

申請日期	86. 11. 17.
案 號	86117136
類 別	A61K ³¹ / ₃₉₅ 、 ³¹ / ₃₄ 、 ³⁸ / ₆₅

A4
C4

中文說明說修正頁(88年9月)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		475895
一、發明 名稱	中 文	具有改良口服生物活性，用於抑制HIV蛋白酶之醫藥組合物
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING HIV PROTEASE WITH IMPROVED ORAL BIOAVAILABILITY
二、發明 人	姓 名	1.約翰 利伯里 2.紹米傑特 格雪 3.戴利普 科爾 2.蘭門 A. 亞爾-羅賽克 4.郭龍
	國 籍	1.2均美國 3.5均印度 4.中國大陸
	住、居所	1.美國威斯康辛州雷賽尼市亞伯拉路6600號 2.美國伊利諾州高地公園市海伯尼納路2325號 3.美國伊利諾州林登賀斯特市迪特門巷219之2A號 4.美國伊利諾州公園市綠葉路4255之201號 5.美國伊利諾州高尼市伯金漢路4334號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商亞培公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路100號
	代 表 人 姓 名	查理士·姆·布魯克

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權
 美國 1996年11月21日 08/754,390 ， 有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

技術領域

本發明揭示一種對作為 HIV 蛋白酶之抑制劑之化合物提供改良之口服生物利用度之液態醫藥組合物。特言之，組合物係包括 (a) HIV 蛋白酶抑制劑、(b) 醫藥上可接受之有機溶劑、與任意之 (c) 界面活性劑。可將該組合物任意囊裝於硬質膠囊或軟質彈性膠囊 (SEC) 中。

發明背景

新穎醫藥劑口服劑量形式之潛在效用之一種測量係於劑量形式之口服施用後觀察生物利用度。當口服施用時，各種因素能影響藥物之生物利用度。此等因素包含水溶性、經由消化道之藥物吸收、劑量強度及首過效應。水溶性係此等因素中最重要者。當藥物具有不良之水溶性，通常嘗試鑑定出具有改良水溶性之藥物之鹽或其他衍生物。當鑑定出藥物之鹽或其他衍生物具有良好水溶性，一般即接受此鹽或衍生物之水溶性配方將提供最佳之口服生物利用度。然後通常將該藥物之口服溶液配方之生物利用度作為測量其他口服劑量時使用之標準或理想之生物利用度。

因各種原因，如：病人順從度及味道掩蔽，通常固態劑量形式，如膠囊，較液態劑量形式為佳。然而藥物之口服固態劑量形式通常提供比藥物之口服溶液較低之生物利用度。發展適合之膠囊劑量形式之一個目標係欲獲得儘可能接近藥物之口服溶液配方所顯示之理想生物利用度之藥物生物利用度。

HIV 蛋白酶抑制化合物於最近已經測定為可用以於試管

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

內及體內抑制 HIV 蛋白酶、可用以抑制 HIV(人類免疫缺陷病毒)感染、及可用以治療 AIDS(後天免疫徵候群)。HVI 蛋白酶抑制化合物一般被定性為具有不良之口服生物利用度，一直需要發展具有適合之口服生物利用度、安定性、及副作用輪廓之改良之口服劑量形式。

HIV 蛋白酶抑制化合物之實例包含 N-(2(R)-羥基-1(S)-莖滿基)-2(R)-苯基甲基-4(S)-羥基-5-(1-(4(3-吡啶基甲基)-2(S)-N'-(第三丁基羧胺基)六氫吡嘓基))-戊烷醯胺(即，印地那維而(indinavir))及相關化合物(揭示於 1993 年 5 月 12 日公告之歐洲專利申請案第 EP541168 號及 1995 年 5 月 9 日發給之美國專利第 5,413,999 號，將二者併入本文以供參考)；

N-第三丁基-十氫-2-[2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羧基)-L-門冬醯基]胺基]丁基]-(4aS,8aS)-異喹啉基-3(S)-羧醯胺(即，撒奎那維而(saquinavir))；及相關化合物(揭示於 1993 年 3 月 23 日發給之美國專利第 5,196,438 號，將其併入本文以供參考)；

5(S)-Boc-胺基-4(S)-羥基-6-苯基-2(R)-苯甲己醯基-(L)-Val-(L)-Phe-嗎啉-4-基醯胺及相關化合物(揭示於 1993 年 3 月 17 日公告之歐洲專利申請案第 EP532466 號，將其併入本文以供參考)；

1-萘氧乙醯基-β-甲硫基-Ala-(2S,3S)-3-胺基-2-羥基-4-丁醯基-1,3-噻唑烷-4-第三丁基醯胺(即，1-萘氧乙醯基-Mta-(2S,3S)-AHPBA-(Thz-NH-tBU)、5-異喹啉氧乙醯基-β-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

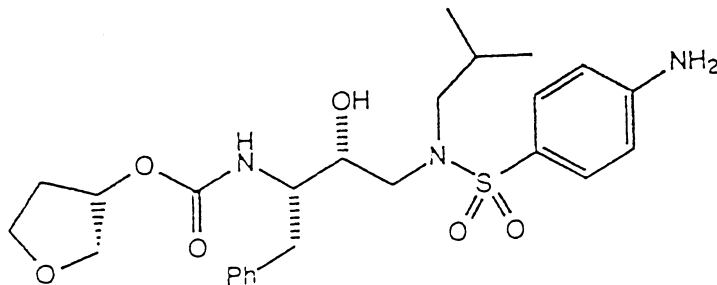
訂

線

五、發明說明 (3)

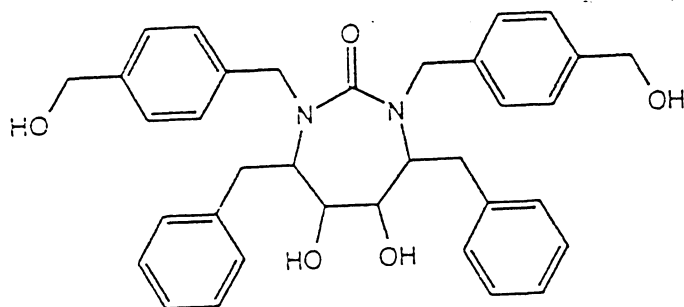
硫基-Ala-(2S,3S)-3-胺基-2-羥基-4-丁醯基-1,3-噻唑烷-4-第三丁基醯胺(即, iQoa-Mta-Apns-Thz-NHtBu)及相關化合物(揭示於 1992 年 6 月 17 日公告之歐洲專利申請案第 EP490667 號及 Chem. Pharm. Bull. 40 (8) 2251 (1992), 將二者併入本文以供參考);

[1S-(1R*(R*),2S*)]-N¹(3-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基)羰基](2-甲基丙基)胺基]-2-羥基-1-(苯甲基)丙基)-2-[(2-噻啉基羰基)胺基)丁烷二醯胺(即, SC-52151)及相關化合物(揭示於 1992 年 5 月 29 日公告之 PCT 專利申請案第 WO92/08701 號及 1993 年 11 月 25 日公告之 PCT 專利申請案第 WO93/23368 號, 將二者併入本文以供參考);

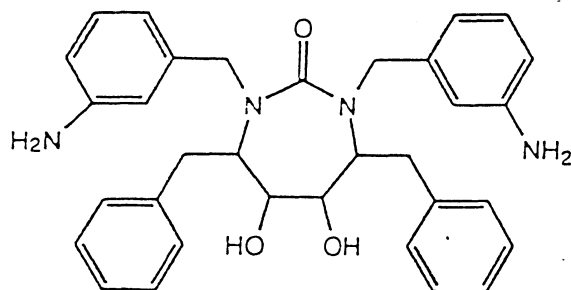


(即, VX-478)及相關化合物(揭示於 1994 年 3 月 17 日公告之 PCT 專利申請案第 WO94/05639 號, 將其併入本文以供參考);

五、發明說明(4)

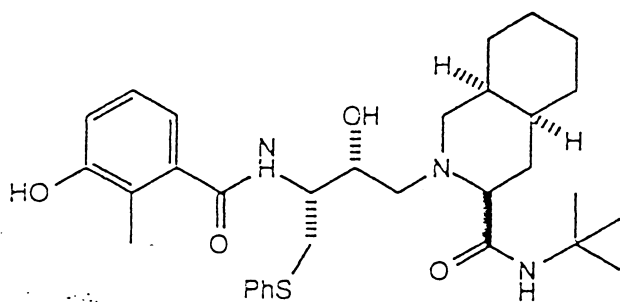


(即., DMP-323)或



(即., DMP-450)

