

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93125927

※ 申請日期：93-8-27

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

固態醫藥劑型

SOLID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM

A61K 9/20, 31/425
A61P 31/18

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商亞培公司

ABBOTT LABORATORIES

代表人：(中文/英文)

史帝芬 F 溫斯塔克

WEINSTOCK, STEVEN F.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路 100 號

100 ABBOTT PARK ROAD ABBOTT PARK, IL. 60064-3500 U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅森伯 喬哥
ROSENBERG, JOERG
2. 憂瑞奇 瑞賀德
REINHOLD, ULRICH
3. 貝得 里堡
LIEPOLD, BERND
4. 嘉勒 邦道
BERNDL, GUNTHER
5. 巴登巴吉 喬格
BREITENBACH, JORG
6. 蘭曼 愛蘭尼
ALANI, LAMAN
7. 素姆傑特 高斯
GHOSH, SOUMOJEET

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 德國 GERMANY
6. 美國 U.S.A.
7. 印度 INDIA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003 年 08 月 28 日；10/650,178

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種包含至少一種HIV蛋白酶抑制劑之固態醫藥劑型及一種用於製備相同劑型之方法。

【先前技術】

已知引起後天免疫缺陷症候群(ADIS)之病毒具有不同名稱，該等名稱包括T-淋巴細胞病毒III(HTLV-III)或淋巴結病相關病毒(LAV)或艾滋病相關病毒(ARV)或人類免疫缺陷病毒(HIV)。目前為止，已識別出兩種不同的族，意即HIV-1與HIV-2。

在反轉錄病毒生命週期中，關鍵路徑之一係由天冬胺酸蛋白酶來處理多聚蛋白前驅體。例如，就HIV病毒而言，由HIV蛋白酶來處理gag-pol蛋白。傳染性病毒顆粒之總成需要由天冬胺酸蛋白酶來正確處理前驅體多聚蛋白，因此使得天冬胺酸蛋白酶成為用於抗病毒療法之具吸引力目標。尤其對於HIV治療而言，HIV蛋白酶係具吸引力之目標。

口服劑型醫藥試劑之潛在有效性的量測係在經口投與該劑型後觀察其生物利用度。在經口用藥時，各種因素均可影響藥物的生物利用度。該等因素包括水溶性、藥物在整個胃腸道中的吸收、劑量濃度及初次通過效應。水溶性為該等因素中的最重要因素之一。不幸的是，HIV蛋白酶抑制化合物之特徵一般在於其具有低水溶性。

由於各種原因，例如患者順應性及味覺掩蔽，固態劑型通常優於液態劑型。然而，藥物的口服固態劑型在多數情

況下均提供比該藥物的口服溶液更低之生物利用度。

吾人已試圖藉由形成藥物的固態溶液來改良由固態劑型所提供之生物利用度。術語"固態溶液"定義了一固體狀態系統，其中藥物係以分子態分散於整個基質中，以致於該系統在化學與物理上完全均勻或均相。固態溶液為較佳之物理系統，此係因為當其與液態介質(例如胃液)接觸時，其中之組份易於形成液態溶液。其易於溶解性在至少部分上可歸因於以下事實：來自固態溶液之組份的溶解所需能量少於來自結晶或微晶固相之組份的溶解所需能量。然而，若藥物在胃腸道中的吸收緩慢，則由固態溶液所釋放的藥物可導致胃腸道中之含水流體過飽和並沈澱。

需要繼續研製用於HIV蛋白酶抑制劑之改良口服固態劑型，該劑型具有合適的口服生物利用度與穩定性且不需要高媒劑量。

【發明內容】

本發明提供一種固態醫藥劑型，其包含在至少一種醫藥上可接受之水可溶聚合物中的至少一種HIV蛋白酶抑制劑與至少一種醫藥上可接受之界面活性劑的固態分散體。在一實施例中，該醫藥上可接受之水可溶聚合物具有至少約50°C之玻璃轉移溫度(Tg)。

術語"固態分散體"定義了包含至少兩種組份之固體狀態(與液體或氣體狀態相對)系統，其中一種組份係均勻地分散於另一組份或其它組份中。舉例而言，活性成份或活性成份之組合係分散於包含該(該等)醫藥上可接受之水可溶聚

合物與該(該等)醫藥上可接受之界面活性劑的基質中。術語"固態分散體"涵蓋了具有在另一相中所分散之一相的小粒子(直徑一般小於1微米)之系統。當該等組份之該分散體使得該系統在化學與物理上完全均勻或均相或使得該系統係由一相(如熱力學所定義)組成時,該固態分散體將被稱作"固態溶液"或"玻璃狀溶液"。玻璃狀溶液係均相、玻璃狀系統,其中溶質係溶解於玻璃狀溶劑中。HIV蛋白酶抑制劑之玻璃狀溶液與固態溶液為較佳之物理系統。如熱分析(DSC)或X-光繞射分析(WAXS)所表明,該等系統不含任何呈結晶或微晶狀態之大量活性成份。

【實施方式】

在本發明之一實施例中,該醫藥劑型包含:HIV蛋白酶抑制劑或HIV蛋白酶抑制劑的組合,佔總劑型之約5至約30重量%(較佳佔總劑型之約10至約25重量%);水可溶聚合物(或該等聚合物之任何組合),佔總劑型之約50至約85重量%(較佳佔總劑型之約60至約80重量%);界面活性劑(或界面活性劑之組合),佔總劑型之約2至約20重量%(較佳佔總劑型之約3至約15重量%);及添加劑,佔總劑型之約0至約15重量%。

適用於本發明之HIV蛋白酶抑制化合物包括(但不限於):例如,

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-甲基-N-((2-異丙基-4-噻唑基)甲基)胺基)羰基)-L-纈胺酸基)胺基-2-(N-((5-噻唑基)甲氧基-羰基)-胺基)-胺基-1,6-二苯基-3-羥基己烷(利托那韋,

ritonavir)；

(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧基乙醯基)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(ABT-378；洛匹那韋，lopinavir)；

