

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/425

A61K 9/48 A61P 31/18

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00808320.7

[43] 公开日 2002 年 6 月 12 日

[11] 公开号 CN 1353607A

[22] 申请日 2000.5.25 [21] 申请号 00808320.7

[30] 优先权

[32] 1999.6.4 [33] US [31] 09/325,826

[86] 国际申请 PCT/US00/14342 2000.5.25

[87] 国际公布 WO00/74677 英 2000.12.14

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.30

[71] 申请人 艾博特公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 L·A·阿拉尼 S·戈斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

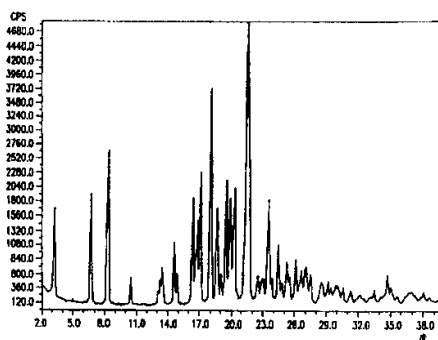
代理人 关立新 谭明胜

权利要求书 4 页 说明书 23 页 附图页数 9 页

[54] 发明名称 改进的药物制剂

[57] 摘要

提供了一种含有一种或多种 HIV 蛋白酶抑制化合物的改进的药物组合物,该化合物在脂肪酸、醇和水的混合物中具有改进的溶解性能。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种溶液形式的药物组合物，其中含有：

(a) 一种 HIV 蛋白酶抑制化合物或 HIV 蛋白酶抑制化合物的混合物，或它们的可药用的盐；

5 (b) 一种可药用的有机溶剂，其中含有一种长链脂肪酸或长链脂肪酸与乙醇的混合物；

(c) 水；和

(d) 任选存在的一种可药用表面活性剂。

2. 权利要求 1 的组合物，其中该 HIV 蛋白酶抑制化合物是 (2S, 3S, 10 5S) - 5 - (N - (N - (N - 甲基 - N - (2 - 异丙基 - 4 - 噻唑基) 甲基) 氨基) 羰基) 氨基 - 1, 6 - 二苯基 - 3 - 羟基己烷 (ritonavir)。

3. 权利要求 1 的组合物，其中该 HIV 蛋白酶抑制化合物的混合物是 (2S, 3S, 5S) - 5 - (N - (N - (N - 甲基 - N - (2 - 异丙基 - 4 - 噻唑基) 甲基) 氨基) 羰基) 氨基 - 1, 6 - 二苯基 - 3 - 羟基己烷 15 (ritonavir) 和 (2S, 3S, 5S) - 2 - (2, 6 - 二甲基苯氧基乙酰) 氨基 - 3 - 羟基 - 5 - [2S - (1 - 四氢嘧啶 - 2 - 酮基) - 3 - 甲基丁酰] 氨基 - 1, 6 - 二苯基己烷。

4. 权利要求 1 的组合物，其中该 HIV 蛋白酶抑制化合物或 HIV 蛋白酶抑制化合物的混合物是选自：

20 (2S, 3S, 5S) - 5 - (N - (N - (N - 甲基 - N - (2 - 异丙基 - 4 - 噻唑基) 甲基) 氨基) 羰基) 氨基 - 1, 6 - 二苯基 - 3 - 羟基己烷 (ritonavir)；

(2S, 3S, 5S) - 5 - (N - (N - (N - 甲基 - N - (2 - 异丙基 - 4 - 噻唑基) 甲基) 氨基) 羰基) 氨基 - 1, 6 - 二苯基 - 3 - 羟基己烷 (ritonavir) 和 (2S, 3S, 5S) - 2 - (2, 6 - 二甲基苯氧基乙酰) 氨基 - 3 - 羟基 - 5 - [2S - (1 - 四氢嘧啶 - 2 - 酮基) - 3 - 甲基丁酰] 氨基 - 1, 6 - 二苯基己烷；

25 N - (2 (R) - 羟基 - 1 - (S) - 二氢化茛基) - 2 (R) - 苯基甲基 - 4 - (S) - 羟基 - 5 - (1 - (4 - (3 - 吡啶基甲基) - 2 (S) - N' - (叔丁基甲酰胺基) 哌嗪基)) 戊酰胺 (indinavir)；

30 N - 叔丁基十氢 - 2 - [2 (R) - 羟基 - 4 - 苯基 - 3 (S) - [N -

(2-噻啉基羰基) - L - 天冬酰胺基]氨基]丁基] - (4aS, 8aS) - 异噻啉-3 (S) - 甲酰胺 (Saquinavir) ;

5 (S) - 丁氧羰基氨基 - 4 (S) - 羟基 - 6 - 苯基 - 2 (R) - 苯甲基己酰 - (L) - Val - (L) - Phe - 吗啉 - 4 - 基酰胺 ;

5 1 - 萘氧基乙酰 - β - 甲硫基 - Ala - (2S, 3S) - 3 - 氨基 - 2 - 羟基 - 4 - 丁酰 1,3 - 噻唑烷 - 4 - 叔丁基酰胺 ;

5 - 异噻啉基氧乙酰 - β - 甲硫基 - Ala - (2S, 3S) - 3 - 氨基 - 2 - 羟基 - 4 - 丁酰 - 1,3 - 噻唑烷 - 4 - 叔丁基酰胺 ;

10 [1S - [1R - (R -), 2S*] - N¹ [3 - [[[(1,1 - 二甲基乙基) 氨基]羰基] (2 - 甲基丙基) 氨基] - 2 - 羟基 - 1 - (苯甲基) 丙基] - 2 - [(2 - 噻啉基羰基) 氨基]丁酰胺 ;

VX - 478 ;

DMP - 323 ;

DMP - 450 ;

15 AG 1343 (nelfinavir) ;

BMS 186, 318 ;

SC - 55389a ;

BILA 1096 BS ; 和

U - 140690 .

20 或它们的可药用的盐。

5. 权利要求 1 的组合物, 其中长链脂肪酸是油酸。

6. 权利要求 1 的组合物, 其中表面活性剂是乙氧基 35 化蓖麻油 (Cremophor EL[®]) 。

25 7. 权利要求 1 的组合物, 其中溶液被包封在硬明胶胶囊或软明胶胶囊中。

8. 权利要求 1 的组合物, 其中的溶剂含有: (1) 占溶液总重量约 40 - 约 75% 的一种可药用的长链脂肪酸; (2) 占溶液总重量约 3 - 约 12% 的乙醇; (3) 占溶液总重量约 0.4 - 约 1.5% 的水。

30 9. 权利要求 1 的组合物, 其中的溶剂含有: (1) 占溶液总重量约 40 - 约 75% 的油酸; (2) 占溶液总重量约 3 - 约 12% 的乙醇; 和 (3) 占溶液总重量约 0.4 - 约 1.5% 的水。

10. 权利要求 9 的组合物, 其中的 HIV 蛋白酶抑制化合物是选自:

(2S, 3S, 5S) - 5 - (N - (N - (N - 甲基 - N - (2 - 异丙基 - 4 - 噻唑基) 甲基) 氨基) 羰基) 氨基 - 1, 6 - 二苯基 - 3 - 羟基己烷 (ritonavir) ;

5 (2S, 3S, 5S) - 5 - (N - (N - (N - 甲基 - N - (2 - 异丙基 - 4 - 噻唑基) 甲基) 氨基) 羰基) 氨基 - 1, 6 - 二苯基 - 3 - 羟基己烷 (ritonavir) 和 (2S, 3S, 5S) - 2 - (2, 6 - 二甲基苯氧基乙酰) 氨基 - 3 - 羟基 - 5 - [2S - (1 - 四氢嘧啶 - 2 - 酮基) - 3 - 甲基丁酰] 氨基 - 1, 6 - 二苯基己烷;

10 N - (2 (R) - 羟基 - 1 - (S) - 二氢化茛基) - 2 (R) - 苯基甲基 - 4 - (S) - 羟基 - 5 - (1 - (4 - (3 - 吡啶基甲基) - 2 (S) - N' - (叔丁基甲酰胺基) 哌嗪基)) 戊酰胺 (indinavir) ;

15 N - 叔丁基十氢 - 2 - [2 (R) - 羟基 - 4 - 苯基 - 3 (S) - [[N - (2 - 喹啉基羰基) - L - 天冬酰胺基] 氨基] 丁基] - (4aS, 8aS) - 异喹啉 - 3 (S) - 甲酰胺 (Saquinavir) ;

5 (S) - 丁氧羰基氨基 - 4 (S) - 羟基 - 6 - 苯基 - 2 (R) - 苯甲基己酰 - (L) - Val - (L) - Phe - 吗啉 - 4 - 基酰胺;

1 - 萘氧基乙酰 - β - 甲硫基 - Ala - (2S, 3S) - 3 - 氨基 - 2 - 羟基 - 4 - 丁酰 1, 3 - 噻唑烷 - 4 - 叔丁基酰胺;

20 5 - 异喹啉基氧乙酰 - β - 甲硫基 - Ala - (2S, 3S) - 3 - 氨基 - 2 - 羟基 - 4 - 丁酰 - 1, 3 - 噻唑烷 - 4 - 叔丁基酰胺;

[1S - [1R - (R -), 2S*]) - N¹ [3 - [[[(1, 1 - 二甲基乙基) 氨基] 羰基] (2 - 甲基丙基) 氨基] - 2 - 羟基 - 1 - (苯甲基) 丙基] - 2 - [(2 - 喹啉基羰基) 氨基] 丁酰胺;

25 VX - 478 ;

DMP - 323 ;

DMP - 450 ;

AG 1343 (nelfinavir) ;

BMS 186, 318 ;

30 SC - 55389a ;

BILA 1096 BS ; 和

U-140690,

或它们的可药用的盐。

11. 权利要求 9 的组合物, 其中的 HIV 蛋白酶抑制化合物是 ritonavir, (2S, 3S, 5S) - 2 - (2, 6 - 二甲基苯氧基乙酰) 氨基 - 3 - 羟基 - 5 - (2S - (1 - 四氢嘧啶 - 2 - 酮基) - 3 - 甲基丁酰) 氨基 - 1,6 - 二苯基己烷, indinavir, 沙奎那伟, nelfinavir 或 VX-478。

12. 权利要求 1 的组合物, 其中 HIV 蛋白酶抑制化合物是 ritonavir 或 ritonavir 与另一 HIV 蛋白酶抑制化合物的混合物。

13. 权利要求 12 的组合物, 其中溶液被包封在软明胶胶囊 (SEC) 中。

14. 权利要求 1 的组合物, 其中含有:

(a) 占溶液总重量约 1 - 约 30% 的 ritonavir;

(b) 一种可药用的有机溶剂, 其中含有 (i) 占溶液总重量约 15 - 约 99% 的油酸和 (ii) 占溶液总重量约 3 - 约 12% 的乙醇; 和

(c) 占溶液总重量约 0.4 - 约 1.5% 的水; 及

(d) 占溶液总重量约 0 - 约 20% 的乙氧基 35 化蓖麻油。

15. 权利要求 14 的组合物, 其中含有:

(a) 占溶液总重量约 5 - 约 10% 的 ritonavir;

(b) 一种可药用的有机溶剂, 其中含有: (1) 占溶液总重量约 70 - 约 75% 的油酸和 (2) 占溶液总重量约 3 - 约 12% 的乙醇;

(c) 占溶液总重量约 0.4 - 约 1.5% 的水; 和

(d) 占溶液总重量约 6% 的乙氧基 35 化蓖麻油。

16. 权利要求 15 的组合物, 其中溶液被包封在软明胶胶囊 (SEC) 中。

25

说明书

改进的药物制剂

技术领域

- 5 本发明涉及改进的药物制剂，其中在长链脂肪酸、乙醇和水的可药用溶液中含有至少一种 HIV 蛋白酶抑制化合物，该 HIV 蛋白酶抑制化合物具有改进的溶解度性质。

发明背景

- 10 人类免疫缺损病毒 (HIV) 蛋白酶的抑制剂几年前已被批准用于治疗 HIV 感染。一种特别有效的 HIV 蛋白酶抑制剂是 (2S, 3S, 5S) -5 - (N - (N - (N - 甲基 - N - (2 - 异丙基 - 4 - 噻唑基) 甲基) 氨基) 羰基) 氨基 - 1, 6 - 二苯基 - 3 - 羟基己烷 (ritonavir)，它以 NORVIR® 的名称销售。已知 Ritonavir 可用于抑制 HIV 蛋白酶，
15 抑制 HIV 感染，和增强被细胞色素 P450 单加氧酶代谢的化合物的药物动力学。Ritonavir 在单独使用或与一种或多种逆转录酶抑制剂和/或一种或多种其它的 HIV 蛋白酶抑制剂组合使用时对于抑制 HIV 感染特别有效。

- 20 HIV 蛋白酶抑制化合物通常具有口服生物利用率低的特点，现在仍然需要开发具有合适的口服生物利用率、稳定性及副作用分布的改进的 HIV 蛋白酶抑制剂口服剂型。

Ritonavir 及其制备方法公开于 1996 年 7 月 30 日公布的美国专利 5, 541, 206，该公开内容在本申请中引用作为参考。该专利公开了制备 ritonavir 的方法，得到称作晶形 I 的 ritonavir 的多晶型物。