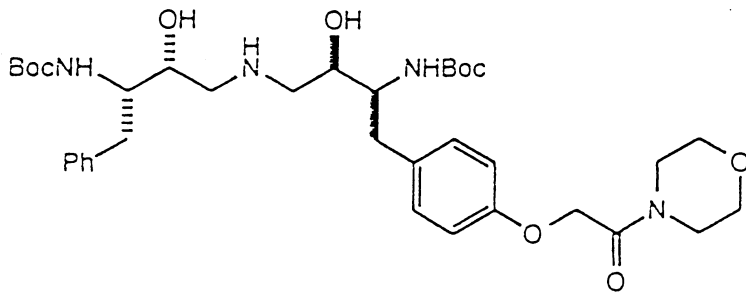
及相關化合物(揭示於 1993 年 4 月 15 日公告之 PCT 專利申請案第 WO93/07128 號, 將其併入本文以供參考);



(即., AG1343,(內爾非那維而)),

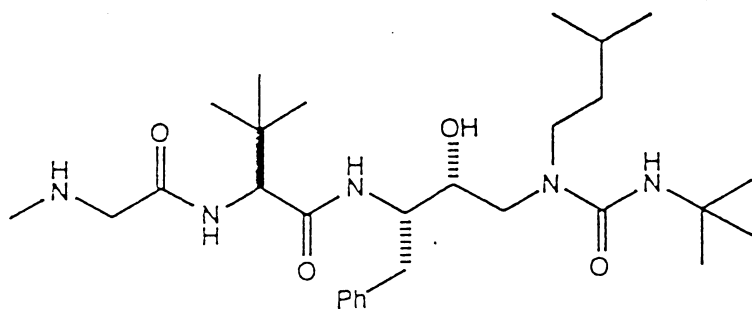
(揭示於 1995 年 4 月 13 日公告之 PCT 專利申請案第 WO95/09843 號及 1996 年 1 月 16 日發給之美國專利第 5,484,926 號, 將二者併入本文以供參考);

五、發明說明 (5)



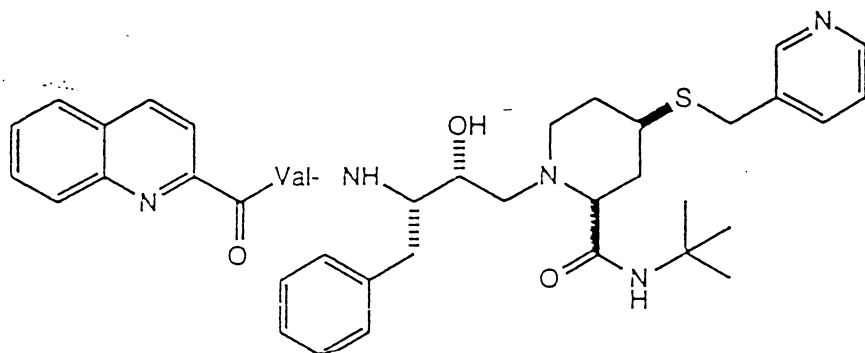
(即., BMS 186,318)

(揭示於 1994 年 1 月 26 日公告之歐洲專利申請案第 EP580402 號，將其併入本文以供參考)；



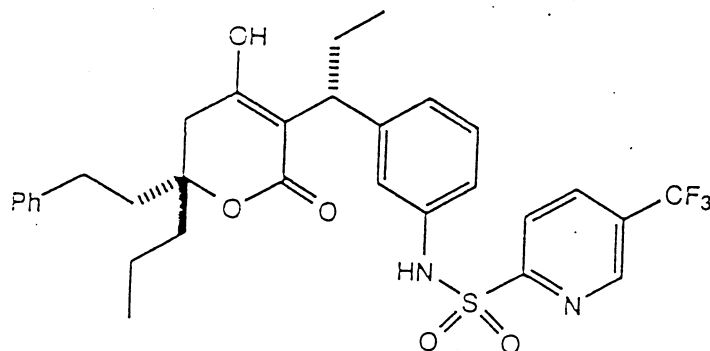
(即., SC-55389a)

(揭示於人類反病毒及相關感染第 2 次國際會議(1995 年 1 月 29 日至 2 月 2 日，華盛頓 D.C.)第 88 場會議；及



五、發明說明(6)

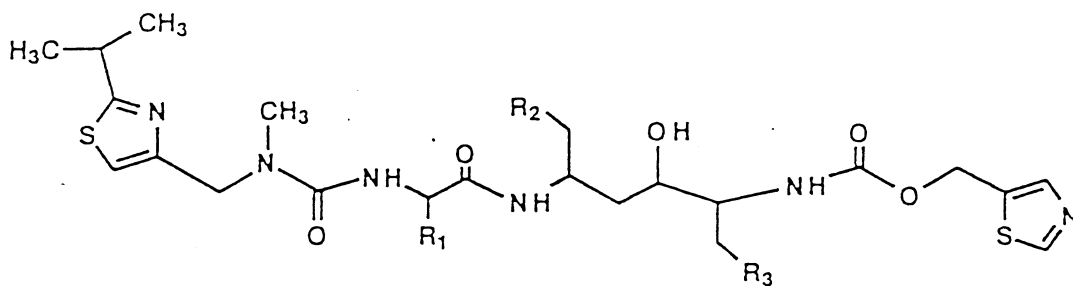
(即, BILA 1096 BS)及相關化合物(揭示於 1993 年 9 月 15 日公告之歐洲專利申請案第 EP560268 號, 將其併入本文以供參考);



(即, U-140690)及相關化合物(揭示於 1995 年 11 月 16 日公告之 PCT 專利申請案第 WO9530670 號, 將其併入本文以供參考);

或上列之任何之醫藥上可接受之鹽。

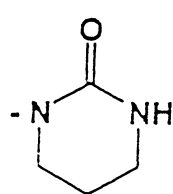
HIV 蛋白酶抑制化合物之其他實例包含式 I 之化合物:



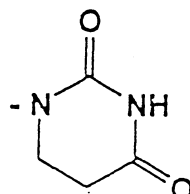
其中 R₁ 為低級烷基及 R₂ 與 R₃ 為苯基及其相關化合物及醫藥上可接受之鹽(揭示於 1994 年 7 月 7 日公告之 PCT 專利申請案第 WO94/14436 號及 1996 年 7 月 30 日發給之美國專利

五、發明說明(8)

基，及 R₅ 為

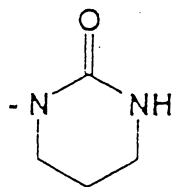


或



，及其相關化合物或醫藥上可接受之鹽(揭示於 1996 年 12 月 13 日申請之美國專利申請案第 08/572,226 號及於 1996 年 11 月 21 日美國專利申請案第 08/753,201 號及 1997 年 6 月 19 日公告之國際專利申請案第 WO97/21685 號，均併入本文以供參考)。

較佳之化合物為式 IV 之化合物，其中 R₁ 及 R₂ 為苯甲基，R₃ 為異丙基，及 R₅ 為



式 IV 之最佳化合物為(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷(化合物 V)或其醫藥上可接受之鹽。化合物 V 之製備揭示於 1996 年 12 月 13 日申請之美國專利申請案第 08/572,226 號及於 1996 年 11 月 21 日美國專利申請案第 08/753,201 號及 1997 年 6 月 19 日公告之國際專利申請案第 WO97/21685 號)。

化合物 III 具有於 pH>2 時每毫升約 6 微米之水性溶解度。此被認為極差之水性溶解度及因此預期化合物 III 於自

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

由基質形式時提供很低之口服生物利用度。事實上，以膠囊劑量形式之未經調配之固體施用之化合物 III 之自由基質被定性為生物利用度少於 2%(5 mg/kg 口服劑量施用於狗)。

化合物 III 之酸加成鹽(例如，貳-氯化氫鹽、貳-甲苯磺酸鹽、及貳-甲烷磺酸鹽等)具有水性溶解度 < 0.1 毫克/毫升。此僅為自由基質之溶解度之輕微改良。此低水溶性使得使治療量之化合物 III 酸加成鹽成為水溶液而施用不實用。甚且，鑑於此低水溶性，測得以膠囊劑量形式之未配方固體而施用之化合物 III 之貳-甲苯磺酸之生物利用度為少於 2%(5 mg/kg 口服劑量施用於狗)，並不令人驚訝。

為了具有適合之化合物 III 之口服劑量形式，化合物 III 之口服生物利用度應至少為 20%。劑量形式之化合物 III 之口服生物利用度較佳應大於約 40% 及更佳為大於約 50%。

雖然預期若干藥物於有機溶劑中具有良好之溶解度，但此種溶液之口服施用不必然能使藥物有良好之生物利用度。已發現化合物 III 於醫藥上可接受之有機溶劑中具有良好之溶解度且於此種溶劑中之溶解度因醫藥上可接受之長鏈脂肪酸之存在而加強。如囊裝劑量形式(軟質彈性膠囊或硬質膠囊)之溶液之施用提供如約 60% 般高或更高之口服生物利用度。

發明之揭示

根據本發明，有一種醫藥組合物，為包括下列之溶液：
(a) HIV 蛋白酶抑制化合物或 HIV 蛋白酶抑制化合物之組合(較佳為式 II 或 IV 之化合物或撒奎那維而(saquinavir)或內