N-(2(R)-羥基-1(S)-氫節基)-2(R)-苯基甲基-4(S)-羥基-5-(1-(4-(3-吡啶基-甲基)-2(S)-N'-(第三丁基醯胺基)-六氫吡啶基))-戊醯胺(節地那韋，indinavir)；

N-第三丁基-十氫-2-[2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬醯胺醯基]胺基]丁基]-(4aS,8aS)-異喹啉-3(S)-甲醯胺(沙奎那韋，saquinavir)；

5(S)-Boc-胺基-4(S)-羥基-6-苯基-2(R)-苯基甲基己醯基-(L)-纈胺酸基-(L)-苯丙胺酸基-嗎啉-4-基醯胺；

1-萘氧基乙醯基-β-甲硫基-丙胺酸-(2S,3S)-3-胺基-2-羥基-4-丁醯基-1,3-四氫噻唑-4-第三丁基醯胺；

5-異喹啉氧基乙醯基(isoquinolinoxyacetyl)-β-甲硫基-丙胺酸基-(2S,3S)-3-胺基-2-羥基-4-丁醯基-1,3-四氫噻唑-4-第三丁基醯胺；

[1S-[1R-(R-),2S*]]-N'-[3-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基](2-甲基丙基)胺基]-2-羥基-1-(苯基甲基)丙基]-2-[(2-喹啉基羰基)胺基]-丁二醯胺；

安普那韋(amprenavir，VX-478)；DMP-323；DMP-450；AG1343(奈非那韋，nelfinavir)；

阿他那韋(atazanavir，BMS 232,632)；

替普拉那韋(tipranavir)；

帕林那韋 (palinavir) ;

TMC-114 ;

RO033-4649 ;

弗薩普雷那韋 (fosamprenavir , GW433908) ;

P-1946 ;

BMS 186,318 ; SC-55389a ; BILA 1096 BS ; 及 U-140690

或其組合。

在一實施例中，利托那韋 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) 係可調配為本發明之劑型的 HIV 蛋白酶抑制劑。該化合物與其它化合物以及用於製備相同物質之方法係揭示於美國專利第 5,542,206 號與第 5,648,497 號，其揭示內容係以引用的方式併入本文中。在另一實施例中，本發明提供一種劑型，其中該 HIV 蛋白酶抑制劑為利托那韋或利托那韋與至少一種其它 HIV 蛋白酶抑制劑之組合，該劑型顯示出利托那韋血漿濃度之劑量調節 AUC 在犬類中為至少約 9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 。

在另一實施例中，洛匹那韋 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) 係可調配為本發明之劑型的 HIV 蛋白酶抑制劑。該化合物與其它化合物以及用於製備相同物質之方法係識別於美國專利第 5,914,332 號，其揭示內容係以引用的方式併入本文中。在另一實施例中，本發明提供一種劑型，其中該 HIV 蛋白酶抑制劑為洛匹那韋或洛匹那韋與至少一種其它 HIV 蛋白酶抑制劑之組合，該劑型顯示出洛匹那韋血漿濃度之劑量調節 AUC 在犬類中為至少約 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/$

100 mg(較佳為至少約 22.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ ，最佳為至少約 35 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$)。

在另一實施例中，奈非那韋甲磺酸鹽(由 Agouron Pharmaceuticals, Inc. in La Jolla, CA以 Viracept商品名出售)係可調配為本發明之劑型的HIV蛋白酶抑制劑。

本發明之劑型展示出釋放與吸收行為，其特徵為可得高AUC、可得高 C_{max} (最大血漿濃度)及低 T_{max} (達到最大血漿濃度之時間)。

在另一實施例中，本發明提供一種劑型，其中該HIV蛋白酶抑制劑為利托那韋與洛匹那韋之組合，該劑型顯示出：在犬類中，利托那韋血漿濃度之劑量調節AUC為至少約 9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 且洛匹那韋血漿濃度之劑量調節AUC為至少約 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ (較佳為至少約 22.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ ，最佳為至少約 35 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$)。

術語"AUC"意謂"曲線下面積"且使用其標準涵義，意即0至24小時之血漿濃度-時間曲線下面積，其中該劑型已在非禁食條件下經口投與犬類(米格魯犬，beagle)。“非禁食條件”意謂犬類在測試期之前及整個測試期期間均接收營養均衡之每日定量食物。AUC具有濃度倍數時間之單位。一旦已對試驗性濃度-時間點進行測定，則隨即可由(例如)電腦程式或梯形方法計算出AUC。在本文中，所有AUC資料均係經劑量調節為100 mg劑量水平。為達成本文之目的，在AUC隨劑量按比例增長之劑量範圍內測定AUC。據認為分別將50 mg利托那韋或200 mg洛匹那韋投與犬類適於測

定如本文所用之AUC值。

根據本發明之劑型的特徵在於傑出穩定性且(尤其)展示出對抗(多種)活性成份再結晶或分解之高度抗性。因此，在40℃與75%濕度下儲存6週(例如，保存在無需乾燥劑之高密度聚乙烯(HDPE)瓶中)時，根據本發明之劑型通常不展示任何結晶度迹象(如DSC或WAXS分析所表明)且含有至少約98%之初始活性成份含量(如HPLC分析所表明)。

如本文所用，術語"醫藥上可接受之界面活性劑"係指醫藥上可接受之非離子界面活性劑。在一實施例中，該劑型包含至少一種界面活性劑，其具有約4至約10、較佳約7至約9之親水性親脂性平衡(HLB)值。該HLB系統(Fiedler, H.B., Encyclopedia of Excipients, 5th ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002))將數值賦予界面活性劑，親脂性物質接收較低HLB值且親水性物質接收較高HLB值。適用於本發明之界面活性劑具有約4至約10之HLB值，其包括(但不限於)：例如，

