

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01817792.1

[51] Int. Cl.

*A61K 47/10 (2006.01)*

*A61K 9/48 (2006.01)*

*A61K 31/44 (2006.01)*

*A61K 9/107 (2006.01)*

*A61K 47/18 (2006.01)*

*A61P 31/18 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2006 年 2 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1240437C

[22] 申请日 2001.10.30 [21] 申请号 01817792.1

[30] 优先权

[32] 2000.10.31 [33] US [31] 60/244,434

[86] 国际申请 PCT/US2001/048683 2001.10.30

[87] 国际公布 WO2002/036110 英 2002.5.10

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.22

[71] 专利权人 贝林格尔·英格海姆药物公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 舍莱恩·切恩 乔斯林·A·冈恩

审查员 王 荧

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图 7 页

[54] 发明名称

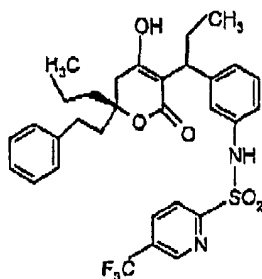
口服的自乳化的吡喃酮蛋白酶抑制剂制剂

[57] 摘要

基本上不含醇和丙二醇的吡喃酮蛋白酶抑制剂化合物的微乳剂，包括吡喃酮蛋白酶抑制剂，一种或多种药学上可接受的表面活性剂，平均分子量大于 300 却小于 600 的聚乙二醇溶剂，包含中等链长的单和二酸甘油酯的亲油组分，以及任选的碱性胺。

1. 一种乙醇和丙二醇含量小于 0.5% 的药物组合物, 包括:

(a) 式 IV 的吡喃酮化合物,



5

式 IV

或其药学上可接受的盐;

(b) 一种或多种药学上可接受的表面活性剂; 及

10 (c) 平均分子量大于 300 却小于 600 的聚乙二醇溶剂。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 其中式 IV 化合物的量按组合物的总重量计为 1~40%。

3. 权利要求 1 的药物组合物, 进一步包括按组合物的总重量计为 0.1~10% 的碱性胺。

15 4. 权利要求 3 的药物组合物, 其中该碱性胺为低级烷基胺、碱性氨基酸或者氢氧化胆碱, 其中该低级烷基胺选自乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、二甲氨基乙醇或三(羟甲基)氨基甲烷。

5. 权利要求 1 的药物组合物, 进一步包括数量按组合物的总重量计为 5~35% 的甘油二酸酯与甘油单酸酯的混合物。

20 6. 权利要求 5 的药物组合物, 其中该甘油二酸酯与甘油单酸酯的混合物为 Capmul MCM。

7. 权利要求 5 的药物组合物, 其中该甘油二酸酯与甘油单酸酯是链长度为 8~10 个碳的甘油单或二饱和脂肪酸酯。

25 8. 权利要求 1 的药物组合物, 其中该聚乙二醇的量按组合物的总重量计为 10~40%。

9. 权利要求 8 的药物组合物, 其中该聚乙二醇具有 400 的平均分子量。

10. 权利要求 1 的药物组合物, 其中该表面活性剂的量按组合物的总重

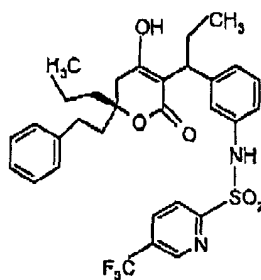
量计为 20~60%。

11. 权利要求 10 的药物组合物, 其中该表面活性剂为 Polyoxyl 40 氢化的蓖麻油、Polyoxyl 35 蓖麻油、Solutol HS-15、Tagat TO、Peglicol 6-油酸酯、聚氧化乙烯硬脂酸酯、泊洛沙姆、聚山梨酸酯或饱和的聚乙二醇化甘油酯。

5 12. 权利要求 11 的药物组合物, 其中该 Polyoxyl 35 蓖麻油为 Cremophor EL 或 Cremophor EL-P。

13. 一种乙醇和丙二醇含量小于 0.5% 的药物组合物, 包括:

(a) 式 IV 的吡喃酮化合物



10

式 IV

其数量为组合物总重量的 1~40%;

(b) 数量为组合物总重量的 5~35% 的亲油相;

15 (c) 平均分子量大于 300 却小于 600 的聚乙二醇, 其数量为组合物总重量的 10~40%;

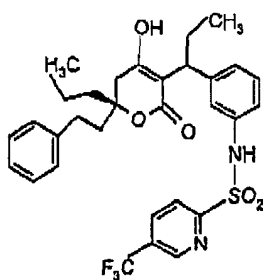
(d) 选自聚烷基酯蓖麻油、聚氧化乙烯甘油三蓖麻醇酸酯和饱和的聚乙二醇化辛酸癸酸甘油酯的表面活性剂, 其数量为组合物总重量的 20~60%; 及

20 (e) 选自低级烷基胺、碱性氨基酸或氢氧化胆碱的碱性胺, 其中该低级烷基胺选自乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、二甲氨基乙醇或三(羟甲基)氨基甲烷, 其数量为组合物总重量的 0.1~10%。

14. 权利要求 13 的药物组合物, 其中该亲油相包括甘油二酸酯与甘油单酸酯的混合物。

15. 一种乙醇和丙二醇含量小于 0.5% 的药物组合物, 包括:

25 (a) 式 IV 的吡喃酮化合物



式 IV

其数量为组合物总重量的 1~40%;

- 5 (b) 选自 Capmul MCM、Labrafil M-1944 CS 和 Myglol-812 及其组合的亲油相, 其数量为组合物总重量的 5~35%;

(c) 平均分子量大于 300 却小于 600 的聚乙二醇, 其数量为组合物总重量的 10~40%;

- (d) 选自聚炔氧基酯蓖麻油、聚氧化乙烯甘油三蓖麻醇酸酯和饱和的聚  
10 乙二醇化辛酸癸酸甘油酯的表面活性剂, 其数量为组合物总重量的 20~60%。

16. 权利要求 15 的组合物, 进一步包括选自低级烷基胺、碱性氨基酸或氢氧化胆碱的碱性胺, 其中该低级烷基胺选自乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、二甲氨基乙醇或三(羟甲基)氨基甲烷, 其数量为组合物总重量的 0.1~10%。

- 15 17. 权利要求 15 的组合物, 其为可包封在软弹性胶囊中的液体形式。

18. 权利要求 15 的组合物, 其为可包封在硬明胶或非明胶胶囊中的液体形式。

## 口服的自乳化的吡喃酮蛋白酶抑制剂制剂

- 5           本申请是 2000 年 10 月 31 日提交的在先临时申请 USSN 244434 的部分继续申请。

## 技术领域

- 10          本发明涉及独特的 5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮化合物口服制剂。特别地，本发明涉及 5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮蛋白酶抑制剂的基本上不含醇和丙二醇的微乳化制剂，该制剂在室温下显著地提高生物利用度和稳定性。

## 背景技术

- 15          自从 80 年代初鉴定出爱滋病(AIDS)以来，AIDS 及其破坏性的后果已经成为强烈覆盖新闻报导和科学文献论文的主题。普遍认为，这种综合症起因于通常称为人类免疫缺陷性病毒(HIV)的反向病毒的感染。自其鉴定至今已经二十多年了，AIDS 已经从仅感染少量人群的医学新事物发展成感染大比例人群的难题。仅在美国就有数百万人被认为是 HIV 血清反应阳性的。

- 20          在 1987 年 3 月 20 日批准的第一个用于治疗 HIV 感染者的药物是叠氮胸苷(AZT)。最近，已经批准用叠氮胸苷(或 AZT)治疗患有新近发作的卡氏肺囊虫性肺炎的爱滋病患者或者受病毒感染且周围血液中绝对 CD4 淋巴细胞计数小于  $200/\text{mm}^3$  的患者。据信，AZT 是通过抑制病毒逆转录酶(人类免疫缺陷性病毒复制所需的酶)而起作用的。

- 25          在很短的一段时间后，批准的抗逆转录病毒的药物数目从一种活性一般的药物增加到十二种具有真正效力的药物。已批准的抗逆转录病毒的药物分为三类：核苷类似物逆转录酶抑制剂；非核苷类似物逆转录酶抑制剂；及蛋白酶抑制剂。高效的抗逆转录病毒疗法(通称为“HAART”)几乎总是包括与一种或多种其它类别的药物结合在一起的蛋白酶抑制剂。已经证实，蛋白酶抑制剂作为一个门类具有有效的抗逆转录病毒活性。

