

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/425

(11) 공개번호 특2000-0057169
(43) 공개일자 2000년09월 15일

(21) 출원번호	10-1999-7004469		
(22) 출원일자	1999년05월20일		
번역문제출일자	1999년05월20일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/20794	(87) 국제공개번호	WO 1998/22106
(86) 국제출원출원일자	1997년11월12일	(87) 국제공개일자	1998년05월28일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 가나 시에라리온 유고슬라비아		
(30) 우선권주장	8/754,390 1996년11월21일 미국(US)		
(71) 출원인	아보트 러보러터리즈 스티븐 에프. 웨인스톡		
(72) 발명자	미국, 일리노이 60064-6050, 아보트 파크, 아보트 파크 로드 100 리파리존		
	미국위스콘신주53406라신아폴로드라이브6600		
	알-래잭라맨에이		
	미국일리노이주60035하일랜드파크하이버니아드라이브2325		
	고쉬수모쥬트		
	미국일리노이주60046린덴허스트릿머레인219아파트먼트2에이		
	가오롱		
	미국일리노이주60085파크시티그린리프코트4255아파트먼트201		
	카울딜립		
	미국일리노이주60031구르니버킹검드라이브4334		
(74) 대리인	이병호		

심사청구 : 있음

(54) 약제 조성물

요약

HIV 프로테아제의 억제제인 화합물에 대한 개선된 경구 생물이용성을 제공하는 액체 약제학적 조성물이 기술되어 있다. 특히, 본 발명의 조성물은 (a) HIV 프로테아제 억제제 및 임의로 (b) 계면활성제의 약제학적으로 허용되는 유기 용매중의 용액을 포함한다. 본 발명의 조성물은 임의로 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 캡슐(SEC)내에 캡슐화될 수 있다.

색인어

경구 생물이용성, HIV 프로테아제 억제제, 경질 젤라틴 캡슐, 연질 탄성 캡슐 및 리토나비르

명세서

기술분야

HIV 프로테아제의 억제제인 화합물에 대한 개선된 경구 생물이용성을 제공하는 액체 억제학적 조성물이 기술되어 있다. 특히, 본 발명의 조성물은 (a) HIV 프로테아제 억제제, (b) 억제학적으로 허용되는 유기 용매 및 임의로 (c) 계면활성제를 포함하는 용액이다. 본 발명의 조성물은 임의로 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 캡슐(SEC)내에 캡슐화될 수 있다.

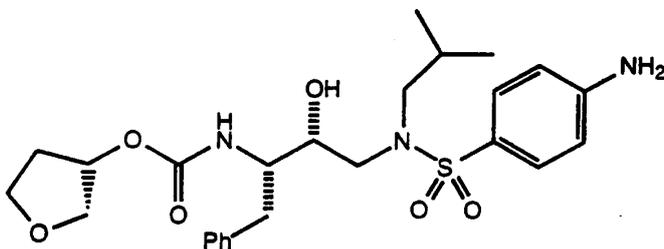
배경기술

신규한 약제의 경구 투여형에 대한 한가지 가능한 유용성 측정법은 투여형을 경구 투여한 후 생물이용성을 관찰하는 것이다. 경구 투여하는 경우, 각종 인자가 약물의 생물이용성에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 인자들에는 수용해도, 위장관을 통한 약물 흡수성, 투약 강도 및 최초 통변 효과가 포함된다. 수용해도는 이들 인자중 가장 중요한 인자이다. 약물의 수용해도가 불량한 경우에는 종종 수용해도가 개선된 약물의 염 또는 다른 유도체를 확인하려는 시도가 있어 왔다. 수용해도가 우수한 약물의 염 또는 다른 유도체가 확인되는 경우, 일반적으로 이러한 염 또는 유도체의 수용액 제형이 최상의 경구 생물이용성을 제공하는 것으로 인정된다. 따라서, 약물의 경구 용액 제형의 생물이용성은 일반적으로 다른 경구 투여형의 생물이용성 측정에 대한 표준 또는 이상적인 생물이용성으로 사용된다.

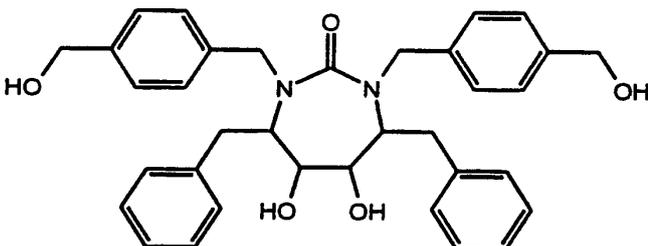
환자의 응락 및 미각 차폐와 같은 여러 가지 이유로 인해, 캡슐제와 같은 고체 투여형이 일반적으로 액체 투여형에 비해 바람직하다. 그러나, 약물의 경구 고체 투여형은 약물의 경구 용액보다 생물이용성이 낮다. 적합한 캡슐 투여형의 개발에 대한 한가지 목표는 약물의 경구 용액 제형에 의해 입증된 이상적인 생물이용성에 가능한 한 근접하는 약물의 생물이용성을 수득하는 것이다.

최근 들어, HIV 프로테아제 억제 화합물은 시험관내 및 생체내에서 HIV 프로테아제를 억제하는데 유용하고, HIV(사람 면역결핍 바이러스) 감염을 억제하는데 유용하며, AIDS(후천성 면역결핍 증후군)을 치료하는데 유용한 것으로 확인되었다. HIV 프로테아제 억제 화합물의 특징은 전형적으로 경구 생물이용성이 불량하다는데 있으며, 경구 생물이용성, 안정성 및 부작용 프로파일이 적합한 HIV 프로테아제 억제제에 대한 개선된 경구 투여형의 개발이 계속적으로 요구되고 있다.

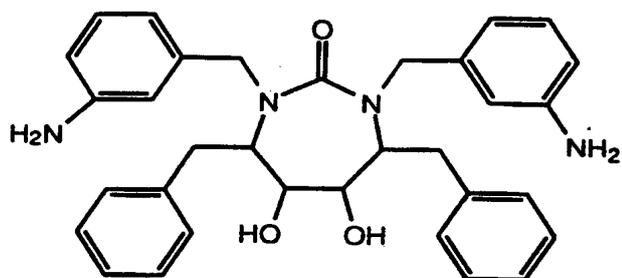
HIV 프로테아제 억제 화합물의 예에는 N-(2(R)-하이드록시-1(S)-인다닐)-2(R)-페닐메틸-4(S)-하이드록시-5-(1-(4-(3-피리딜메틸)-2(S)-N'-(t-부틸카복사미도)-피페라지닐))-펜탄아미드(즉, 인디나비르) 및 관련 화합물[본원에 참조로서 인용되는, 1993년 5월 12자로 공개된 유럽 특허원 제EP541168호 및 1995년 5월 9일자로 허여된 미국 특허 제5,413,999호에 기재되어 있다]; N-3급-부틸-데카하이드로-2-[2(R)-하이드록시-4-페닐-3(S)-[[N-(2-퀴놀린카보닐)-L-아스파라기닐]아미노]부틸]-4aS,8aS)-이소퀴놀린-3(S)-카복사미드(즉, 사쿠나비르) 및 관련 화합물[본원에 참조로서 인용되는, 1993년 3월 23일자로 허여된 미국 특허 제5,196,438호에 기재되어 있다]; 5(S)-Boc-아미노-4(S)-하이드록시-6-페닐-2(R)-페닐메틸헥사노일-(L)-Val-(L)-Phe-모르폴린-4-일아미드 및 관련 화합물[본원에 참조로서 인용되는, 1993년 3월 17일자로 공개된 유럽 특허원 제EP532466호에 기재되어 있다]; 1-나프록시아세틸-베타-메틸티오-Ala-(2S,3S)-3-아미노-2-하이드록시-4-부타노일-1,3-티아졸리딘-4-t-부틸아미드(즉, 1-나프록시아세틸-Mta-(2S,3S)-AHPBA-Thz-NH-tBu), 5-이소퀴놀린옥시아세틸-베타-메틸티오-Ala-(2S,3S)-3-아미노-2-하이드록시-4-부타노일-1,3-티아졸리딘-4-t-부틸아미드(즉, iQoa-Mta-Apns-Thz-NHtBu) 및 관련 화합물[본원에 참조로서 인용되는, 1992년 6월 17일자로 공개된 유럽 특허원 제EP490667호 및 문헌(참조: Chem. Pharm. Bull. 40(8) 2251(1992))에 기재되어 있다]; [1S-[1R*(R*),2S*]]-N¹[3-[[[(1,1-디메틸에틸)아미노]카보닐](2-메틸프로필)아미노]-2-하이드록시-1-(페닐메틸)프로필]-2-[(2-퀴놀린카보닐)아미노]-부탄디아미드(즉, SC-52151) 및 관련 화합물[본원에 참조로서 인용되는, 1992년 5월 29일자로 공개된 PCT 특허원 제W092/08701호 및 1993년 11월 25일자로 공개된 PCT 특허원 제W093/23368호에 기재되어 있다];