聚氧化乙烯烷基醚，例如聚氧化乙烯(3)月桂基醚、聚氧化乙烯(5)十六烷基醚、聚氧化乙烯(2)十八烷醯醚、聚氧化乙烯(5)十八烷醯醚；聚氧化乙烯烷芳基醚，例如聚氧化乙烯(2)壬基苯基醚、聚氧化乙烯(3)壬基苯基醚、聚氧化乙烯(4)壬基苯基醚、聚氧化乙烯(3)辛基苯基醚；

聚乙二醇脂肪酸酯，例如PEG-200單月桂酸酯、PEG-200二月桂酸酯、PEG-300二月桂酸酯、PEG-400二月桂酸酯、PEG-300二硬脂酸酯、PEG-300二油酸酯；

伸烷基二醇(alkylene glycol)脂肪酸單酯，例如丙二醇單月桂酸酯(Lauroglycol®)；

蔗糖脂肪酸酯，例如蔗糖單硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖單月桂酸酯、蔗糖二月桂酸酯；或

山梨糖醇酐(sorbitan)脂肪酸單酯，例如山梨糖醇酐單月桂酸酯(Span® 20)、山梨糖醇酐單油酸酯、山梨糖醇酐單棕櫚酸酯(Span® 40)或山梨糖醇酐硬脂酸酯，或

其一或多種物質之混合物。

山梨糖醇酐單脂肪酸酯為較佳，山梨糖醇酐單月桂酸酯及山梨糖醇酐單棕櫚酸酯為尤其較佳。

除了界面活性劑具有約4至約10之HLB值以外，該劑型可包含額外的醫藥上可接受之界面活性劑，例如：聚氧化乙烯蓖麻油衍生物，例如聚氧化乙烯甘油三蓖麻油酸酯或聚烴氧基(polyoxyl)35蓖麻油(Cremophor® EL; BASF Corp.)或聚氧化乙烯甘油羥基硬脂酸酯(oxystearate)，例如聚乙二醇40氫化蓖麻油(Cremophor® RH 40)或聚乙二醇60氫化蓖麻油(Cremophor® RH 60)；或環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物，亦稱作聚氧化乙烯聚氧化丙烯嵌段共聚物或聚氧化乙烯聚丙二醇，例如聚羥亞烴(Poloxamer)® 124、聚羥亞烴® 188、聚羥亞烴® 237、聚羥亞烴® 388、聚羥亞烴® 407(BASF Wyandotte Corp.)；或聚氧化乙烯(20)山梨糖醇酐之單脂肪酸酯，例如聚氧化乙烯(20)山梨糖醇酐單油酸酯(Tween® 80)、聚氧化乙烯(20)山梨糖醇酐單硬脂酸酯(Tween® 60)、聚氧化乙烯(20)山梨糖醇酐單棕櫚酸酯

(Tween® 40)、聚氧化乙烯(20)山梨糖醇酐單月桂酸酯(Tween® 20)。

在使用該等額外的界面活性劑時，所具有HLB值為約4至約10之界面活性劑通常佔所用界面活性劑總量之至少約50重量%，較佳佔至少約60重量%。

本發明所用之水可溶聚合物具有至少約50°C、較佳地至少約60°C、最佳約80°C至約180°C之T_g。用於測定有機聚合物的T_g值之方法係描述於L.H. Sperling之"Introduction to Physical Polymer Science"，第二版，John Wiley & Sons, Inc. 出版，1992年。可將T_g值計算為衍生自各個別單體(意即，其構成聚合物)之均聚物的T_g值的加權和； $T_g = \sum W_i X_i$ ，其中W係單體i在有機聚合物中之重量百分比且X係衍生自單體i之均聚物的T_g值。均聚物之T_g值可獲自編者J. Brandrup及E.H. Immergut之"Polymer Handbook"，第二版，John Wiley & Sons出版，1975年。

具有如上所定義的T_g之水可溶聚合物允許製備在機械上穩定且在一般溫度範圍內對溫度足夠穩定之固態分散體，因此該等固態分散體可用作無需進一步處理之劑型或僅需少量壓片助劑即可壓縮成錠劑。

該劑型所包含之水可溶聚合物係在20°C以2%(w/v)溶解於水溶液時，具有較佳約1至約5000 mPa.s、更佳約1至約700 mPa.s且最佳約5至約100 mPa.s的視黏度之聚合物。適用於本發明之水可溶聚合物包括(但不限於)：例如，

N-乙烯內醯胺之均聚物與共聚物，尤其N-乙烯吡咯啉酮

之均聚物與共聚物，例如聚乙炔吡咯啉酮(PVP)，N-乙炔吡咯啉酮與乙酸乙炔酯或丙酸乙炔酯之共聚物；

纖維素酯與纖維素醚，尤其甲基纖維素與乙基纖維素；
羥基烷基纖維素，尤其羥基丙基纖維素；羥基烷基烷基纖維素，尤其羥基丙基甲基纖維素；鄰苯二甲酸或琥珀酸纖維素，尤其乙酸鄰苯二甲酸纖維素與羥基丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯，羥基丙基甲基纖維素琥珀酸酯或羥基丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸酯；

高分子聚環氧烷，例如聚氧化乙炔與聚氧化丙炔及環氧乙炔與環氧丙炔之共聚物；

聚丙烯酸酯與聚甲基丙烯酸酯，例如甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸2-二甲基胺基乙酯共聚物、聚(丙烯酸羥烷基脂)、聚(甲基丙烯酸羥烷基酯)；

聚丙炔醯胺；

乙炔乙炔酯聚合物，例如乙炔乙炔酯與丁炔酸之共聚物、部分水解之聚乙炔乙炔酯(亦係指部分皂化之"聚乙炔醇")；

聚乙炔醇；

寡糖與多聚糖，例如角叉菜膠、半乳甘露聚糖與黃原酸膠或其一或多種物質之混合物。

其中，N-乙炔吡咯啉酮之均聚物或共聚物、尤其N-乙炔吡咯啉酮與乙酸乙炔酯之共聚物為較佳。尤其較佳之聚合物係N-乙炔吡咯啉酮(佔共聚物之約60重量%)與乙酸乙炔

酯(佔共聚物之約40重量%)的共聚物。

本發明之劑型可含有至少一種習知添加劑，例如流量調節劑、潤滑劑、膨化劑(填充劑)及崩解劑。通常，該添加劑之含量相對於該劑型之重量為約0.01至約15重量%。

各種方法均可用於製造根據本發明之固態劑型。該等方法包含下列步驟：在水可溶聚合物與界面活性劑之基質中製備HIV蛋白酶抑制劑或HIV蛋白酶抑制劑之組合的固態溶液，及使其成形為所需錠劑形態。或者，可藉由(例如)粉碎或研磨將固態溶液產物細分為顆粒，且隨後可將該等顆粒壓縮成錠劑。