- 30          第一个蛋白酶抑制剂是美国食品与药物管理局(U.S., FDA)在 1995 年

批准的,可以说,这种药物使 HIV 感染的治疗发生了革命性的变化。蛋白酶抑制剂的特性在于将曾经一律认为的不治之症转变成更好对付的慢性传染病。目前,美国食品与药物管理局已经批准了五种蛋白酶抑制剂: amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir 及 saquinavir。

- 5 逆转录病毒的蛋白酶是病毒颗粒成熟至其传染阶段不可或缺的酶。蛋白酶的抑制或其缺乏或非功能性导致病毒没有能力有效地复制,从而阻止传染性病毒颗粒的产生。举例来说,逆转录病毒的蛋白酶“gag-蛋白酶”,也是最小的酶之一(只包含 99 个氨基酸,并证实与天冬氨酰基蛋白酶如胃蛋白酶和血管紧张肽原酶同源),负责正确的前体蛋白的蛋白酶剪切,所述
- 10 前体蛋白是由编码“群特异性抗原”("gag")的基因组区制备的。据信,该蛋白酶是由病毒基因组的"pol"区编码的,还包括逆转录酶与整合酶的区域。Gag-蛋白酶择优地在脯氨酸残基的 N-末端剪切 HIV-1 和 HIV-2 的主要核心蛋白 p24,例如在二价残基 Phe-pro, Leu-pro 或 Tyr-pro 中。在剪切的过程中,释放病毒核心的结构蛋白质。总而言之,gag-蛋白酶是加工 HIV-融合
- 15 多肽前身允许 gag 和 gag/pol 融合多肽包括壳体和复制酶(例如逆转录酶、整合酶)成熟所必需的。

- 许多高效的 HIV 蛋白酶抑制剂已经描述在文献中。蛋白酶抑制剂是指一组化合物,该化合物抑制病毒起源的天冬氨酸蛋白酶,并且可用于预防或治疗哺乳动物中因逆转录病毒如 HIV 所引起病毒感染。可以说,蛋白酶
- 20 抑制剂已经导致治疗 HIV 感染的革命,因为利用这种化合物与病毒 DNA 聚合酶逆转录酶的抑制剂的联合治疗导致表观上可以完全抑制病毒的复制。据认为,对蛋白酶抑制剂的抗性是由逆转录病毒的蛋白酶编码域内的突变引起的。令人遗憾地,对于目前美国批准的五种蛋白酶抑制剂,这些突变大多数能够促进交叉-抗性(Swanstrom 等, Pharmacol. Ther., 86(2): 145-
- 25 170 (2000))。

HIV 蛋白酶抑制剂本质上可能是肽模拟的或非肽模拟的。

- 减小肽本性或非肽本性的化合物通常较它们的肽相似物具有改进的药物动力学特征。肽的 HIV 蛋白酶抑制剂因为迅速的胃肠分解而常常具有较低的生物利用度和迅速的排泄作用。一般说来,非肽性的化合物具有更好
- 30 的生物利用度并且不迅速地排泄。

现有的非肽蛋白酶抑制剂的特征在于其在性质上是疏水的和/或亲油

的。由于这种溶解性特征即较差的水溶性，包含这些抑制剂的常规固体和液体药物制剂不能以令人满意的方式被吸收。在那些能够影响经口给药时药物之生物利用度的各种因素(包括水溶性、经由胃肠道的药物吸收、剂量浓度和首过效应)中，水溶性通常被认为是最重要的因素之一。水溶性差的化合物经常具有不稳定或不完整的吸收，因而产生小于合乎需要的反应。

5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮 化合物是众所周知的逆转录病毒蛋白酶的有效抑制剂。因而，它们可用于抑制人类免疫缺陷性病毒(HIV-1 或 HIV-2 菌株和/或人 T 细胞白血病病毒(HTLV-I 或 HTLV-II))和预防 AIDS。然而，这种蛋白酶抑制剂通常具有极差的水溶性。例如，5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮磺酰胺化合物 tipranavir 的游离酸形式具有极低的水溶性，在约 6~7 的 pH 下为约 10ug/ml。每天两次必须服下每剂量将近 15 个胶囊的二钠盐(4.5 克)，以便达到治疗的药物水平。关于寻求水溶性显著提高的这种化合物的其它固态盐类的尝试尚未成功。这些化合物的盐类制剂一般易于在胃肠道中形成母体的游离酸沉淀。

已经作出很多尝试，以便提高一般的非肽蛋白酶抑制剂，特别是 5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮肽酶抑制剂的生物利用度。存在公认的技术需要，以开发改进的口服形式的 HIV 蛋白酶抑制剂，其将具有适宜的经口生物利用度、稳定性和副作用。由于很多游离形式和盐形式的非肽蛋白酶抑制剂的溶解度低，所以已经作出很多努力试图以所谓的“乳化”剂型即包含药物、亲水相和亲油相的剂型递送药物。这种策略可能类似并借鉴于环孢子菌素类的环状聚 N-甲基化十一氨基酸多肽的增溶中所采取的策略，通过将它们混合在乳液中显著地提高其生物利用度，所述乳液包含中等链长度的脂肪酸甘油三酯亲油相、亲水表面活性剂如 Cremophor RH 40(BASF 公司)及丙二醇(见欧洲专利 EP0539319B1)。所谓的 SEDDS(自乳化的药物递送体系)制剂采用高液体和表面活性剂含量，以便在用含水介质混合时充分分散药物。

Abbott 实验室的国际申请 PCT/US97/20794(WO 98/22106)公开了一种口服液 SEDDS 药物组合物，据说其提高了 HIV 蛋白酶抑制剂(包括 5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮的某些蛋白酶抑制剂)的口服生物利用度。这种组合物包括药学上可接受的乳化组合物，包括长链脂肪酸组合物，或药学上可接受的长链脂肪酸与药学上可接受的醇以及任选的表面活性剂(如 Cremophor

EL, BASF 公司)的混合物。优选的组合物包含乙醇或丙二醇或两者。据说, 优选长链脂肪酸组合物包括溶液总重量的约 40~70%长链脂肪酸, 溶液总重量的约 5~10%的表面活性剂, 以及溶液总重量的约 1~15%的乙醇或丙二醇。猎兔犬与人研究显示, 至少五种 HIV 蛋白酶抑制剂的平均生物利用度较 HIV 蛋白酶抑制剂 ritonavir 的游离碱和二 tosylate 盐类得到提高。

授予 Abbott 实验室的美国专利 US 5484801 涉及一种 HIV 蛋白酶抑制化合物于药学上可接受的有机溶剂中的药物组合物, 该组合物具有: (a)选自丙二醇和聚乙二醇(数量为溶液总重量的约 10~50%)的溶剂或(b)选自聚氧乙烯甘油、三蓖麻醇酸酯、聚乙二醇 40 氢化的蓖麻油、分馏的椰子油、聚氧化乙烯脱水山梨醇 monocleate 和 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(数量为溶液总重量的约 5~35%)的溶剂或(c)它们的混合物, 以及乙醇或丙二醇(数量为溶液总重量的约 5~45%)。

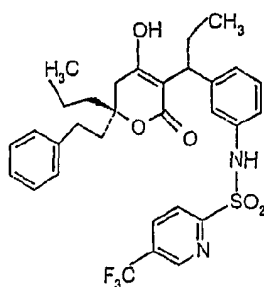
F. Hoffmann-La Roche AG 的国际申请 PCT/EP96/02431(WO 96/39142) 和美国专利 US 6008228 描述了一种药物组合物, 据说其也可以提高蛋白酶抑制剂的生物利用度。该组合物包括药学上可接受的载体, 所述载体包括单中等链长度的脂肪酸甘油酯, 优选其包括单  $C_6 \sim C_{12}$  的饱和脂肪酸甘油酯并且具有小于等于约 2.5 的酸值。据说, 优选单中等链长度的脂肪酸甘油酯与蛋白酶抑制剂的比例至少为约 1.5。