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

爾非那維而(nelfinavir)或印地那維而(indinavir)或 VX-478，更佳者為式 III 或 V 之化合物或撒奎那維而或內爾非那維而或印地那維而或 VX-478，或式 II 之化合物或內爾非那維而與另一種 HIV 蛋白酶抑制劑之組合(較佳為式 IV 之化合物或撒奎那維而或印地那維而或內爾非那維而或 VX-478)，或，更佳為式 III 之化合物或內爾非那維而與另一種 HIV 蛋白酶抑制劑之組合(較佳為式 V 之化合物或撒奎那維而或印地那維而或內爾非那維而或 VX-478))，

(b)包括醫藥上可接受之長鏈脂肪酸或醫藥上可接受之長鏈脂肪酸與醫藥上可接受之醇之混合物之醫藥上可接受之有機溶劑，

及任意之

(c)醫藥上可接受之界面活性劑。

於上述溶液組合物中，作為各別化合物之較佳之 HIV 蛋白酶抑制劑為式 III 或 V 之化合物或撒奎那維而或內爾非那維而或印地那維而或 VX-478。於上述組合物中，HIV 蛋白酶抑制劑之較佳組合為式 III 之化合物及式 V 之化合物、式 III 之化合物與撒奎那維而、式 III 之化合物與印地那維而、式 III 之化合物與內爾非那維而、式 III 之化合物與 VX-478、內爾非那維而及式 V 之化合物、內爾非那維而與撒奎那維而、內爾非那維而與印地那維而、內爾非那維而與 VX-478。

又根據本發明，有一種醫藥組合物，為包括下列之溶液：

(a)HIV 蛋白酶抑制化合物或 HIV 蛋白酶抑制化合物之組合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

(較佳為式 II 或 IV 之化合物或撒奎那維而或內爾非那維而或印地那維而或 VX-478，更佳者為式 III 或 V 之化合物或撒奎那維而或內爾非那維而或印地那維而或 VX-478，或式 II 之化合物或內爾非那維而與另一種 HIV 蛋白酶抑制劑之組合(較佳為式 IV 之化合物或撒奎那維而或印地那維而或內爾非那維而或 VX-478)，或，更佳為式 III 之化合物或內爾非那維而與另一種 HIV 蛋白酶抑制劑之組合(較佳為式 V 之化合物或撒奎那維而或印地那維而或內爾非那維而或 VX-478))，

(b)包括醫藥上可接受之長鏈脂肪酸或醫藥上可接受之長鏈脂肪酸與醫藥上可接受之醇之混合物之醫藥上可接受之有機溶劑，

及任意之

(c)醫藥上可接受之界面活性劑，其中該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中。

於上述囊裝溶液組合物中，作為各別化合物之較佳之 HIV 蛋白酶抑制劑為式 III 或 V 之化合物或撒奎那維而或內爾非那維而或印地那維而或 VX-478。於上述組合物中，HIV 蛋白酶抑制劑之較佳組合為式 III 之化合物及式 V 之化合物、式 III 之化合物與撒奎那維而、式 III 之化合物與印地那維而、式 III 之化合物與內爾非那維而、式 III 之化合物與 VX-478、內爾非那維而與式 V 之化合物、內爾非那維而與撒奎那維而、內爾非那維而與印地那維而、內爾非那維而與 VX-478。

五、發明說明(12)

本發明之溶液組合物亦能包括抗氧化劑(例如：抗壞血酸、BHA(丁基化羥基茴香醚)、BHT(丁基化羥基甲苯)、維生素E、及維生素E PEG 1000琥珀酸鹽等)，以供化學安定性。

本發明之組合物(溶液或經囊裝之溶液)提供HIV蛋白酶抑制劑改良之口服生物利用度。特言之，與非調配之化合物III(基質)或非調配之化合物III(酸加成鹽)比較時，本發明之組合物(溶液或經囊裝之溶液)提供化合物III改良之口服生物利用度。

本文中所使用之"醫藥上可接受之長鏈脂肪酸"一詞係指於室溫為液體之飽和、單-不飽和、或二-不飽和C₁₂至C₁₈羧酸。較佳之長鏈脂肪酸係於室溫為液體之單-不飽和C₁₆至C₂₀羧酸。最佳之長鏈脂肪酸為油酸。

本文中所使用之"醫藥上可接受之醇"一詞係指於約室溫(約20°C)時為液體之醇，例如：乙醇、丙二醇、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(Transcutol®，紐澤西州07675 Westwood，Gattefosse)、苯甲醇、丙三醇、聚乙二醇200、聚乙二醇300、及聚乙二醇400等。較佳之醫藥上可接受之醇為乙醇或丙二醇或其混合物。

本文中所使用之"醫藥上可接受之界面活性劑"一詞係指醫藥上可接受之非離子性界面活性劑如：聚氧乙烯蓖麻油衍生物(例如：聚氧乙烯丙三醇三聚蓖麻油酸酯或聚氧基35蓖麻油(BASF公司之Cremophor®EL)或聚氧乙烯丙三醇氧基硬脂酸酯(BASF公司之Cremophor®RH 40(聚乙二醇40

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (13)

氫化蓖麻油)或 Cremophor®RH 60(聚乙二醇 60 氫化蓖麻油)等), 或氧化乙烯與氧化丙烯之嵌段共聚物, 又稱為聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物或聚氧乙烯聚丙二醇, 如: Poloxamer®124、Poloxamer®188、Poloxamer®237、Poloxamer®338、及 Poloxamer®407 等 (BASF Wyandotte 公司), 或聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐之一元脂肪酸酯(例如: 聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐一元油酸酯(Tween® 80)、聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐一元硬脂酸酯(Tween® 60)、聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐一元棕櫚酸酯(Tween® 40)、及聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐一元月桂酸酯(Tween® 20)等, 或山梨糖醇酐脂肪酸酯(包含山梨糖醇酐月桂酸酯、山梨糖醇酐油酸酯、山梨糖醇酐棕櫚酸酯、及山梨糖醇酐硬脂酸酯等)。較佳之醫藥上可接受之界面活性劑為聚氧基 35 蓖麻油(BASF 公司之 Cremophor®EL)、聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐一元月桂酸酯(Tween® 20)、聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐一元油酸酯(Tween® 80), 或山梨糖醇酐脂肪酸酯如: 山梨糖醇酐油酸酯。最佳之醫藥上可接受之界面活性劑為聚氧基 35 蓖麻油(BASF 公司之 Cremophor®EL)

本發明之較佳組合物為包括下列之溶液:

(a)量為全部溶液之約 1 重量%至約 50 重量%(較佳為約 1 重量%至約 40 重量%; 更佳為約 10 重量%至約 40 重量%; 最佳為約 15 重量%至約 40 重量%)之 HIV 蛋白酶抑制化合物或 HIV 蛋白酶抑制化合物之組合(較佳為式 II 或 IV 之化合物或撒奎那維而或內爾非那維而或印地那維而, 或更佳為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

式 III 或 V 之化合物或撒奎那維而或內爾非那維而或印地那維而，或最佳為式 III 或 V 之化合物)；或式 II 之化合物或內爾非那維而與另一種 HIV 蛋白酶抑制劑之組合(較佳為式 IV 之化合物或撒奎那維而或印地那維而或內爾非那維而，或更佳為式 III 之化合物或內爾非那維而與另一種 HIV 蛋白酶抑制劑之組合(較佳為式 V 之化合物或撒奎那維而或印地那維而或內爾非那維而)，或最佳為式 III 之化合物與式 V 之化合物之組合)，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之約 20 重量%至約 99 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量%；更佳為約 40 重量%至約 60 重量%)之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 20 重量%至約 99 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量%；更佳為約 40 重量%至約 60 重量%)之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及(2)量為全部溶液之約 0 重量%至約 15 重量%(較佳為約 6 重量%至約 12 重量%)之醫藥上可接受之醇，及

(c)量為全部溶液之約 0 重量%至約 40 重量%(較佳為約 2 重量%至約 20 重量%及最佳為約 5 重量%至約 15 重量%)之醫藥上可接受之界面活性劑。本發明之較佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中。

較佳者為，醫藥上可接受之有機溶劑包括全部溶液之約 50 重量%至約 99 重量%。更佳者為，醫藥上可接受之有機溶劑或醫藥上可接受之有機溶劑之混合物包括全部溶液之約 50 重量%至約 75 重量%。

五、發明說明 (15)

較佳之醫藥上可接受之有機溶劑包括(1)量為全部溶液之約 40 重量%至約 70 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及(2)量為全部溶液之約 1 重量%至約 15 重量%之乙醇或丙二醇或量為全部溶液之約 1 重量%至約 15 重量%之乙醇與丙二醇之混合物。更佳之醫藥上可接受之有機溶劑包括(1)量為全部溶液之約 40 重量%至約 70 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及(2)量為全部溶液之約 10 重量%至約 12 重量%之乙醇或量為全部溶液之約 5 重量%至約 10 重量%之丙二醇或量為全部溶液之約 5 重量%至約 15 重量%之乙醇與丙二醇之混合物。甚至更佳之醫藥上可接受之有機溶劑包括(1)量為全部溶液之約 40 重量%至約 70 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 10 重量%至約 12 重量%之乙醇或量為全部溶液之約 5 重量%至約 10 重量%之丙二醇或量為全部溶液之約 10 重量%至約 15 重量%之乙醇與丙二醇之混合物。

