30–70% mennyiségben olajsavat; vagy
- (ii) olyan elegyet, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva 30–70% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva 10–12% mennyiségben etanolból vagy az oldat össztömegére számítva 5–10% mennyiségben propilén-glikoltól, illetve az oldat össztömegére számítva 10–15% mennyiségben etilént és propilén-glikolt tartalmazó elegyből
- áll; és
- c) az oldat össztömegére számítva 5–10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat
- tartalmaz.
25. A 23. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva 1–30% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva 1–50% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva 30–88% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben etanolból
- álló elegy; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat
- tartalmaz.
26. A 25. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva 5–25% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva 5–40% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva 40–65% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben etanolból
- álló elegy; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat
- tartalmaz.
27. A 21. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 5% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 30% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 45% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben etanolból
- álló elegy; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.

28. A 21. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 15% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 15% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 50% mennyiségben olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben etanolból

álló elegy; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.

29. A 21. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*

a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 15% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 5% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely

(1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 60% mennyiségben olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben etanolból

álló elegy; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.

30. A 21. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy olyan, ritonavirból és (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló elegyet tartalmaz, amelyben a ritonavir és a (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexán tömegaránya (1:16)–(5:1).*

31. A 30. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy olyan, ritonavirból és (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló elegyet tartalmaz, amelyben a ritonavir és a (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexán tömegaránya (1:8)–(3:1).*

32. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*

a) az oldat össztömegére számítva 1–30% mennyiségben ritonavirt és az oldat össztömegére számít-

va 1–50% mennyiségben a ritonavirtól eltérő HIV-proteáz-inhibítort magában foglaló elegyet;

b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely

5 (1) az oldat össztömegére számítva 30–88% mennyiségben olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva 5–10% mennyiségben propilén-glikolból

álló elegy; és

10 c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.

33. A 32. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*

15 a) az oldat össztömegére számítva 5–25% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva 5–40% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

20 b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely

(1) az oldat össztömegére számítva 40–65% mennyiségben olajsavból; és

25 (2) az oldat össztömegére számítva 6–8% mennyiségben propilén-glikolból

álló elegy; és

c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat

30

tartalmaz.

34. A 32. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*

a) az oldat össztömegére számítva 1–30% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva 1–50% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

35 b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely

(1) az oldat össztömegére számítva 30–88% mennyiségben olajsavból; és

(2) az oldat össztömegére számítva 5–10% mennyiségben propilén-glikolból

álló elegy; és

45 c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.

35. A 34. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*

50 a) az oldat össztömegére számítva 5–25% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva 5–40% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket;

55 b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely

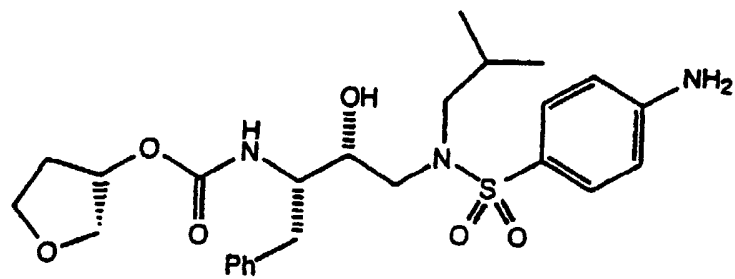
(1) az oldat össztömegére számítva 40–65% mennyiségben olajsavból; és

- (2) az oldat össztömegére számítva 6–8% mennyiségben propilén-glikolból álló elegy; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.
36. A 35. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 6,0% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 24% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló keveréket; 5
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely 10
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 52,5% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% mennyiségben propilén-glikolból álló elegy; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.
37. A 35. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy* 25
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 5% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 25% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló elegyet; és 30
- b) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz egy farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely 35
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 52,5% mennyiségben olajsavat; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% mennyiségben propilén-glikolt magában foglaló elegy. 40
38. A 35. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 8% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 24% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló elegyet; 45
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely 50
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 50,5% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% mennyiségben propilén-glikolból álló elegy; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz. 60
39. A 35. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 8,25% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 22% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló elegyet; 5
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely 10
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 52,25% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% mennyiségben propilén-glikolból álló elegy; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.
40. A 35. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 5% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 30% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló elegyet; 20
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely 25
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 47,5% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% mennyiségben propilén-glikolból álló elegy; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.
41. A 35. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 15% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 15% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló elegyet; 40
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely 45
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 52,5% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% mennyiségben propilén-glikolból álló elegy; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.
42. A 35. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy*
- a) az oldat össztömegére számítva körülbelül 13% mennyiségben ritonavirból és az oldat össztömegére számítva körülbelül 17% mennyiségben (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hid-

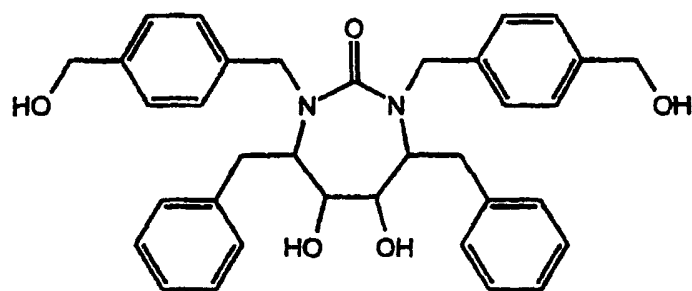
- roxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló elegyet;
- b) farmakológiai szempontból elfogadható szerves oldószert, amely
- (1) az oldat össztömegére számítva körülbelül 52,5% mennyiségben olajsavból; és
- (2) az oldat össztömegére számítva körülbelül 7,5% mennyiségben propilén-glikolból álló elegy; és
- c) az oldat össztömegére számítva körülbelül 10% mennyiségben polyoxyl 35 ricinusolajat tartalmaz.
43. A 35. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy olyan, ritonavirból és (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-

[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló elegyet tartalmaz, amelyben a ritonavir és a (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexán tömegaránya (1:16)–(5:1).