UpJohn 的国际专利 PCT/US95/0529 公开了 5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮化合物治疗逆转录病毒感染的用途, 但没有认识到这种化合物固有的生物利用度的难题。该专利教导, 这种化合物可以二钠盐的形式制成常规的压片(混合该化合物与滑石、硬脂酸镁等常规成分), 或者制成常规的糖浆剂和酏剂。

国际专利申请 PCT/US98/14816(WO99/06043), PCT/US98/14817 (WO99/06044), PCT/US98/14818(WO99/06024), 及授予 Pharmacia & UpJohn 公司的美国专利 US 6121313 给出了包含碱性活性化合物的自乳化剂型, 据说其可以提高这种化合物的经口生物利用度。该专利所公开的组合物包括甘油二酸酯与甘油单酸酯的混合物或碱性的胺类与一种或多种药学上可接受的表面活性剂和溶剂, 据说其可以提高绝对的经口生物利用度。优选的表面活性剂是 Cremophor EL 或 Cremophor RH40, 优选的溶剂是丙二醇或丙二醇与 95%(v/v)乙醇的混合物。

至于 5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮蛋白酶抑制剂, PCT/US98/14816 指出, 所使用的溶剂可以包含聚丙二醇、丙二醇、聚乙二醇、甘油、乙醇、甘油三乙酸酯、二甲基异脱二水山梨醇、乙二醇糠醛(glycolfurol)、碳酸异丙烯酯、水、二甲基乙酰胺或其混合物。据说, 这种化合物的优选溶剂是丙二醇或丙二醇与 95%(v/v)乙醇的混合物。在丙二醇与乙醇的混合物中, 据说, 丙二醇的量为约 50~95%。据披露, 可与这种化合物一起使用的表面活性剂是非离子表面活性剂, 包括 Polyoxyl 40 氢化的蓖麻油(例如 Cremophor RH40), Polyoxyl 35 蓖麻油(例如 Cremophor EL 或 Cremophor EL-P), 聚山梨酸酯, Solutol HS-15, Tagat TO, Peglicol 6-油酸酯, 聚氧化乙烯硬脂酸酯, 饱和的聚乙二醇化甘油酯或泊洛沙姆(poloxamer)。对于这种乳化组合物, 规定优选的表面活性剂是 Cremophor RH40 或 Cremophor EL。据披露, 当在组合物中采用胺类时, 这种胺类应该包括低级烷基胺如乙醇胺, 二乙醇胺, 三乙醇胺, 二甲基氨基乙醇, 三(羟甲基)氨基甲烷或乙二胺; 季铵如氢氧化胆碱; 及碱性氨基酸如精氨酸, 赖氨酸或胍。优选的低级烷基胺是二甲氨基乙醇或三(羟甲基)氨基甲烷。当组合物中包括甘油二酸酯与甘油单酸酯的混合物时, 这种混合物优选包括重量比为约 9:1 至 6:4 的甘油二酸酯与甘油单酸酯, 其中该甘油二酸酯和甘油单酸酯是甘油的单-或二-不饱和脂肪酸酯, 具有 16~22 个碳原子的链长。据说, 此发明的典型吡喃酮组合物包括 1~40%重量的药物, 5~35%重量的甘油二酸酯与甘油单酸酯混合物, 及约 10~50%重量的药学上可接受的溶剂。可以任选地加入数量为组合物总重量的约 0.1~10%的碱性胺。

在已知的具有蛋白酶抑制活性的 5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮中, 特别发现 5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮磺酰胺类具有高的蛋白酶抑制活性(Turner 等, J Med. Chem., 41(3): 3467-3476(1998))。特别地, 其中的一种具有优异的抗各种 HIV 类型 1 实验室菌株和临床分离物的病毒天冬氨酸蛋白酶的效力, 包括那些耐逆转录酶抑制剂叠氮胸苷和 delavirdine 的菌株和临床分离物, 所述 delavirdine 为非肽化合物 HIV 蛋白酶抑制剂, tipranavir, (6R)-3-[(1R)-1-[3- ({[5-(三氟甲基)(2-吡啶基)]磺酰基}氨基)苯基]丙基}-4-羟基-6-(2-苯基乙基)-6-丙基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮(还以 U-140690 及 PUN-140690 的命名公开过):



式 IV

已知 Tipranavir(式 IV)(M.W. = 602.98)具有很高的抗 HIV-1 变体的活性,所述变体耐受肽模拟(peptidomimetic)蛋白酶抑制剂(Poppe 等, Antimicrob. Agents Chemother., 41(5):1058-1063(1997))。该药物的体外试验说明在抗病毒的细胞培养物中约 8pM 的  $K_i$  值(即较高的酶抑作用)和约 100nM 的 IC90 值(Turner 等, J. Med. Chem., 41(18): 3467-3476(1998))。它具有约 6.1 的 Log P, 及 6.2~8.2 的 pKas。假设 tipranavir 在柔软的物质中结合到蛋白酶活性部位上, 则使其成为比现有的蛋白酶抑制剂更好的蛋白酶抑制剂(Larder 等, IAPAC 3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, June 23-26 (1999))。

在 134 种对现有肽模拟的蛋白酶抑制剂具有各种各样抗性的临床分离物的体外培养研究中, 确定 105 种病毒对三或四种蛋白酶抑制剂具有超过十倍的抗性, 及平均为 6.1 的蛋白酶酶基因突变, 90%对 tipranavir 敏感(Larder 等, AIDS, 14 (13): 1943-1948 (2000))。在另一研究中, 已经表明 tipranavir 保持持续的抗病毒活性, 以抵抗耐受现有的三种蛋白酶抑制剂 indinavir、ritonavir 和 nelfinavir 的分离物(Rusconi 等, Antimicrob. Agents Chemother., 44 (5): 1328-1332 (2000))。也报导过类似的有关 saquinavir 抗性的持续活性(Larder 等, IAPAC 3<sup>rd</sup> International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, June 23-26 (1999))。

已经发现, 5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮蛋白酶抑制剂, 特别是 5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮磺酰胺抑制剂如 tipranavir, 特别难于制成口服剂型。已经进行大量的努力, 试图将这种药物配制成具有适度生物利用度的口服产品。例如, Tipranavir 形成高吸湿的盐, 降低了药物的稳定性。在多年努力之后, tipranavir 的革新者确定了最佳的经口制剂, 目前制备一种乳化制剂, 包括

药物、包括甘油二酸酯与甘油单酸酯的亲油相、表面活性剂、碱性胺和包括丙二醇与醇的水相，全部包装在软明胶胶囊中。这种制剂在提供良好的药物经口生物利用度的同时，还具有很多缺点，包括：随着时间的过去胶囊软化并彼此粘住的倾向；密封在软明胶胶囊中之后生物利用度显著降低；  
5 使用之前制剂一直需要冷藏以防止胶囊中组合物的变化；及要求复杂的制造工艺，由于乙醇的易挥发的本性，必须采用复杂的制造过程，才能生产出一致的胶囊填充物。

因此需要改进一般蛋白酶抑制剂的口服剂型，特别是 5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮蛋白酶抑制剂，尤其是 5,6-二氢-4-羟基-2-吡喃酮磺酰胺蛋白酶抑制剂如 tipranavir 的剂型。  
10

### 发明概述

本发明公开了改进的吡喃酮蛋白酶抑制剂的口服制剂及制备这种制剂的方法。这种制剂提高了吡喃酮药物的溶解性、稳定性和/或生物利用度，  
15 减少装填过程中麻烦的制造工序，并使胶囊可以在室温下贮藏。特别有利的是，本发明提供 tipranavir 的口服制剂。