於本發明之一較佳具體實施例中，本發明之更佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 1 重量%至約 30 重量%(較佳為約 5 重量%至約 25 重量%)之里特那維而，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之約 40 重量%至約 99 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量%；更佳為約 40 重量%至約 60 重量%)之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 40 重量%至約 99 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量%；更佳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (16)

為約 40 重量%至約 60 重量%)之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及(2)量為全部溶液之約 0 重量%至約 15 重量%(較佳為約 6 重量%至約 12 重量%)之醫藥上可接受之醇，及

(c)量為全部溶液之約 0 重量%至約 20 重量%(較佳為約 5 重量%至約 10 重量%)之醫藥上可接受之界面活性劑。本發明之更佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中。

本發明之甚至更佳之組合物為包括下列之溶液：

- (a)量為全部溶液之約 1 重量%至約 30 重量%(較佳為約 5 重量%至約 25 重量%)之里特那維而，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之約 15 重量%至約 99 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量%；更佳為約 40 重量%至約 60 重量%)之油酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 15 重量%至約 99 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量%；更佳為約 40 重量%至約 60 重量%)之油酸及(2)量為全部溶液之約 0 重量%至約 12 重量%(較佳為約 10 重量%至約 12 重量%)之乙醇或量為全部溶液之約 0 重量%至約 10 重量%(較佳為約 5 重量%至約 10 重量%)之丙二醇或量為全部溶液之約 0 重量%至約 15 重量%(較佳為約 10 重量%至約 15 重量%)之其混合物，及
- (c)量為全部溶液之約 0 重量%至約 20 重量%(較佳為約 5 重量%至約 10 重量%)之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之甚至更佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

本發明之最佳之組合物為包括下列之溶液：

- (a)量為全部溶液之約 20 重量%之里特那維而，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 62 重量%至約 64 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 10 重量%至約 12 重量%(較佳為約 12 重量%)之乙醇，及
- (c)量為全部溶液之約 6 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.05 重量%之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最佳之組合物為包括下列之溶液：

- (a)量為全部溶液之約 20 重量%之里特那維而，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 65 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 10 重量%之乙醇，及
- (c)量為全部溶液之約 5 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最佳之組合物為包括下列之溶液：

- (a)量為全部溶液之約 20 重量%之里特那維而，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 60 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

約 10 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC) 或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 20 重量%之里特那維而，
 (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 70 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 5 重量%之乙醇與量為全部溶液之約 5 重量%之丙二醇之混合物。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC) 或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

於本發明之另一具體實施例中，本發明之更佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 1 重量%至約 50 重量%(較佳為約 5 重量%至約 35 重量%)之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷，
 (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之約

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

20 重量%至約 99 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量% ; 更佳為約 40 重量%至約 65 重量%)之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸或(ii)下列之混合物 : (1)量為全部溶液之約 20 重量%至約 99 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量%; 更佳為約 40 重量%至約 65 重量%)之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及(2)量為全部溶液之約 0 重量%至約 15 重量%(較佳為約 6 重量%至約 12 重量%)之醫藥上可接受之醇, 及

(c)量為全部溶液之約 0 重量%至約 40 重量%(較佳為約 2 重量%至約 20 重量%, 及較佳為約 5 重量%至約 15 重量%)之醫藥上可接受之界面活性劑。本發明之更佳具體實施例中, 該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中。

本發明之更佳之組合物為包括下列之溶液 :

(a)量為全部溶液之約 1 重量%至約 50 重量%(較佳為約 5 重量%至約 35 重量%)之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷,

(b)醫藥上可接受之有機溶劑, 其包括(i)量為全部溶液之約 20 重量%至約 99 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量% ; 更佳為約 40 重量%至約 65 重量%)之油酸或(ii)下列之混合物 : (1)量為全部溶液之約 20 重量%至約 99 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量%; 更佳為約 40 重量%至約 65 重量%)之油酸及(2)量為全部溶液之約 0 重量%至約 12 重量%(較佳為約 10 重量%至約 12 重量%)之乙醇或量為全部溶液之約 0 重量%至約 10 重量%(較佳為約 5 重量%至約 10 重

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (20)

量%)之丙二醇或量為全部溶液之約 0 重量%至約 15 重量%(較佳為約 5 重量%至約 15 重量%，最佳為約 10 重量%)之其混合物，及

(c)量為全部溶液之約 0 重量%至約 20 重量%(較佳為約 5 重量%至約 10 重量%)之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之甚至更佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中。

本發明之最佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 30 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 50 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 10 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

於本發明之又另一具體實施例中，本發明之更佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 1 重量%至約 30 重量%(較佳為約 5 重量%至約 25 重量%)之里特那維而與量為全部溶液之約 1 重

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (21)

量%至約 50 重量%(較佳為約 5 重量%至約 40 重量%)之另一 HIV 蛋白酶抑制劑之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之約 10 重量%至約 98 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量%；更佳為約 40 重量%至約 65 重量%)之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 20 重量%至約 98 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量%；更佳為約 40 重量%至約 65 重量%)之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及(2)量為全部溶液之約 0 重量%至約 15 重量%(較佳為約 6 重量%至約 12 重量%)之醫藥上可接受之醇，及

(c)量為全部溶液之約 0 重量%至約 20 重量%(較佳為約 5 重量%至約 10 重量%)之醫藥上可接受之界面活性劑。本發明之更佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中。

本發明之甚至更佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 1 重量%至約 30 重量%(較佳為約 5 重量%至約 25 重量%)之里特那維而與量為全部溶液之約 1 重量%至約 50 重量%(較佳為約 5 重量%至約 40 重量%)之另一 HIV 蛋白酶抑制劑之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之約 10 重量%至約 98 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量%；更佳為約 40 重量%至約 65 重量%)之油酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 10 重量%至約 98 重量%(較佳為約 30 重量%至約 70 重量%；更佳為約 40 重量%至約 65

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (22)

重量%)之油酸及(2)量為全部溶液之約0重量%至約12重量%(較佳為約10重量%至約12重量%)之乙醇或量為全部溶液之約0重量%至約10重量%(較佳為約5重量%至約10重量%)之丙二醇或量為全部溶液之約0重量%至約15重量%(較佳為約5重量%至約15重量%)之其混合物，及

(c)量為全部溶液之約0重量%至約20重量%(較佳為約5重量%至約10重量%)之聚氧基35蓖麻油。本發明之甚至更佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中。

本發明之最佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約1重量%至約30重量%(較佳為約5重量%至約25重量%)之里特那維而與量為全部溶液之約1重量%至約50重量%(較佳為約5重量%至約40重量%)之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約10重量%至約88重量%(較佳為約40重量%至約65重量%)之油酸及(2)量為全部溶液之約10重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之約10重量%之聚氧基35蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約0.01重量%至約0.08重量%(較佳為全部溶液之約0.01重量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 1 重量%至約 30 重量%(較佳為約 5 重量%至約 25 重量%)之里特那維而與量為全部溶液之約 1 重量%至約 50 重量%(較佳為約 5 重量%至約 40 重量%)之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 10 重量%至約 88 重量%(較佳為約 40 重量%至約 65 重量%)之油酸及(2)量為全部溶液之約 5 重量%至約 10 重量%(較佳為約 6 重量%至約 8 重量%)之丙二醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 5 重量%之里特那維而與量為全部溶液之約 30 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (24)

-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 45 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 10 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.03 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 15 重量%之里特那維而與量為全部溶液之約 15 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 50 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 10 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.03 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (25)

本發明之另一最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 15 重量%之里特那維而與量為全部溶液之約 5 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 60 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 10 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.03 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 10 重量%之里特那維而與量為全部溶液之約 20 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 50 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 10 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (26)

(SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.03 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 13 重量%之里特那維而與量為全部溶液之約 17 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 50 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 10 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.03 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 6.0 重量%之里特那維而與量為全部溶液之約 24 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (27)

量為全部溶液之約 52.5 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 7.5 重量%之丙二醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC) 或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 5 重量%之里特那維而與量為全部溶液之約 25 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，及

(b)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油於醫藥上可接受之有機溶劑中之溶液，該醫藥上可接受之有機溶劑包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 52.5 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 7.5 重量%之丙二醇。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC) 或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 8.0 重量%之里特那維而與量為全部溶液之約 24 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (28)

胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 50.5 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 7.5 重量%之丙二醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 8.25 重量%之里特那維而與量為全部溶液之約 22 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 52.25 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 7.5 重量%之丙二醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