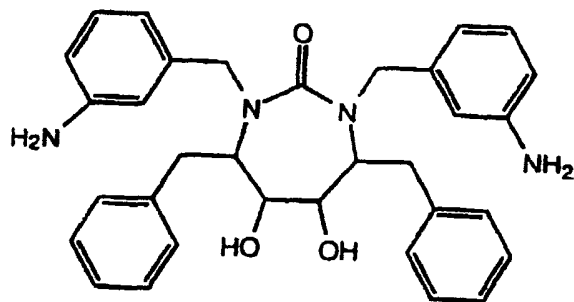
44. A 41. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy olyan, ritonavirból és (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexánból álló elegyet tartalmaz, amelyben a ritonavir és a (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxi-acetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-on-il)-3-metil-butanoil]-amino-1,6-difenil-hexán tömegaránya (1:8)–(3:1).



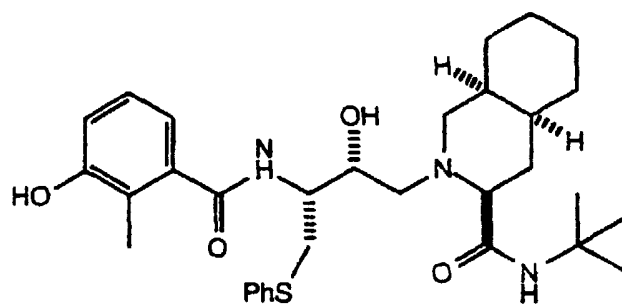
(1)



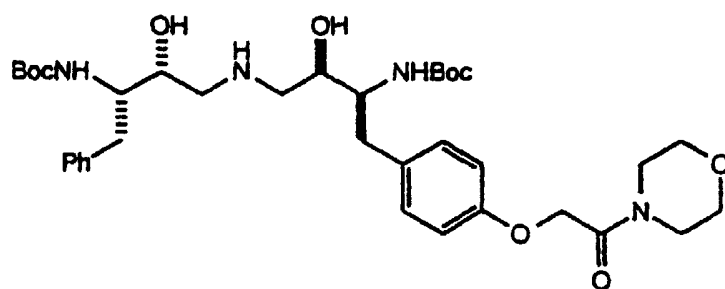
(2)



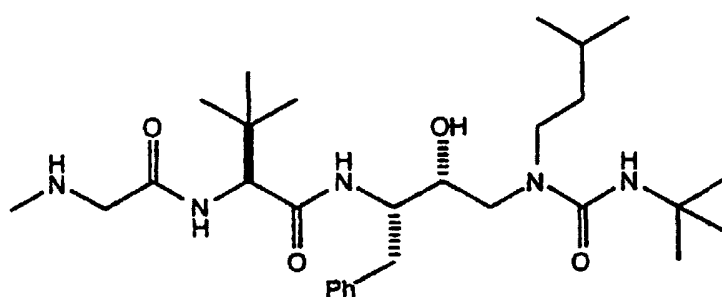
(3)



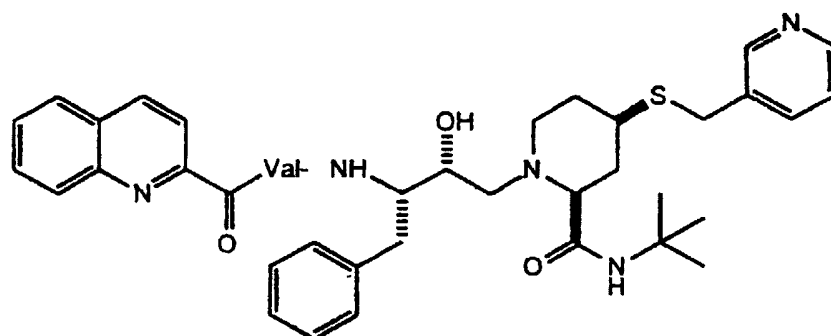
(4)



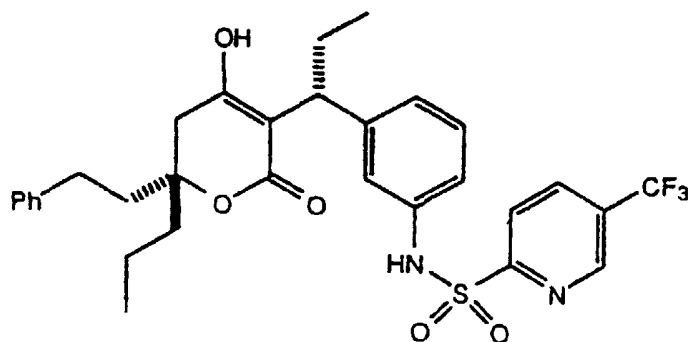
(5)



(6)



(7)



(8)