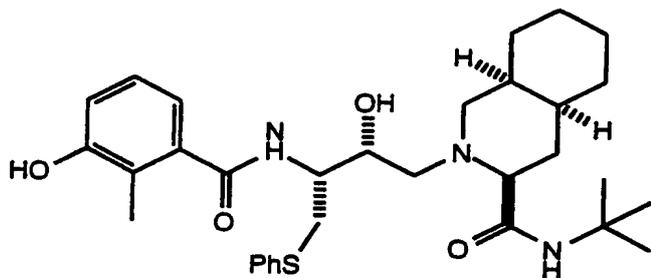
(즉, VX-478) 및 관련 화합물[본원에 참조로서 인용되는, 1994년 3월 17일자로 공개된 PCT 특허원 제W094/05639호에 기재되어 있다];



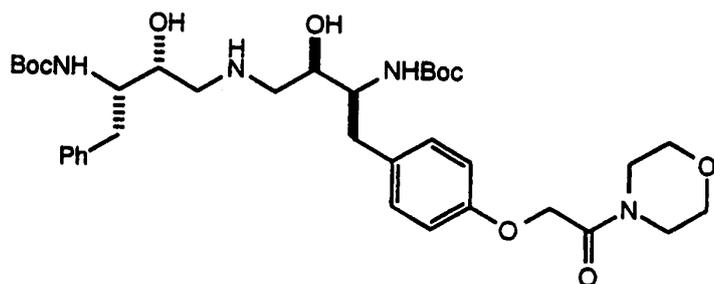
(즉, DMP-323) 또는



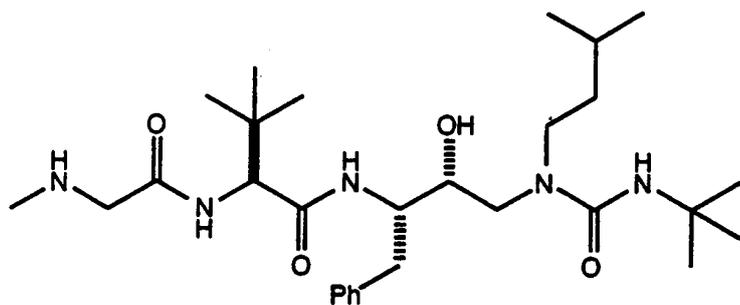
(즉, DMP-450) 및 관련 화합물[본원에 참조로서 인용되는, 1993년 4월 15일자로 공개된 PCT 특허원 제 W093/07128호에 기재되어 있다];



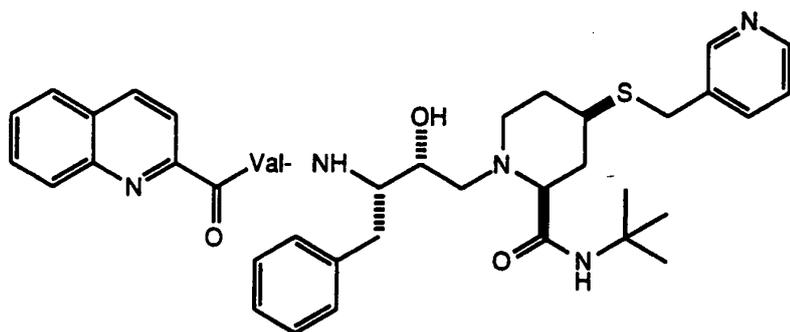
(즉, AG1343, (넬피나비르))[본원에 참조로서 인용되는, 1995년 4월 13일자로 공개된 PCT 특허원 제 W095/09843호 및 1996년 1월 16일자로 허여된 미국 특허 제5,484,926호에 기재되어 있다];



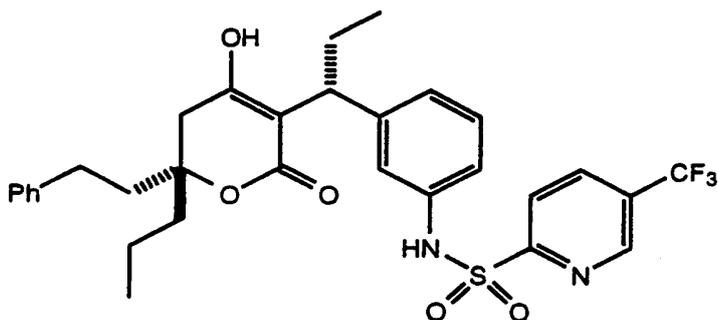
(즉, BMS 186,318)[본원에 참조로서 인용되는, 1994년 1월 26일자로 공개된 유럽 특허원 제EP580402호에 기재되어 있다];



(즉, SC-55389a) 및 관련 화합물[본원에 참조로서 인용되는, 1995년 3월 2일자로 공개된 PCT 특허원 제 W095/06061호 및 문헌(참조: 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington, D.C., Jan. 29-Feb. 2, 1995, Session 88)에 기재되어 있다]; 및



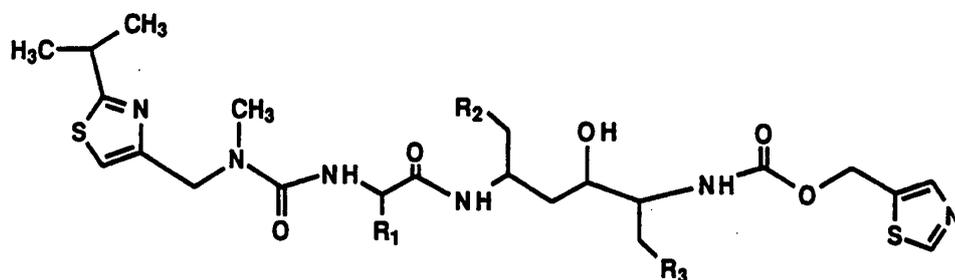
(즉, BILA 1096 BS) 및 관련 화합물[본원에 참조로서 인용되는, 1993년 9월 15일자로 공개된 유럽 특허원 제EP560268호에 기재되어 있다]; 및



(즉, U-140690) 및 관련 화합물[본원에 참조로서 인용되는, 1995년 11월 16일자로 공개된 PCT 특허원 제 W095/30670호에 기재되어 있다]; 또는 상기 모든 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다.

HIV 프로테아제 억제 화합물의 다른 예에는 하기 화학식 I의 화합물 및 관련 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다.

화학식 I



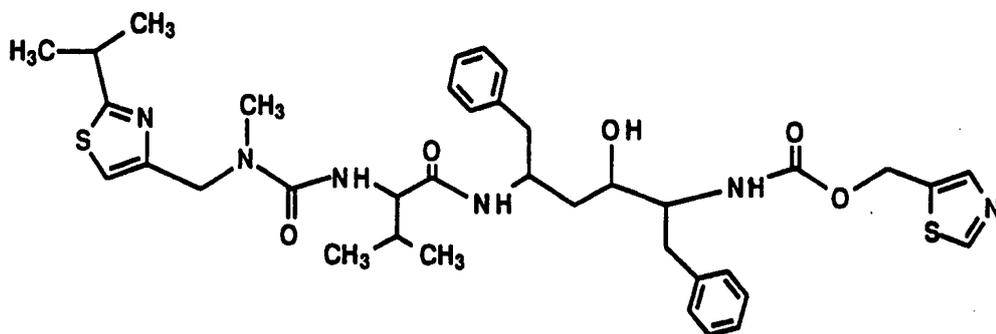
상기식에서,

R₁은 저급 알킬이고,

R₂ 및 R₃은 페닐이다. 상기 화합물은 모두, 본원에 참조로서 인용되는, 1994년 7월 7일자로 공개된 PCT 특허원 제W094/14436호 및 1996년 7월 30일자로 허여된 미국 특허 제5,541,206호에 기재되어 있다. 화학식 I의 화합물은 HIV 감염의 억제에 유용하여 AIDS의 치료에 유용하다.

특히, 화학식 II의 화합물이 HIV 프로테아제의 억제제로서 특히 효과적인 것으로 밝혀졌다.

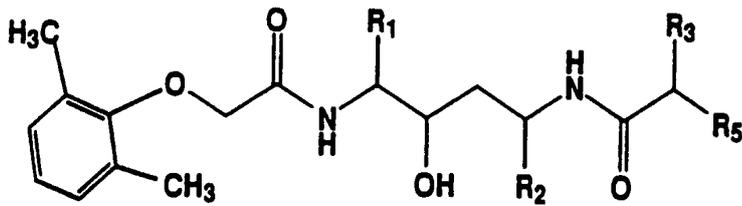
화학식 II



가장 바람직한 화학식 II의 화합물은 (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-메틸-N-((2-이소프로필-4-티아졸릴)메틸)-아미노)카보닐)발리닐)아미노)-2-(N-((5-티아졸릴)메톡시카보닐)아미노)-1,6-디페닐-3-하이드록시헥산 (리토나비르; 화합물(III)) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

또한, HIV 프로테아제 억제 화합물의 다른 예에는 하기 화학식 IV의 화합물 및 관련 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다.

화학식 IV

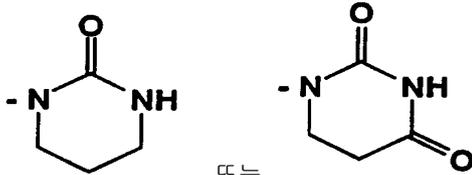


상기식에서,

R₁은 벤질이고,

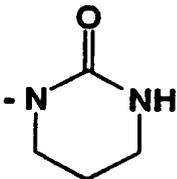
R₂는 벤질 또는 저급 알킬이며,

R₃은 저급 알킬이고,



R₅는 화학식 또는 의 화합물이다. 상기 화합물은, 본원에 참조로 서 인용되는, 1996년 12월 13일자로 출원된 미국 특허원 제08/572,226호 및 1996년 11월 21일자로 출원된 미국 특허원 제08/753,201호 및 1997년 6월 19일자로 공개된 국제 특허원 제W097/21685호에 기재되어 있다.