- 25 1996 年 10 月 22 日公布的美国专利 5, 567, 823 公开了制备 ritonavir 的另一方面，该公开内容在本申请中引用作为参考。该专利中公开的方法也得到晶形 I 的 ritonavir。

- 30 在 1996 年 7 月 30 日公布的美国专利 5, 541, 206、1996 年 1 月 16 日公布的 US 5, 484, 801、1998 年 3 月 10 日公布的 US 5, 725, 878、1996 年 9 月 24 日公布的 US 5, 559, 158 和 1998 年 5 月 28 日公布的国际专利申请 WO 98/22106 (相应于美国专利申请 08/966, 495、1997 年 11

月 7 日提交) 中, 公开了含 ritonavir 或其可药用盐的药物组合物, 所有这些公开内容均在本申请中引用作为参考。

1996 年 7 月 30 日公布的美国专利 5, 541, 206 公开了使用 ritonavir 抑制 HIV 感染。1997 年 6 月 3 日公布的美国专利 5, 635, 523 公开了 ritonavir 与一种或多种逆转录酶抑制剂配合使用以抑制 HIV 感染。1997 年 10 月 7 日公布的美国专利 5, 674, 882 公开了 ritonavir 与一种或多种 HIV 蛋白酶抑制剂配合使用以抑制 HIV 感染。1997 年 1 月 16 日公布的 WO 97/01349 (相应于美国专利申请 08/687, 774, 1996 年 6 月 26 日提交) 公开了使用 ritonavir 增强被细胞色素 P450 单加氧酶代谢的化合物的药物动力学。所有这些专利和专利申请的公开内容都在本申请中引用作为参考。

HIV 蛋白酶抑制化合物的实例包括:

N - (2 (R) - 羟基 - 1 (S) - 二氢化茛基) - 2 (R) - 苯基甲基 - 4 (S) - 羟基 - 5 - (1 - (4 - (3 - 吡啶基甲基) - 2 (S) - N' - (叔丁基甲酰胺基) 哌嗪基)) 戊酰胺 (例如, indinavir) 及有关化合物, 公开于 1993 年 5 月 12 日公布的欧洲专利申请 EP 541168 和 1995 年 5 月 9 日公布的美国专利 5, 413, 999, 二者均在本申请中引用作为参考;

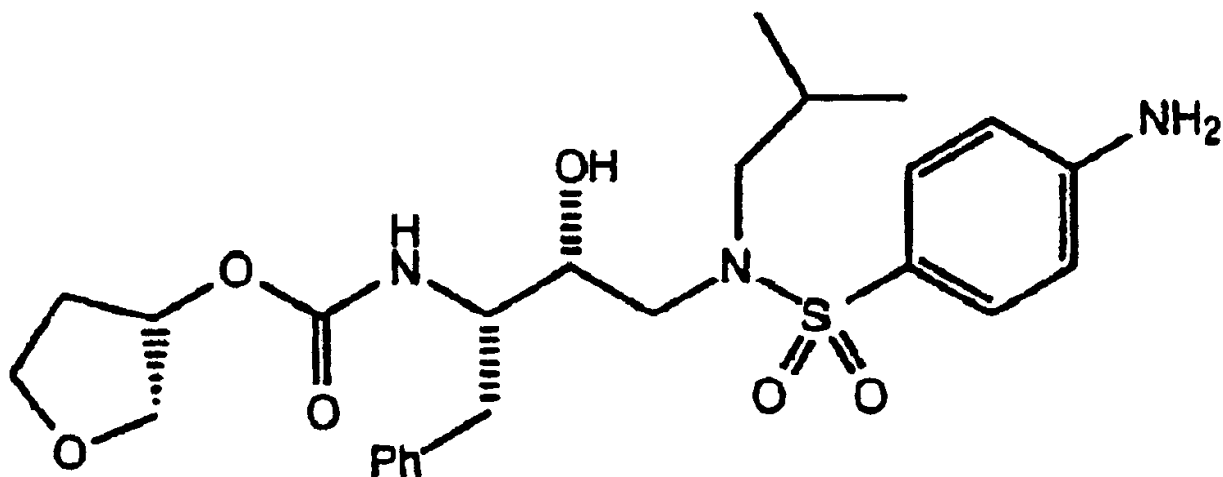
N - 叔丁基十氢 - 2 - [2 (R) - 羟基 - 4 - 苯基 - 3 (S) - [[N - (2 - 喹啉基羰基) - L - 天冬酰胺酰基]氨基]丁基] - (4aS, 8aS) - 异喹啉 - 3 (S) - 甲酰胺 (例如, Saquinavir) 和有关化合物, 公开于 1993 年 3 月 23 日公布的美国专利 5, 196, 438, 该专利在本申请引用作为参考;

5 (S) - 丁氧羰基 - 氨基 - 4 (S) - 羟基 - 6 - 苯基 - 2 (R) - 苯基甲基乙酰 - (L) - Val - (L) - Phe - 吗啉 - 4 - 基酰胺及有关化合物, 公开于 1993 年 3 月 17 日公布的欧洲专利申请 EP 532466, 该专利在本申请中引用作为参考;

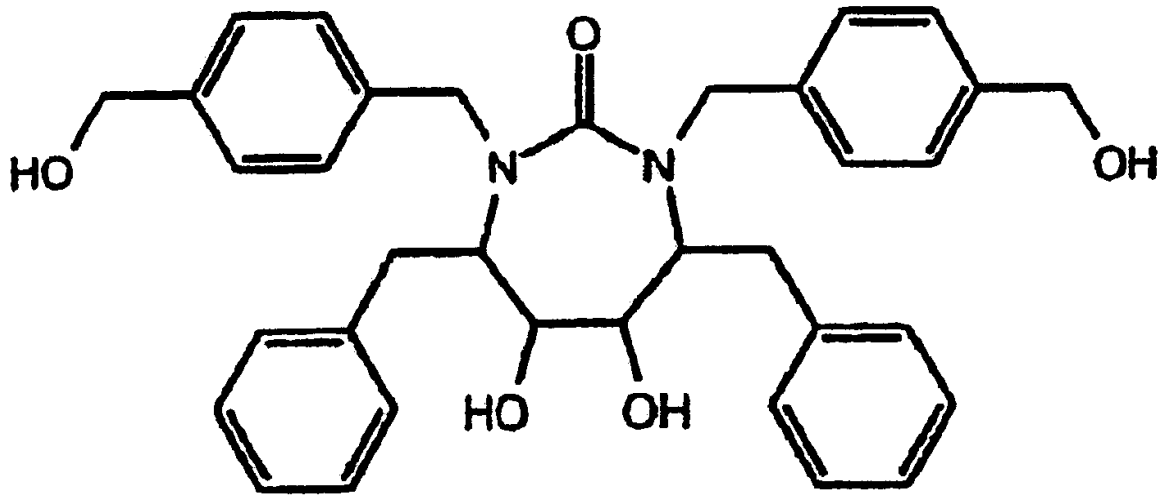
1 - 萘氧基乙酰 - β - 甲硫基 - Ala - (2S, 3S) - 3 - 氨基 - 2 - 羟基 - 4 - 丁酰 1, 3 - 噻唑烷 - 4 - 叔丁基酰胺 (例如, 1 - 萘氧基乙酰 - Mta - (2S, 3S) - AHPBA - Thz - NH - 叔丁基), 5 - 异喹啉氧基乙酰基 - β - 甲硫基 - Ala - (2S, 3S) - 3 - 氨基 - 2 - 羟基 - 4 - 丁酰 - 1,3

- 噻唑烷-4-叔丁基酰胺 (例如, iQoa-Mta-Apns-Thz-NHtBu) 及有关化合物, 公开于 1992 年 6 月 17 日公布的欧洲专利申请 EP 490667 和 化学与药学通报 (Chem. Pharm. Bull.), 40 (8) 2251 (1992), 上述二文献均在本申请中引用作为参考;

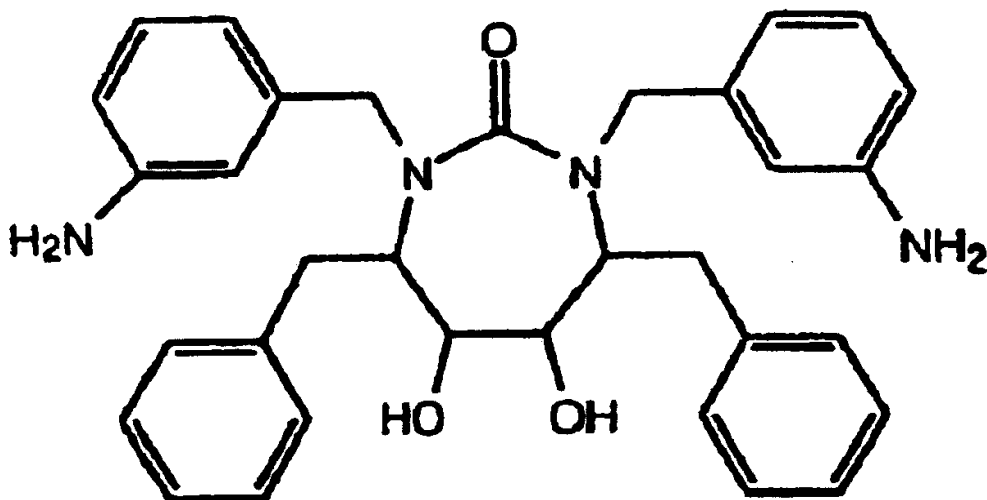
- 5 [1S-[1R-(R-), 2S*]) - N] - [3-[[[(1, 1-二甲基乙基)氨基]羰基] (2-甲基丙基) 氨基] - 2-羟基 - 1-(苯基甲基) 丙基] - 2-[(2-噻啉基羰基) 氨基] 丁二酰胺 (例如, SC-52151) 及有关化合物, 公开于 1992 年 5 月 29 日公布的 PCT 专利申请 WO 92/08701, 和 1993 年 11 月 25 日公布的 PCT 专利申请 WO 93/23368, 二者均在本申请中引用作为参考;
- 10



(例如, VX-478) 及有关化合物, 公开于 1994 年 3 月 17 日公布的 PCT 专利申请 WO 94/05639 中, 该专利在本申请中引用作为参考;