"吡喃酮"化合物是指下面式 I 的化合物：

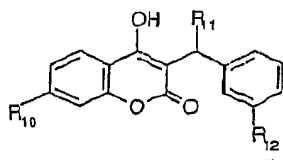


式 I

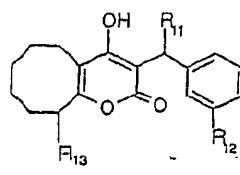
其中 R<sub>1</sub> 为 H-；R<sub>2</sub> 为 C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 烷基，苯基-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, het-SO<sub>2</sub>NH-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, 环丙基((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, F-苯基-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, het-SO<sub>2</sub>NH-苯基-, 或 F<sub>3</sub>C-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-；或者 R<sub>1</sub>和 R<sub>2</sub> 结合成为双键；R<sub>3</sub> 为 R<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH(R<sub>5</sub>)-, H<sub>3</sub>C-[O((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>烷基，苯基-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, het-SO<sub>2</sub>NH-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, (HOCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C-NH-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, (HO<sub>2</sub>C)(H<sub>2</sub>N)CH-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, 哌嗪-1-基-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, HO<sub>3</sub>S((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, 环丙基-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, F-苯基-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, het-SO<sub>2</sub>NH-苯基, 或 F<sub>3</sub>C-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-；n 为 0, 1 或 2；R<sub>4</sub> 为苯基，  
25 30 基-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, het-SO<sub>2</sub>NH-苯基, 或 F<sub>3</sub>C-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, het, 环丙基, H<sub>3</sub>C-[O((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, het-SO<sub>2</sub>NH-, Br-, N<sub>3</sub>-, 或 HO<sub>3</sub>S((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-

- $C(O)(CH_2)_6-C(O)-NH-$ ;  $R_5$  为  $-CH_2-CH_3$ , 或  $-CH_2-$  环丙基;  $R_6$  为环丙基,  $CH_3-CH_2-$ , 或叔丁基;  $R_7$  为  $-NR_8SO_2-het$ ,  $-NR_8SO_2-$  苯基, 任选被  $R_9$  所取代,  $-CH_2-SO_2-$  苯基, 任选被  $R_9$  所取代, 或  $-CH_2-SO_2-het$ ;  $R_8$  为  $-H$ , 或  $-CH_3$ ;  $R_9$  为  $-CN$ ,  $-F$ ,  $-OH$ , 或  $-NO_2$ ; 其中  $het$  为 5-, 6-或 7-员饱和或不饱和的环, 包含 1~3 个选自氮、氧和硫的杂原子; 并且包括任意上述杂环稠合到苯环上或其它杂环的二环基团, 任选被  $-CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)OC_2H_5$ ,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$ , 或  $-C(O)-NH_2$  所取代; 或其药学上可接受的盐; 以及下面式 II 和式 III 的化合物:

10



式 II



式 III

- 其中  $R_{10}$  为  $H$ -,  $CH_3O-$ , 或  $CH_3O-[(CH_2)_2O]_3-$ ;  $R_{11}$  为环丙基, 或  $-CH_2-CH(CH_3)_2$ ;  $R_{12}$  为  $-NR_{14}SO_2-$  苯基, 任选被  $R_{15}$  所取代,  $-NR_{14}SO_2-het$ ,  $-CH_2-SO_2-$  苯基, 任选被  $R_{15}$  所取代, 或  $-CH_2-SO_2-het$ ;  $R_{13}$  为  $-H$ ,  $-((CH_2)_2-CH_3$ ,  $-CH_2$  环丙基, 或  $-CH_2-$  苯基;  $R_{14}$  为  $-H$ , 或  $-CH_3$ ;  $R_{15}$  为  $-CN$ ,  $-F$ ,  $-CH_3$ ,  $-COOH$ , 或  $-OH$ ; 其中  $het$  为 5-, 6-或 7-员饱和或不饱和的环, 包含 1~3 个选自氮、氧和硫的杂原子; 并且包括任意上述杂环稠合到苯环上或其它杂环的二环基团; 任选被一个或两个  $-CH_3$ ,  $-CN$ ,  $C(O)OC_2H_5$ , 或  $-OH$  所取代; 或者其药学上可接受的盐。

- 已经发现, 对于目前的吡喃酮蛋白酶抑制剂口服制剂很难于该制剂中使用乙醇和丙二醇。正如以上有关先有技术的讨论, 尽管已经提出将其它溶剂用于形成吡喃酮蛋白酶抑制剂化合物的微乳剂, 但是一直认为在这种微乳剂制剂中混入乙醇和丙二醇是优选的, 并且产生最佳的制剂。已经发现, 虽然这些溶剂能够很好地形成吡喃酮蛋白酶抑制剂乳剂, 但是其可以迁移至环绕这种微乳剂制剂的凝胶壳中, 从而导致该制剂的相组成、药物的溶解性方面的改变, 并对胶囊的结构完整性造成不利的影响。结果, 胶囊在室温下变粘, 因此需要冷藏条件。

已经发现新的自乳化制剂, 其在制剂中不需要包含乙醇或丙二醇。因

为这些制剂在室温下特别稳定，所以可以大大地改进吡喃酮蛋白酶抑制剂的口服药物制剂。这种制剂使患者能够获取吡喃酮蛋白酶抑制剂并通过力所能及的提供足够冷藏的设施释放其活性。而且，这种制剂与目前使用大量乙醇或丙二醇于制剂中的制剂相比较，具有更一致的生物利用度。

- 5 本发明涉及基本上不含大量乙醇和丙二醇(优选小于约 0.5%，更优选小于约 0.1%的乙醇或丙二醇或二者)的制剂，其提供更稳定的吡喃酮蛋白酶抑制剂、特别是磺酰胺吡喃酮蛋白酶抑制剂如 tipranavir 的制剂。这种制剂包括按组合物总重量计为约 1~40%的吡喃酮蛋白酶抑制剂，按组合物总重量计为约 1~35%的亲油相，优选甘油二酸酯和甘油单酸酯的混合物，按组  
10 合物总重量计约 20-60%的表面活性剂，按组合物总重量计为约 10~40%的聚乙二醇，该聚乙二醇的平均分子量大于约 300 却小于 600，以及按组合物总重量计为约 0.1~10%的一种或多种碱性胺。

- 意想不到的，本发明人已经确定，在自乳化微乳剂制剂中可以使用平均分子量大于约 300 却小于 600(优选约 400)的聚乙二醇，以使吡喃酮蛋  
15 白酶抑制剂、特别是磺酰胺吡喃酮蛋白酶抑制剂增溶，不需要醇或丙二醇，而且这种聚合物不迁移到明胶胶囊中或对明胶胶囊产生不利的影响。

- 对于配制无醇或丙二醇的吡喃酮蛋白酶抑制剂，存在很多可供选择的可能性，许多微乳液相研究采用各种材料的不同组合，以便确定临床上具有有效生物利用度的可施行的制剂。人们在许多尝试失败之后，发现某些  
20 具有适当分子量的聚乙二醇可以有效地替换常规吡喃酮蛋白酶抑制剂制剂中所使用的丙二醇和/或乙醇。这种替换是比较便宜和有效的，并且意外地发现显著提高生物利用度和稳定性。

- 在一个优选的实施方案中，公开了基本上不含醇和丙二醇的药物组合物，包括作为活性剂的式 I, II 或 III 的吡喃酮化合物，一种或多种可药用的表面活性剂，和平均分子量大于 300 却小于 600 的聚乙二醇。该药物优  
25 选包括式 I, II 或 III 的化合物，其数量按组合物的总重量计为约 1~40%，并进一步包括其数量按组合物的总重量计为约 0.1~10%的碱性胺。该碱性胺优选为低级烷基胺，碱性氨基酸或氢氧化胆碱，优选所述低级烷基胺选自乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，乙二胺，二甲氨基乙醇或三(羟甲基)氨基  
30 甲烷。该药物组合物可以进一步包括其数量按组合物的总重量计为约 5~35%的甘油单酸酯与甘油二酸酯的混合物，优选包含 Capmul MCM。该组合物

用 tipranavir(式 IV 的该化合物)特别有效。还优选聚乙二醇的量按组合物的总重量计为约 10~40%。更优选聚乙二醇的平均分子量约 400。优选药学上可接受的表面活性剂的量为组合物总重量的约 20~60%，而且该表面活性剂选自 Polyoxyl 40 氢化的蓖麻油，Polyoxyl 35 蓖麻油，Solutol HS-15，Tagat TO，  
5 Peglicol 6-油酸酯，聚氧化乙烯硬脂酸酯，泊洛沙姆，聚山梨酸酯，或饱和的聚乙二醇化甘油酯。优选 Polyoxyl 35 蓖麻油是 Cremophor EL 或 Cremophor EL-P。