바람직한 화합물은 화학식 IV의 화합물에서 R₁ 및 R₂가 벤질이고, R₃이 이소프로필이며, R₅가 화학식



의 화합물인 화합물이다.

가장 바람직한 화학식 IV의 화합물은 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐헥산(화합물 V) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 화학식 V의 화합물의 제조 방법은 1996년 12월 13일자로 출원된 미국 특허원 제08/572,226호 및 1996년 11월 21일자로 출원된 미국 특허원 제08/753,201호 및 1997년 6월 19일자로 공개된 국제 특허원 제W097/21685호에 기재되어 있다.

화학식 III의 화합물은 pH > 2에서 수용해도가 약 6 μ g/ml이다. 이것은 수용해도가 극히 불량한 것으로 간주되며, 따라서 유리 염기 형태의 화학식 III의 화합물은 경구 생물이용성이 매우 낮은 것으로 예상할 수 있다. 사실, 캡슐 투여형내의 비제형화된 고체로서 투여하는 경우, 유리 염기 형태의 화학식 III의 화합물은 개에게 5mg/kg의 경구 투여후 생물이용성이 2% 미만인 것으로 특징지워진다.

화학식 III의 화합물의 산부가염(예: 비스-하이드로클로라이드, 비스-토실레이트, 비스-메탄 설포네이트 등)은 수용해도가 0.1mg/ml 미만이다. 이것은 유리 염기의 용해도에 비해 약간 개선된 것이다. 이와 같이 낮은 수용해도는 수용액으로서 화학식 III의 화합물의 산부가염 치료량을 실질적으로 투여할 수 없게 할 것이다. 또한, 이와 같이 낮은 수용해도에 비추어, 캡슐 투여형내의 비제형화된 고체로서 투여된 화학식 III의 화합물의 비스-토실레이트는 개에게 5mg/kg의 경구 투여후 생물이용성이 2% 미만인 것으로 특징지워진다.

화학식 III의 화합물의 적합한 경구 투여형을 수득하기 위해서는 화학식 III의 화합물의 경구 생물이용성이 20% 이상이어야 한다. 바람직하게는, 투여형으로부터 화학식 III의 화합물의 경구 생물이용성은 약 40% 및 보다 바람직하게는 약 50%를 초과하여야 한다.

몇몇 약물은 유기 용매중의 용해도가 우수한 것으로 예상할 수 있으나, 이러한 용액의 경구 투여가 약물 에 대한 우수한 생물이용성을 반드시 수반하는 것은 아니다. 본 발명에 이르러, 화학식 III의 화합물은 약제학적으로 허용되는 유기 용매내의 용해도가 우수하고 이러한 용매의 용해도는 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산의 존재하에 향상되는 것으로 밝혀졌다. 캡슐화 투여형(연질 탄성 캡슐제 또는 경질 젤라틴 캡슐제)로서 상기 용액을 투여하는 것은 약 60% 이상의 높은 경구 생물이용성을 제공한다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라서, (a) HIV 프로테아제 억제 화합물 또는 HIV 프로테아제 억제 화합물의 배합물[바람직하게는 화학식 II 또는 IV의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 빌피나비르 또는 인디나비르 또는 VX-478, 보다

바람직하게는 화학식 III 또는 V의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 넬피나비르 또는 인디나비르 또는 VX-478, 또는 화학식 II의 화합물 또는 넬피나비르와 다른 HIV 프로테아제 억제제(바람직하게는 화학식 IV의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 인디나비르 또는 넬피나비르 또는 VX-478)의 배합물, 또는 보다 바람직하게는 화학식 III의 화합물 또는 넬피나비르와 다른 HIV 프로테아제 억제제(바람직하게는 화학식 V의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 인디나비르 또는 넬피나비르 또는 VX-478)의 배합물],

(b) 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 약제학적으로 허용되는 알콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 및 임의로

(c) 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 용액인 약제학적 조성물이다.

상기 용액 조성물에서, 개개의 화합물로서 바람직한 HIV 프로테아제 억제제는 화학식 III 또는 V의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 넬피나비르 또는 인디나비르 또는 VX-478이다. 상기 조성물에서, HIV 프로테아제 억제제의 바람직한 배합물은 화학식 III의 화합물과 화학식 V의 화합물, 화학식 III의 화합물과 사쿠나비르, 화학식 III의 화합물과 인디나비르, 화학식 III의 화합물과 넬피나비르, 화학식 III의 화합물과 VX-478, 넬피나비르와 화학식 V의 화합물, 넬피나비르와 사쿠나비르, 넬피나비르와 인디나비르, 넬피나비르와 VX-478이다.

또한, 본 발명에 따라서, (a) HIV 프로테아제 억제 화합물 또는 HIV 프로테아제 억제 화합물의 배합물[바람직하게는 화학식 II 또는 IV의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 넬피나비르 또는 인디나비르 또는 VX-478, 보다 바람직하게는 화학식 III 또는 V의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 넬피나비르 또는 인디나비르 또는 VX-478, 또는 화학식 II의 화합물 또는 넬피나비르와 다른 HIV 프로테아제 억제제(바람직하게는 화학식 IV의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 인디나비르 또는 넬피나비르 또는 VX-478)의 배합물, 또는 보다 바람직하게는 화학식 III의 화합물 또는 넬피나비르와 다른 HIV 프로테아제 억제제(바람직하게는 화학식 V의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 인디나비르 또는 넬피나비르 또는 VX-478)의 배합물],

(b) 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 약제학적으로 허용되는 알콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 및 임의로

(c) 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하고, 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐 내에 캡슐화되는 용액인 약제 조성물이다.

상기 캡슐화된 용액 조성물에 있어서, 개개 화합물로서 바람직한 HIV 프로테아제 억제제는 화학식 III 또는 V의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 넬피나비르 또는 인디나비르 또는 VX-478이다. 상기 조성물에서, 바람직한 HIV 프로테아제 억제제의 배합물은 화학식 III의 화합물과 화학식 V의 화합물, 화학식 III의 화합물과 사쿠나비르, 화학식 III의 화합물과 인디나비르, 화학식 III의 화합물과 넬피나비르, 화학식 III의 화합물과 VX-478, 넬피나비르와 화학식 V의 화합물, 넬피나비르와 사쿠나비르, 넬피나비르와 인디나비르, 넬피나비르와 VX-478이다.

본 발명의 용액 조성물은 또한 화학적 안정성을 위해 산화방지제[예: 아스코르브산, BHA(부틸화 하이드록시 아니솔), BHT(부틸화 하이드록시톨루엔), 비타민 E, 비타민 E PEG 1000 석시네이트 등]을 포함할 수 있다.

본 발명의 조성물(용액 또는 캡슐화 용액)은 HIV 프로테아제 억제제에 대한 개선된 경구 생물이용성을 제공한다. 특히, 본 발명의 조성물(용액 또는 캡슐화 용액)은 비-제형화된 화합물(III)(염기) 또는 비-제형화된 화합물(III)(산부가염)과 비교하여 화합물(III)에 대한 개선된 경구 생물이용성을 제공한다.

본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산"은 실온에서 액체인 포화된, 모노-불포화된 또는 디-불포화된 C₁₂ 내지 C₁₈ 카복실산을 의미한다. 바람직한 장쇄 지방산은 실온에서 액체인 모노-불포화된 C₁₆ 내지 C₂₀ 카복실산이다. 가장 바람직한 장쇄 지방산은 올레산이다.

본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 알콜"은 실온(대략 20°C)에서 액체인 알콜, 예를 들어 에탄올, 프로필렌 글리콜, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올(Transcutol[®], Gattefosse, Westwood, NJ 07675), 벤질 알콜, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜 200, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400 등을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 바람직한 알콜은 에탄올 또는 프로필렌 글리콜 또는 이의 혼합물이다.

본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 계면활성제"는 약제학적으로 허용되는 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리에틸렌 피마자유 유도체[예: 폴리옥시에틸렌글리세롤트리시놀레이트 또는 폴리옥실 35 피마자유(Cremophor[®] EL, BASF Corp.) 또는 폴리옥시에틸렌글리세롤 옥시스테아레이트(Cremophor[®] RH 40 (폴리에틸렌글리콜 40 수소화 피마자유)) 또는 Cremophor[®] RH 60(폴리에틸렌글리콜 60 수소화 피마자유), BASF Corp. 등] 또는 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체(또한 폴리옥시에틸렌 블록 폴리옥시프로필렌 공중합체로서 알려져 있다) 또는 폴리옥시에틸렌폴리프로필렌 글리콜(예: Poloxamer[®] 124, Poloxamer[®] 188, Poloxamer[®] 237, Poloxamer[®] 388, Poloxamer[®] 407 등), (BASF Wyandotte Corp.) 또는 폴리옥시에틸렌(20) 솔비탄의 모노 지방산 에스테르[예: 폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 모노올레에이트(Tween[®] 80), 폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 모노스테아레이트(Tween[®] 60), 폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 모노팔미테이트(Tween[®] 40), 폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 모노라우레에이트(Tween[®] 20) 등] 또는 솔비탄 지방산 에스테르(솔비탄 라우레에이트, 솔비탄 올레에이트, 솔비탄 팔미테이트, 솔비탄 스테아레이트 등)를 의미한다. 약제학적으로 허용되는 바람직한 계면활성제는 폴리옥실 35 피마자유(Cremophor[®] EL, BASF Corp.), 폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 모노라우레에이트(Tween[®] 20), 폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 모노올레에이트(Tween[®] 80) 또는 솔비탄 지방산 에스테르, 예를 들어 솔비탄 올레에이트이다. 약제학적으로 허용되는 가장 바람직한 계면활성제는 폴리옥실 35 피마자유(Cremophor[®] EL, BASF Corp.)이다.