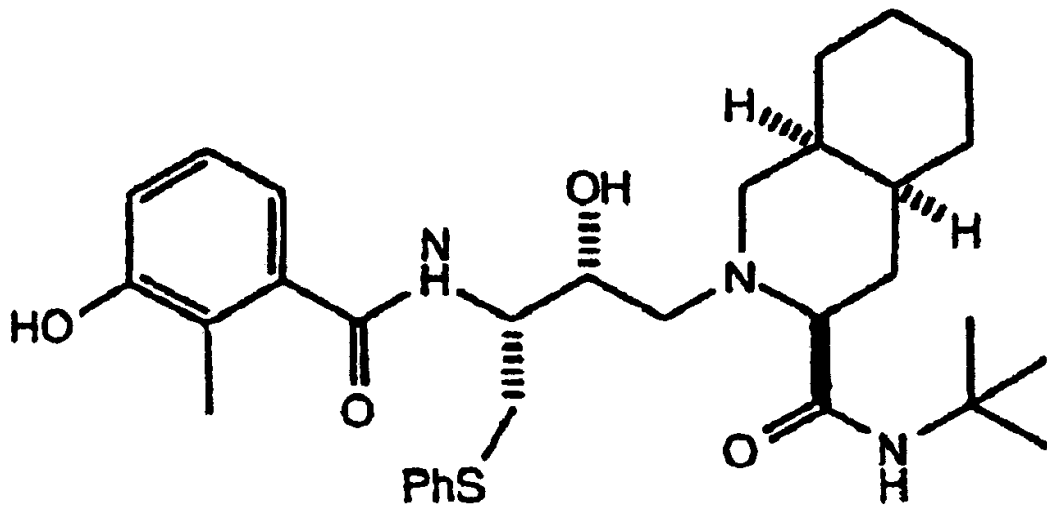


(例如, DMP - 323) 或

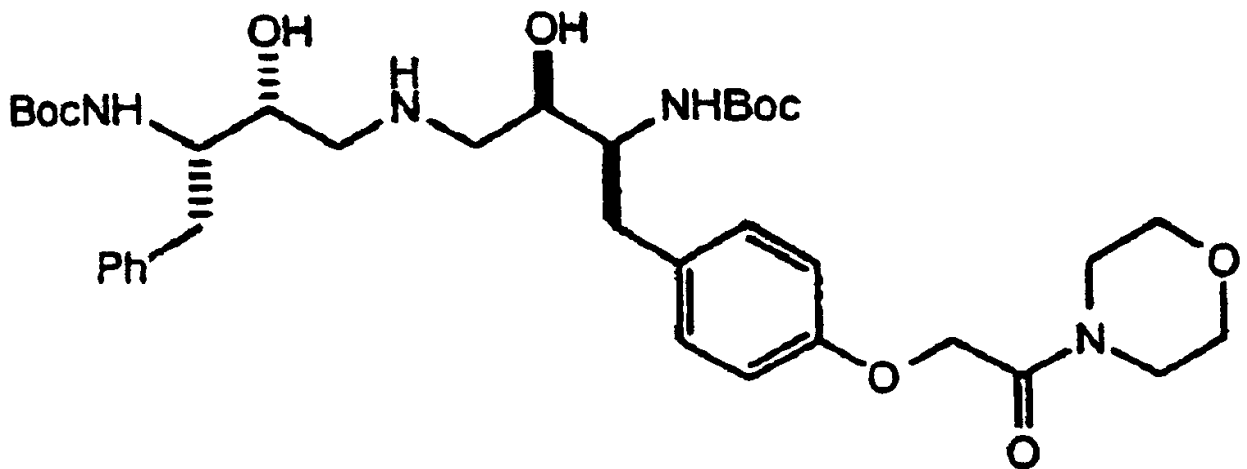


5

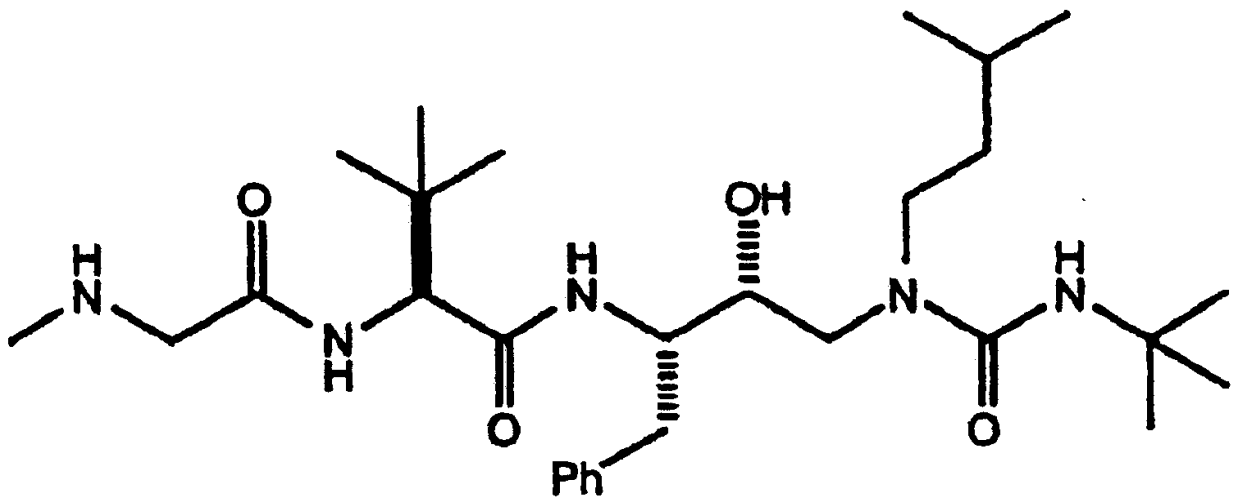
(例如, DMP - 450) 及有关化合物, 公开于 PCT 专利申请 WO 93/07128 (1993 年 4 月 15 日公布), 该专利申请在此引用作为参考;



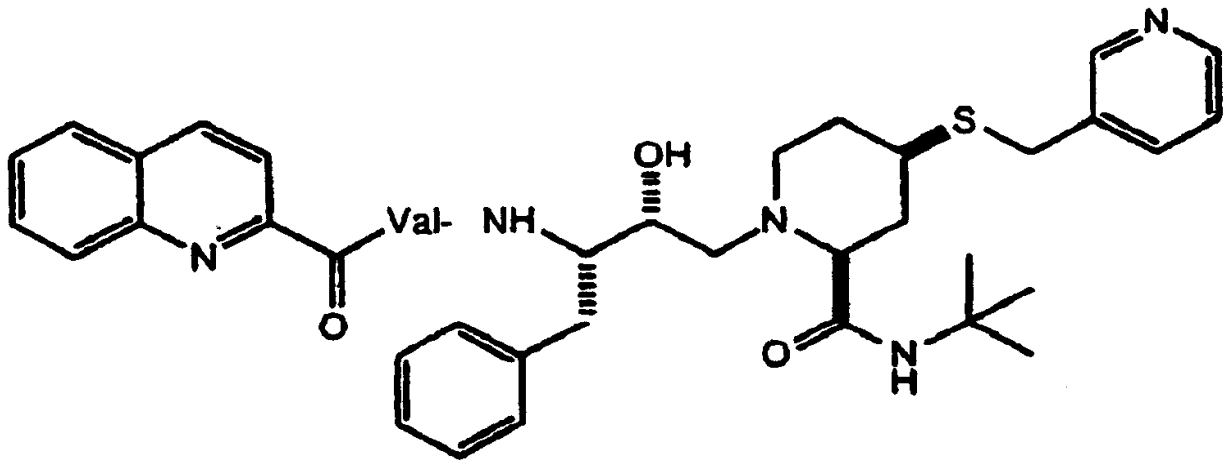
例如，AG 1343，(nelfinavir)，公开于 1995 年 4 月 13 日公布的 PCT 专利申请 WO 95/09843 和 1996 年 1 月 16 日公布的美国专利 5,484,926，
5 这两份文献都在本申请中引用作为参考；



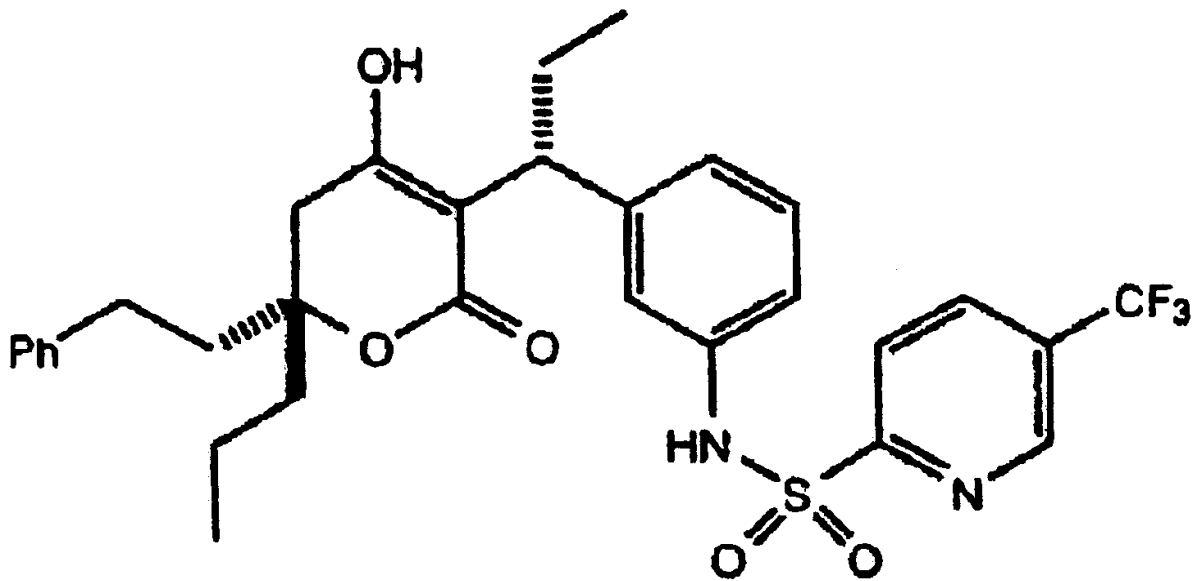
(例如，BMS 186, 318)，公开于 1994 年 1 月 26 日公布的欧洲专利申请 EP 580402，该文献在本申请中引用作为参考；



(例如, SC-55389a) 及有关的化合物, 公开于 1995 年 3 月 2 日公布的 PCT 专利申请 WO 9506061 和第二届全国人类逆转录病毒及有关感染会议 (Washington, D. C., 1995 年 1 月 29 日 - 2 月 2 日), Session 88; 和

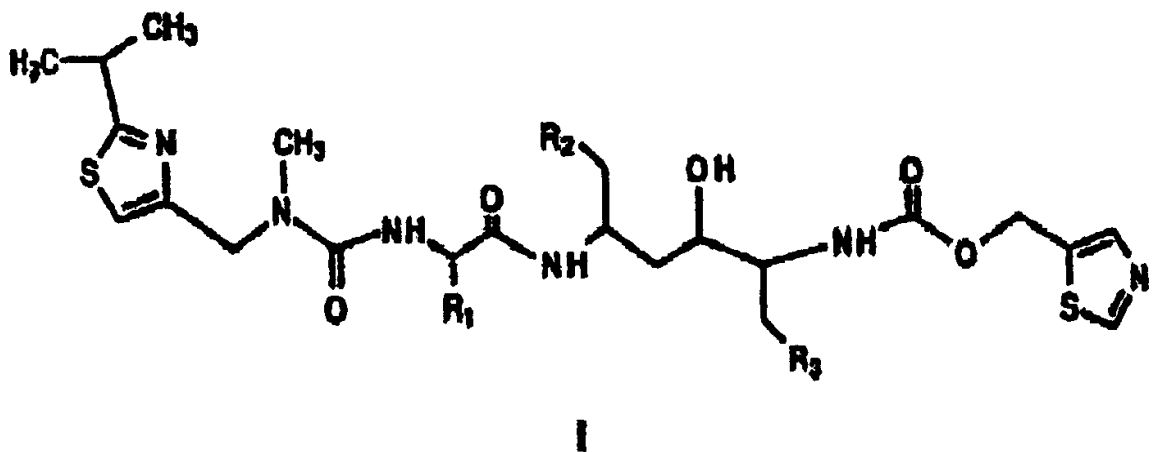


(例如, BILA 1096 BS) 和有关化合物, 公开于 1993 年 9 月 15 日公布的欧洲专利申请 EP 560268, 该申请在本文中引用作为参考; 和



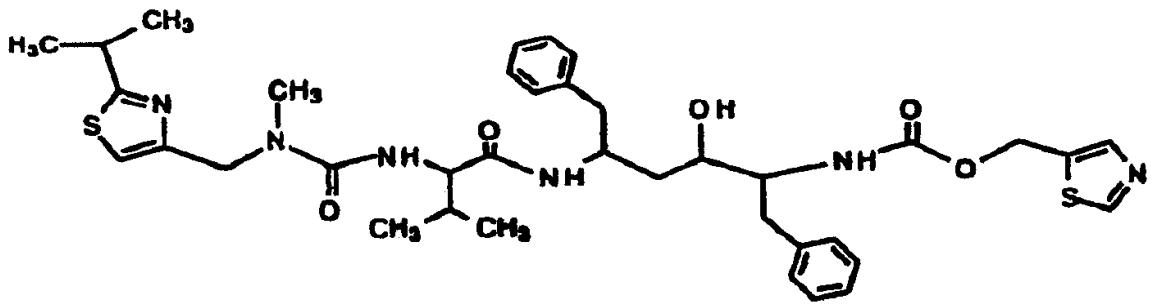
(例如, U-140690) 和有关化合物, 公开于 1995 年 11 月 16 日公布的 PCT 专利申请 WO 9530670, 该申请在本文中引用作为参考; 或以上任何化合物的可药用的盐。

其它的 HIV 蛋白酶抑制化合物实例包括式 I 化合物及相关化合物或其可药用盐:



10 其中 R1 是低级烷基, R2 和 R3 是苯基, 该化合物公开于 1994 年 7 月 7 日公布的 PCT 专利申请 WO 94/14436 和 1996 年 7 月 30 日公布的美国专利 5, 541, 206, 该二文献均在本申请中引用作为参考。式 I 化合物可用于抑制 HIV 感染, 因此可用于治疗艾滋病。

具体地说,已发现式 II 化合物作为 HIV 蛋白酶的抑制剂特别有效。

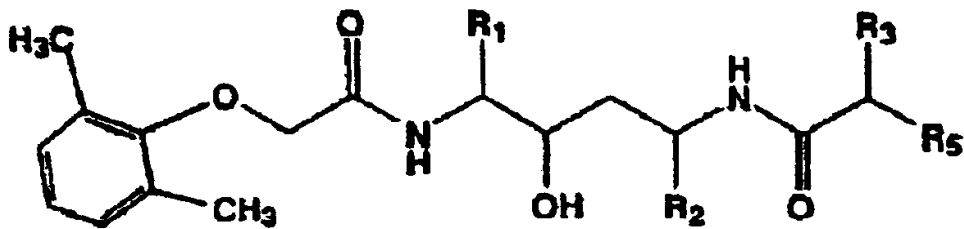


II

5 最优选的式 II 化合物是 (2S, 3S, 5S) - 5 - (N - (N - (N - 甲基 - N - (2 - 异丙基 - 4 - 噻唑基) 甲基) 氨基) 羰基) 缬氨酸) 氨基) - 2 - (N - (5 - 噻唑基甲氧基羰基) 氨基) - 1, 6 - 二苯基 - 3 - 羟基己烷 (ritonavir; 式 III 化合物) 或其可药用的盐。

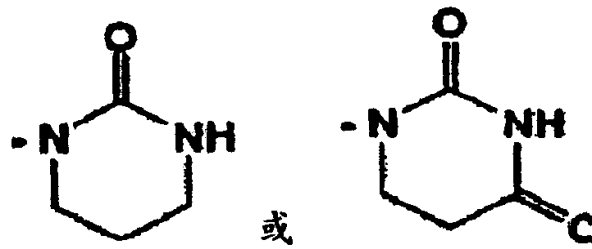
HIV 蛋白酶抑制化合物的其它实例还包括式 IV 化合物及有关化合物或其可药用的盐:

10



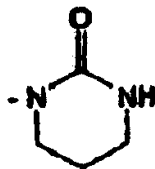
IV

其中 R1 是苄基, R2 是苄基或低级烷基, R3 是低级烷基, R5 是



5 该化合物公开于 1996 年 12 月 13 日提交的美国专利申请 08/572, 226, 1996 年 11 月 21 日提交的美国专利申请 08/753, 201 和 1997 年 6 月 19 日公布的国际专利申请 WO 97/21685, 上述专利申请均在本申请中引用作为参考。

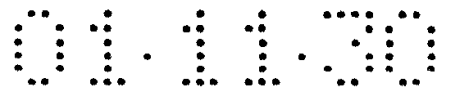
一种优选的化合物是式 IV 化合物, 其中 R1 和 R2 是苄基, R3 是异丙基, R5 是



10

最优选的式 IV 化合物是 (2S, 3S, 5S) -2-(2, 6-二甲基苯氧基乙酰基) 氨基-3-羟基-5-[2S-(1-四氢嘧啶-2-酮基)-3-甲基丁酰]氨基-1, 6-二苯基己烷 (一种式 V 化合物) 或其可药用的盐。式 V 化合物的制备公开于 1996 年 12 月 13 日提交的美国专利申请 08/572, 226 和 1996 年 11 月 21 日提交的美国专利申请 08/753, 201, 以及 1997 年 6 月 19 日公布的国际专利申请 WO 97/21685。

15 式 III 化合物在 pH > 2 时的水溶解度约为每毫升 6 微克。这被认为是极差的水溶解度, 因此, 游离碱形式的式 III 化合物的口服生物利用率预期会很低。实际上, 在以胶囊剂型中的单纯的固体形式施用, 游离碱形式的式 III 化合物的特点是, 狗在口服 5 mg/kg 剂量后的生物利用率低于 2%。



式 III 化合物的酸加成盐（例如，双盐酸盐、双甲苯磺酸盐、双甲磺酸盐等）的水溶解度小于 0.1 mg/ml。这只是比游离碱的溶解度略有改进。这样低的水溶解度使得以水溶液形式服用治疗量的式 III 化合物的酸加成盐是不可行的。另外，由于这一低的水溶解度，在以胶囊剂型中单纯的固体形式施用式 III 化合物的双甲苯磺酸盐时，狗在口服 5 mg/kg 的剂量后生物利用率不到 2% 就毫不足奇了。

为了拥有式 III 化合物的合适的口服剂型，式 III 化合物的口服生物利用率应该至少为 20%。该剂型的式 III 化合物的口服生物利用率优选大于约 40%，更优选大于约 50%。

口服剂型的药剂的潜在应用的一种标志是在该剂型口服后观察到的生物利用率。许多因素会影响药物口服时的生物利用率。这些因素包括水溶解度，药物通过胃肠道的吸收，剂量强度和首过效应。水溶解度是这些因素中最重要者之一。当药物的水溶解度差时，常常会尝试确定水溶解度改善的该药物的盐或其它衍生物。如果确定了药物的某种盐或其它衍生物具有良好的水溶解度，则一般认为该盐或衍生物的水溶液制剂将具有最佳的口服生物利用率。然后通常用药物的这种口服溶液剂的生物利用率作为标准或理想的生物利用率，其它剂型的生物利用率通过与其比较来确定。

由于各式各样的原因，例如患者的顺从性和遮盖味道，固体剂型（例如胶囊）通常优于液体剂型。但是，药物的口服固体剂型，例如片剂或散剂等，一般要比药物的口服溶液剂的生物利用率低。开发合适的胶囊剂型的一个目的是使药物的生物利用率尽可能接近药物口服溶液剂所显示的理想生物利用率。

虽然预期某些药物在有机溶剂中有良好的溶解度，但口服这种溶液未必就能得到良好的药物生物利用率。已经发现，式 III 化合物在可药用的有机溶剂中有良好的溶解度，而且在这类溶剂中的溶解度会因可药用的长链脂肪酸存在而提高。以包封的剂型（弹性软胶囊或硬明胶胶囊）的形式服用这种溶液提供了高达约 60% 或更高的生物利用率。

因此，溶解度是 HIV 蛋白酶抑制化合物制剂中的重要因素。

于是，提供一种含至少一种溶解性提高的 HIV 蛋白酶抑制化合物的改进的药物制剂，将是对本领域的重要贡献。

附图简介

图 1 说明基本上纯的晶形 I 的 ritonavir 多晶形物的粉末 X-射线衍射图。

5 图 2 是基本上纯的 ritonavir 晶形 II 多晶型物的粉末 X-射线衍射图。

图 3 表示 Ritonavir 晶形 II 的平衡溶解度。

图 4 表示 Ritonavir 晶形 I 的平衡溶解度。

图 5 表示加水对 Ritonavir 晶形 II 的溶解度的影响。

图 6 表示 Ritonavir 晶形 II 晶体的溶解型式。

10 图 7 是 Ritonavir 晶形 I 和 II 的溶解度作为温度、水和乙醇函数的三维图。

发明概要

15 本发明提供了一种药物组合物，其中在长链脂肪酸、乙醇和水的可药用溶液中含有至少一种 HIV 蛋白酶抑制化合物，该 HIV 蛋白酶抑制化合物具有改进的溶解度性质。

发明详述

20 本发明包括一种 HIV 蛋白酶抑制化合物或 HIV 蛋白酶抑制化合物的混合物或其可药用盐在可药用的有机溶剂中的溶液，该溶剂中含有至少一种可药用的长链脂肪酸、乙醇和水的混合物。

本发明的组合物与不加水的类似组合物相比，其中所含的 HIV 蛋白酶抑制化合物的溶解度大大提高。

25 一种优选的本发明组合物是含有以下成分的溶液：(a) 占溶液总重量约 1-50% (优选约 1-40%；更优选约 10-40%) 的一种 HIV 蛋白酶抑制化合物或 HIV 蛋白酶抑制化合物的混合物 (优选式 II 或式 IV 化合物，或沙奎那伟或 nelfinavir 或 indinavir，或者更优选地，式 III 或式 V 化合物，或沙奎那伟或 nelfinavir 或 indinavir，或者最优选地，式 III 或式 V 化合物)；或式 II 化合物或 nelfinavir 与另一种 HIV
30 蛋白酶抑制剂的组合 (优选为式 IV 化合物或沙奎那伟或 indinavir 或 nelfinavir，或者更优选地，式 III 化合物或 nelfinavir 与另一种 HIV

蛋白酶抑制剂（优选式 V 化合物或沙奎那伟或 indinavir 或 nelfinavir）的组合，或者最优选地，式 III 化合物和式 V 化合物的组合）；（b）一种可药用的有机溶剂，其中含有（i）占溶液总重量约 20-约 99%（优选为约 30-约 75%）的可药用长链脂肪酸，或（ii）下列物质的混合物：
 5 物：（1）占溶液总重量的约 20-约 99%（优选约 30-约 75%）的可药用长链脂肪酸，（2）占溶液总重量约 1-约 15%（优选约 3-约 12%）的乙醇；（c）占溶液总重量约 0.4-约 3.5%的水；和（d）占溶液总重量约 0-约 40%（优选约 2-约 20%，最优选 2.5-约 15%）的可药用表面活性剂。在本发明的一项优选实施方案中，该溶液被包封在软
 10 弹性明胶胶囊（SEC）或硬明胶胶囊中。

可药用的有机溶剂优选占溶液总重量的约 50-约 99%。更优选的是，可药用的有机溶剂或溶剂混合物占溶液总重量的约 50-约 75%。

优选的可药用溶剂含有：（1）占溶液总重量约 40-约 75%的可药用的长链脂肪酸；（2）占溶液总重量约 1-约 15%的乙醇；和（3）
 15 占溶液总重量约 0.4-约 3.5%的水。更优选的可药用溶剂含有：（1）占溶液总重量约 40-约 75%的可药用的长链脂肪酸和（2）占溶液总重量约 3-约 12%的乙醇。更加优选的可药用溶剂含有：（1）占溶液总重量约 40-约 75%的油酸和（2）占溶液总重量约 3-约 12%的乙醇。

20 在本发明的一项实施方案中，一种更优选的本发明组合物是含以下成分的溶液：（a）占溶液总重量约 1-约 30%（优选约 5-约 25%）的 ritonavir，（b）一种可药用的有机溶剂，其中含有：（i）占溶液总重量约 40-约 99%（优选约 30-约 75%）的一种可药用的长链脂肪酸或（ii）由（1）占溶液总重量约 40-约 99%（优选约 30-约 75%）
 25 的一种可药用的长链脂肪酸和（2）占溶液总重量约 1-约 15%（优选约 3-约 12%）的乙醇构成的混合物，（c）占溶液总重量约 0.4-约 3.5%的水，和（d）占溶液总重量约 0-约 20%（优选约 2.5-约 10%）的一种可药用的表面活性剂。

30 在本发明的一项更优选的实施方案中，溶液是被包封在弹性软明胶胶囊（SEC）或硬明胶胶囊中。

更为优选的一种本发明组合物是含以下成分的溶液：（a）占溶液

总重量约 1-约 30% (优选约 5-约 25%) 的 ritonavir, (b) 一种可药用的有机溶剂, 其中含有 (i) 占溶液总重量约 15-约 99% (优选约 30-约 75%) 的油酸或 (ii) 由 (1) 占溶液总重量约 15-约 99% (优选约 30-约 75%) 油酸和 (2) 占溶液总重量约 1-约 15% (优选约 3-约 12%) 的乙醇构成的混合物, (c) 约 0.4-约 3.5% 的水, 和 (d) 占溶液总重量约 0-约 20% (优选约 2.5-约 10%) 的乙氧基 35 化蓖麻油。

在一项更为优选的实施方案中, 溶液被包封在弹性软明胶胶囊 (SEC) 或硬明胶胶囊中。

10 本发明的一种最优选的组合物是含以下成分的溶液: (a) 占溶液总重量约 10% 的 ritonavir, (b) 一种可药用的有机溶剂, 其中含有由 (1) 占溶液总重量约 70-约 75% 的油酸和 (2) 占溶液总重量约 3-约 12%、优选约 12% 的乙醇, (c) 约 0.4-约 1.5% 的水和 (d) 占溶液总重量约 6% 的乙氧基 35 化蓖麻油。

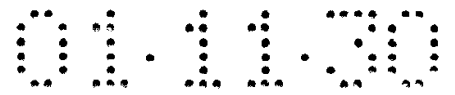
15 在最优选的本发明优选实施方案中, 溶液被包封在弹性软明胶胶囊 (SEC) 或硬明胶胶囊中, 溶液中还含有占溶液总重量约 0.025% 的抗氧化剂 (优选丁基化羟基甲苯 BHT)。

20 这里所用的术语“可药用的长链脂肪酸”是指在室温下是液体的饱和的、单不饱和的或二不饱和的 $C_{12}-C_{18}$ 羧酸。优选的长链脂肪酸是室温下为液体的单不饱和的 $C_{16}-C_{20}$ 羧酸。一种十分优选的脂肪酸是油酸。

本发明的药物组合物中使用的水量构成溶液总重量的约 0.4-约 3.5%。优选水量为溶液总重量的约 0.4-约 2.0%; 更优选为约 0.4-约 1.5%; 最优选约 1%。

25 此外, 本发明的溶液组合物可以含抗氧化剂 (例如, 抗坏血酸、BHA (丁基化羟基苯甲醚)、BHT (丁基化羟基甲苯)、维生素 E、维生素 E PEG 1000 琥珀酸酯等) 以增加化学稳定性。

30 这里所用的术语“可药用的酸”是指 (i) 无机酸, 例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸等, (ii) 有机的单、二或三羧酸 (例如, 甲酸、乙酸、己二酸、藻酸、柠檬酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、丁酸、樟脑酸、葡糖酸、葡糖醛酸、半乳糖醛酸 (galactaronic acid)、谷氨酸、



庚酸、己酸、富马酸、乳酸、乳糖酸、丙二酸、马来酸、烟酸、草酸、双羟萘酸、果胶脂酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、丙酸、琥珀酸、酒石酸、十一烷酸等) 或 (iii) 一种磺酸 (例如, 苯磺酸、硫酸氢钠、硫酸、樟脑磺酸、十二烷基磺酸、乙磺酸、甲磺酸、羟乙基磺酸、萘磺酸、对甲苯磺酸等)。

这里所用的术语“可药用的表面活性剂”是指可药用的非离子表面活性剂, 例如, 聚氧乙烯蓖麻油衍生物 (例如, 聚氧乙烯甘油三蓖麻醇酸酯或乙氧基 35 化蓖麻油 (Cremophor EL, BASF Corp.) 或聚氧乙烯甘油羟基硬脂酸酯 (Cremophor RH 40 (聚乙二醇 40 氢化蓖麻油) 或 Cremophor RH 60 (聚乙二醇 60 氢化蓖麻油), BASF Corp. 等), 或环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物, 也称作聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯二醇, 例如 Poloxamer 124、Poloxamer 88、Poloxamer 8237、Poloxamer 9388、Poloxamer 9407 等 (BASF Wyandotte Corp.), 或聚氧乙烯 (20) 失水山梨醇的单脂肪酸酯 (例如, 聚氧乙烯 (20) 失水山梨醇单油酸酯 (Tween 80)、聚氧乙烯 (20) 失水山梨醇单硬脂酸酯 (Tween 60)、聚氧乙烯 (20) 失水山梨醇单棕榈酸酯 (Tween 40)、聚氧乙烯 (20) 失水山梨醇单月桂酸酯 (Tween 20) 等) 等, 或失水山梨醇脂肪酸酯 (包括失水山梨醇月桂酸酯、失水山梨醇油酸酯、失水山梨醇棕榈酸酯、失水山梨醇硬脂酸酯等)。