現有各種用於製備固態溶液之技術，其包括熔體擠出、噴霧乾燥與溶液蒸發，其中熔體擠出為較佳。

熔體擠出方法包含以下步驟：製備HIV蛋白酶抑制劑或HIV蛋白酶抑制劑之組合、水可溶聚合物與界面活性劑之均相熔融物，及冷卻該熔融物直至其凝固。"熔融"意謂轉變為液體狀態或橡膠狀態，其中有可能將一種組份均相地埋入其它組份中。一般地，一種組份將會熔融且其它組份將溶解於該熔融物中，從而形成溶液。熔融通常涉及加熱至水可溶聚合物之軟化點以上。熔融物之製備可以多種方式發生。組份之混合可在熔融物形成之前、期間或之後發生。例如，可首先混合該等組份且隨後使其熔融或同時使其混合並熔融。通常使該熔融物均相化以有效地分散活性成份。首先使水可溶聚合物熔融且隨後使活性成份混合並均相化亦適合。

熔融溫度通常在約70至約250℃範圍內，較佳為約80至約180℃，最佳為約100至約140℃。

該等活性成份可如所述來使用或可用作合適溶劑(例如酒精、脂肪烴或酯)中之溶液或分散體。另一可使用之溶劑為液態二氧化碳。在製備熔融物時，移除(例如蒸發)溶劑。

該熔融物中可包括各種添加劑，例如流量調節劑(例如矽膠)；潤滑劑；填充劑；崩解劑；增塑劑；穩定劑，例如抗氧化劑、光穩定劑、自由基捕獲劑、對抗微生物侵襲之穩定劑。

在通常用於達成該目的之裝置中發生熔融及/或混合。尤其合適之裝置為擠壓機或捏合機。合適之擠壓機包括單螺桿擠壓機、啮合螺桿擠壓機或其它多螺桿擠壓機，較佳為複式螺桿擠壓機，其可共同旋轉(corotating)或相對旋轉(counterrotating)且可視情況配備捏合碟片。應瞭解工作溫度亦將由擠壓機種類或所用擠壓機中之構型種類來加以判定。在擠壓機中使組份熔融、混合及溶解所需的部分能量可由加熱元件提供。然而，材料在擠壓機中的摩擦與剪切亦可為混合物提供實質量之能量並輔助形成組份之均相熔融物。

該熔融物係在糊狀至膠黏狀範圍內變化。隨即由具有兩個相對旋轉滾筒之研光機來進行壓出物之成形，該等滾筒在其表面上具有相互匹配之凹陷。多種錠劑形態均可藉由使用具有不同凹陷形式之滾筒而獲得。或者，將該壓出物在凝固之前(熱切割)或之後(冷切割)切割成片斷。

視情況將所得固態溶液產物研磨或粉碎成顆粒。隨後可壓縮該等顆粒。壓縮意謂由一種方法使包含顆粒之粉末物質在高壓下變得緻密化以獲得具有低孔隙度之緻密物，例如錠劑。粉末物質之壓縮通常係在壓片機中進行，更具體言之係在兩個移動沖頭之間的鋼模中進行。在本發明之固態劑型包含一種以上HIV蛋白酶抑制劑之組合(或HIV蛋白酶抑制劑與一或多種其它活性成份之組合)時，當然有可能分別製備個別活性成份之固態溶液產物及在壓縮前摻合該等研磨或粉碎產物。

較佳將至少一種選自流量調節劑、崩解劑、膨化劑(填充劑)及潤滑劑之添加劑用於壓縮顆粒。崩解劑會促進緻密物在胃中快速崩解並使所釋出顆粒保持彼此分離。合適之崩解劑為交聯聚合物，例如交聯聚乙烯吡咯啉酮與交聯羧甲基纖維素鈉。合適之膨化劑(亦稱作"填充劑")係選自乳糖、磷酸氫鈣、微晶纖維素(Avicell®)、矽酸鹽，尤其係二氧化矽、氧化鎂、滑石粉、馬鈴薯或玉米澱粉、異麥芽糖醇(isomalt)、聚乙烯醇。

合適之流量調節劑係選自高度分散二氧化矽(Aerosill®)及動物或植物脂肪或蠟。

潤滑劑較佳係用於壓縮顆粒。合適之潤滑劑係選自聚乙二醇(例如，具有1000至6000之Mw)、硬脂酸鎂與硬脂酸鈣、十八烷鹽反式丁烯二酸鈉及其類似物。

可使用各種其它添加劑，例如染料(例如偶氮染料)、有機或無機顏料(例如氧化鋁或二氧化鈦)或天然來源染料；穩

定劑，例如抗氧化劑、光穩定劑、自由基捕獲劑、對抗微生物侵襲之穩定劑。

根據本發明之劑型可以由若干層組成之劑型形式來提供，例如疊層或多層錠劑。其可為開封或封閉形態。"封閉劑型"係其中一層完全由至少一個其它層環繞之彼等劑型。多層形態具有以下優勢：可對兩種彼此不相容的活性成份進行處理或可控制該(該等)活性成份之釋放特徵。例如，有可能藉由在一外層中包括活性成份而提供初始劑量且藉由在(多個)內層中包括該活性成份而提供維持劑量。可藉由壓縮兩層或兩層以上顆粒而製得多層錠劑類型。或者，可由稱作"共擠壓"之方法來製得多層劑型。該方法實質上包含以下步驟：製備至少兩種如上所說明之不同熔融組合物，及將該等熔融組合物載入接合共擠壓模中。該共擠壓模之形狀係取決於所要藥物形態。例如，具有簡單模口間隙之模(稱作槽模)及具有環形裂隙之模係合適的。