본 발명의 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%(바람직하게는 약 1 내지 약 40중량%, 보다 바람직하게는 약 10 내지 약 40중량%, 가장 바람직하게는 약 15 내지 약 40중량%)의 HIV 프로테아제 억제 화합물 또는 HIV 프로테아제 억제 화합물의 배합물(바람직하게는 화학식 II 또는 IV의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 넬피나비르 또는 인디나비르, 또는 보다 바람직하게는 화학식 III 또는 V의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 넬피나비르 또는 인디나비르, 또는 가장 바람직하게는 화학식 III 또는 V의 화합물); 또는 화학식 II의 화합물 또는 넬피나비르와 다른 HIV 프로테아제 억제제의 배합물[바람직하게는 화학식 IV의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 인디나비르 또는 넬피나비르, 또는 보다 바람직하게는 화학식 III의 화합물 또는 넬피나비르와 다른 HIV 프로테아제 억제제(바람직하게는 화학식 V의 화합물 또는 사쿠나비르 또는 인디나비르 또는 넬피나비르)의 배합물, 또는 가장 바람직하게는 화학식 III의 화합물과 화학식 V의 화합물의 배합물];

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 99중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%, 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 60중량%)의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 99중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%, 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 60중량%)의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 (2) 약 0중량% 내지 약 15중량%(바람직하게는 약 6중량% 내지 약 12중량%)의 약제학적으로 허용되는 알콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0중량% 내지 약 40중량%(바람직하게는 약 2중량% 내지 약 20중량% 및 가장 바람직하게는 약 5중량% 내지 약 15중량%)의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 용액이다. 본 발명의 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화된다.

바람직하게는, 약제학적으로 허용되는 유기 용매는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 50중량% 내지 약 99중량% 포함한다. 보다 바람직하게는, 약제학적으로 허용되는 유기 용매 또는 약제학적으로 허용되는 유기 용매의 혼합물은 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 50중량% 내지 약 75중량% 포함한다.

바람직한 약제학적으로 허용되는 용매는 (1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 70중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 및 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 15중량%의 에탄올 또는 프로필렌 글리콜 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 15중량%의 에탄올과 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함한다. 보다 바람직한 약제학적으로 허용되는 용매는 (1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 70중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 및 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 12중량%의 에탄올 또는 약 5 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜 또는 약 5 내지 약 15중량%의 에탄올과 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함한다. 보다 바람직한 약제학적으로 허용되는 용매는 (1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 70중량%의 올레산 및 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 12중량%의 에탄올 또는 약 5 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜 또는 약 10 내지 약 15중량%의 에탄올과 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함한다.

본 발명의 바람직한 양태에 있어서, 보다 바람직한 본 발명의 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 25중량%)의 리토나비르,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 99중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%, 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 60중량%)의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 99중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%, 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 60중량%)의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 15중량%(바람직하게는 약 6 내지 약 12중량%)의 약제학적으로 허용되는 알콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 20중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 10중량%)의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 용액이다. 본 발명의 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화된다.

본 발명의 보다 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 25중량%)의 리토나비르,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15 내지 약 99중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%; 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 60중량%)의 올레산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15 내지 약 99중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%; 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 60중량%)의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 12중량%(바람직하게는 약 10 내지 약 12중량%)의 에탄올 또는 약 0 내지 약 10중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 10중량%)의 프로필렌 글리콜 또는 약 0 내지 약 15중량%(바람직하게는 약 10 내지 약 15중량%)의 이의 혼합물의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 20중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 10중량%)의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 보다 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화된다.

본 발명의 가장 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20중량%의 리토나비르,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 62 내지 약 64중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 12중량%, 바람직하게는 약 12중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 6중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.05중량%의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이

드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20중량%의 리토나비르,

(b) (1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 65중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20중량%의 리토나비르,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 60중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20중량%의 리토나비르,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 70중량%의 올레산과 (2) 전체 용액을 기준으로 하여 약 5중량%의 에탄올과 약 5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 양태에 있어서, 본 발명의 보다 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 35중량%)의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐헥산,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 99중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%; 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 65중량%)의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 99중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%; 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 65중량%)의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 15중량%(바람직하게는 약 6 내지 약 12중량%)의 약제학적으로 허용되는 알콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 40중량%(바람직하게는 약 2 내지 약 20중량% 및 바람직하게는 약 5 내지 약 15중량%)의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 용액이다. 본 발명의 보다 바람직한 양태에 있어서, 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화된다.

본 발명의 보다 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 35중량%)의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐헥산,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 99중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%; 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 65중량%)의 올레산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 99중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%; 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 65중량%)의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 12중량%(바람직하게는 약 10 내지 약 12중량%)의 에탄올 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 10중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 10중량%)의 프로필렌 글리콜 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 15중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 15중량%, 가장 바람직하게는 약 10중량%)의 이의 혼합물의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 20중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 10중량%)의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 보다 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화된다.

본 발명의 가장 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐헥산,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 50중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내

지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 양태에 있어서, 본 발명의 보다 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 25중량%)의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 40중량%)의 다른 HIV 프로테아제 억제제의 혼합물,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 98중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%; 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 65중량%)의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 98중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%; 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 65중량%)의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 15중량%(바람직하게는 약 6 내지 약 12중량%)의 약제학적으로 허용되는 알콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 20중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 10중량%)의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 용액이다. 본 발명의 보다 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화된다.

본 발명의 보다 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 40중량%)의 다른 HIV 프로테아제 억제제의 혼합물,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 98중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%; 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 65중량%)의 올레산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 98중량%(바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%; 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 65중량%)의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 12중량%(바람직하게는 약 10 내지 약 12중량%)의 에탄올 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 10중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 10중량%)의 프로필렌 글리콜 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 15중량%(바람직하게는 약 10 내지 약 15중량%)의 이의 혼합물의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 20중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 10중량%)의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 보다 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화된다.

본 발명의 가장 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 25중량%)의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 40중량%)의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 88중량%(바람직하게는 약 40 내지 약 65중량%)의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 25중량%)의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%(바람직하게는 약 5 내지 약 40중량%)의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 88중량%(바람직하게는 약 40 내지 약 65중량%)의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%(바람직하게는 약 6 내지 약 8중량%)의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 가장 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 45중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.03 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 50중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.03 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 60중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.03 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 50중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.03 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 13중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 17중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 50중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.03 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 6.0중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 24중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 52.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 25중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물, 및

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 52.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매중의, 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유의 용액을 포함한다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 8중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 24중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 50.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여

약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 8.25중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 22중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 52.25중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 47.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 13중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 17중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 52.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 52.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 또다른 가장 고도로 바람직한 조성물은 (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 52.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 용액이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에 있어서, 상기 용액은 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC) 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되고, 또한 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 0.08중량%(바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.05중량%)의 산화방지제(바람직하게는 BHT(부틸화 하이드록시톨루엔))을 포함한다.

본 발명의 조성물에서, 바람직한 HIV 프로테아제 억제제는 리토나비르, (2S, 3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산, 인디나비르, 사퀴나비르, 넬피나비르 및 VX-478중에서 선택된다.

본 발명의 조성물에서, HIV 프로테아제 억제제의 바람직한 배합물은 리토나비르와 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산, 리토나비르와 인디나비르, 리토나비르와 사퀴나비르, 리토나비르와 넬피나비르, 리토나비르와 VX-478, 사퀴나비르와 넬피나비르, 인디나비르와 넬피나비르, 넬피나비르와 (2S,3S,5S)-2-(2,6-

디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산 및 넬피나비르와 VX-4780이 포함된다.

리토나비르와 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물을 포함하는 본 발명의 조성물에서, (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산에 대한 리토나비르의 비율(w/w)은 약 1:16 내지 약 5:1(바람직하게는 약 1:8 내지 약 3:1)의 범위이다.

화학식 I, II 및 IV의 화합물은 2개 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하여 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 라세미체 또는 부분입체이성질체의 라세미체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 이성체 형태를 본 발명의 범위내에 포함시키고자 한다. 본원에 사용된 용어 "R" 및 "S" 배위는 문헌[참조: IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30]에 정의된 바와 같다.

화학식 II의 화합물의 바람직한 이성체는 (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-메틸-N-((2-이소프로필-4-티아졸릴)메틸)-아미노)카보닐)-발리닐)아미노)-2-(N-((5-티아졸릴)메톡시카보닐)아미노)-1,6-디페닐-3-하이드록시핵산(화학식 III의 화합물)이다. 화학식 IV의 화합물의 바람직한 이성체는 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산(화학식 V의 화합물)이다.