苯))。

本發明之另一最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 5 重量%之里特那維而與量為全部溶液之約 30 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 47.5 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 7.5 重量%之丙二醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a)量為全部溶液之約 13 重量%之里特那維而與量為全部溶液之約 17 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 52.5 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 7.5 重量%之丙二醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC) 或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量% 至約 0.08 重量% (較佳為全部溶液之約 0.01 重量% 至約 0.05 重量%) 之抗氧化劑 (較佳為 BHT (丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a) 量為全部溶液之約 15 重量% 之里特那維而與量為全部溶液之約 15 重量% 之 (2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基) 胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基] 胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b) 醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1) 量為全部溶液之約 52.5 重量% 之油酸及 (2) 量為全部溶液之約 7.5 重量% 之丙二醇，及

(c) 量為全部溶液之約 10 重量% 之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC) 或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量% 至約 0.08 重量% (較佳為全部溶液之約 0.01 重量% 至約 0.05 重量%) 之抗氧化劑 (較佳為 BHT (丁基化羥基甲苯))。

本發明之另一最高度較佳之組合物為包括下列之溶液：

(a) 量為全部溶液之約 10 重量% 之里特那維而與量為全部溶液之約 20 重量% 之 (2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基) 胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基] 胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (31)

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之約 52.5 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之約 7.5 重量%之丙二醇，及

(c)量為全部溶液之約 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。本發明之最佳具體實施例中，該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊 (SEC)或硬質膠囊中，且該溶液亦包括量為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.08 重量%(較佳為全部溶液之約 0.01 重量%至約 0.05 重量%)之抗氧化劑(較佳為 BHT(丁基化羥基甲苯))。

本發明之組合物中，較佳之 HIV 蛋白酶抑制劑係選自里特那維而、(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷、印地那維而、撒奎那維而、內爾非那維而、及 VX-478。

本發明之組合物中，較佳之 HIV 蛋白酶抑制劑之組合包含里特那維而與(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷、里特那維而與印地那維而、里特那維而與撒奎那維而、里特那維而與內爾非那維而、里特那維而與 VX-478、撒奎那維而與內爾非那維而、印地那維而與內爾非那維而、內爾非那維而與(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷、及內爾非那維而與 VX-478。

本發明之包括里特那維而與(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (32)

氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物之組合物中，里特那維而對(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之比(w/w)為約 1 : 16 至約 5 : 1(較佳為約 1 : 8 至約 3 : 1)。

式 I、II、及 IV 之化合物含有二或多個非對稱性碳原子及因此能夠存在純的非對映體、非對映體之混合物、非對映體之消旋物、或非對映體混合物之消旋體。本發明意欲將所有異構物形式包含於其範疇中。本文所用之"R"與"S"構形之詞係 Pure Appl. Chem. (1976) 45, 第 13 至 30 頁之 IUPAC 1974 推薦之 E 部分，基礎立體化學所定義者。

式 II 之化合物之較佳異構物為(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-甲基-N-((2-異丙基-4-噻唑基)甲基)-胺基)羰基)纈胺酸)胺基)-2-(N-((5-噻唑基)甲氧羰基)胺基)-1,6-二苯基-3-羥己烷(化合物 III)。式 IV 之化合物之較佳異構物為(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷(化合物 V)。

本文中所使用之"低級烷基"一詞指含有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，包含但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、1-甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、2,2-二甲基丙基、及正己基等。

可使用自無機或有機酸衍生而得之鹽形式之 HIV 蛋白酶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

抑制化合物。此等鹽包含但不限於下列：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽(hemisulfate)、庚酸鹽、己酸鹽、富馬酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(isethionate)、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、菸酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽(pectinate)、過硫酸鹽、3-萘基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、及十一酸鹽。又，可將鹼性含氮基與此種試劑如：低級烷基鹵化物(如：甲基、乙基、丙基、及丁基之氯化物、溴化物、及碘化物)；二烷基硫酸鹽(如：二甲基、二乙基、二丁基、及二戊基硫酸鹽)；長鏈鹵化物(如：癸基、月桂基、肉豆蔻基、及硬脂基氯化物、溴化物、及碘化物)；芳烷基鹵化物(如：苯甲基與苯乙基溴化物)及其他成季鹼反應。因而獲得水或油可溶或可分散之產物。

可使用以形成醫藥上可接受之酸加成鹽之實例包含此種無機酸(如：氫氯酸、硫酸及磷酸)與此種有機酸(如：草酸、馬來酸、琥珀酸、及檸檬酸)。其他之鹽包含與鹼金屬或鹼土金屬(如：鈉、鉀、鈣、或鎂)或有機鹼形成之鹽。

軟質彈性膠囊本身之組成與製備係此技藝中所熟知者。軟質彈性膠囊之組成一般包括約 30 重量%至約 50 重量%之明膠 NF、約 10 重量%至約 40 重量%之增塑劑或增塑劑摻

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (34)

合體、及約 25 重量%至約 40 重量%之水。可用以製備軟質膠囊之增塑劑為甘油、山梨糖醇或山梨糖醇衍生物(例如, sorbitol-special 等)、或丙二醇等;或其組合。

軟質彈性膠囊材料亦能包括添加劑,如:防腐劑、遮光劑、顏料、染料、或調味劑等。

可使用各種方法製造及裝填軟質彈性膠囊,例如:無縫膠囊方法、旋轉方法(Scherer 所發展)或使用 Liner 機或 Accogel 機之方法。亦可用各種製造機製造膠囊。

一般,藉由(1)製備凝膠物質,(2)囊裝填充材料(成形、填裝、及將膠囊密封)及(3)使軟膠乾燥。

於製備凝膠物質期間,將包括凝膠物質(一般為明膠、水、及增塑劑)混合以形成均勻鬆團(fluff)。於摻合後,使磨裏凝膠物質熔融(較佳於真空下),將熔融之凝膠物質轉移至經加熱之接受器。可將著色劑或其他添加劑添加至熔融之凝膠物質,然後摻合直到均勻。

然後於一方法中使用旋轉模囊裝裝置以囊裝液態膠囊填充料。通常,於此方法中係將二凝膠料帶饋入二旋轉模之間。模含有成對之空袋、此等空袋形成軟膠之形狀並提供密封機制。於二模之半空袋排成一排時,將填充材料經由囊裝楔注入凝膠帶料之間。因模間之壓力與囊裝楔所施加之熱,使軟膠成形及密封。

最後,將填充軟膠乾燥。於一方法中首先將填充軟膠放置於低濕度、強制空氣環境中之旋轉乾燥器中。乾燥程序之最終步驟涵括將填充軟膠自旋轉乾燥器排出及將其以單

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

層之方式置放於乾燥淺盤中，於其上循環少於 50%相對濕度之低濕度。藉由轉移軟膠至儲料深盤中而終止乾燥程序。

較佳之軟質彈性膠囊係 R.P. Scherer 公司所製造者。

硬質膠囊可自 SC, Greenwood, Capsugel 及其他供應者購得。以人工或膠囊填充機填充膠囊。目標之填充體積/重量係依填充溶液之效力與所需之劑量強度而定。

一般，可以下列之方式製備本發明之組合物。將醫藥上可接受之長鏈脂肪酸與醫藥上可接受之醇於室溫下與抗氧化劑一起混合。添加 HIV 蛋白酶抑制劑或 HIV 蛋白酶抑制劑之混合物並攪拌直到溶解為止。於混合下，添加醫藥上可接受之界面活性劑。將所需以提供所欲之 HIV 蛋白酶抑制化合物劑量之適當體積之所得混合物填入硬質膠囊或軟質彈性膠囊中。

以下列實例進一步說明本發明。

實例 1(未經調配之膠囊)

將量為相當於 5 mg/kg 劑量之化合物 III(自由基質)置於硬質膠囊中(灰色，尺寸 0)。將此等膠囊與 10 ml 水投藥於經禁食之狗。

實例 2(膠囊)

將量為相當於 5 mg/kg 劑量之化合物 III(自由基質)置於硬質膠囊中(灰色，尺寸 0)。將此等膠囊與 10 毫升水投藥於未經禁食之狗。

實例 3(膠囊)

將量為相當於化合物 III(基質相當)之 5 mg/kg 劑量之化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (36)

合物 III 之二-甲苯磺酸鹽置於硬質膠囊中(灰色，尺寸 0)。
將此等膠囊與 10 毫升水投藥於經餵食之狗。

實例 4(膠囊)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	20
乙醇(USP，200 標準強度)	10
油酸，6321，NF	69.99
丁基化羥基甲苯(BHT)，NF	0.01

實例 5(膠囊)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	20
乙醇(USP，200 標準強度)	10
Tween® 80(NF)	5
油酸，6321，NF	64.99
丁基化羥基甲苯(BHT)，NF	0.01

實例 6(膠囊)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	20
乙醇(USP，200 標準強度)	10
Tween® 20(NF)	5
油酸，6321，NF	64.99
丁基化羥基甲苯(BHT)，NF	0.01

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

實例 7(膠囊或 SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	20
乙醇(USP, 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	5
油酸, 6321, NF	64.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