為了便於哺乳動物攝入該劑型，賦予該劑型適當的形狀係有利的。因此，可舒適地吞服之大錠劑較佳為長條形而非圓形。

錠劑上的薄膜衣進一步有助於其可易於吞服性。薄膜衣亦會改良口味且提供美觀外表。必要時，薄膜衣可為腸衣。薄膜衣通常包括聚合成膜材料，例如羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素及丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯共聚物。除了成膜聚合物以外，薄膜衣可進一步包含增塑劑(例如聚乙二醇)、界面活性劑(例如 Tween® 型)且視情況包含顏料

(例如二氧化鈦或氧化鐵)。薄膜衣亦可包含作為抗黏著劑之滑石粉。薄膜衣通常佔該劑型之小於約5重量%。

如熟習此項技術者所熟知，用藥之精確劑量及頻率係取決於特殊患者之特殊待治療症狀、年齡、重量及一般身體狀況以及個人可服用之其它藥物。

下表1顯示了本發明之示範性組合物，其係用於利托那韋/洛匹那韋之組合用藥，且該等值為重量%。

表 1

利托那韋	總體為 18-22.5	4.17	4.17
洛匹那韋		16.67	16.67
共聚乙烯吡咯啉酮(N-乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物60:40)	65-75	71.16	70.12
Span 20(山梨糖醇酐單月桂酸酯)	4-10	7.0	5.02
乙烯化氧脂肪醇RH40(聚氧化乙烯甘油羥基硬脂酸酯)	0-10		3.02
矽膠	0-3	1.0	1.0

下表2顯示了本發明之示範性組合物，其僅係用於利托那韋之用藥。該等值為重量%。

表 2

利托那韋	18-22.5	20.8
洛匹那韋	—	—
共聚乙烯吡咯啉酮(N-乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物60:40)	60-75	63.15
Span 20(山梨糖醇酐單月桂酸酯)	總體為 5-15	
乙烯化氧脂肪醇RH40(聚氧化乙烯甘油羥基硬脂酸酯)		10.00
PEG 6000	0-8	5.00
矽膠	0-3	1.04

以上組合物係藉由熔體擠出來進行處理。所得壓出物可

如所述來加以使用或可經研磨並壓縮成錠劑，該過程較佳係使用合適之壓片助劑，例如十八烷醯反式丁烯二酸鈉、矽膠、乳糖、異麥芽糖醇、矽酸鈣及硬脂酸鎂、纖維素或磷酸氫鈣。

下列實例將用於進一步說明本發明，而非對其進行限制。

口服生物利用度研究協定

使犬類(米格魯犬，混合性別，重約10 kg)接收具有27%脂肪之均衡飲食且允許其隨意飲水。使每只犬在給藥前約30分鐘時接收100 µg/kg皮下劑量之組織胺。將分別對應於約200 mg洛匹那韋、約50 mg利托那韋或約200 mg洛匹那韋及約50 mg利托那韋之單一劑量投與每只犬。在投與該劑量後，繼而投與約10毫升水。在給藥之前且在用藥之後0.25、0.5、1.0、1.5、2、3、4、6、8、10、12及24小時，由每只動物獲得血液樣本。藉由離心使血漿與紅細胞分離並將其冷凍(-30°C)，直至分析之時。在血漿樣本之液-液萃取之後，以低波長UV偵測由逆相HPLC來測定HIV蛋白酶抑制劑之濃度。在研究時程內，由梯形方法來計算曲線下面積(AUC)。在含有8只犬之組中對各劑型進行評估；所報導之值為每組犬之平均值。

對照實例

使共聚乙烯吡咯啉酮(N-乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物60:40; 78.17重量份)與利托那韋(4.16重量份)、洛匹那韋(16.67重量份)及矽膠(1.0重量份)混合。隨後以2.0 kg/h之速率且在133°C之熔融溫度下將該粉狀混合物饋入複式螺

桿擠壓機(螺桿直徑為18 mm)中。將該澄清、完全透明之熔融物饋入具有兩個相對旋轉滾筒之研光機中，該等滾筒在其表面上具有相互匹配之模穴。因此獲得1080 mg錠劑。DSC及WAXS分析均未顯示出任何在調配物中存在結晶藥物材料之迹象。

在犬類中，利托那韋之劑量調節AUC為0.52 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 且洛匹那韋之劑量調節AUC為4.54 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 。該實例顯示出未添加界面活性劑之HIV蛋白酶抑制劑的固態溶液產生極低之生物利用度。

實例 1

在Diosna高剪切混合機中，使共聚乙烯吡咯啉酮(N-乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物60：40；68.17重量份)與烯化氧脂肪醇RH40(聚氧化乙烯甘油羥基硬脂酸酯；10.00重量份)摻合。使所得顆粒與利托那韋(4.17重量份)、洛匹那韋(16.67重量份)及矽膠(1.00重量份)混合。隨後以2.3 kg/h之速率且在126°C之熔融溫度下將該粉狀混合物饋入Leistritz Micro 18複式螺桿擠壓機中。將壓出物切割成片段且讓其凝固。使用高衝擊通用研磨機來研磨該等壓出片段。在牽引混合器中，使研磨材料(86.49重量份)與乳糖單水合物(6.00重量份)、交聯PVP(6.00重量份)、矽膠(1.00重量份)及硬脂酸鎂(0.51重量份)摻合。在Fette E1單沖頭壓片機上，將該粉狀摻合物壓縮為1378.0 mg錠劑。隨後在60°C之溫度下噴射用於薄膜衣(Opadry，獲自Colorcon)之含水分散體，藉此在塗覆盤中對該等錠劑進行薄膜塗覆。

在犬類中，利托那韋之劑量調節AUC為0.60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 且洛匹那韋之劑量調節AUC為7.43 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 。該實例顯示出在HIV蛋白酶抑制劑之固態溶液中包含界面活性劑會改良所得生物利用度。