在本发明的另一实施方案中，公开了基本上不含醇和丙二醇的药物组合物，包括数量为组合物总重量的约 1~40%的 tipranavir(式 IV)；数量为组合物总重量的约 5~35%的亲油相；数量为组合物总重量的约 10~40%且平均分子量大于约 300 却小于约 600 的聚乙二醇；数量为组合物总重量的约 20~60%  
10 的药学上可接受的表面活性剂，优选其选自聚炔氧基酯(polyoxyl)蓖麻油，聚氧化乙烯甘油三蓖麻醇酸酯，及饱和的聚乙二醇化辛酸-癸酸甘油酯；以及数量为组合物总重量的约 0.1~10%的碱性胺，优选该碱性胺选自低级烷基胺，  
15 碱性氨基酸或氢氧化胆碱。优选亲油相包括中等链长度的甘油单酸酯与甘油二酸酯的混合物如 Capmul MCM。

在本发明的又一实施方案中，公开了一种基本上不含醇和丙二醇的药物组合物，包括：数量为组合物总重量的约 1~40%的 tipranavir(式 IV)；数量为组合物总重量的约 5~35%的亲油相，优选该亲油相选自 Capmul MCM，  
20 Labrafil M-1944 CS，Miglyol-812 及其组合；数量为组合物总重量的约 10~40%的聚乙二醇，其平均分子量大于约 300 却小于约 600；以及数量为组合物总重量的约 20~60%的药学上可接受的表面活性剂，优选该表面活性剂选自聚炔氧基酯蓖麻油，聚氧化乙烯甘油三蓖麻醇酸酯及饱和的聚乙二醇化辛酸-癸酸甘油酯。优选这种组合物中进一步包括选自低级烷基胺、碱性氨基酸或氢氧化胆碱的碱性胺，其数量为组合物总重量的约 0.1~10%。  
25

#### 附图说明

参照下列详细说明并结合附图，将会更加彻底地理解本发明的上述描述以及进一步的目的、特征和优点，在附图中：

30 图 1 是微乳剂的相图，所述微乳剂包括浓度比彼此不同的表面活性剂 Cremophor EL，亲水相丙二醇，及亲油相 Capmul MCM。

图 2 是微乳剂的相图，所述微乳剂包括浓度比彼此不同的表面活性剂 Cremophor EL，亲水相 PEG 400，及亲油相 Capmul MCM。

图 3 是微乳剂的相图，所述微乳剂包括浓度比彼此不同的表面活性剂 Cremophor EL，亲水相 PEG 400，及亲油相 Labrafil M-1944 CS。

5 图 4 是微乳剂的相图，所述微乳剂包括浓度比彼此不同的表面活性剂 Labrasol，亲水相 PEG 400，及亲油相 Capmul MCM。

图 5 是 tipranavir 在表 1 和表 2 所述的两种微乳剂制剂中的体外溶解的曲线图。

10 图 6 是封装在亲水的软明胶套中如表 2 中所述的自乳化制剂中的 tipranavir 贮存 3 个月后在不同温度和/或相对湿度下的体外溶解曲线图。

图 7 是封装在亲油的软明胶套中如表 2 中所述的自乳化制剂中的 tipranavir 贮存 3 个月后在不同温度和/或相对湿度下的体外溶解曲线图。

#### 发明的详细说明

15 本发明克服与吡喃酮蛋白酶抑制剂需要的稳定性小和制剂特征有关的许多难题。本发明提供吡喃酮蛋白酶抑制剂的新的制剂，其显著地提高这种蛋白酶抑制剂的口服形式的溶解性和生物利用度。

在任何口服制剂中，溶解性能是重要的因素。然而，制剂也必须考虑到经济适用的方法，以便产生各式各样物理化学性质稳定的有效的口服制剂。此外，任何制剂中的组分必须具有令人满意地加工性能。本发明提供经济地制备和处理生物利用度得以提高且物理化学性质稳定的吡喃酮蛋白酶抑制剂口服剂型的方法。

25 本申请的式 I，II，III 和 IV 的化合物公开并在国际专利申请 PCT/US95/05219 中要求保护，并且可以根据国际专利申请 WO 95/30670 中所述的方法制备，其公开内容全文引入本文作为参考。“吡喃酮蛋白酶抑制剂”是指由式 I，II，III 及 IV 定义的抑制逆转录酶病毒蛋白酶的任何化合物。

30 本发明的自乳化制剂是指一种组合物，该组合物包括吡喃酮蛋白酶抑制剂，亲油相，亲水相，优选具有聚乙二醇的亲水相，一种或多种药学上可接受的表面活性剂以及其数量为组合物总重量 0.1~10% 的碱性胺。“自乳化制剂”是指一种与足够的含水介质混合时能生成乳剂或微乳剂的凝缩组合

物。通过本发明生成的乳剂或微乳剂是包含亲水相和亲油相的溶液。微乳剂还具有热力学稳定和平均液滴尺寸小(一般小于约 0.15 微米)的特征。

“碱性胺”是指低级烷基胺如乙醇胺, 二乙醇胺, 三乙醇胺, 二甲氨基乙醇, 三(羟甲基)氨基甲烷或乙二胺; 季铵如氢氧化胆碱; 碱性氨基酸如精氨酸, 赖氨酸或胍。优选的低级烷基胺是二甲氨基乙醇或三(羟甲基)氨基甲烷。

术语“药学上可接受的表面活性剂”是指非离子型表面活性剂, 包括 Polyoxyl 40 氢化的蓖麻油, 尤其是以商品名 Cremophor RH40 出售的; Polyoxyl 35 蓖麻油, 尤其是以商品名 Cremophor EL 或 Cremophor EL-P(BASF 公司.)出售的; 聚山梨酸酯; Solutol HS-15; Tagat TO; Peglicol 6-油酸酯; 聚氧化乙烯硬脂酸酯; 饱和的聚乙二醇化辛酸-癸酸甘油酯, 以商品名 Labrasol(Gattefosse, Westwood NJ)出售的; 饱和的聚乙二醇化甘油酯; 或者泊洛沙姆, 在所有通过商购可得到的表面活性剂中, 优选 Cremophor EL。

“亲油的组分”或者“亲油相”是指包括许多具有类似于脂质性质并在类脂化合物中具有高溶解度的组分, 包括辛酸/癸酸的甘油三酯, 尤其是以商品名 Captex 300(Abitec, Columbus OH)出售的, 橄榄油和 PEG 的反式酯化产物(或者通过包含甘油酯和 PEG 酯的橄榄油的部分醇解而得到的不饱和的聚乙二醇化的甘油酯), 尤其是商品名为 Labrafil M 1944 CS(Gattefosse, Westwood, NJ)的商品; 在甘油中的辛酸和癸酸的单-和二-甘油酯, 尤其是商品名为 Capmul MCM(Abitec, Columbus OH)的商品; 以及包含辛酸-癸酸甘油三酯的分馏油(如椰子油), 尤其是商品名为 Miglyol 812 的商品。

术语“甘油单酸酯”是指甘油的一种脂肪酸酯, 其具有结构式  $\text{HOCH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$  或  $\text{HOCH}_2\text{-CH(O}_2\text{CR)-CH}_2\text{OH}$ , 式中 R 是具有 8~10 个碳原子的单-饱和或二-饱和的烷基。术语“甘油二酸酯”是指甘油的一种脂肪酸酯, 其具有结构式  $\text{HOCH}_2\text{-CH(O}_2\text{CR)-CH}_2(\text{O}_2\text{CR)-}$  或  $(\text{RCO}_2)\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$ , 式中 R 是具有 8~10 个碳原子的单-饱和或二-饱和的烷基。通过以适当的相对比例混合单独的甘油二酸酯和甘油单酸酯和/或通过部分水解甘油三酸酯, 或者通过甘油三酸酯、甘油二酸酯与甘油的酯交换反应, 可以制备甘油二酸酯和甘油单酸酯的混合物。

聚乙二醇或 PEG 是指具有通式  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$  的聚合物, 式中 m 代表氧乙烯基的平均数。PEG 之后的数字指出该聚合物的平均分子

量。商业上, PEG 可以自 Union Carbide 公司以及其它渠道得到。

就式 IV(tipranavir)的组合物而言, 特别优选本发明的组合物中提供 PEG-基的自乳化媒介物, 包含约 10~40%的 PEG 400(更优选约 15~30%的 PEG 400), 约 20~60%的 Cremophor EL(更优选约 35~50%的 Cremophor EL), 约 5 5~35%的 Capmul MCM(更优选约 7~15%的 Capmul MCM), 及约 0.1~10%的碱性胺。