將混合槽以氮氣沖洗。將油酸(649.9 g)與乙醇(100 g)於槽中混合。將此溶液溫熱至約 33 °C (28 至 37 °C) 並維持於該溫度。將丁基化羥基甲苯(0.1 g)裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將里特那維而(200 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將聚氧基 35 蓖麻油(50 g)添加至槽中且混合。使加熱中斷並使溶液冷卻至環境溫度(20 至 30 °C)。將所得之溶液填充至軟質彈性膠囊中(0.5 g 溶液/SEC)以提供 100 mg 里特那維而/SEC 之劑量或 1.0 g 溶液/SEC 以提供 200 mg 里特那維而/SEC 之劑量。

實例 8(膠囊)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	20
乙醇(USP, 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	4.5
山梨糖醇酐一元油酸酯	0.5
油酸, 6321, NF	64.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (38)

實例 9(膠囊或 SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	20
乙醇(USP, 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	59.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

將混合槽以氮氣沖洗。將油酸(599.9 g)與乙醇(100 g)於槽中混合。將此溶液溫熱至約 33 °C (29 至 37 °C) 並維持於該溫度。將丁基化羥基甲苯(0.1 g)裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將里特那維而(200 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將聚氧基 35 蓖麻油(100 g)添加至槽中且混合。使加熱中斷並使溶液冷卻至環境溫度(20 至 30 °C)。將所得之溶液填充至軟質彈性膠囊中(0.5 g 溶液/SEC)以提供 100 mg 里特那維而/SEC 之劑量或 1.0 g 溶液/SEC 以提供 200 mg 里特那維而/SEC 之劑量。

實例 10(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	20
乙醇(USP, 200 標準強度)	12
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	6
油酸, 6321, NF	61.95
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.05

五、發明說明 (39)

將混合槽以氮氣沖洗。將乙醇(118 g)秤重並覆蓋氮氣。於氮氣覆蓋下將乙醇(2 g)與丁基化羥基甲苯(0.5 g)裝至第二混合槽中並混合直到均勻為止。將主混合槽之溫度設於28 °C (23 至 33 °C 之範圍)。將油酸(614.5 g)裝至主混合槽中並開始混合。於混合時，將里特那維而(200 g)裝入主混合槽中並混合直到均勻為止。將乙醇與乙醇/丁基化羥基甲苯混合物裝入主混合槽中並混合直到澄清為止。將聚氧基 35 蓖麻油(60 g)裝入主混合槽中。將油酸(5 g)裝至主混合槽中並混合直到澄清為止。將所得之溶液經由 70 網目之較細過濾器排出，在囊裝之前於氮氣下貯存於 2 至 8 °C。將所得之溶液填充至軟質彈性膠囊中(1000 mg 溶液/SEC)以提供 200 mg 里特那維而/SEC 之劑量或(500 mg 溶液/SEC)以提供 100 mg 里特那維而/SEC 之劑量。

實例 11(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
化合物 V(自由基質)	30
乙醇(USP, 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	49.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

將混合槽以氮氣沖洗。將油酸(499.9 g)與乙醇(100 g)於槽中混合。將丁基化羥基甲苯(0.1 g)裝入槽中並混合直到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

溶液澄清為止。將化合物 V(300 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將聚氧基 35 蓖麻油(100 g)添加至槽中且混合。將所得之溶液填充至軟質彈性膠囊中(0.333 g 溶液/SEC)以提供 100 mg 化合物 V/SEC 之劑量或 0.667 g 溶液/SEC 以提供 200 mg 化合物 V/SEC 之劑量。

實例 12(膠囊)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	9
化合物 V(自由基質)	27
乙醇(USP, 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	43.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

實例 13(膠囊)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	7.5
化合物 V(自由基質)	30
乙醇(USP, 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	42.49
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

五、發明說明 (41)

實例 14(膠囊)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	17.5
化合物 V(自由基質)	17.5
乙醇(USP , 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸 , 6321 , NF	44.99
丁基化羥基甲苯(BHT) , NF	0.01

實例 15(膠囊)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	14
化合物 V(自由基質)	28
乙醇(USP , 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸 , 6321 , NF	37.99
丁基化羥基甲苯(BHT) , NF	0.01

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

實例 16(膠囊)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	9
化合物 V(自由基質)	27
乙醇(USP, 200 標準強度)	5
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	48.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

實例 17(膠囊)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	7.5
化合物 V(自由基質)	30
乙醇(USP, 200 標準強度)	5
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	47.49
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

實例 18(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	5
化合物 V(自由基質)	30
乙醇(USP, 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	44.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

將混合槽以氮氣沖洗。將油酸(449.9 g)與乙醇(100 g)於槽中混合。將丁基化羥基甲苯(0.1 g)裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將里特那維而(50 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將化合物 V(300 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將聚氧基 35 蓖麻油(100 g)添加至槽中且混合。於填充至軟質彈性膠囊之前將所得之溶液貯存於 2 至 8 °C。

實例 19A(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	15
化合物 V(自由基質)	15
乙醇(USP, 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	49.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (44)

將混合槽以氮氣沖洗。將油酸(499.9 g)與乙醇(100 g)於槽中混合。將丁基化羥基甲苯(0.1 g)裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將里特那維而(150 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將化合物 V(150 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將聚氧基 35 蓖麻油(100 g)添加至槽中且混合。將所得之溶液填充至軟質彈性膠囊中(1.0 g 溶液/SEC)以提供各 150 mg 之里特那維而與化合物 V/SEC 之劑量。

實例 19B(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	15
化合物 V(自由基質)	15
乙醇(USP, 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	5
油酸, 6321, NF	54.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

實例 20(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	15
化合物 V(自由基質)	5
乙醇(USP, 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	59.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

五、發明說明 (45)

實例 21(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	10
化合物 V(自由基質)	20
丙二醇(USP)	7.5
油酸， 6321 ， NF	52.47
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT)， NF	0.03

實例 22(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	10
化合物 V(自由基質)	20
丙二醇(USP)	6
油酸， 6321 ， NF	53.97
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT)， NF	0.03

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

實例 23(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	10
化合物 V(自由基質)	20
丙二醇(USP)	7.5
油酸, 6321, NF	49.47
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

實例 24(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	9
化合物 V(自由基質)	27
丙二醇(USP)	7.5
油酸, 6321, NF	46.47
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (47)

實例 25(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	6.5
化合物 V(自由基質)	32.5
丙二醇(USP)	7.5
油酸, 6321, NF	43.47
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

實例 26(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	4.4
化合物 V(自由基質)	35
丙二醇(USP)	7.5
油酸, 6321, NF	53.07
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (48)

實例 27(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	5
化合物 V(自由基質)	30
丙二醇(USP)	7.5
油酸, 6321, NF	47.47
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

實例 28(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	5
化合物 V(自由基質)	30
丙二醇(USP)	6
油酸, 6321, NF	48.97
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (49)

實例 29(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	10
化合物 V(自由基質)	20
丙二醇(USP)	7.5
油酸, 6321, NF	52.47
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

將混合槽以氮氣沖洗。將油酸(524.7 g)與丙二醇(75 g)於槽中混合。將丁基化羥基甲苯(0.3 g)裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將里特那維而(100 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。於需要時予以加熱。將聚氧基 35 蓖麻油(100 g)添加至槽中且混合。將化合物 V(200 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。於需要時予以加熱。於填充至軟質彈性膠囊之前將所得之溶液貯存於 2 至 8 °C。

實例 30(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	5.5
化合物 V(自由基質)	33
丙二醇(USP)	7.5
油酸, 6321, NF	43.97
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

五、發明說明 (50)

實例 31(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	6.0
化合物 V(自由基質)	24
丙二醇(USP)	7.5
油酸, 6321, NF	52.47
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

將混合槽以氮氣沖洗。將油酸(524.7 g)與丁基羥基甲苯(0.3 g)裝入槽中並混合。將丙二醇(75.0 g)裝入槽中。將里特那維而(60 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。於需要時予以加熱。將聚氧基 35 蓖麻油(100 g)添加至槽中且混合。將化合物 V(240 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。於需要時予以加熱。將所得之溶液填充至軟質彈性膠囊中(1.0 g 溶液/SEC)以提供 60 mg 之里特那維而與 240 mg 之化合物 V/SEC 之劑量。

實例 32(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	5
化合物 V(自由基質)	25
丙二醇(USP)	7.5
油酸, 6321, NF	52.47
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

五、發明說明 (51)

實例 33(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	8
化合物 V(自由基質)	24
丙二醇(USP)	7.5
油酸, 6321, NF	50.47
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

實例 34(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	8.25
化合物 V(自由基質)	22
丙二醇(USP)	7.5
油酸, 6321, NF	52.22
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

實例 35(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	20
丙二醇(USP)	5
乙醇(USP, 200 標準強度)	5
油酸, 6321, NF	69.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

實例 36(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	10
化合物 V(自由基質)	20
乙醇(USP, 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	49.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