實例 2

在Diosna高剪切混合機中，使共聚乙烯吡咯啉酮(N-乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物60：40；853.8重量份)與Span 20(山梨糖醇酐單月桂酸酯；83.9重量份)摻合。使所得顆粒與利托那韋(50重量份)、洛匹那韋(200重量份)及矽膠(12重量份)混合。隨後以2.1 kg/h之速率且在119°C之熔融溫度下將該粉狀混合物饋入複式螺桿擠壓機(螺桿直徑為18 mm)中。將壓出物饋入具有兩個相對旋轉滾筒之研光機中，該等滾筒在其表面上具有相互匹配之模穴。因此獲得1120 mg錠劑。

在犬類中，利托那韋之劑量調節AUC為10.88 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 且洛匹那韋之劑量調節AUC為51.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 。該實例顯示出將在HIV蛋白酶抑制劑之固態溶液中包含所具有HLB為4至10之界面活性劑會顯著改良所得生物利用度。

實例 3

重複實例2，然而，將壓出物切割成片段且讓其凝固。使用高衝擊通用研磨機將該等壓出片段研磨至約250微米之粒子尺寸。在牽引混合器中，使研磨材料與十八烷醯反式丁烯二酸鈉(12.3重量份)及矽膠(8.0重量份)摻合20分鐘。在具有3個沖頭之旋轉壓錠機(6500個錠劑/小時)上壓縮該粉

狀摻合物。隨後在60℃之溫度下噴射用於薄膜衣(Opadry)之含水分散體，藉此在塗覆盤中對該等錠劑進行薄膜塗覆。

在犬類中，利托那韋之劑量調節AUC為14.24 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 且洛匹那韋之劑量調節AUC為52.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 。

實例4

在Diosna高剪切混合機中，使共聚乙烯吡咯啉酮(N-乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物60:40; 841.3重量份)與乙烯化氧脂肪醇RH40(聚氧化乙烯甘油羥基硬脂酸酯; 36.2重量份)、Span 20(山梨糖醇酐單月桂酸酯; 60.2重量份)摻合。使所得顆粒與利托那韋(50重量份)、洛匹那韋(200重量份)及矽膠(12重量份)混合。隨後以2.1 kg/h之速率且在114℃之熔融溫度下將該粉狀混合物饋入複式螺桿擠壓機(螺桿直徑為18 mm)中。將壓出物饋入具有兩個相對旋轉滾筒之研光機中，該等滾筒在其表面上具有相互匹配之模穴。因此獲得1120 mg錠劑。

在犬類中，利托那韋之劑量調節AUC為10.96 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 且洛匹那韋之劑量調節AUC為46.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 。該實例顯示出可成功地使用所具有HLB為4至10之界面活性劑與其它界面活性劑之組合。

實例5

重複實例4，然而，將壓出物切割成片段且讓其凝固。使用高衝擊通用研磨機將該等壓出片段研磨至約250微米之粒子尺寸。在牽引混合器中，使研磨材料與十八烷鹽反式丁烯二酸鈉(13.9重量份)、矽膠(7.0重量份)、異麥芽糖醇

DC100(159.4重量份)及矽酸鈣(7.0重量份)摻合20分鐘。如實例1所述，壓縮該摻合物且對其進行薄膜塗覆。

在犬類中，利托那韋之劑量調節AUC為10.38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 且洛匹那韋之劑量調節AUC為42.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 。

實例6

在Diosna高剪切混合機中，使共聚乙烯吡咯啉酮(N-乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物60:40;683.3重量份)與Span 40(山梨糖醇酐單月桂酸酯;67.2重量份)摻合。使所得顆粒與利托那韋(200重量份)及矽膠(9.6重量份)混合。隨後以2.1 kg/h之速率且在119°C之熔融溫度下將該粉狀混合物饋入複式螺桿擠壓機(螺桿直徑為18 mm)中。將壓出物切割成片段且讓其凝固。使用高衝擊通用研磨機研磨該等壓出片段。在牽引混合器中，使研磨材料與十八烷醯反式丁烯二酸鈉(7.9重量份)、矽膠(11.3重量份)、異麥芽糖醇DC100(129.1重量份)及十二烷基硫酸鈉(15.6重量份)摻合。如實例1所述，壓縮該摻合物且對其進行薄膜塗覆。

將對應於200 mg洛匹那韋之錠劑與50 mg利托那韋共同投與犬類。洛匹那韋之劑量調節AUC為38.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 。

實例7

在Diosna高剪切混合機中，使共聚乙烯吡咯啉酮(N-乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物60:40;151.5重量份)與乙烯化氧脂肪醇RH40(24重量份)及PEG 6000(12重量份)摻合。使所得顆粒與利托那韋(50重量份)及矽膠(2.4重量份)混合。隨後將該粉狀混合物饋入複式螺桿擠壓機中且對其進

行熔體擠出。將壓出物切割成片段且讓其凝固。使用高衝擊通用研磨機研磨該等壓出片段。在牽引混合器中，使研磨材料與矽膠(1.4重量份)、異麥芽糖醇DC100(31.9重量份)及矽酸鈣(4.2重量份)摻合。如實例1所述，壓縮該摻合物且對其進行薄膜塗覆。