已经注意到, 在软明胶胶囊中贮藏一段时间的包括丙二醇和/或醇的常规吡喃酮蛋白酶抑制剂的自乳化制剂, 在含水介质中具有缓慢和较不完全的分散性, 与新制备的制剂相比, 其溶解性降低大约 40%。还注意到, 这 10 些药物在人体中的生物利用度较刚好在给药前才填入明胶囊的类似制剂的溶液低。假设该影响可以归因于制剂中的溶剂迁移到胶囊中。

进行初步研究, 以改变胶囊的明胶制剂, 进而防止溶剂自乳化制剂迁移到胶囊中。这种尝试不是成功的。然后进行研究, 以确定常规制剂中所使用的丙二醇和醇溶剂是否可以被另一种溶剂完全代替或者部分代替。

15 对于包含各种亲油相、亲水相和表面活性剂的体系, 构建微乳剂相图。在大量的研究之后确定, 许多吡喃酮蛋白酶制剂, 包括 tipranavir, 可溶于规定平均分子量范围内的聚乙二醇, 并且可用于替换该药物的常规微乳剂制剂中的丙二醇和乙醇。

图 1 是包含浓度比彼此不同的 Cremophor EL 表面活性剂, Capmul MCM 20 亲油相(如常规的吡喃酮蛋白酶抑制剂制剂中的一样)和丙二醇亲水相的微乳剂的相图。可以看出, 这种组合物在较宽的各组分浓度范围内提供稳定的微乳剂。然而, 由于丙二醇可溶于制剂周围的胶囊, 在相图中限定该制剂的点可以随时间的过去更多的丙二醇自乳液中除去而显著地改变。因此, 药物在制剂中的溶解性会随着时间的过去而显著地改变。

25 图 2 是包括浓度比彼此之间相对不同的 Cremophor EL 表面活性剂, Capmul MCM 亲油相, PEG-400 亲水相的微乳剂的相图。采用 PEG-400(而不是如图 1 中的丙二醇)的相图的特征在于其与从图 1 中可以看出的特征相类似。

通过研究确定亲油相对图 2 之微乳剂的相稳定性的影响, 该研究表明, 30 优选亲油相包括中等链长度的单-和二-酸甘油酯的混合物, 如在 Capmul MCM 中发现的那些。图 3 是微乳剂的相图, 所述微乳剂包括浓度比彼此不

同的表面活性剂 Cremophor EL, 亲水相 PEG 400, 及亲油相 Labrafil M-1944 CS。Labrafil-M-1944 是橄榄油和 PEG 的反式酯化产物, 即通过杏仁油的部分水解而得到的不饱和的聚乙二醇化甘油酯, 包含甘油酯和 PEG 酯。发现该微乳剂在很宽的组分浓度范围内的稳定性比图 2 的采用 Capmul MCM 5 亲油相的微乳液体系更有限。Capmul MCM 是甘油中辛酸-癸酸的单-和二-甘油酯混合物。

发现通过采用 Labrasol 而非 Cremophor EL 作为表面活性剂, 图 2 的微乳剂稳定性得到轻微的改善。图 4 是一种微乳剂的相图, 该微乳剂包括浓度比彼此之间相对不同的 Labrasol 表面活性剂, PEG 400 亲水相, 以及 10 Capmul MCM 亲油相。虽然 Labrasol 提供改进的稳定性, 但是 Labrasol 的缺点在于 人长期的经口使用安全性尚未得到证实。

图 5 是来自表 1 和表 2 所列举的两种自乳化制剂的 tipranavir 的体外溶解曲线图。表 2 中的制剂与表 1 中的制剂的区别在于用 PEG 400 代替了乙醇和丙二醇。

15

表 1

| 组分           | 量    | % w/w |
|--------------|------|-------|
| Tipranavir   | 250  | 25    |
| 乙醇           | 100  | 10    |
| 丙二醇          | 73   | 7.3   |
| Cremophor EL | 455  | 45.5  |
| Capmul MCM   | 75   | 7.5   |
| 氨基丁三醇 USP    | 15   | 1.5   |
| 纯水 USP       | 30   | 3.0   |
| 没食子酸丙酯       | 2    | 0.2   |
| 软明胶胶囊        | -    | -     |
| 总计           | 1000 | 100   |

表 2

| 组分           | 量   | 重量百分比 |
|--------------|-----|-------|
| Tipranavir   | 250 | 25    |
| PEG 400      | 173 | 17.3  |
| Cremophor EL | 455 | 45.5  |
| Capmul MCM   | 75  | 7.5   |
| 氨基丁三醇 USP    | 15  | 1.5   |
| 纯水 USP       | 30  | 3.0   |

|        |      |     |
|--------|------|-----|
| 没食子酸丙酯 | 2    | 0.2 |
| 软明胶胶囊  | -    | -   |
| 总计     | 1000 | 100 |

发现表 2 制剂(利用 PEG 400 代替表 1 制剂使用的乙醇和丙二醇亲水溶  
剂)的体外溶解在其新填充软明胶胶囊时几乎等同于表 1 的制剂。另一方面，  
发现表 2 制剂的体外溶解在溶解时间上远远超过表 1 的制剂在 4℃的软明胶  
5 胶囊中冷冻 14 个月时的溶解时间。

发现表 2 的自乳化制剂在室温以及冷藏下提供极其良好的稳定性，无  
论是贮藏在亲水的还是亲油的软凝胶胶囊中，所述软凝胶胶囊保持在感应  
密封的 HDPE 瓶子中。

图 6 是表 2 制剂中的 tipranavir 在不同温度和/或相对湿度下储藏不同  
10 时间之后的体外溶解曲线图，该制剂封装在亲水的软凝胶胶囊中并贮藏在  
感应密封的 HDPE 瓶子中。全部三种所述的制剂，在相对湿度 60%下在 5  
℃保存 3 个月，在室温(25℃)保存 3 个月，及在 30℃和 70%相对湿度下保  
存 3 个月，均给出几乎相同的溶解特征。

图 7 是来自表 2 制剂中的 tipranavir 在不同温度和/或相对湿度下贮藏  
15 不同时间之后的体外溶解曲线图。可以看到几乎与包封在亲水软凝胶胶囊  
中相同的图样。经证实，包封在亲油的软凝胶胶囊中的表 2 制剂在 5℃或 30  
℃和 70%的相对湿度下于感应密封的 HDPE 瓶子中贮藏 3 个月时，其溶解  
特征具有显著的稳定性。

20        实施例 1-PEG-基 Tipranavir SEDDS 制剂的制备

将 455 mg 的 Cremophor EL, 75 mg 的 Capmul MCM, 及 173 mg 的 PEG  
400 添加到混合容器中并混合(700 rpm)，同时加入 2 mg 的没食子酸丙酯作  
为抗氧化剂。持续混合，直到溶液变清为止，然后加入 15 mg 的三羟甲基氨  
基甲烷(Tris)(以 1:2 的比例预溶解在水中)。高速(1600 rpm)下持续混合，同  
25 时将 tipranavir (250mg)加到溶液中。当 tipranavir 完全溶解时，停止混合并  
使溶液静置脱气。

实施例 2-PEG-基的 Tipranavir 自乳化制剂的生物利用度

利用雄性小猎犬进行体内经口生物利用度研究。在小猎犬中，将表 2 中所示的 PEG-基 tipranavir 制剂与表 1 中所示的密封在软胶胶囊中的丙二醇/乙醇制剂比较。发现两种制剂的生物利用度在统计上是相同的。

此外，在标准软明胶胶囊中对表 2 中所示的制剂进行稳定性研究。这  
5 种研究表明，本发明的制剂提供较少的杂质，所以比表 1 中所示的于标准软明胶胶囊中的制剂更稳定。另外，具有根据本发明的自乳化制剂的软明胶胶囊，于 30℃和 70%相对湿度下贮藏 6 个月也不发粘。

虽然已就优选实施方案对本发明进行了说明，但是本领域的技术人员容易理解，在不脱离所附权利要求书所规定的本发明的精神和范围的情况  
10 下，可以对本发明作出各种变更和/或修改。本文所引用的全部文件均全文并入本文作为参考。