將混合槽以氮氣沖洗。將油酸(499.9 g)與乙醇(100 g)於槽中混合。將丁基化羥基甲苯(0.1 g)裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將里特那維而(100 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將化合物 V(200 g)緩慢裝入槽中並混合直到溶液澄清為止。將聚氧基 35 蓖麻油(100 g)添加至槽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (53)

中且混合。於填充至軟質彈性膠囊之前將所得之溶液貯存於 2 至 8 °C。

實例 37(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	13
化合物 V(自由基質)	17
乙醇(USP, 200 標準強度)	10
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	49.99
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.01

實例 38(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	13
化合物 V(自由基質)	17
丙二醇(USP)	7.5
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	52.47
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (54)

實例 39(SEC)

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
里特那維而(自由基質)	15
化合物 V(自由基質)	15
丙二醇(USP , 200 標準強度)	7.5
聚氧基 35 蓖麻油(Cremophor®EL)	10
油酸, 6321, NF	52.47
丁基化羥基甲苯(BHT), NF	0.03

實例 40

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-甲基-N-((2-異丙基-4-噻唑基)甲基)-胺基)羰基)纈胺酸)胺基)-2-(N-((5-噻唑基)甲氧羰基)胺基-1,6-二苯基-3-羥己烷(里特那維而：化合物 III)

可根據揭示於 1996 年 7 月 30 日發給之美國專利第 5,541,206 號及 1996 年 2 月 13 日發給之美國專利第 5,491,253 號、1996 年 10 月 22 日發給之美國專利第 5,567,823 號、1996 年 6 月 28 日申請之美國專利申請案第 08/673,445 號、1996 年 6 月 28 日申請之美國專利申請案第 08/673,445 號及 1997 年 5 月 30 日申請之美國專利申請案第 08/862,951 號之步驟製備化合物 III，全部併入本文以供參考。

五、發明說明 (55)

實例 41

(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-
(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基
己烷

(化合物 V)

可根據揭示於 1996 年 11 月 21 日申請之美國專利申請案第 08/753 號及 1997 年 6 月 19 日公告之國際專利申請案第 WO97/21685 號之方法製備化合物 V，將其併入本文以供參考。

口服生物利用度研究之協定

於投予劑量之前將狗(短腿小獵犬，混合之性別，重 7 至 14 kg)禁食過夜，但允許自由飲水。於投予劑量之前約 30 分鐘，使各狗隻接受 100 ug/kg 皮下注射劑量之組織胺。使各狗隻接受相對於 5 mg/kg 劑量之藥物之單獨固體劑量形式。投予劑量之後給與約 10 毫升之水。於投予劑量之前及投藥之 0.25、0.5、1.0、1.5、2、3、4、6、8、10、及 12 小時後自各動物獲得血液樣品。藉由離心與冷凍(-30 °C)將血漿與紅血球分離，直到分析。於血漿樣品之液-液萃取之後藉由逆相 HPLC 使用低波長 UV 檢測測定母藥之濃度。藉由梯形方法計算於研究之時程中於曲線下之母藥面積。藉由投予口服劑量後之曲線下面積對單一靜脈投予劑量之所得比較，而計算各試驗組合物之絕對生物利用度。以含有至少六隻狗之組群評估各膠囊或膠囊組合物；報告值為各組狗隻之平均。實例之組合物之平均生物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

利用度數據示於表 1。

表 1

<u>實例編號</u>	<u>平均%生物利用度</u>
實例 1	0.0
實例 2	0.0
實例 3	2.5
實例 4	39
實例 5	38.8
實例 6	39.6
實例 7	55.7
實例 8	40.3
實例 9	61.9

此數據顯示溶液組合物提供較未經調配之化合物 III 為顯著較良好之生物利用度。此外，囊裝於硬質膠囊或軟質彈性膠囊內之溶液組合物顯示極大之改良生物利用度。

化合物 I、II、III、IV、及 V 係 HIV 蛋白酶之抑制劑。可用以抑制 HIV 感染及治療人類之 AIDS。將化合物 I、II 或 III 以單一或分別投予劑量對人類施藥之每日總劑量可為例如，每日 0.001 至 1000 mg/kg 體重，但更通常為每日 0.1 至 50 mg/kg 體重。將化合物 IV 或 V 以單一或分別投予劑量對人類施藥之每日總劑量可為例如，每日 0.001 至 300 mg/kg 體重，但更通常為每日 0.1 至 20 mg/kg 體重。

五、發明說明 (57)

劑量單元組合物可含有其亞多劑量(submultiple)之此種量以組成每日劑量。然而將了解，對於任何特殊病人之特定劑量程度將依包含年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投藥時間、排泄時間、組合投予之藥物及進行治療下特別疾病之嚴重性等各種因素而定。

前述僅說明本發明，而並未意欲限制本發明為所揭示之化合物、方法、及組合物。意將對於熟習此技藝者為明顯之變異與改變包含於如所附之申請專利範圍所界定之本發明之範疇與本質中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

88. 9. 17

四、中文發明摘要(發明之名稱:

具有改良口服生物活性，用於抑制 HIV 蛋白酶
之醫藥組合物)

本發明揭示一種對作為 HIV 蛋白酶之抑制劑之化合物提供改良之口服生物利用度之液態醫藥組合物。特言之，組合物包括(a)HIV 蛋白酶抑制劑與任意之(b)界面活性劑於醫藥上可接受之有機溶劑中之溶液。可將該組合物任意囊裝於硬質膠囊或軟質彈性膠囊(SEC)中。

英文發明摘要(發明之名稱:

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR
INHIBITING HIV PROTEASE WITH IMPROVED
ORAL BIOAVAILABILITY)

A liquid pharmaceutical composition providing improved oral bioavailability is disclosed for compounds which are inhibitors of HIV protease. In particular, the composition comprises a solution in a pharmaceutically acceptable organic solvent of (a) the HIV protease inhibitor and, optionally, (b) a surfactant. The composition can optionally be encapsulated in either hard gelatin capsules or soft elastic capsules (SEC).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種用於抑制 HIV 蛋白酶之口服醫藥組合物，為包括下列之溶液：
 - (a) HIV 蛋白酶抑制化合物或 HIV 蛋白酶抑制化合物之組合，
 - (b) 包括醫藥上可接受之長鏈脂肪酸或醫藥上可接受之長鏈脂肪酸與醫藥上可接受之醇之混合物之醫藥上可接受之有機溶劑，及任意之
 - (c) 醫藥上可接受之界面活性劑；
 其中該 HIV 蛋白酶抑制化合物為里特那維而(ritonavir)或里特那維而與(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之組合/混合。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，包括
 - (a) 量為全部溶液之 1 重量%至 50 重量%之 HIV 蛋白酶抑制化合物或 HIV 蛋白酶抑制化合物之組合，
 - (b) 醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之 20 重量%至 99 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之 20 重量%至 99 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及(2)量為全部溶液之 0 重量%至 15 重量%之醫藥上可接受之醇，及
 - (c) 量為全部溶液之 0 重量%至 40 重量%之醫藥上可接受之界面活性劑。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該溶液係囊裝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

於硬質膠囊或軟質彈性膠囊中。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該溶劑包括 (1) 量為全部溶液之 40 重量%至 70 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及 (2) 量為全部溶液之 1 重量%至 15 重量%之乙醇或丙二醇或量為全部溶液之 1 重量%至 15 重量%之乙醇及丙二醇之混合物。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該溶劑包括 (1) 量為全部溶液之 40 重量%至 70 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及 (2) 量為全部溶液之 10 重量%至 12 重量%之乙醇或量為全部溶液之 5 重量%至 10 重量%之丙二醇或量為全部溶液之 5 重量%至 15 重量%之乙醇及丙二醇之混合物。
6. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該溶劑包括 (1) 量為全部溶液之 40 重量%至 70 重量%之油酸及 (2) 量為全部溶液之 10 重量%至 12 重量%之乙醇或量為全部溶液之 5 重量%至 10 重量%之丙二醇或量為全部溶液之 10 重量%至 15 重量%之乙醇及丙二醇之混合物。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，包括
 - (a) 量為全部溶液之 1 重量%至 30 重量%之里特那維而 (ritonavir)，
 - (b) 醫藥上可接受之有機溶劑，其包括 (i) 量為全部溶液之 40 重量%至 99 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸或 (ii) 下列之混合物：(1) 量為全部溶液之 40 重量%至 99 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及 (2) 量為全部溶液之 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