본원에 사용된 용어 "저급 알킬"은 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄 알킬 라디칼을 의미하며, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 2,2-디메틸프로필, n-헥실 등을 포함하지만 이로써 제한되는 것은 아니다.

HIV 프로테아제 억제 화합물은 무기 또는 유기 산으로부터 유도된 염의 형태로 사용될 수 있다. 이들 염은 다음과 같지만, 이로써 제한되는 것은 아니다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설파이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 디글루코네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 도데실설파이트, 에탄설포네이트, 글리코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설파이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트(이소에티오네이트), 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설파이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트 및 운데카노에이트. 또한, 염기성 질소-함유 그룹을 저급 알킬 할라이드(예: 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드); 디알킬 설페이트(예: 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아일 설페이트), 장쇄 할라이드(예: 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 아르알킬 할라이드(예: 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 등과 같은 제제로 4급화시킬 수 있다. 이에 의해 수성 또는 유성 또는 분산성 생성물이 수득된다.

약제학적으로 허용되는 산부가염을 형성하기 위해 사용될 수 있는 산의 예에는 무기산(예: 염산, 황산 및 인산) 및 유기산(예: 옥살산, 말레산, 석신산 및 시트르산)이 포함된다. 다른 염에는 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속(예: 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘) 또는 유기 염기와 염이 포함된다.

연질 탄성 젤라틴 캡슐의 조성물 및 제조 방법 자체는 본 기술분야에 공지되어 있다. 연질 탄성 젤라틴 캡슐의 조성물은 전형적으로 약 30 내지 약 50중량%의 젤라틴 NF, 약 10 내지 약 40중량%의 가소제 또는 가소제 혼합물 및 약 25 내지 약 40중량%의 물을 포함한다. 연질 탄성 젤라틴 캡슐제의 제조에 유용한 가소제는 글리세린, 솔비톨 또는 솔비톨 유도체(예: 솔비톨-중 등) 또는 프로필렌 글리콜 등 또는 이의 배합물이다.

또한, 연질 탄성 젤라틴 캡슐 재료는 보존제, 혼탁제, 안료, 염료 또는 향미제 등과 같은 첨가제를 포함할 수 있다.

연질 탄성 젤라틴 캡슐제를 제조 및 충전하기 위한 각종 방법, 예를 들어 무봉합 캡슐 방법, 회전 방법(Scherer에 의해 개발) 또는 Liner 기계 또는 Accogel 기계 등을 사용하는 방법이 사용될 수 있다. 또한, 각종 제조 기계를 사용하여 캡슐제를 제조할 수 있다.

전형적으로, 연질 탄성 젤라틴 캡슐제는 (1) 겔 덩어리를 제조하는 단계, (2) 충전 재료를 캡슐화시키는 단계(캡슐의 형성, 충전 및 밀봉) 및 (3) 연질 겔을 건조시키는 단계에 의해 제조된다.

겔 덩어리의 제조시, 겔 덩어리(전형적으로, 젤라틴, 물 및 가소제)를 포함하는 성분을 혼합하여 균일한 플러프(fluff)를 형성한다. 혼합한 후, 플러프 겔 덩어리를 바람직하게는 진공하에 용융시키고, 용융된 겔 덩어리를 가열된 수용기에 옮긴다. 용융된 겔 덩어리에 착색제 또는 기타 첨가제를 가한 후 혼합하여 균질화시킨다.

한가지 방법이 있어서, 회전 다이 캡슐화 장치를 사용하여 액체 캡슐 충전물을 캡슐화시킬 수 있다. 일반적으로, 이 방법에서는 2개의 겔 리본이 2개의 회전 다이 사이에 공급된다. 당해 다이는 연질 겔의 형상을 형성하고 밀봉 기작을 제공하는 쌍을 이룬 포켓을 함유한다. 이 때, 2개의 다이 절반 포켓을 일렬로 세우고, 충전 재료를 겔 리본 사이에 있는 캡슐화 썬기를 통해 주입한다. 연질 겔을 형성하고, 다이 사이에 압력을 가하여 밀봉시키며, 캡슐화 썬기에 의해 열을 적용한다.

마지막으로, 충전된 연질 겔을 건조시킨다. 한가지 방법이 있어서, 충전된 연질 겔을 먼저 낮은 습도하에 회전 건조기에 넣고, 공기 환경하에 둔다. 건조 공정의 최종 단계는 회전 건조기로부터 충전된 연질 겔을 배출시킨 후, 상대 습도 50% 미만의 저습도 공기가 순환하는 얇은 건조 트레이상의 단층에 놓는다. 건조 공정은 깊은 보유 트레이로 연질 겔을 이동시켜 중단한다.

바람직한 연질 탄성 젤라틴 캡슐제는 R.P. Scherer Corp.사에 의해 제조된다.

경질 젤라틴 캡슐은 Capsugel, Greenwood, SC 및 기타 공급자로부터 구입할 수 있다. 캡슐은 수동으로 또

는 캡슐 충전 기계에 의해 충전시킨다. 목적하는 충전 용적/중량은 목적한 투여 강도와 조합하여 충전 용액의 효능에 따라 달라진다.

일반적으로, 본 발명의 조성물은 하기 방식으로 제조할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 약제학적으로 허용되는 알콜을 산화방지제와 함께 실온에서 혼합한다. HIV 프로테아제 억제제, 또는 HIV 프로테아제 억제제의 혼합물을 가한 후 교반하여 용해시킨다. 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 혼합하면서 가한다. HIV 프로테아제 억제 화합물(들)의 목적하는 용량을 제공하는데 요구되는 생성 혼합물의 적적한 용적을 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 젤라틴 캡슐에 충전시킨다.

하기 실시예는 본 발명을 추가로 설명하기 위해 제공된다.

실시에

실시에 1(비제형화된 캡슐)

5mg/kg 용량에 상응하는 화학식 III의 화합물(유리 염기)의 양을 경질 젤라틴 캡슐(회색, 크기 0)에 넣는다. 이들 캡슐을 물 10ml와 함께 절식하의 개에게 투여한다.

실시에 2(캡슐)

5mg/kg 용량에 상응하는 화학식 III의 화합물(유리 염기)의 양을 경질 젤라틴 캡슐(회색, 크기 0)에 넣는다. 이들 캡슐을 물 10ml와 함께 비-절식하의 개에게 투여한다.

실시에 3(캡슐)

5mg/kg 용량의 화학식 III의 화합물(염기 당량)에 상응하는 화학식 III의 화합물의 비스-토실레이트 염의 양을 경질 젤라틴 캡슐(회색, 크기 0)에 충전시킨다. 이들 캡슐을 물 10ml와 함께 급식하의 개에게 투여한다.

실시에 4(캡슐)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	20
에탄올(USP, 200 표준)	10
올레산, 6321, NF	69.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시에 5(캡슐)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	20
에탄올(USP, 200 표준)	10
트윈 ^R 80(NF)	5
올레산, 6321, NF	64.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시에 6(캡슐)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	20
에탄올(USP, 200 표준)	10
트윈 ^R 20(NF)	5
올레산, 6321, NF	64.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시에 7(캡슐 또는 SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	20
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	5
올레산, 6321, NF	64.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

혼합 탱크를 질소로 퍼징한다. 올레산(649.9g) 및 에탄올(100g)을 탱크에서 혼합한다. 이 용액을 약 33°C (28 내지 37°C)로 가온하고, 상기 온도에서 정치시킨다. 부틸화 하이드록시톨루엔(0.1g)을 탱크에 충전

시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 리토나비르(200g)을 탱크에 서서히 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 폴리옥실 35 피마자유(50g)을 탱크에 가하여 혼합한다. 가열을 중단하고, 용액을 주위 온도(20 내지 30℃)로 냉각시킨다. 생성된 용액을 연질 탄성 캡슐에 충전(용액 0.5g/SEC)시켜 리토나비르 100mg/SEC 또는 용액 1.0g/SEC의 용량을 제공함으로써 리토나비르 200mg/SEC의 용량을 제공한다.

실시에 8(캡슐)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	20
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	4.5
솔비탄 모노올레에이트	0.5
올레산, 6321, NF	64.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시에 9(캡슐 또는 SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	20
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
올레산, 6321, NF	59.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

혼합 탱크를 질소로 퍼징한다. 올레산(599.9g) 및 에탄올(100g)을 탱크에서 혼합한다. 이 용액을 약 33℃(28 내지 37℃)로 가온하고, 상기 온도에서 정치시킨다. 부틸화 하이드록시톨루엔(0.1g)을 탱크에 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 리토나비르(200g)을 탱크에 서서히 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 폴리옥실 35 피마자유(100g)을 탱크에 가하여 혼합한다. 가열을 중단하고, 용액을 주위 온도(20 내지 30℃)로 냉각시킨다. 생성된 용액을 연질 탄성 캡슐에 충전(용액 0.5g/SEC)시켜 리토나비르 100mg/SEC 또는 용액 1.0g/SEC의 용량을 제공함으로써 리토나비르 200mg/SEC의 용량을 제공한다.