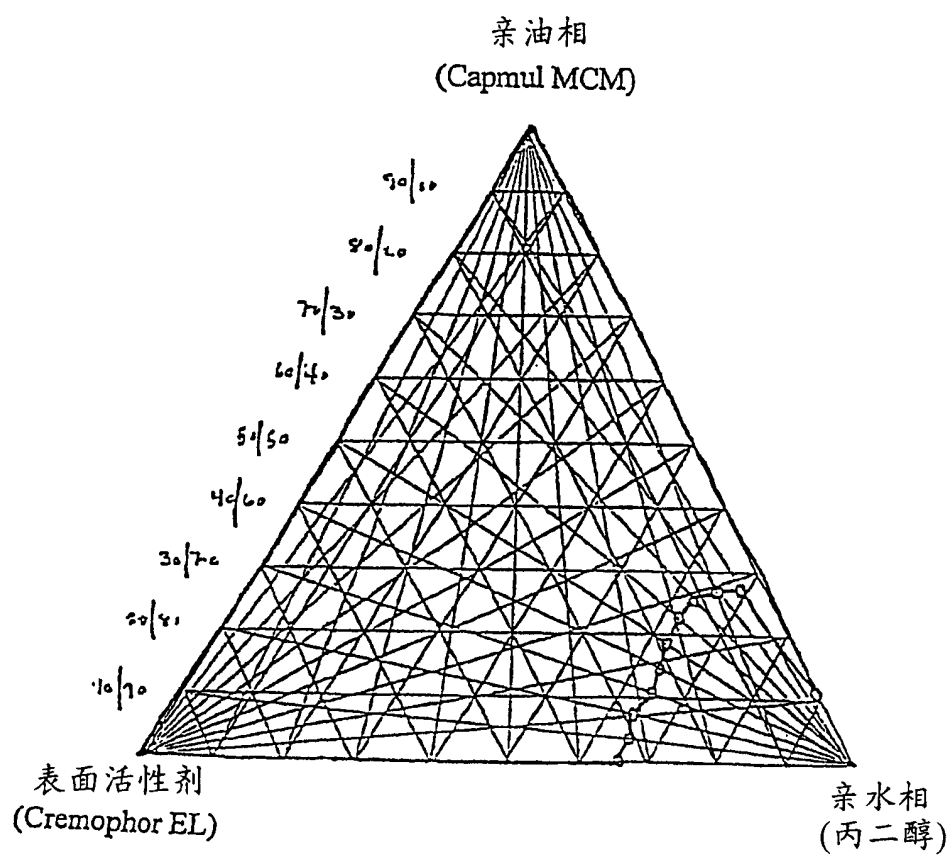


图 1

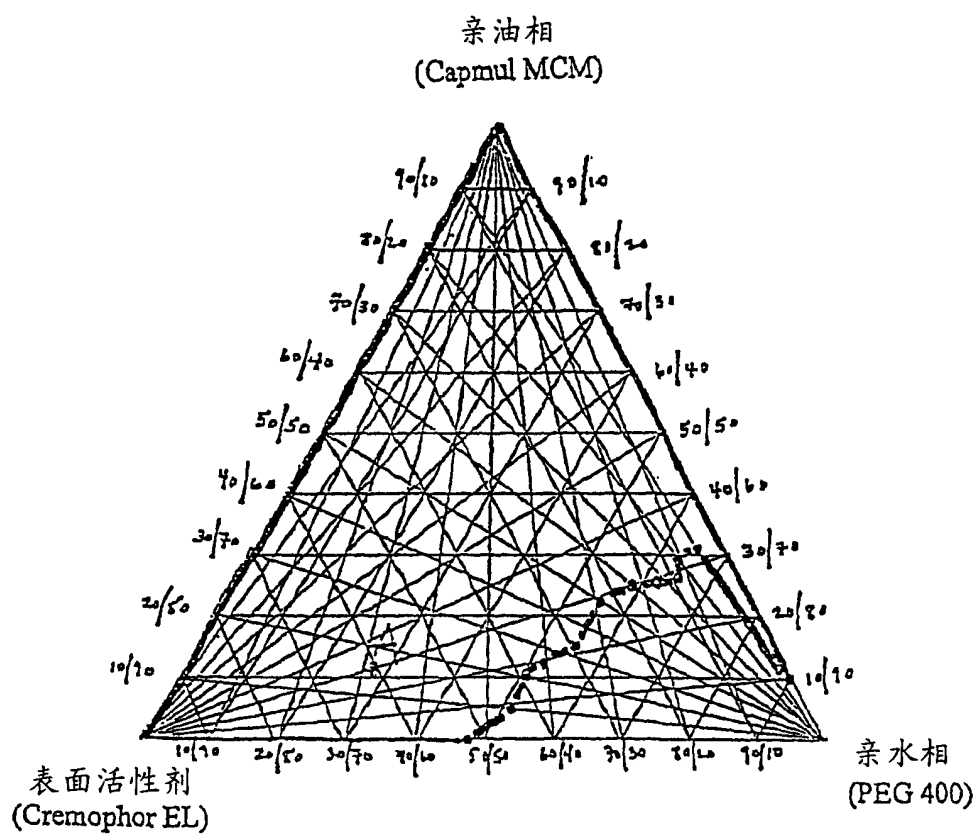


图 2

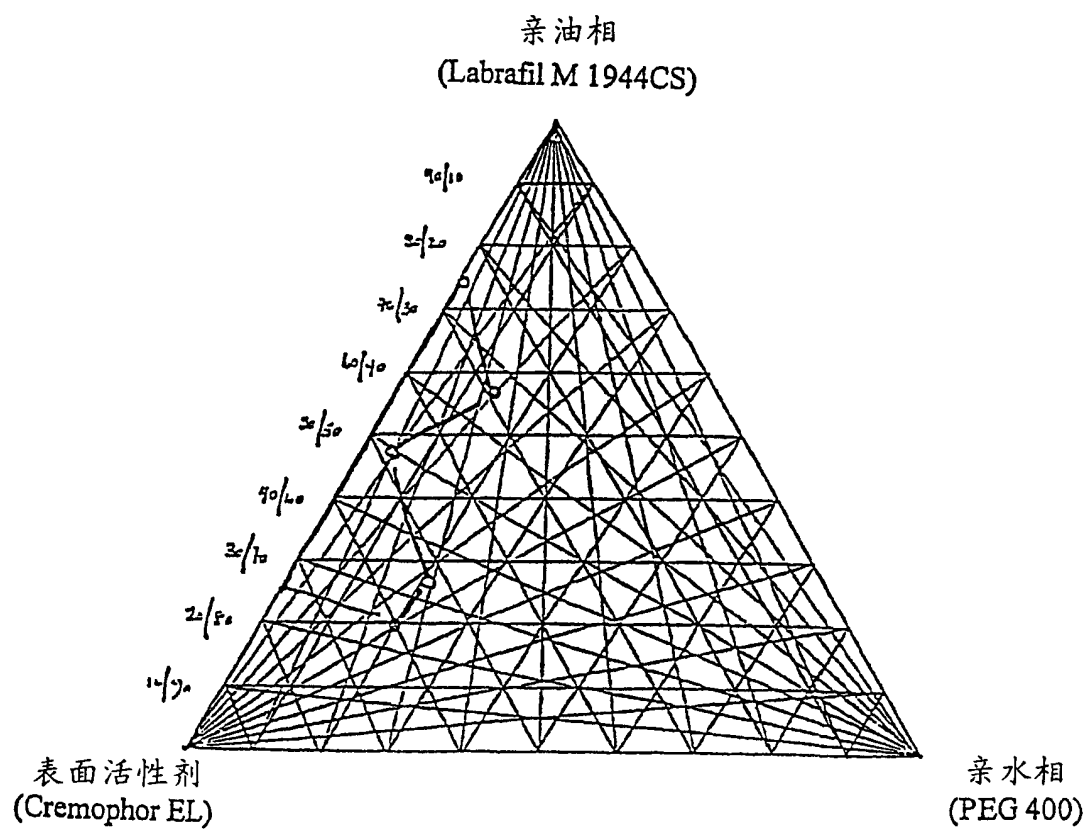


图 3

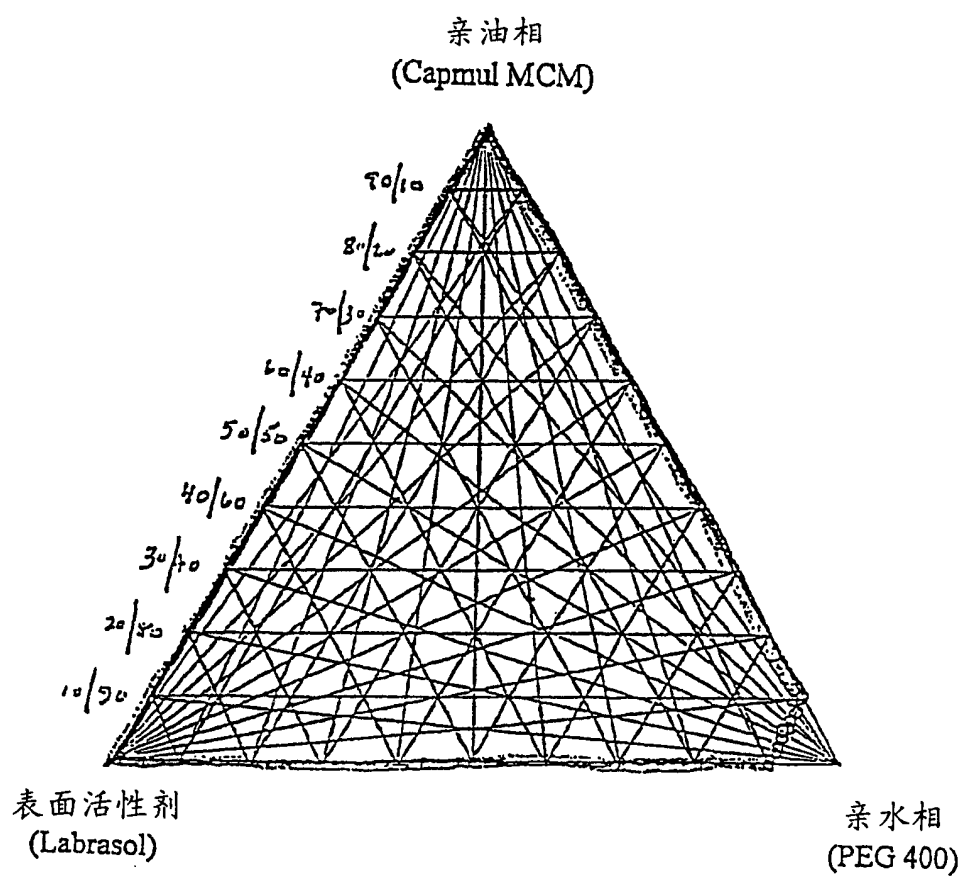