- 重量%至 15 重量%之醫藥上可接受之醇，及
- (c)量為全部溶液之 0 重量%至 20 重量%之醫藥上可接受之界面活性劑。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之組合物，其中該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)中。
9. 根據申請專利範圍第 7 項之組合物，包括
- (a)量為全部溶液之 5 重量%至 25 重量%之里特那維而(ritonavir)，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之 30 重量%至 70 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之 30 重量%至 70 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及(2)量為全部溶液之 6 重量%至 12 重量%之醫藥上可接受之醇，及
- (c)量為全部溶液之 5 重量%至 10 重量%之醫藥上可接受之界面活性劑。
10. 根據申請專利範圍第 9 項之組合物，其中該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)中。
11. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，包括
- (a)量為全部溶液之 1 重量%至 30 重量%之里特那維而(ritonavir)，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之 15 重量%至 99 重量%之油酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之 15 重量%至 99 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 0 重量%至 12 重量%之乙醇或量為全部溶液之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

0 重量%至 10 重量%之丙二醇或量為全部溶液之 0 重量%至 15 重量%之其混合物，及

(c)量為全部溶液之 0 重量%至 20 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之組合物，包括

(a)量為全部溶液之 5 重量%至 25 重量%之里特那維而 (ritonavir)，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之 30 重量%至 70 重量%之油酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之 30 重量%至 70 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 10 重量%至 12 重量%之乙醇或量為全部溶液之 5 重量%至 10 重量%之丙二醇或量為全部溶液之 10 重量%至 15 重量%之其混合物，及

(c)量為全部溶液之 5 重量%至 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。

13. 根據申請專利範圍第 11 項之組合物，其中該溶液係囊裝於軟質彈性膠囊(SEC)中。

14. 根據申請專利範圍第 11 項之組合物，包括

(a)量為全部溶液之 20 重量%之里特那維而(ritonavir)，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 62 重量%至 64 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 10 重量%至 12 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之 6 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。

15. 根據申請專利範圍第 11 項之組合物，包括

六、申請專利範圍

- (a)量為全部溶液之 20 重量%之里特那維而(ritonavir)，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 65 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 10 重量%之乙醇，及
- (c)量為全部溶液之 5 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。
16. 根據申請專利範圍第 11 項之組合物，包括
- (a)量為全部溶液之 20 重量%之里特那維而(ritonavir)，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 60 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 10 重量%之乙醇，及
- (c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。
17. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，包括
- (a)量為全部溶液之 1 重量%至 30 重量%之里特那維而(ritonavir)與量為全部溶液之 1 重量%至 50 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之 10 重量%至 98 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之 20 重量%至 98 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及(2)量為全部溶液之 0 重量%至 15 重量%之醫藥上可接受之醇，及
- (c)量為全部溶液之 0 重量%至 20 重量%之醫藥上可接受之界面活性劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

18. 根據申請專利範圍第 17 項之組合物，包括

(a) 量為全部溶液之 5 重量%至 25 重量%之里特那維而 (ritonavir) 與量為全部溶液之 5 重量%至 40 重量%之 (2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b) 醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之 30 重量%至 70 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之 30 重量%至 70 重量%之醫藥上可接受之長鏈脂肪酸及(2)量為全部溶液之 6 重量%至 12 重量%之醫藥上可接受之醇，及

(c) 量為全部溶液之 5 重量%至 10 重量%之醫藥上可接受之界面活性劑。

19. 根據申請專利範圍第 17 項之組合物，包括

(a) 量為全部溶液之 1 重量%至 30 重量%之里特那維而 (ritonavir) 與量為全部溶液之 1 重量%至 50 重量%之 (2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b) 醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之 10 重量%至 98 重量%之油酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之 10 重量%至 98 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 0 重量%至 12 重量%之乙醇或量為全部溶液之 0 重量%至 10 重量%之丙二醇或量為全部溶液之 0 重量%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

至 15 重量%之其混合物，及

(c)量為全部溶液之 0 重量%至 20 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。

20. 根據申請專利範圍第 19 項之組合物，包括

(a)量為全部溶液之 5 重量%至 25 重量%之里特那維而 (ritonavir) 與量為全部溶液之 5 重量%至 40 重量%之 (2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括(i)量為全部溶液之 30 重量%至 70 重量%之油酸或(ii)下列之混合物：(1)量為全部溶液之 30 重量%至 70 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 10 重量%至 12 重量%之乙醇或量為全部溶液之 5 重量%至 10 重量%之丙二醇或量為全部溶液之 10 重量%至 15 重量%之其混合物，及

(c)量為全部溶液之 5 重量%至 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。

21. 根據申請專利範圍第 19 項之組合物，包括

(a)量為全部溶液之 1 重量%至 30 重量%之里特那維而 (ritonavir) 與量為全部溶液之 1 重量%至 50 重量%之 (2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

量為全部溶液之 10 重量%至 88 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 10 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。

22. 根據申請專利範圍第 21 項之組合物，包括

(a)量為全部溶液之 5 重量%至 25 重量%之里特那維而(ritonavir)與量為全部溶液之 5 重量%至 40 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 40 重量%至 65 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 10 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。

23. 根據申請專利範圍第 17 項之組合物，包括

(a)量為全部溶液之 5 重量%之里特那維而(ritonavir)與量為全部溶液之 30 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 45 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 10 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。

24. 根據申請專利範圍第 17 項之組合物，包括

(a)量為全部溶液之 15 重量%之里特那維而(ritonavir)與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

量為全部溶液之 15 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 50 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 10 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。

25. 根據申請專利範圍第 17 項之組合物，包括

(a)量為全部溶液之 15 重量%之里特那維而(ritonavir)與量為全部溶液之 5 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 60 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 10 重量%之乙醇，及

(c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。

26. 根據申請專利範圍第 17 項之組合物，包括里特那維而(ritonavir)與(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，里特那維而對(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之比(w/w)為 1:16 至 5:1。

27. 根據申請專利範圍第 26 項之組合物，包括里特那維而

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

(ritonavir)與(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，里特那維而對(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之比(w/w)為1:8至3:1。

28. 根據申請專利範圍第1項之組合物，包括

(a)量為全部溶液之1重量%至30重量%之里特那維而(ritonavir)與量為全部溶液之1重量%至50重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之10重量%至88重量%之油酸及(2)量為全部溶液之5重量%至10重量%之丙二醇，及

(c)量為全部溶液之10重量%之聚氧基35蓖麻油。

29. 根據申請專利範圍第28項之組合物，包括

(a)量為全部溶液之5重量%至25重量%之里特那維而(ritonavir)與量為全部溶液之5重量%至40重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，

(b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之40重量%至65重量%之油酸及(2)量為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

- 全部溶液之 6 重量%至 8 重量%之丙二醇，及
- (c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。
30. 根據申請專利範圍第 28 項之組合物，包括
- (a)量為全部溶液之 6 重量%之里特那維而 (ritonavir) 與量為全部溶液之 24 重量%之 (2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 52.5 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 7.5 重量%之丙二醇，及
- (c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。
31. 根據申請專利範圍第 28 項之組合物，包括(a)量為全部溶液之 5 重量%之里特那維而 (ritonavir) 與量為全部溶液之 25 重量%之 (2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物與(b)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油於醫藥上可接受之有機溶劑中之溶液，該醫藥上可接受之有機溶劑包括下列之混合物：
- (1)量為全部溶液之 52.5 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 7.5 重量%之丙二醇。
32. 根據申請專利範圍第 28 項之組合物，包括
- (a)量為全部溶液之 8 重量%之里特那維而 (ritonavir) 與量為全部溶液之 24 重量%之 (2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

- 丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 50.5 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 7.5 重量%之丙二醇，及
- (c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。
33. 根據申請專利範圍第 28 項之組合物，包括
- (a)量為全部溶液之 8.25 重量%之里特那維而(ritonavir)與量為全部溶液之 22 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 52.25 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 7.5 重量%之丙二醇，及
- (c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。
34. 根據申請專利範圍第 28 項之組合物，包括
- (a)量為全部溶液之 5 重量%之里特那維而(ritonavir)與量為全部溶液之 30 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 47.5 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 7.5 重量%之丙二醇，及
- (c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。
35. 根據申請專利範圍第 28 項之組合物，包括

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

六、申請專利範圍

- (a)量為全部溶液之 15 重量%之里特那維而(ritonavir)與量為全部溶液之 15 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 52.5 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 7.5 重量%之丙二醇，及
- (c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。
36. 根據申請專利範圍第 28 項之組合物，包括
- (a)量為全部溶液之 13 重量%之里特那維而(ritonavir)與量為全部溶液之 17 重量%之(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，
- (b)醫藥上可接受之有機溶劑，其包括下列之混合物：(1)量為全部溶液之 52.5 重量%之油酸及(2)量為全部溶液之 7.5 重量%之丙二醇，及
- (c)量為全部溶液之 10 重量%之聚氧基 35 蓖麻油。
37. 根據申請專利範圍第 28 項之組合物，包括里特那維而(ritonavir)與(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，里特那維而對(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之比(w/w)為 1:16 至 5:1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

38. 根據申請專利範圍第 35 項之組合物，包括里特那維而 (ritonavir) 與 (2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之混合物，里特那維而對 (2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧乙醯基)胺基-3-羥基-5-(2S-(1-四氫-嘓啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基)胺基-1,6-二苯基己烷之比 (w/w) 為 1 : 8 至 3 : 1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