실시에 10(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	20
에탄올(USP, 200 표준)	12
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	6
올레산, 6321, NF	61.95
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.05

혼합 탱크를 질소로 퍼징한다. 에탄올(118g)을 칭량하여 질소로 도포한다. 에탄올(2g) 및 부틸화 하이드록시 톨루엔(0.5g)을 2차 혼합 탱크에 충전시키고, 질소 도포하에 균질해질 때까지 혼합한다. 주요 혼합 탱크를 28℃(23 내지 33℃ 범위)의 온도로 고정시킨다. 올레산(614.5g)을 주요 혼합 탱크에 충전시키고, 혼합한다. 리토나비르(200g)을 주요 혼합 탱크에 혼합하면서 충전시키고, 균질해질 때까지 혼합한다. 에탄올 및 에탄올/부틸화 하이드록시톨루엔 혼합물을 주요 혼합 탱크에 충전시키고, 청정해질 때까지 혼합한다. 폴리옥실 35 피마자유(60g)을 주요 혼합 탱크에 충전시킨다. 올레산(5g)을 주요 혼합 탱크에 충전시키고, 청정해질 때까지 혼합한다. 생성된 용액을 질소하에 2 내지 8℃에서 저장하기 위해 70메쉬 또는 미세 여과기를 통해 배출한 후 캡슐화한다. 생성된 용액을 연질 탄성 캡슐에 충전(용액 1000mg/SEC)시켜 리토나비르 200mg/SEC 또는 용액 500mg/SEC의 용량을 제공함으로써 리토나비르 100mg/SEC의 용량을 제공한다.

실시에 11(SEC)

성분	중량%
화학식 V의 화합물(유리 염기)	30
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
올레산, 6321, NF	49.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

혼합 탱크를 질소로 퍼징한다. 올레산(499.9g) 및 에탄올(100g)을 탱크에서 혼합한다. 부틸화 하이드록시

톨루엔(0.1g)을 탱크에 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 화학식 V의 화합물(300g)을 탱크에 서서히 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 폴리옥실 35 피마자유(100g)을 탱크에 가하여 혼합한다. 생성된 용액을 연질 단성 캡슐에 충전(용액 0.333g/SEC)시켜 화학식 V의 화합물 100mg/SEC 또는 용액 0.667g/SEC의 용량을 제공함으로써 화학식 V의 화합물 200mg/SEC의 용량을 제공한다.

실시예 12(캡슐)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	9
화학식 V의 화합물(유리 염기)	27
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
올레산, 6321, NF	43.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시예 13(캡슐)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	7.5
화학식 V의 화합물(유리 염기)	30
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
올레산, 6321, NF	42.49
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시예 14(캡슐)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	17.5
화학식 V의 화합물(유리 염기)	17.5
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
올레산, 6321, NF	44.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시예 15(캡슐)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	14
화학식 V의 화합물(유리 염기)	28
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
올레산, 6321, NF	37.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시예 16(캡슐)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	9
화학식 V의 화합물(유리 염기)	27
에탄올(USP, 200 표준)	5
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
올레산, 6321, NF	48.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시예 17(캡슐)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	7.5
화학식 V의 화합물(유리 염기)	30
에탄올(USP, 200 표준)	5
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
올레산, 6321, NF	47.49
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시예 18(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	5
화학식 V의 화합물(유리 염기)	30
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
올레산, 6321, NF	44.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

혼합 탱크를 질소로 퍼징한다. 올레산(449.9g) 및 에탄올(100g)을 탱크에서 혼합한다. 부틸화 하이드록시 톨루엔(0.1g)을 탱크에 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 리토나비르(50g)을 탱크에 서서히 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 화학식 V의 화합물(300g)을 탱크에 서서히 가하고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 폴리옥실 35 피마자유(100g)을 탱크에 가하여 혼합한다. 생성된 용액을 2 내지 8°C에서 저장한 후 연질 탄성 캡슐에 충전시킨다.

실시예 19A(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	15
화학식 V의 화합물(유리 염기)	15
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
올레산, 6321, NF	49.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

혼합 탱크를 질소로 퍼징한다. 올레산(499.9g) 및 에탄올(100g)을 탱크에서 혼합한다. 부틸화 하이드록시 톨루엔(0.1g)을 탱크에 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 리토나비르(150g)을 탱크에 서서히 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 화학식 V의 화합물(150g)을 탱크에 서서히 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 폴리옥실 35 피마자유(100g)을 탱크에 가하여 혼합한다. 생성된 용액을 연질 탄성 캡슐에 충전(용액 1.0g/SEC)시켜 리토나비르 및 화학식 V의 화합물 각 150mg/SEC의 용량을 제공한다.

실시예 19B(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	15
화학식 V의 화합물(유리 염기)	15
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	5
올레산, 6321, NF	54.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시예 20(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	15
화학식 V의 화합물(유리 염기)	5
에탄올(USP, 200 표준)	10

폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
올레산, 6321, NF	59.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01
실시예 21(SEC)	
성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	10
화학식 V의 화합물(유리 염기)	20
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
올레산, 6321, NF	52.47
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03
실시예 22(SEC)	
성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	10
화학식 V의 화합물(유리 염기)	20
프로필렌 글리콜(USP)	6
올레산, 6321, NF	53.97
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03
실시예 23(SEC)	
성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	11
화학식 V의 화합물(유리 염기)	22
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
올레산, 6321, NF	49.47
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03
실시예 24(SEC)	
성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	9
화학식 V의 화합물(유리 염기)	27
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
올레산, 6321, NF	46.47
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03
실시예 25(SEC)	
성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	6.5
화학식 V의 화합물(USP)	32.5
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
올레산, 6321, NF	43.47
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03
실시예 26(SEC)	

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	4.4
화학식 V의 화합물(유리 염기)	35
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
올레산, 6321, NF	53.07

폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03
실시예 27(SEC)	

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	5
화학식 V의 화합물(유리 염기)	30
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
올레산, 6321, NF	47.47

폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03
실시예 28(SEC)	

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	5
화학식 V의 화합물(유리 염기)	30
프로필렌 글리콜(USP)	6
올레산, 6321, NF	48.97

폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03
실시예 29(SEC)	

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	10
화학식 V의 화합물(유리 염기)	20
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
올레산, 6321, NF	52.47

폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03

혼합 탱크를 질소로 퍼징한다. 올레산(524.7g) 및 프로필렌 글리콜(75g)을 탱크에서 혼합한다. 부틸화 하이드록시톨루엔(0.3g)을 탱크에 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 리토나비르(100g)을 탱크에 서서히 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 필요한 경우, 가열한다. 폴리옥실 35 피마자유(100g)을 탱크에 가하여 혼합한다. 화학식 V의 화합물(200g)을 탱크에 서서히 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 필요한 경우, 가열한다. 생성된 용액을 2 내지 8℃에서 저장한 후 연질 탄성 캡슐에 충전시킨다.

실시예 30(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	5.5
화학식 V의 화합물(유리 염기)	33
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
올레산, 6321, NF	43.97

폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03

실시예 31(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	6.0
화학식 V의 화합물(유리 염기)	24
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
올레산, 6321, NF	52.47
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03

혼합 탱크를 질소로 퍼징한다. 올레산(524.7g) 및 부틸화 하이드록시 톨루엔(0.3g)을 탱크에 충전시켜 혼합한다. 프로필렌 글리콜(75.0g)을 탱크에 충전시킨다. 리토나비르(60g)을 탱크에 서서히 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 필요한 경우, 가열한다. 폴리옥실 35 피마자유(100g)을 탱크에 가하여 혼합한다. 화학식 V의 화합물(240g)을 탱크에 서서히 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 필요한 경우, 가열한다. 생성된 용액을 연질 탄성 캡슐에 충전(용액 1.0g/SEC)시켜 리토나비르 60mg/SEC 및 화학식 V의 화합물 240mg/SEC의 용량을 제공한다.

실시에 32(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	5
화학식 V의 화합물(유리 염기)	25
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
올레산, 6321, NF	52.47
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03

실시에 33(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	8
화학식 V의 화합물(유리 염기)	24
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
올레산, 6321, NF	50.47
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03

실시에 34(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	8.25
화학식 V의 화합물(유리 염기)	22
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
올레산, 6321, NF	52.22
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor ^R EL)	10
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03

실시에 35(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	20
프로필렌 글리콜(USP)	5
에탄올(USP, 200 표준)	5
올레산, 6321, NF	69.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시에 36(SEC)

성분	중량%
----	-----

리토나비르(유리 염기)	10
화학식 V의 화합물(유리 염기)	20
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
올레산, 6321, NF	49.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

혼합 탱크를 질소로 퍼징한다. 올레산(499.9g) 및 에탄올(100g)을 탱크에서 혼합한다. 부틸화 하이드록시 톨루엔(0.1g)을 탱크에 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 리토나비르(100g)을 탱크에 서서히 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 화학식 V의 화합물(200g)을 탱크에 서서히 충전시키고, 용액이 청정해질 때까지 혼합한다. 폴리옥실 35 피마자유(100g)을 탱크에 가하여 혼합한다. 생성된 용액을 2 내지 8°C에 저장한 후 연질 탄성 캡슐에 충전시킨다.