20 优选的可药用表面活性剂是乙氧基 35 化蓖麻油 (Cremophor EL, BASF Corp.), 聚氧乙烯 (20) 失水山梨醇单月桂酸酯 (Tween 20)、聚氧乙烯 (20) 失水山梨醇单油酸酯 (Tween 80) 或失水山梨醇脂肪酸酯, 例如失水山梨醇油酸酯。一种极其优选的可药用表面活性剂是乙氧基 35 化蓖麻油 (Cremophors EL, BASF Corp.)。

25 这里所用的术语“基本上纯”在涉及 ritonavir 的多晶型物时是指 ritonavir 的一种多晶型物 (晶形 I 或 II), 其纯度大于约 90%。这意味着 ritonavir 的该种多晶型物含有的任何其它化合物不超过 10%, 特别是, 含有的任何其它形式的 ritonavir 不超过约 10%。更优选的是, 术语“基本上纯”是指纯度大于约 95% 的 ritonavir 多晶型物 (晶形 I 或 II)。

30 这意味着 ritonavir 的该多晶型物含有的任何其它化合物不超过约 5%, 特别是, 含有的任何其它形式的 ritonavir 不超过约 5%。

更加优选的是，术语“基本上纯”指纯度超过 97% 的 ritonavir 多晶型物（晶形 I 或 II）。这意味着 ritonavir 的该多晶型物含有的任何其它化合物不超过约 3%，特别是，含有的任何其它形式的 ritonavir 不超过约 3%。

5 这里所用的术语“基本上纯”在涉及无定形 ritonavir 时，是指纯度大于约 90% 的无定形的 ritonavir。这意味着该无定形 ritonavir 含有的任何其它化合物不超过约 10%，特别是，含有的任何其它形式 ritonavir 不超过约 10%。更优选的是，术语“基本上纯”在涉及无定形 ritonavir 时，是指纯度大于约 95% 的无定形 ritonavir。这意味着该
10 无定形 ritonavir 含有的任何其它化合物不超过约 5%，特别是，含有的任何其它形式的 ritonavir 不超过约 5%。更加优选的是，术语“基本上纯”在涉及无定形 ritonavir 时，是指纯度大于约 97% 的无定形 ritonavir。这意味着该 ritonavir 含有的任何其它化合物不超过约 3%，特别是，含有的任何其它形式的 ritonavir 不超过约 3%。

15 弹性软明胶胶囊的成分和制备是本领域众所周知的。弹性软明胶胶囊的成分中通常含约 30-约 50% 重量的明胶 NF，约 20-约 30% 重量的增塑剂和约 25-约 40% 重量的水。可用于制备弹性软明胶胶囊的增塑剂是甘油、山梨醇或丙二醇等；或它们的混合物。一种优选的弹性软明胶胶囊中含明胶 NF (195 型) (约 42.6% 重量)、甘油 (USP)
20 (浓度约 96%；约 13.2% 重量)、纯化水 (USP) (约 27.4% 重量)、特制山梨醇 (约 16% 重量) 和二氧化钛 (USP) (约 0.4% 重量)。

弹性软明胶胶囊材料还可含有诸如防腐剂、遮光剂、染料或矫味剂等添加物。

可以用各种方法制造和填充弹性软明胶胶囊，例如，无缝胶囊法、
25 旋转法 (Scherer 发明) 或使用 Liner 机或 Accogel 机的方法等。同样，可以用各种各样的制造机械来制备胶囊。

硬明胶胶囊是由 Capsugel, Greenwood, S. C. 购买的。以手工方式或用装胶囊机填充胶囊。目标填充体积/重量取决于所填充的溶液的效力及所要求的剂量强度。

30 一般，本发明组合物可用以下方式制备。将可药用长链脂肪酸和乙醇及水以及抗氧化剂一起在 15-30℃ 的温度下混合。加入 HIV 蛋白

酶抑制剂或其混合物，搅拌到溶解。在搅拌下加入可药用的表面活性剂。将所形成的混合物按照为提供目的剂量 HIV 蛋白酶抑制剂化合物所需的适当体积填充到硬明胶胶囊或弹性软明胶胶囊中。

5 通过加入本发明公开的范围之内的水，可以使 HIV 蛋白酶抑制剂在口服溶液剂中的溶解度有类似的增加。口服溶液剂公开于 1996 年 1 月 16 日公布的美国专利 5, 484, 801 中，该专利的公开内容在本申请中引用作为参考。

实施例

10 以下实施例用来进一步说明本发明。

样品的粉末 X-射线衍射分析按以下方式进行。X 射线衍射分析用的样品的制备方法是将样品粉末（事先无需研磨）在样品座上铺展成一薄层，并用显微镜载片压平。

15 使用参数如下的 Nicolet 12/V X 射线衍射系统：X 射线源：Cu - K α 1；范围：2.00 - 40.00° 2 θ ；扫描速度：1.00 度/分；步进大小：0.02°；波长：1.540562 Å。

20 根据角度位置 (2 θ) 列出多晶型物的特征粉末 X 射线衍射图峰位，容许变化值 $\pm 0.1^\circ$ 。此容许变化值是由美国药典 (1995) 1843 - 1844 页规定的。 $\pm 0.1^\circ$ 的变化值是在比较两个粉末 X-射线衍射图时使用。事实上，如果一个衍射图上的衍射峰被指定在测定的峰位 $\pm 0.1^\circ$ 的一定范围角度位置 (2 θ) 内，另一图谱的衍射峰被指定在测定峰值 $\pm 0.1^\circ$ 的一定范围角度位置 (2 θ)，若是这些峰位范围有重叠，则这两个峰被认为具有相同的角度位置 (2 θ)。例如，如果确定某个衍射图的衍射峰的峰位是 5.20° ，为进行比较，可容许变值允许该峰被指定为 $5.10^\circ - 5.30^\circ$ 范围内的某个位置。如果另一衍射图的对比峰被确定具有峰位 5.30° ，为进行比较，可容许变值允许该峰被指定在 $5.25^\circ - 5.45^\circ$ 范围内的某个位置。因为这两个峰位范围（如， $5.10^\circ - 5.30^\circ$ 和 $5.25^\circ - 5.45^\circ$ ）有重叠，所以所比较的这两个峰被认为具有相同的角度位置 (2 θ)。

30 样品的固态核磁共振分析按以下方式进行。使用参数如下的一台 Bruker AMX - 400 MHz 仪器：CP - MAS（交叉极化魔角旋转）；对于 ^{13}C ，光度计的频率为 100.627952576 MHz；脉冲序列为 cp21ev；

接触时间 2.5 毫秒；温度 27.0℃；自旋速度 7000 Hz；弛豫时间 6.000 秒；第一脉冲宽度 3.8 微秒；第二脉冲宽度 8.6 微秒；取数时间 0.034 秒；扫描宽度 30303.0 Hz；2000 次扫描。

样品的 FT 近红外分析按以下方式进行。样品是以装在 1 英钱的干净玻璃小瓶内的未稀释纯粉的形式进行分析。使用带有 Nicolet SabIR 近红外光学纤维探头附件的 Nicolet Magna 系统 750 FT-IR 光度计，其参数如下：光源为白光；检测器为 PbS；分束器为 CaF₂；样品厚度 1.0000；数字化转换器位制 20；镜速 0.3165；孔径 50.00；样品增益 1.0；高通滤光器为 200.0000；低通滤光器为 11000.0000；样品扫描数为 64；收集长度为 75.9 秒；分辨率 8.000；扫描点的数目为 8480；FFT 点数为 8192；激光频率为 15798.0 cm⁻¹；干涉图峰位为 4096；变迹法为 Happ-Genzel；本底扫描数为 64，本底增益为 1.0。

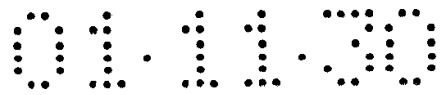
样品的 FT 中红外分析按以下方式进行。样品以未稀释的纯粉形式分析。使用装有 Spectra-Tech Inspect IR 视频微分析附件和锗衰减全反射 (Ge ATR) 晶体的一台 Nicolet Magna 系统 750 FT-IR 分光光度计，其参数如下：光源为红外光；检测器为 MCT/A；分束器为 KBr；样品厚度为 2.0000；数字化转换器位制 20；镜速 1.8988；孔径 100.00；样品增益 1.0；高通滤光器 200.0000；低通滤光器 20000.0000；样品扫描数 128；收集长度 79.9 秒；分辨率 4.000；扫描点数 8480；FFT 点数 8192；激光频率 15798.0 cm⁻¹；干涉图峰位 4096；变迹法为三角形；本底扫描次数 128，本底增益 1.0。

样品的示差扫描量热分析按以下方式进行。使用一台带有 2910 型示差扫描量热仪的 T. A. Instruments 热分析仪 3100 以及版本 1.1A 的调制 DCS 软件。分析参数如下：样品重量：2.28 mg，放在带盖的不打摺铝盘中；加热速率：在氮气吹洗下，室温至 150℃，5℃/分。

实施例 1

无定形 Ritonavir 的制备

将晶形 I ritonavir 多晶型物 (100 g) 在 125℃ 加热熔化。将熔体在 125℃ 保持 3 小时。随后将装该熔体的容器放入装有液氮的杜瓦瓶中使熔体迅速冷却。用研钵和杵将形成的玻璃体研磨，得到无定形的



ritonavir (100 g)。粉末 X 射线衍射分析证实产物是无定形的。示差扫描量热分析确定，玻璃化转变温度为约 45-约 49℃ (测得的发生点为 45.4℃，结束点为 49.08℃，中点为 48.99℃)。

5 实施例 2

晶态 Ritonavir (晶形 II) 的制备

将无定形 ritonavir (40.0 g) 溶于沸腾的无水乙醇 (100 ml) 中。在将溶液冷却到室温时，得到饱和溶液。于室温下放置过夜后，过滤分离混合物中形成的固体，空气干燥，得到晶形 (II) (约 24.0 g)。

10

实施例 3

(2S) - N - ((1S) - 1 - 苄基 - 2 - ((4S, 5S) - 4 - 苄基 - 2 - 取代 - 1,3 - 氧氮杂环戊烷 - 5 - 基) 乙基) - 2 - ((((2 - 异丙基 - 1,3 - 噻唑 - 4 - 基) 甲基) 氨基) 羰基) 氨基) - 3 - 甲基丁酰胺的制备

15

实施例 3a

(4S, 5S) - 5 - ((2S) - 2 - 叔丁氧羰基氨基 - 3 - 苄基丙基) - 4 - 苄基 - 1,3 - 氧氮杂环戊烷 - 2 - 酮的制备

20 将 (2S, 3S, 5S) - 2 - 氨基 - 3 - 羟基 - 5 - 叔丁氧羰基氨基 - 1,6 - 二苄基己烷琥珀酸盐 (30 g, 63 mmol; 美国专利 5,654,466)、((5 - 噻唑基) 甲基) - (4 - 硝基苄基) 碳酸酯盐酸盐 (22.2 g; 美国专利 5,597,926) 和碳酸氢钠 (16.2 g) 与 300 mL 水和 300 mL 乙酸乙酯混合，在室温下搅拌该混合物约 30 分钟。然后分离出有机层，在约 60℃ 加热 12 小时，随后在 20-25℃ 搅拌 3 小时。加入 3 mL 氢氧化铵 (29% 氨水)，将混合物搅拌 1.5 小时。形成的混合物用 4×200 mL 的 10% 碳酸钾水溶液洗，分离出有机层，真空下蒸发，得到油状物。将该油状物悬浮于约 250 mL 庚烷中。减压蒸发掉庚烷，得到黄色固体。将该黄色固体溶于 300 mL THF 中，加入 25 mL 10% 氢氧化钠水溶液。搅拌约 3 小时后，加入 4N HCl (约 16 mL) 将该混合物调节至 pH 7。
25 减压蒸发掉 THF，留下含水残余物，向其中加入 300 mL 蒸馏水。搅拌此混合物后，形成细小固体的悬浮液。过滤收集固体，滤出的固体
30

用分成几份的水 (1400 mL) 洗, 得到所要的产物。

实施例 3b

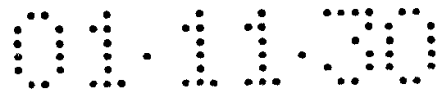
5 (4S, 5S) - 5 - ((2S) - 2 - 氨基 - 3 - 苄基丙基) - 4 - 苄基 - 1, 3 - 氧氮杂环戊烷 - 2 - 酮的制备