在犬類中，劑量調節AUC為9.98 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ 。

五、中文發明摘要：

本發明揭示一種提供改良口服生物利用度之固態醫藥劑型，該劑型係用於HIV蛋白酶之抑制劑。詳言之，該劑型包含至少一種HIV蛋白酶抑制劑及至少一種醫藥上可接受之水可溶聚合物與至少一種醫藥上可接受之界面活性劑的固態分散體，該醫藥上可接受之水可溶聚合物具有至少約50°C的Tg。該醫藥上可接受之界面活性劑較佳地具有約4至約10之HLB值。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種固態醫藥劑型，其包含至少一種HIV蛋白酶抑制劑及至少一種醫藥上可接受之水可溶聚合物與至少一種醫藥上可接受之界面活性劑的固態分散體，該醫藥上可接受之水可溶聚合物具有至少約50°C之T_g。
2. 如請求項1之劑型，其包含該HIV蛋白酶抑制劑之玻璃狀溶液或固態溶液。
3. 如請求項1之劑型，其中該醫藥上可接受之界面活性劑具有約4至約10之HLB值。
4. 如請求項1之劑型，其中該醫藥上可接受之界面活性劑係至少一種具有HLB值為約4至約10之醫藥上可接受之界面活性劑與至少一種其它醫藥上可接受之界面活性劑的組合。
5. 如請求項1之劑型，其中該醫藥上可接受之界面活性劑為山梨糖醇酐脂肪酸酯。
6. 如請求項1之劑型，其包含：該HIV蛋白酶抑制劑，相對於該劑型之重量為約5至約30重量%；該水可溶聚合物，相對於該劑型之重量為約50至約85重量%；該界面活性劑，相對於該劑型之重量為約2至約20重量%；及添加劑，相對於該劑型之重量為約0至約15重量%。
7. 如請求項1之劑型，其中該HIV蛋白酶抑制劑係由下列各物組成之群中選出：(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-甲基-N-((2-異丙基-4-噻唑基)甲基)胺基)羰基)-L-纈胺酸基)胺基-2-(N-((5-噻唑基)甲氧基-羰基)-胺基)-胺基-1,6-二苯基-3-

羧基己烷(利托那韋, ritonavir); (2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲
基苯氧基乙酯基)胺基-3-羧基-5-[2S-(1-四氫-嘓啉-2-酮
基)-3-甲基丁酯基]-胺基-1,6-二苯基己烷(洛匹那韋,
lopinavir);

N-(2(R)-羧基-1(S)-氫茛基)-2(R)-苯基甲基-4(S)-羧基-
5-(1-(4-(3-吡啶基甲基)-2(S)-N'-(第三丁基酯胺基)-六氫
吡啶基))-戊酯胺(茛地那韋, indinavir);

N-第三丁基-十氫-2-[2(R)-羧基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹
啉基羰基)-L-天冬酯胺酯基]胺基]丁基]-(4aS,8aS)-異喹
啉-3(S)-甲酯胺(沙奎那韋, saquinavir);

5(S)-Boc-胺基-4(S)-羧基-6-苯基-2(R)-苯基甲基己酯基
-(L)-纈胺酸基-(L)-苯丙胺酸基-嗎啉-4-基酯胺;

1-萘氧基乙酯基-β-甲硫基-丙胺酸基-(2S,3S)-3-胺基-2-
羧基-4-丁酯基-1,3-四氫噻唑-4-第三丁基酯胺;

5-異喹啉氧基乙酯基-β-甲硫基-丙胺酸基-(2S,3S)-3-胺
基-2-羧基-4-丁酯基-1,3-四氫噻唑-4-第三丁基酯胺;

[1S-[1R-(R-),2S*]]-N'-[3-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰
基](2-甲基丙基)胺基]-2-羧基-1-(苯基甲基)丙基]-2-[(2-
喹啉基羰基)胺基]-丁二酯胺;

安普那韋(amprenavir, VX-478); DMP-323; DMP-450;
AG1343(奈非那韋, nelfinavir);

阿他那韋(atazanavir, BMS 232,632);

替普拉那韋(tipranavir);

帕林那韋(palinavir);

TMC-114 ;

RO033-4649 ;

弗薩普雷那韋(fosamprenavir , GW433908) ;

P-1946 ;

BMS 186,318 ; SC-55389a ; BILA 1096 BS ; U-140690

或其組合。

8. 如請求項1之劑型，其中該HIV蛋白酶抑制劑為(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-甲基-N-((2-異丙基-4-噻唑基)甲基)胺基)羰基)-L-纈胺酸基)胺基-2-(N-((5-噻唑基)甲氧基-羰基)-胺基)-胺基-1,6-二苯基-3-羥基己烷(利托那韋)。
9. 如請求項8之劑型，其顯示出利托那韋血漿濃度之劑量調節AUC在非禁食條件下之犬類中為至少約9 $\mu\text{g.h/ml/}$ 100 mg。
10. 如請求項1之劑型，其中該HIV蛋白酶抑制劑為(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧基乙醯基)-胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫嘧啶-2-酮基)-3-甲基-丁醯基]-胺基-1,6-二苯基己烷(洛匹那韋)。
11. 如請求項10之劑型，其顯示出洛匹那韋血漿濃度之劑量調節AUC在非禁食條件下之犬類中為至少約20 $\mu\text{g.h/ml/}$ 100 mg。
12. 如請求項1之劑型，其中該HIV蛋白酶抑制劑為(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-甲基-N-((2-異丙基-4-噻唑基)甲基)胺基)羰基)-L-纈胺酸基)胺基-2-(N-((5-噻唑基)甲氧基-羰基)-胺基)-胺基-1,6-二苯基-3-羥基己烷(利托那韋)與

(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧基乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫嘧啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]-胺基-1,6-二苯基己烷(洛匹那韋))之組合。

13. 如請求項12之劑型，其顯示出在非禁食條件下之犬類中，利托那韋血漿濃度之劑量調節AUC為至少約9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ /100 mg且洛匹那韋血漿濃度之劑量調節AUC為至少約20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ /100 mg。
14. 如請求項1之固態劑型，其中該水可溶聚合物具有約80至約180°C之Tg。
15. 如請求項1之固態劑型，其中該水可溶聚合物為N-乙烯吡咯啶酮之均聚物或共聚物。
16. 如請求項1之固態劑型，其中該水可溶聚合物為N-乙烯吡咯啶酮與乙酸乙烯酯之共聚物。
17. 如請求項1之固態劑型，其含有至少一種選自流量調節劑、崩解劑、膨化劑及潤滑劑之添加劑。
18. 如請求項1之固態劑型，其在約40°C及約75%濕度下儲存約6週時含有該至少約98%之HIV蛋白酶抑制劑初始含量。
19. 一種製備如請求項1之固態劑型之方法，其包含以下步驟：
 - i. 製備該該(等)HIV蛋白酶抑制劑、該(等)水可溶聚合物與該(等)界面活性劑之均相熔融物，及
 - ii. 使該熔融物凝固以獲得固態分散體產物。
20. 如請求項19之方法，其額外包含以下步驟：粉碎該固態