실시예 37(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	13
화학식 V의 화합물(유리 염기)	17
에탄올(USP, 200 표준)	10
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
올레산, 6321, NF	49.99
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.01

실시예 38(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	13
화학식 V의 화합물(유리 염기)	17
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
올레산, 6321, NF	52.47
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03

실시예 39(SEC)

성분	중량%
리토나비르(유리 염기)	15
화학식 V의 화합물(유리 염기)	15
프로필렌 글리콜(USP)	7.5
폴리옥실 35 피마자유(Cremophor [®] EL)	10
올레산, 6321, NF	52.47
부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), NF	0.03

실시예 40

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-메틸-N-((2-이소프로필-4-티아졸릴)메틸)-아미노)카보닐)발리닐)아미노)-2-(N-((5-티아졸릴)메톡시카보닐)아미노)-1,6-디페닐-3-하이드록시헥산(리토나비르: 화학식 III의 화합물)

화학식 III의 화합물은 문헌[참조: 1996년 7월 30일자로 허여된 미국 특허 제5,541,206호 및 1996년 2월 13일자로 허여된 미국 특허 제5,491,253호, 1996년 10월 22일자로 허여된 미국 특허 제5,567,823호, 1996년 6월 28일자로 출원된 미국 특허 제08/673,445호, 1996년 6월 28일자로 출원된 미국 특허 제08/673,445호 및 1997년 5월 30일자로 출원된 미국 특허 제08/862,951호; 이들 모두는 본원에 참조로서 인용된다]에 기술된 공정에 따라 제조할 수 있다.

실시예 41

(2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐헥산(화학식 V의 화합물)

화학식 V의 화합물은 문헌[참조: 1996년 11월 21일자로 출원된 미국 특허 제08/753호 및 1997년 6월 19일자로 공개된 국제 특허 공개 공보 제W097/21685호; 이들 모두는 본원에 참조로서 인용된다]에 기술된

방법에 따라 제조할 수 있다.

경구 생물이용성 연구에 대한 프로토콜

개(비글 개, 잡종, 중량 7 내지 14kg)를 투여전 밤새 절식시키는데, 물은 마음대로 먹도록 한다. 각각의 개에게 투여하기 대략 30분 전에 히스타민 100 µg/kg의 용량을 피하 투여한다. 각각의 개에게 약물 5mg/kg의 용량에 상응하는 단일 고체 용량 형태를 투여한다. 이어서, 물 약 10ml를 투여한다. 투여전, 및 약물 투여후 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 및 12시간에서 각각의 동물로부터 혈액 샘플을 수득한다. 원심분리에 의해 적혈구로부터 혈장을 분리하고, 분석할 때까지 동결시킨다(-30°C). 모 약물의 농도는 혈장 샘플을 액체-액체 추출한 후 저 파장 UV 검출을 이용하여 역상 HPLC에 의해 측정한다. 곡선 하의 모 약물 면적은 경시 변화에 따라 사다리꼴 방법에 의해 계산한다. 각 시험 조성물의 절대 생물이용성은 단일 정맥내 투여로부터 수득된 것과 경구 투여후 곡선하의 면적을 비교하여 계산한다. 각 캡슐 또는 캡슐 조성물은 6마리 이상의 개를 포함하는 그룹에서 평가한다; 보고된 값은 각각의 개 그룹의 평균치이다. 실시예의 조성물에 대한 평균 생물이용성은 표 1에 제시되어 있다.

[표 1]

실시예 번호	평균 생물이용성(%)
실시예 1 실시예 2 실시예 3 실시예 4 실시예 5 실시예 6 실시예 7 실시예 8 실시예 9	0.00.02.53938.839.655.740.361.9

이 데이터는 용액 조성물이 비-제형화된 화학식 III의 화합물보다 현저히 우수한 생물이용성을 제공함을 나타낸다. 또한, 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 캡슐내에 캡슐화된 용액 조성물의 생물이용성이 크게 개선되었음을 입증한다.

화학식 I, II, III, IV 및 V의 화합물은 HIV 프로테아제의 억제제이다. 이들은 HIV 감염을 억제하고 사람의 AIDS를 치료하는데 유용하다. 사람에게 단일 용량 또는 복수 용량으로 투여되는 화학식 I, II 또는 III의 화합물의 전체 1일 용량은 예를 들어 1일 0.001 내지 1000mg/체중 kg, 더욱 통상적으로는 1일 0.1 내지 50mg/체중 kg의 양일 수 있다. 사람에게 단일 용량 또는 복수 용량으로 투여되는 화학식 IV 또는 V의 화합물의 전체 1일 용량은 예를 들어 1일 0.001 내지 300mg/체중 kg, 및 더욱 통상적으로는 0.1 내지 20mg/체중 kg의 양일 수 있다. 용량 단위 조성물은 1일 용량을 구성하기 위해 이러한 양의 이의 약수를 함유할 수도 있다. 그러나, 특정 환자에 대한 특정한 용량은 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배변 속도, 배합 투여된 약물 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함하는 각종 요인에 따라 달라질 것이다.

상기 설명은 단지 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 기술된 화합물, 방법 및 조성물로 본 발명을 한정하고자 하는 것은 아니다. 본 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명백한 변화 및 변형은 첨부된 청구의 범위내에 정의되는 본 발명의 범위 및 성질에 포함되는 것으로 간주된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

- (a) HIV 프로테아제 억제 화합물 또는 HIV 프로테아제 억제 화합물의 배합물,
 (b) 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 약제학적으로 허용되는 알코올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 및 임의로
 (c) 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 용액인 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%의 HIV 프로테아제 억제 화합물 또는 HIV 프로테아제 억제 화합물의 배합물;

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 99중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 99중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0중량% 내지 약 15중량%의 약제학적으로 허용되는 알코올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0중량% 내지 약 40중량%의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 용액이 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 젤라틴 캡슐내에 캡슐화되는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 용매가 (1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 70중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 및 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 15중량%의 에탄올 또는 프로필렌 글리콜 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 15중량%의 에탄올과 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 용매가 (1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 70중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 및 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 12중량%의 에탄올 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 15중량%의 에탄올과 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 용매가 (1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 70중량%의 올레산 및 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 12중량%의 에탄올 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 15중량%의 에탄올과 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, HIV 프로테아제 억제 화합물이 (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-메틸-N-((2-이소프로필-4-티아졸릴)메틸)-아미노)카보닐)발리닐)아미노)-2-(N-((5-티아졸릴)메톡시카보닐)아미노)-1,6-디페닐-3-하이드록시헥산(리토나비르);

(2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-(2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일)아미노-1,6-디페닐헥산;

N-(2(R)-하이드록시-1(S)-인다닐)-2(R)-페닐메틸-4(S)-하이드록시-5-(1-(4-(3-피리딜메틸)-2(S)-N'-(3급-부틸카복사미도)-피페라지닐))-펜탄아미드(안디나비르);

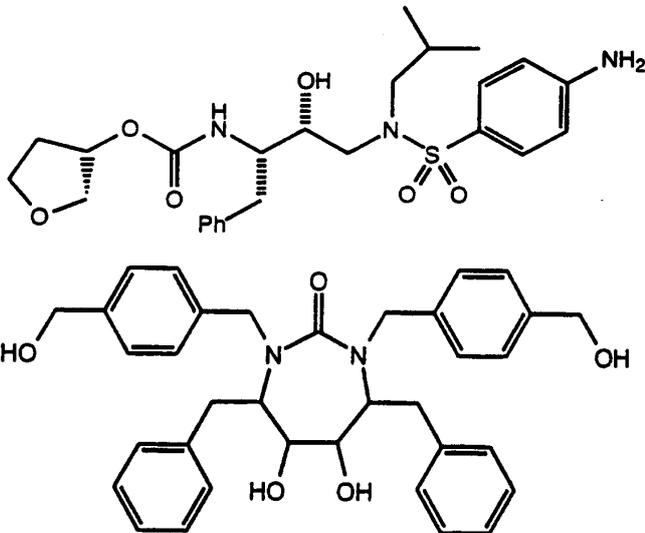
N-3급-부틸-데카하이드로-2-(2(R)-하이드록시-4-페닐-3(S))-N-(2-퀴놀린카보닐)-L-아스파라기닐)아미노)부틸)-(4aS,8aS)-이소퀴놀린-3(S)-카복사미드(사퀴나비르);