将实施例 3a 的粗制的湿产物在 1N HCl (192 mL) 中浆化, 将该浆体在搅拌下加热至 70°C。1 小时后, 加入 THF (100 mL) 并在 65°C 继续搅拌 4 小时。随后令混合物冷却至 20-25°C 并在此温度下搅拌过夜。减压蒸除 THF, 将形成的水溶液冷却至约 5°C, 引起一些沉淀产生。加入 50% 氢氧化钠水溶液 (约 18.3 g) 将含水混合物调节至 pH 7。形成的混合物用乙酸乙酯 (2×100 mL) 在约 15°C 萃取。合并的有机萃取液用 100 mL 盐水洗, 分离出有机层, 加硫酸钠 (5 g) 和 Darco G-60 (3 g) 一起搅拌。将该混合物在加热板上于 45°C 温热 1 小时。随后将该热的混合物经过硅藻土滤床过滤, 用乙酸乙酯 (100 mL) 洗该滤床。将滤液减压蒸发, 得到油状物。将该油状物重新溶于二氯甲烷 (300 mL) 中, 减压蒸发溶剂。形成的油状物在室温下真空干燥, 得到所要的产物 (18.4 g), 为玻璃状浆体。

实施例 3c

20 (2S) - N - ((1S) - 1 - 苄基 - 2 - ((4S, 5S) - 4 - 苄基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 氧氮杂环戊烷 - 5 - 基) 乙基) - 2 - (((2 - 异丙基 - 1, 3 - 噻唑 - 4 - 基) 甲基) 氨基) 羰基) 氨基) - 3 - 甲基丁酰胺的制备

将 N - ((N - 甲基 - N ((2 - 异丙基 - 4 - 噻唑基) 甲基) 氨基) 羰基) - L - 缬氨酸 (10.6 g, 33.9 mmol; 美国专利 5, 539, 122 和国际专利申请 WO 98/00410)、实施例 3b 的产物 (10.0 g, 32.2 mmol) 和 1 - 羟基苯并三唑 (5.2 g, 34 mmol) 溶于 THF (200 mL) 中。向 THF 混合物中加入 1, 3 - 二氯己基碳化二亚胺 (DCC, 7.0 g, 34 mmol), 将该混合物在 22°C 搅拌 4 小时。加入柠檬酸 (25 mL 10% 溶液), 继续搅拌 30 分钟。然后减压蒸发 THF。将残余物溶在乙酸乙酯 (250 mL) 中, 用 10% 柠檬酸溶液 (175 mL) 洗。加 5 g NaCl 以加速分层。有机层随后用 10% 碳酸钠水溶液 (2×200 mL) 和水 (200 mL) 洗。将有



机层用硫酸钠 (20 g) 干燥, 过滤, 减压蒸发。形成的产物 (20.7 g 泡沫状物) 溶于热乙酸乙酯 (150 mL) 中, 然后加庚烷 (75 mL)。冷却时再加入 75 mL 庚烷, 将该混合物加热回流。冷却至室温时不生成沉淀。减压蒸发溶剂, 残余物再溶于 200 mL 乙酸乙酯/100 mL 庚烷的混合物中。过滤除掉少量不溶的固体。将滤液减压蒸发, 残余物溶在 100 mL 乙酸乙酯/50 mL 庚烷混合物中, 形成透明的溶液。将该溶液冷却到 -10℃, 形成白色沉淀物。将该混合物在 -15℃ 放置 24 小时, 过滤收集形成的固体, 用 1 : 1 的乙酸乙酯/庚烷 (2×24 mL) 洗, 在真空烤箱中于 55℃ 干燥, 得到所要的产物, 为棕黄色固体 (16.4 g)。

10

实施例 4

晶态 Ritonavir (晶形 II) 的制备

向 1.595 g 晶形 I ritonavir 在 10 mL 的 200 标准酒精度的乙醇中的溶液加入约 50 微克实施例 3c 产物。将此混合物在约 5℃ 放置 24 小时。经过 0.45 微米尼龙过滤器过滤, 分离出形成的固体, 将其空气干燥, 得到 ritonavir 晶形 II。

15

实施例 5

晶态 Ritonavir (晶形 II) 的另一制备方法

向反应容器中的 ritonavir (晶形 I 或晶形 I 与 II 的混合物) 加入乙酸乙酯 (6.0 L/kg ritonavir)。将该混合物于搅拌下加热至 70℃, 直到所有的固体溶解。将溶液过滤 (用离心泵和孔隙度为 1.2 微米的 5 × 20 英寸筒式过滤器), 将滤液以 2-10℃/小时的速度冷却到 52℃。向此溶液中加入 ritonavir 晶形 II 的种晶 (每 kg ritonavir 加大约 1.25 g 晶形 II 种晶), 混合物在 52℃ 以 15 RPM 的搅速搅拌 1 小时以上。然后将混合物以 10℃/小时的速度冷却至 40℃。在搅拌下以 7 L/分的速度加入庚烷 (每 kg ritonavir 加 2.8 L)。将该混合物以 10℃/小时的速度于搅拌下冷却到 25℃。然后在 25℃ 搅拌该混合物不少于 12 小时。用 Heinkel 型离心机过滤分离产物 (运行时间约 16 小时)。将产物在 55℃ 真空干燥 (50 mmHg) 16-25 小时, 得到 ritonavir 晶形 II。

25
30

实施例 6**无定形 Ritonavir 的制备**

将 Ritonavir 晶形 I (40 g) 溶于二氯甲烷 (60 mL) 中, 在 15 分钟内将该溶液慢慢加到装有顶置搅拌器和 3.5 L 己烷的圆底烧瓶中。将形成的浆体搅拌 10 分钟。过滤出沉淀, 在真空烤箱中于室温下干燥, 得到无定形的 ritonavir (40 g)。

实施例 7**无定形 Ritonavir 的制备**

10 将 Ritonavir 晶形 I (5 g) 溶于甲醇 (8 mL) 中。将该溶液慢慢加到装有顶置搅拌器和蒸馏水 (2 L) 的圆底烧瓶中, 同时保持内部温度接近 0°C。滤出形成的固体, 得到发粘的固体物, 将其在真空烤箱中干燥, 得到无定形的 ritonavir (2.5 g)。

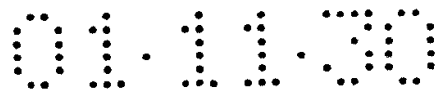
15 实施例 8**对比溶解度**

对 Ritonavir 晶形 I 和 II 的各种制剂进行溶解度实验。数据示于图 3-7 中。

20 下面列出的表 1 说明了不含水的药物组合物。实施例 9 说明了含水的药物组合物。

表 1. 制剂 T-1 和 T-2 的成分

组分	T-1		T-2	
	mg/g	mg/每只胶囊	mg/g	mg/每只胶囊
Ritonavir	200.0	200.0	200.0	200.0
乙醇, 去水, USP	100.0	100.0	100.0	100.0
油酸, NF	650.0	650.0	600.0	600.0
乙氧基 35 化蓖麻油 (Cremophor EL [®])	50.0	50.0	100.0	100.0
BHT	0.01	0.01	0.01	0.01



实施例 9

Norvir 软明胶胶囊的制备, 100 mg

采用以下方案制备 1000 只软明胶胶囊:

大小 (mg/胶囊)	名称	数量 (g)
适量	氮气, N. F.	适量
118.0	乙醇, 去水, USP, 200 标准酒精度	118.0
2.0	乙醇, 去水, USP, 200 标准酒精度	2.0
0.25	丁基化的羟基甲苯, NF	0.25
704.75	油酸, NF	704.75
100.0	Ritonavir	100.0
10.0	水, 纯化, USP (蒸馏水)	10.0
60.0	乙氧基 35 化蓖麻油, NF	60.0
5.000	油酸, NF	5.000

5

用氮气吹洗混合槽和合适的容器。称量 118.0 克乙醇, 用氮气覆盖并保存以备后用。然后称量第二份乙醇 (2 g), 与 0.25 g 丁基化羟基甲苯混合直至透明。将该混合物用氮气保护并保存。将主混合槽加热至 28°C (不超过 30°C), 然后向混合槽内加 704.75 g 油酸, 接着在
10 搅拌下向油酸中加 100.0 g ritonavir。将乙醇/丁基化羟基甲苯加到混合槽中, 随后加入先前称好的 118.0 g 乙醇, 混合至少 10 分钟。向槽中加 10 g 水, 混合至溶液透明 (不少于 30 分)。刮下容器侧面上的 ritonavir, 再混合不少于 30 分钟。向槽中加 60.0 g 乙氧基 35 化蓖麻油, 混合均匀。将溶液在 2-8°C 贮存, 直至进行包封。向每只软明胶
15 胶囊中装入 1.0 g 溶液 (模具: 椭圆形 [18BE]; 凝胶: 005L2DDXHB-EP; 凝胶染料: 白色 920 P)。随后将该软明胶胶囊干燥, 在 2-8°C 下贮存。

20

实施例 10

口服生物利用率的实验方案

狗（小猎兔犬，混合性别，重 7-14 kg）在服药前禁食过夜，但可随意饮水。在用药前约 30 分钟，每只狗皮下注射剂量为 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的组胺。每只狗服用相当于 5 mg/kg 剂量的单个剂型药物，随后服用约 10 mL 水。在用药前和用药后的 0.25、0.5、1.0、1.5、2、3、4、6、8、10 和 12 小时，抽取各动物的血样。利用离心法将血浆与红血球分离，分析前冷冻保存（ -30°C ）。母体药物的浓度是在将血浆样品经液-液萃取后用带有低波长 UV 检测器的逆向 HPLC 测定。在实验进行过程中，用梯形法计算曲线下母体药物的面积。将口服后曲线下的面积与单次静脉内给药后得到的面积相比较，计算出各试验组合物的绝对生物利用率。各胶囊或胶囊组合物是在有至少 6 只狗的一组内进行评价；列出的数值是各组狗的平均值。