分散體產物及將該固態分散體產物壓縮成錠劑。

21. 一種治療HIV感染之方法，其包含將如請求項1之固態劑型投與至需要該治療之哺乳動物。

22. 一種固態醫藥劑型，其包含：

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-甲基-N-((2-異丙基-4-噻唑基)甲基)胺基)羰基)-L-纈胺酸基)胺基-2-(N-((5-噻唑基)甲氧基-羰基)-胺基)-胺基-1,6-二苯基-3-羥基己烷(利托那韋)；
N-乙烯吡咯啉酮之均聚物；及
山梨糖醇干脂肪酸酯。

23. 如請求項22之固態劑型，其含有至少一種選自流量調節劑、崩解劑、膨化劑及潤滑劑之添加劑。

24. 一種固態醫藥劑型，其包含：

(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧基乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘓啉-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷(洛匹那韋)；
N-乙烯吡咯啉酮之共聚物；及
山梨糖醇酐脂肪酸酯。

25. 如請求項24之固態劑型，其含有至少一種選自流量調節劑、崩解劑、膨化劑及潤滑劑之添加劑。

26. 一種固態醫藥劑型，其包含：

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-甲基-N-((2-異丙基-4-噻唑基)甲基)胺基)羰基)-L-纈胺酸基)胺基-2-(N-((5-噻唑基)甲氧基-羰基)-胺基)-胺基-1,6-二苯基-3-羥基己烷(利托那韋)及(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧基乙醯基)胺基-3-羥基

-5-[2S-(1-四氫-嘧啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]胺基-1,6-二苯基己烷(洛匹那韋)；

N-乙烯吡咯啉酮與乙酸乙烯酯之共聚物；及

山梨糖醇酐脂肪酸酯。

27. 如請求項26之固態劑型，其包含至少一種選自流量調節劑、崩解劑、膨化劑及潤滑劑之添加劑。

28. 一種固態醫藥劑型，其包含：

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-甲基-N-((2-異丙基-4-噻唑基)甲基)胺基)羰基)-L-纈胺酸基)胺基-2-(N-((5-噻唑基)甲氧基-羰基)-胺基)-胺基-1,6-二苯基-3-羥基己烷(利托那韋)，佔該劑型之約5重量%至約30重量%；

N-乙烯吡咯啉酮之均聚物，佔該劑型之約50重量%至約85重量%；及

山梨糖醇酐脂肪酸酯，佔該劑型之約2重量%至約20重量%。

29. 如請求項28之固態劑型，其含有至少一種選自流量調節劑、崩解劑、膨化劑及潤滑劑之添加劑。

30. 如請求項29之固態劑型，其中該至少一種添加劑係以約0重量%至約15重量%之量存在。

31. 一種固態醫藥劑型，其包含：

(2S,3S,5S)-2-(2,6-二甲基苯氧基乙醯基)胺基-3-羥基-5-[2S-(1-四氫-嘧啶-2-酮基)-3-甲基丁醯基]-胺基-1,6-二苯基己烷(洛匹那韋)，佔該劑型之約5重量%至約30重量%；

N-乙 烯 吡 咯 啉 酮 之 共 聚 物，佔 該 劑 型 之 約 50 重 量 % 至 約 85 重 量 %； 及

山 梨 糖 醇 酐 脂 肪 酸 酯，佔 該 劑 型 之 約 2 重 量 % 至 約 20 重 量 %。

32. 如 請 求 項 31 之 固 態 劑 型，其 含 有 至 少 一 種 選 自 流 量 調 節 劑、崩 解 劑、膨 化 劑 及 潤 滑 劑 之 添 加 劑。

33. 如 請 求 項 32 之 固 態 劑 型，其 中 該 至 少 一 種 添 加 劑 係 以 約 0 重 量 % 至 約 15 重 量 % 之 量 存 在。

34. 一 種 固 態 醫 藥 劑 型，其 包 含：

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-甲 基-N-((2-異 丙 基-4-噻 唑 基) 甲 基) 胺 基) 羰 基)-L-纈 胺 酸 基) 胺 基-2-(N-((5-噻 唑 基) 甲 氧 基-羰 基)-胺 基)-胺 基-1,6-二 苯 基-3-羥 基 己 烷(利 托 那 韋) 及 (2S,3S,5S)-2-(2, 6-二 甲 基 苯 氧 基 乙 醯 基) 胺 基-3-羥 基-5-[2S-(1-四 氫-嘧 啶-2-酮 基)-3-甲 基 丁 醯 基]-胺 基-1, 6-二 苯 基 己 烷(洛 匹 那 韋)，其 係 以 該 劑 型 的 約 5 重 量 % 至 約 30 重 量 % 之 量 存 在；

N-乙 烯 吡 咯 啉 酮 與 乙 酸 乙 烯 酯 之 共 聚 物，佔 該 劑 型 之 約 50 重 量 % 至 約 85 重 量 %； 及

山 梨 糖 醇 酐 脂 肪 酸 酯，佔 該 劑 型 之 約 2 重 量 % 至 約 20 重 量 %。

35. 如 請 求 項 34 之 固 態 劑 型，其 含 有 至 少 一 種 選 自 流 量 調 節 劑、崩 解 劑、膨 化 劑 及 潤 滑 劑 之 添 加 劑。

36. 如 請 求 項 35 之 固 態 劑 型，其 中 該 至 少 一 種 添 加 劑 係 以 該 劑 型 之 約 0 重 量 % 至 約 15 重 量 % 之 量 存 在。

37. 一種治療HIV感染之方法，其包含將如請求項22至26任一
項中之固態劑型投與至需要該治療之哺乳動物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)