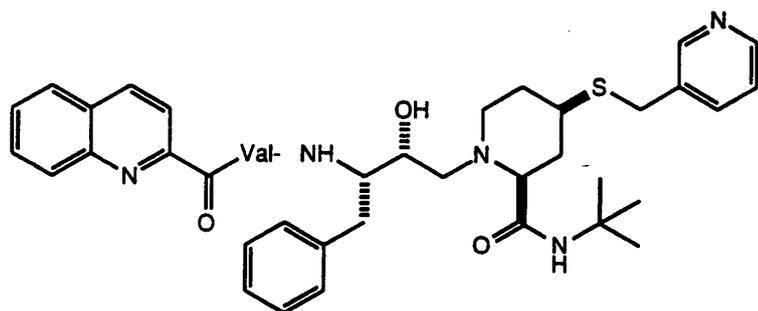
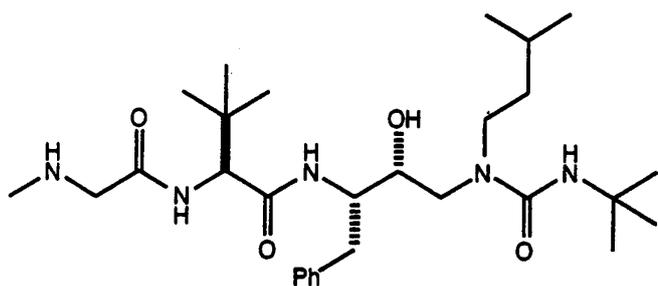
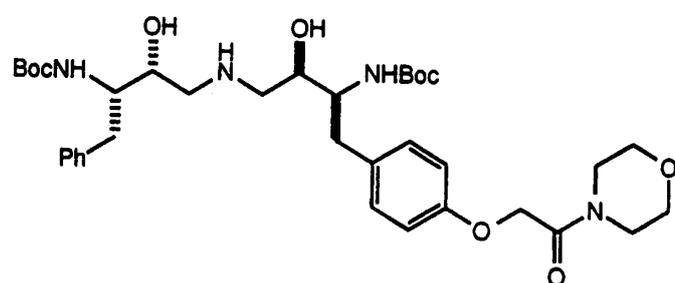
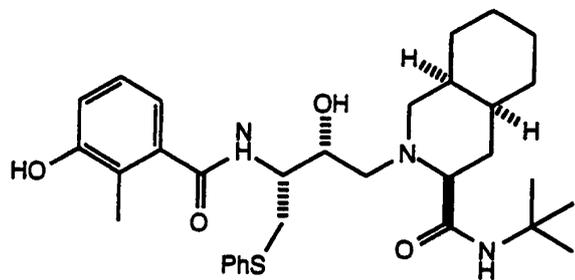
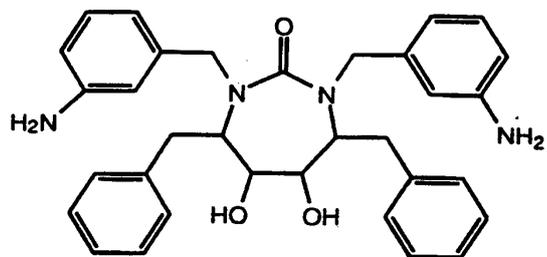
5(S)-Boc-아미노-4(S)-하이드록시-6-페닐-2(R)-페닐메틸헥사노일-(L)-Val-(L)-Phe-모르폴린-4-일아미드;

1-나프톡시아세틸-베타-메틸티오-Ala-(2S,3S)-3-아미노-2-하이드록시-4-부타노일-1,3-티아졸리딘-4-3급-부틸아미드;

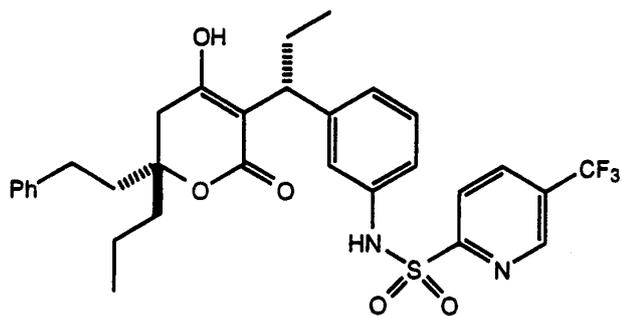
5-이소퀴놀린옥시아세틸-베타-메틸티오-Ala-(2S,3S)-3-아미노-2-하이드록시-4-부타노일-1,3-티아졸리딘-4-3급-부틸아미드;

(1S-(1R*(R*),2S*))N¹(3-((((1,1-디메틸에틸)아미노]카보닐)(2-메틸프로필)아미노)-2-하이드록시-1-(페닐메틸)프로필)-2-((2-퀴놀린카보닐)아미노)-부탄디아미드;





10k



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, HIV 프로테아제 억제 화합물이 리토나비르, (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-(2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일)아미노-1,6-디페닐헥산, 인디나비르, 사퀴나비르, 벨피나비르 또는 VX-478인 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, HIV 프로테아제 억제 화합물이 리토나비르 또는 리토나비르와 다른 HIV 프로테아제 억제 화합물의 배합물인 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, HIV 프로테아제 억제 화합물의 배합물이 리토나비르와 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-(2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일)아미노-1,6-디페닐헥산;

리토나비르와 인디나비르;

리토나비르와 사퀴나비르;

리토나비르와 벨피나비르;

리토나비르와 VX-478;

사퀴나비르와 벨피나비르;

인디나비르와 벨피나비르;

벨피나비르와 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-(2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일)아미노-1,6-디페닐헥산; 또는 벨피나비르와 VX-478인 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, HIV 프로테아제 억제 화합물이 리토나비르 또는 리토나비르와 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-(2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일)아미노-1,6-디페닐헥산의 배합물인 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%의 리토나비르,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 99중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 99중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 15중량%의 약제학적으로 허용되는 알코올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 20중량%의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 용액이 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC)내에 캡슐화되는 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 25중량%의 리토나비르,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30 내지 약 70중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30 내지 약 70중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 6 내지 약 12중량%의 약제학적으로 허용되는 알코올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 용액이 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC)내에 캡슐화되는 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%의 리토나비르,

(b) (i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15 내지 약 99중량%의 올레산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15 내지 약 99중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 12중량%의 에탄올 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 15중량%의 이의 혼합물의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 20중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 25중량%의 리토나비르,

(b) (i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30 내지 약 70중량%의 올레산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30 내지 약 70중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 12중량%의 에탄올 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 15중량%의 이의 혼합물의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 용액이 연질 탄성 젤라틴 캡슐(SEC)내에 캡슐화되는 조성물.

청구항 19

제16항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20중량%의 리토나비르,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 62 내지 약 64중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 12중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 6중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 20

제16항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20중량%의 리토나비르,

(b) (1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 65중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 21

제16항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20중량%의 리토나비르,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 60중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 99중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 99중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 15중량%의 약제학적으로 허용되는 알코올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 40중량%의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 35중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30 내지 약 70중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30 내지 약 70중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 6 내지 약 12중량%의 약제학적으로 허용되는 알코올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 2 내지 약 20중량%의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 조성물.

청구항 24

제22항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 99중량%의 올레산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 99중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 12중량%의 에탄올 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜 또는 전

체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 15중량%의 이의 혼합물의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 20중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 35중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30 내지 약 70중량%의 올레산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30 내지 약 70중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 12 중량%의 에탄올 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 이의 혼합물의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 26

제22항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 50중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 27

제1항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%의 다른 HIV 프로테아제 억제제의 혼합물,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 98중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 20 내지 약 98중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 15중량%의 약제학적으로 허용되는 알코올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 20중량%의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 25중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 40중량%의 다른 HIV 프로테아제 억제제의 혼합물,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30 내지 약 70중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30 내지 약 70중량%의 약제학적으로 허용되는 장쇄 지방산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 6 내지 약 12중량%의 약제학적으로 허용되는 알코올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 조성물.

청구항 29

제27항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%의 다른 HIV 프로테아제 억제제의 혼합물,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 98중량%의 올레산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 98중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 12 중량%의 에탄올 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 15중량%의 이의 혼합물의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 0 내지 약 20중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 25중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 40중량%의 다른 HIV 프로테아제 억제제의 혼합물,

(b)(i) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30 내지 약 70중량%의 올레산 또는 (ii)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30 내지 약 70중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 12 중량%의 에탄올 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜 또는 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 15중량%의 이의 혼합물의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 31

제29항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 88중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 25중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 40중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 65중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 33

제27항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 45중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 34

제27항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 50중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 35

제27항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 60중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 에탄올의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 36

제27항에 있어서, 중량 비율(w/w)이 약 1:16 내지 약 5:1인 리토나비르와 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물을 포함하는 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 중량 비율(w/w)이 약 1:8 내지 약 3:1인 리토나비르와 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물을 포함하는 조성물.

청구항 38

제1항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%의 다른 HIV 프로테아제 억제 화합물의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 88중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 25중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 40중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 65중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 6 내지 약 8중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 40

제38항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 30중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 1 내지 약 50중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 약 88중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 25중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 40중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 40 내지 약 65중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 6 내지 약 8중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 6.0중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 24중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 52.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 43

제41항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 25중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물, 및

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 52.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매중의, 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유의 용액을 포함하는 조성물.

청구항 44

제41항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 8중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 24중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 50.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 45

제41항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 8.25중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 22중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐핵산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 52.25중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 46

제41항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 5중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 30중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하

이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 47.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 47

제41항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 15중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 52.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 48

제41항에 있어서, (a) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 13중량%의 리토나비르와 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 17중량%의 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물,

(b)(1) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 52.5중량%의 올레산과 (2) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 7.5중량%의 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 유기 용매 및

(c) 전체 용액 중량을 기준으로 하여 약 10중량%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 49

제41항에 있어서, 중량 비율(w/w)이 약 1:16 내지 약 5:1인 리토나비르와 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물을 포함하는 조성물.

청구항 50

제47항에 있어서, 중량 비율(w/w)이 약 1:8 내지 약 3:1인 리토나비르와 (2S,3S,5S)-2-(2,6-디메틸페녹시아세틸)아미노-3-하이드록시-5-[2S-(1-테트라하이드로-피리미드-2-오닐)-3-메틸 부타노일]아미노-1,6-디페닐hex산의 혼합물을 포함하는 조성물.