说明书附图

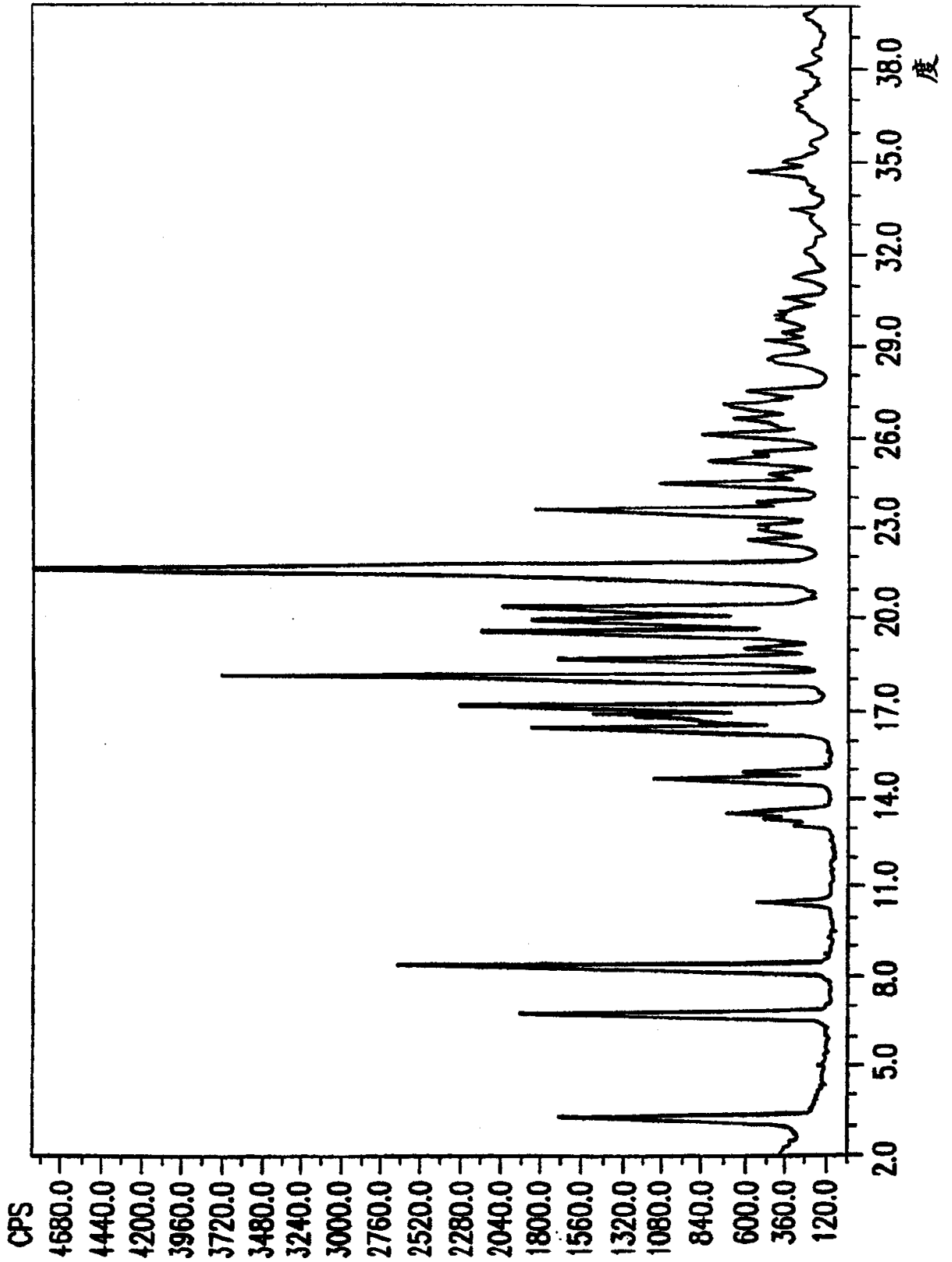


图 1

0113

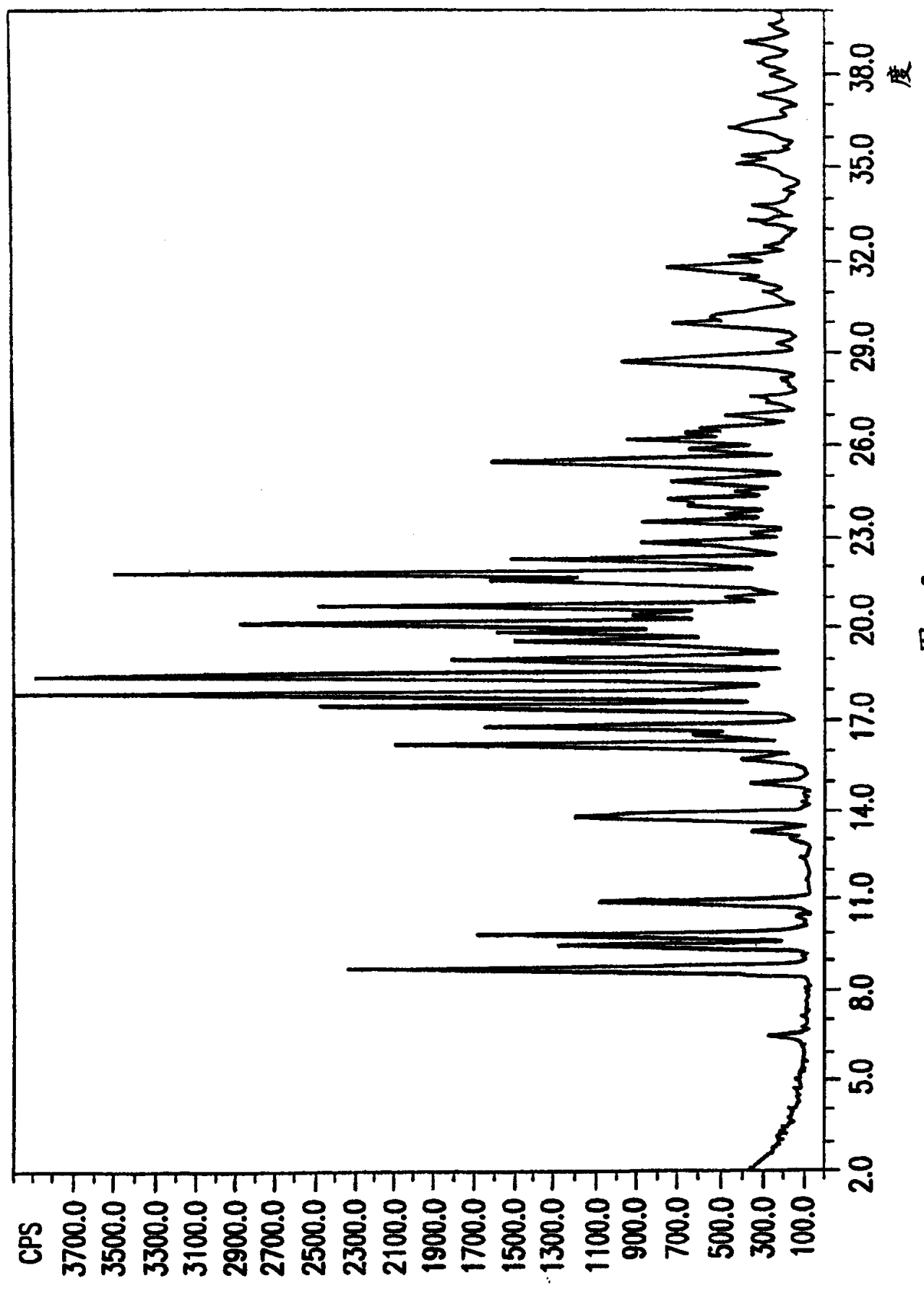


图 2

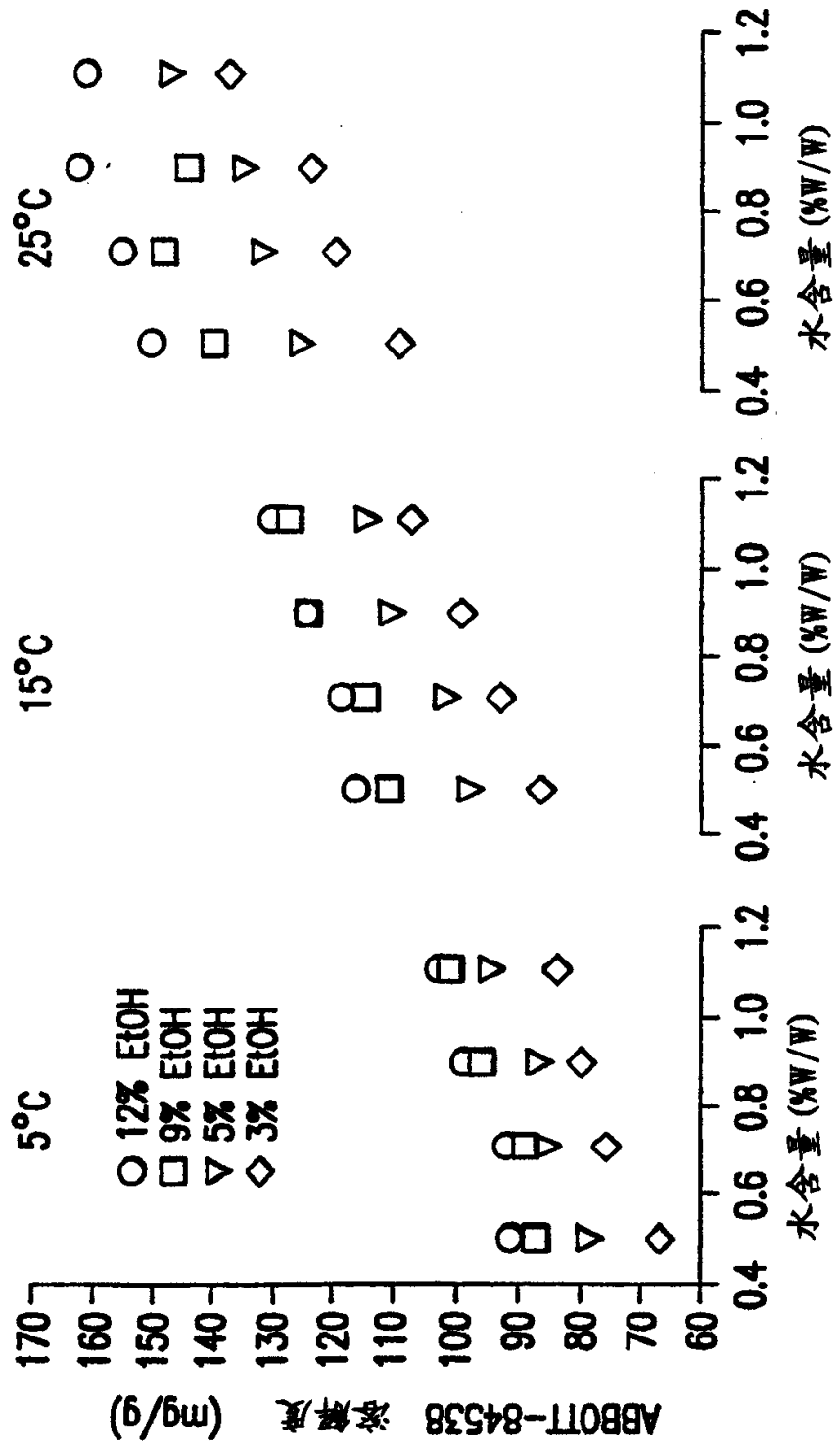


图 3C

图 3B

图 3A

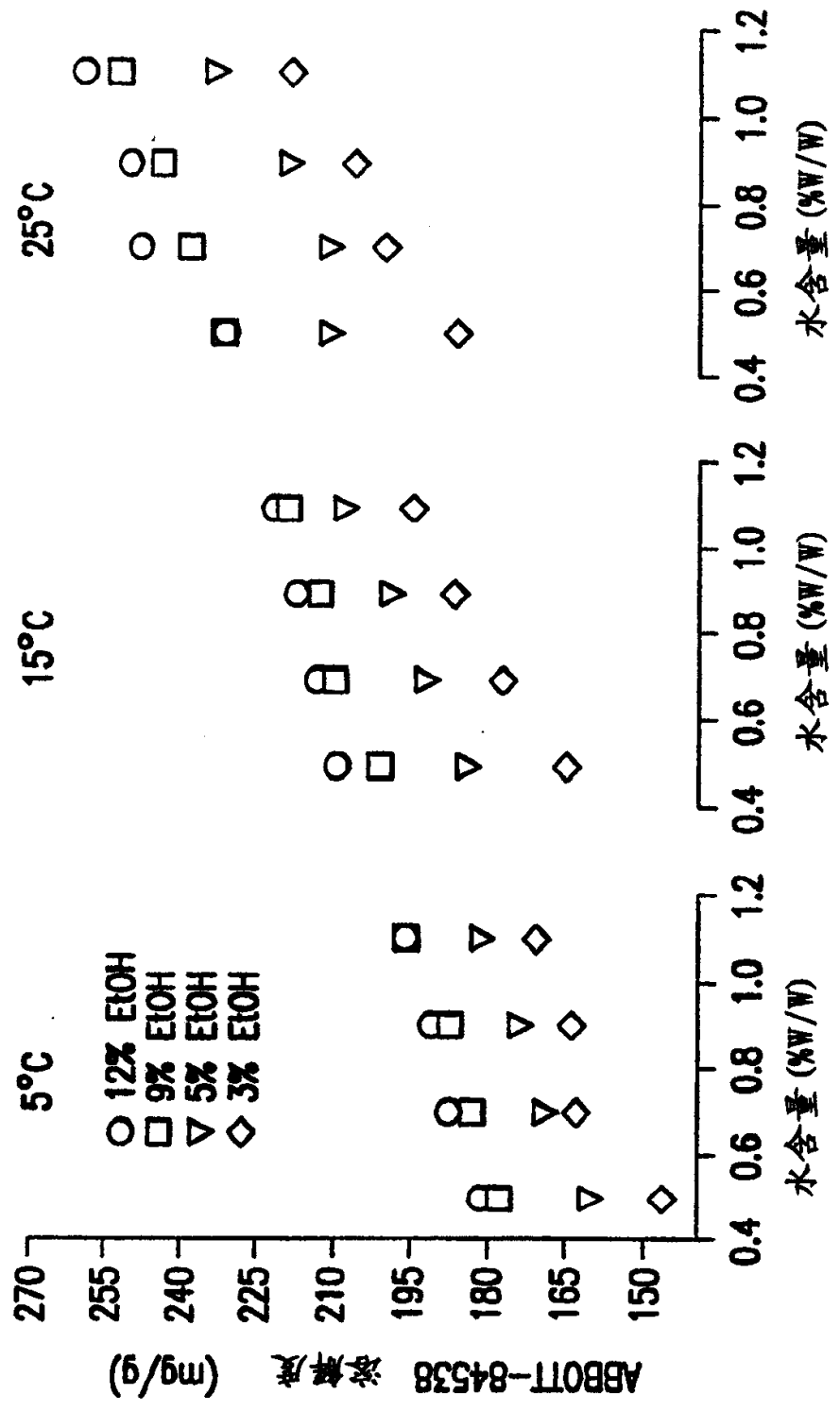


图 4C

图 4B

图 4A

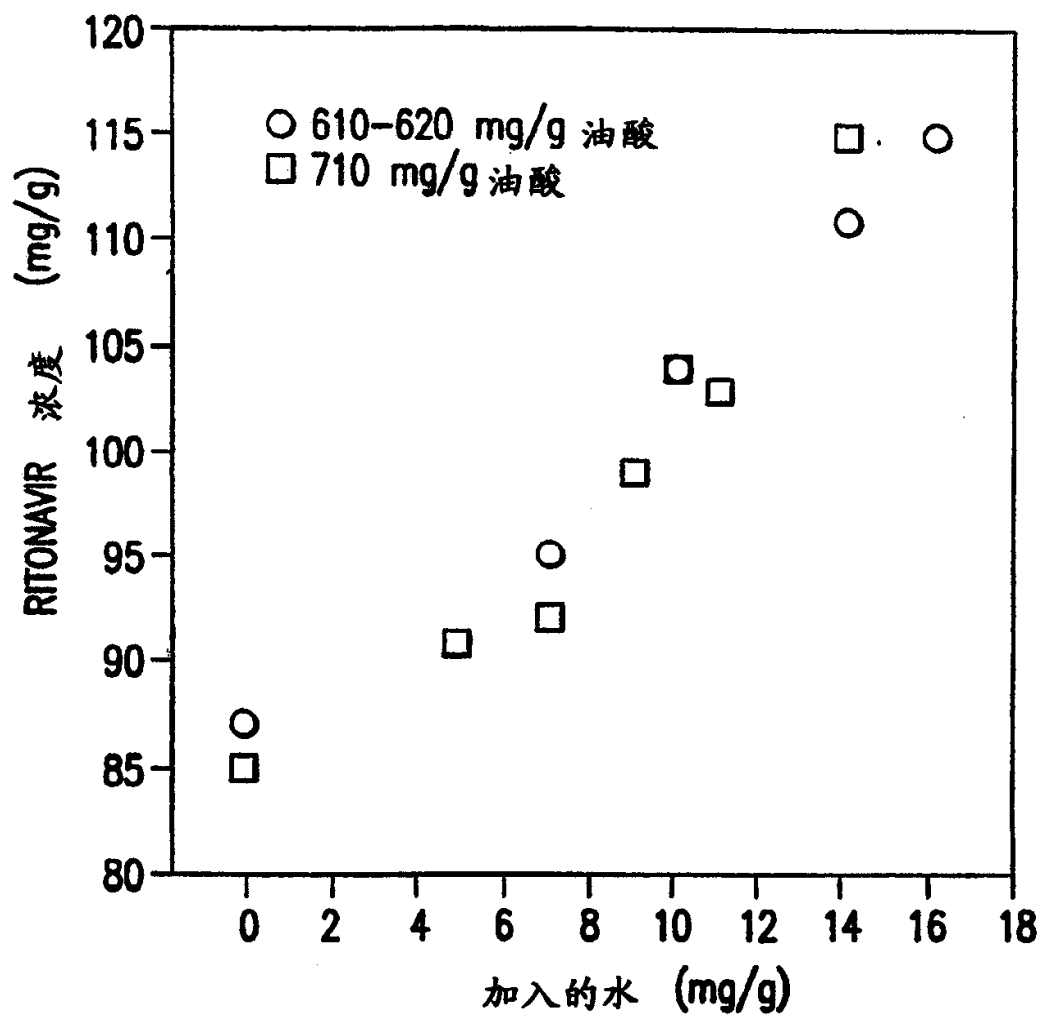