图 4

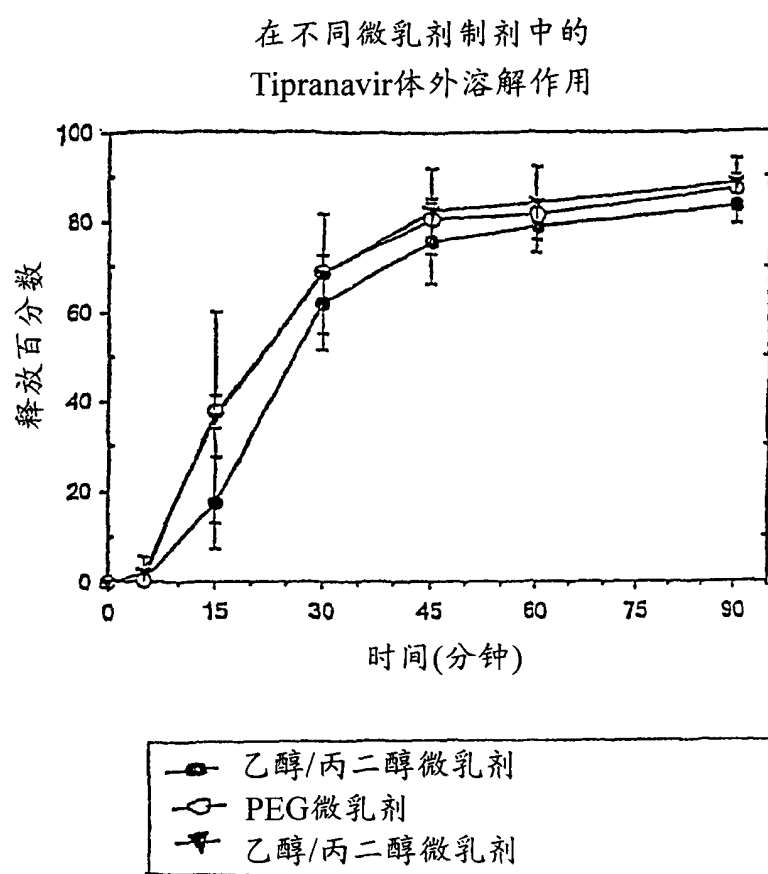


图 5

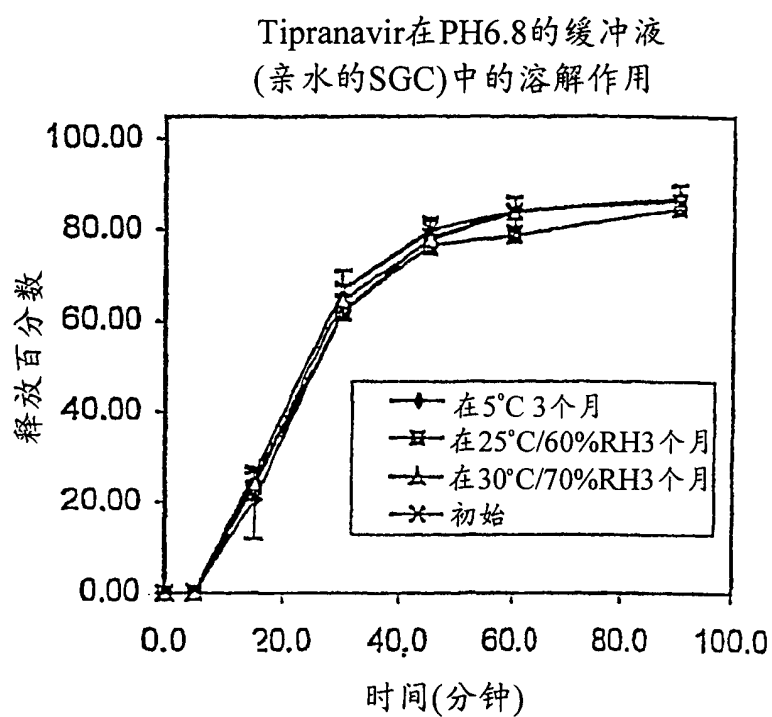


图 6

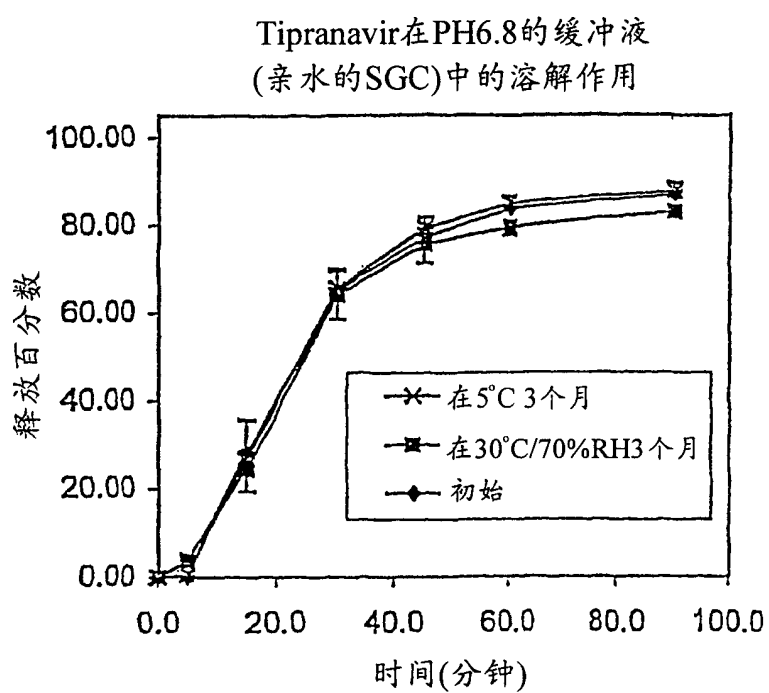


图 7