图 5

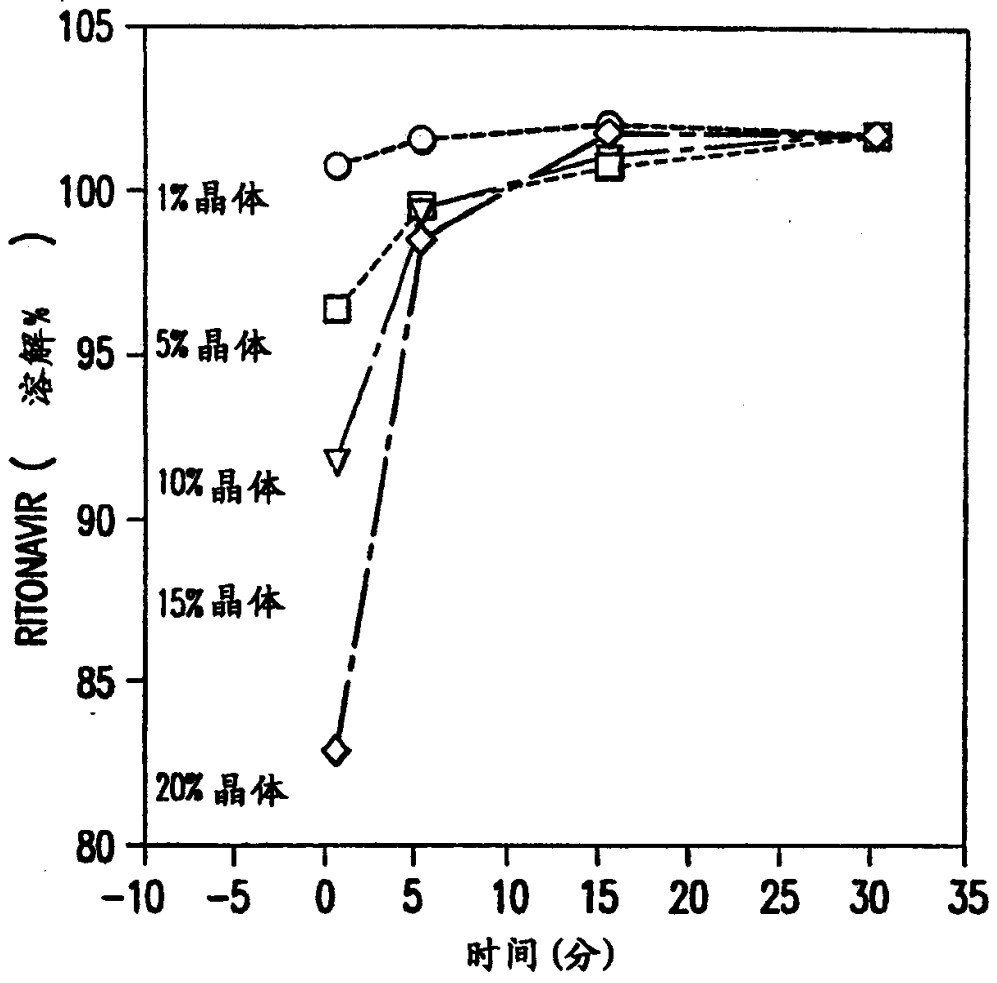


图 6

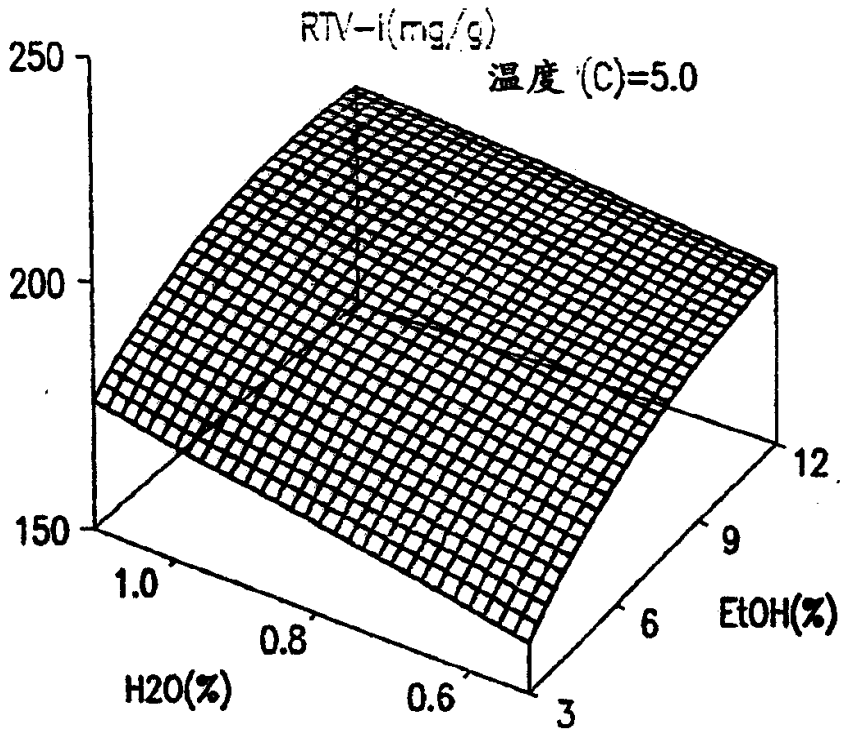


图 7A

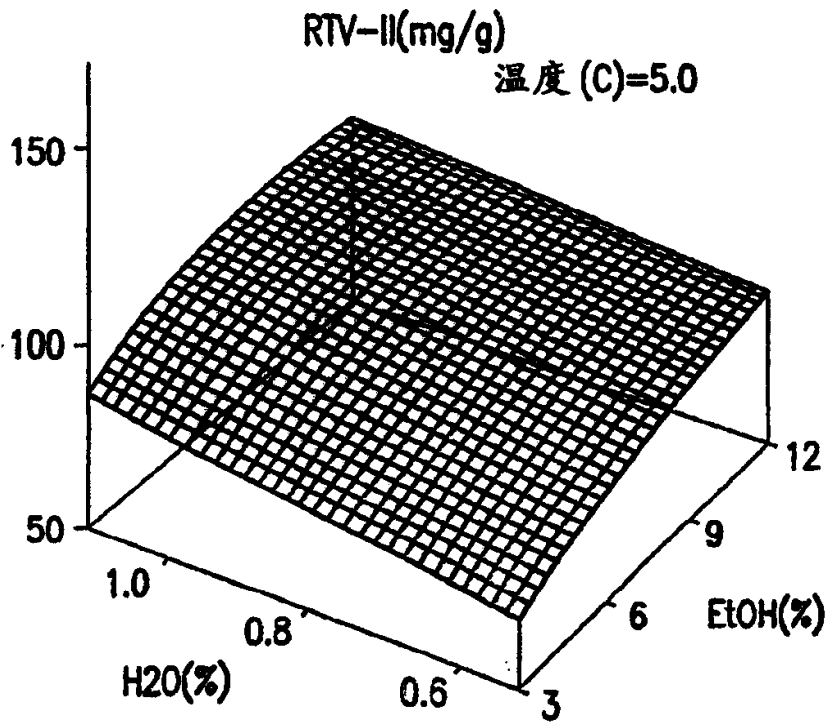


图 7B

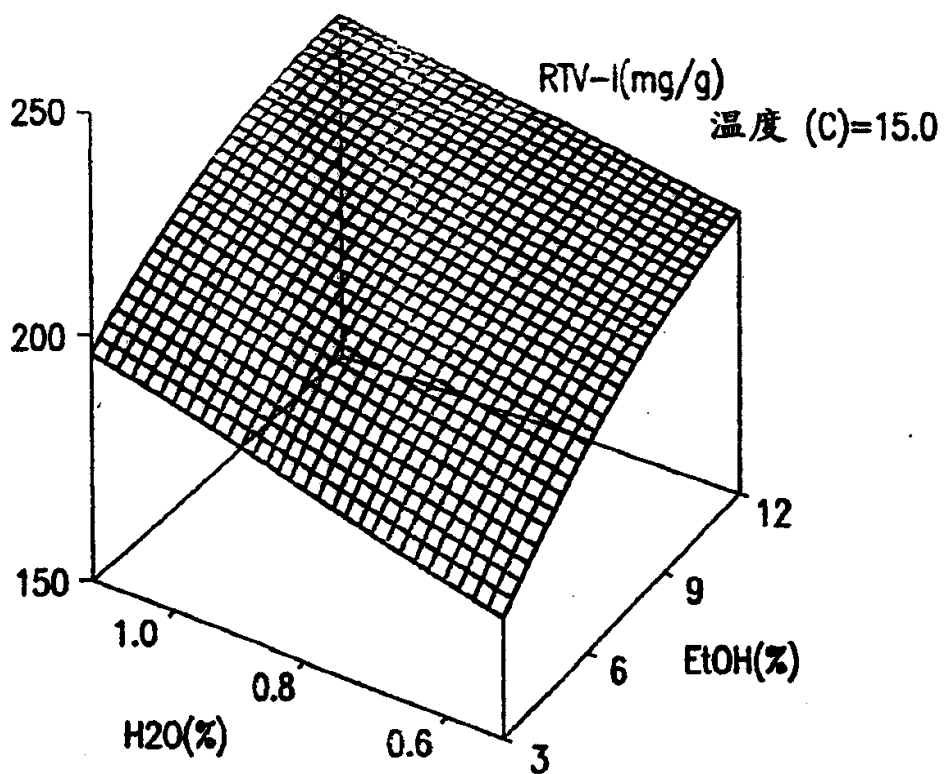


图 7C

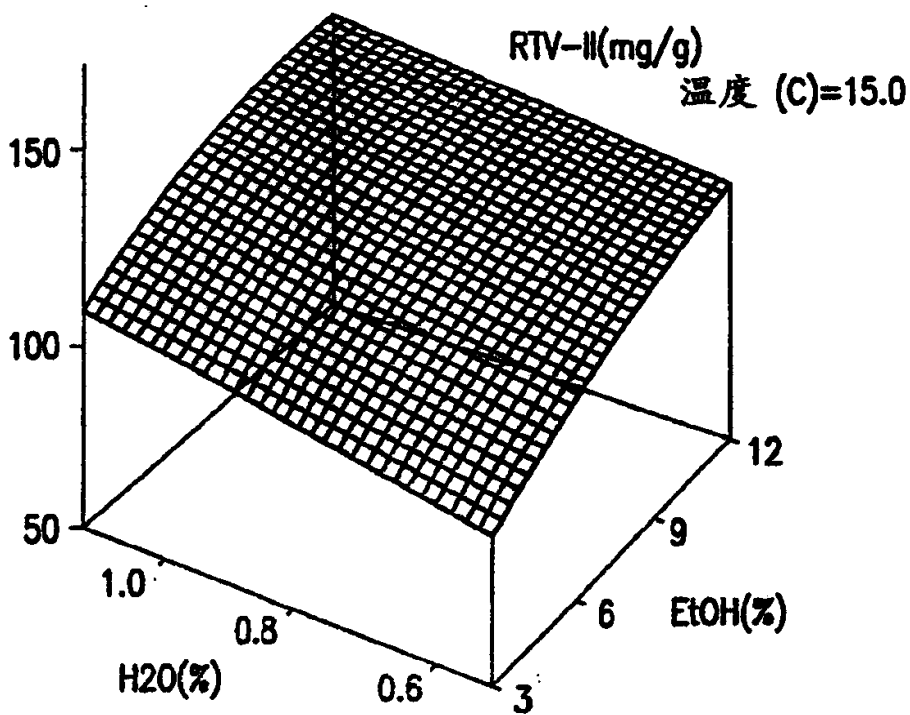


图 7D

