

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号  
特許第4769400号  
(P4769400)

(45) 発行日 平成23年9月7日(2011.9.7)

(24) 登録日 平成23年6月24日(2011.6.24)

(51) Int.Cl. F I

A 6 1 K 31/426 (2006.01) A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 9/48 (2006.01) A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 31/513 (2006.01) A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 47/10 (2006.01) A 6 1 K 47/10

請求項の数 14 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-552869 (P2001-552869)	(73) 特許権者	391008788
(86) (22) 出願日	平成12年12月1日 (2000.12.1)		アボット・ラボラトリーズ
(65) 公表番号	特表2003-533435 (P2003-533435A)		ABBOTT LABORATORIES
(43) 公表日	平成15年11月11日 (2003.11.11)		アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
(86) 国際出願番号	PCT/US2000/032771		パーク アボット パーク ロード 10
(87) 国際公開番号	W02001/052821		O
(87) 国際公開日	平成13年7月26日 (2001.7.26)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成19年9月25日 (2007.9.25)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	09/487,739	(74) 代理人	100105131
(32) 優先日	平成12年1月19日 (2000.1.19)		弁理士 井上 満
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113332
			弁理士 一入 章夫
		(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改良された医薬配合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) (2S, 3S, 5S) - 5 - (N - (N - (N - メチル - N - ((2 - イソプロピル - 4 - チアゾリル) - メチル) アミノ) カルボニル) - L - バリニル) アミノ - 2 - (N - ((5 - チアゾリル) メトキシ - カルボニル) - アミノ) - 1, 6 - ジフェニル - 3 - ヒドロキシヘキサン(リトナビル)、

(b) (i) 溶液の30重量% - 75重量%の量の、医薬として許容される中鎖または長鎖脂肪酸または医薬として許容される中鎖または長鎖脂肪酸の混合物であって、前記各脂肪酸は飽和または不飽和のC<sub>8</sub> - C<sub>24</sub>脂肪酸である、及び(ii) 溶液の1重量% - 15重量%の量のプロピレングリコールを含む医薬として許容される有機溶媒、ならびに

10

(c) 溶液の0.4重量% - 3.5重量%の量の水、を含む溶液を含む医薬組成物。

【請求項 2】

前記溶液が、(2S, 3S, 5S) - 2 - (2, 6 - ジメチルフェノキシアセチル) - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2S - (1 - テトラヒドロピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチル - ブタノイル) アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン(ABT - 378)を更に含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記各脂肪酸が室温で液体であるモノ不飽和C<sub>16</sub> - C<sub>20</sub>脂肪酸である、請求項 1 に

20

記載の組成物。

【請求項 4】

前記有機溶媒が溶液の 30 重量% - 75 重量%の量のオレイン酸を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記溶液がポリオキシシル 35 ヒマシ油を更に含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記溶液が溶液の 0.4 重量% - 1.5 重量%の量の水を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記溶液が硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセルに封入されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記有機溶媒が、(1) 全溶液の 40 重量% - 75 重量%の量の医薬として許容される飽和または不飽和の  $C_8 - C_{24}$  脂肪酸、及び (2) 全溶液の 3 重量% - 12 重量%の量のプロピレングリコールを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記有機溶媒が、(1) 全溶液の 40 重量% - 75 重量%の量のオレイン酸、及び (2) 全溶液の 3 重量% - 12 重量%の量のプロピレングリコールを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記溶液が、(2S, 3S, 5S) - 2 - (2, 6 - ジメチルフェノキシアセチル) - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2S - (1 - テトラヒドロピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチル - ブタノイル) アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン (ABT - 378) を更に含む、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記溶液が、(2S, 3S, 5S) - 2 - (2, 6 - ジメチルフェノキシアセチル) - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2S - (1 - テトラヒドロピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチル - ブタノイル) アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン (ABT - 378) を更に含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記溶液が、(a) 全溶液の 1 重量% - 45 重量%の量のリトナビル及び ABT - 378、  
(b) (1) 全溶液の 30 重量% - 75 重量%の量のオレイン酸と、(2) 全溶液の 1 重量% - 8 重量%の量のプロピレングリコールを含む、医薬として許容される有機溶媒、  
(c) 全溶液の 0.4 重量% - 3.5 重量%の量の水、ならびに、  
(d) 全溶液の 0% - 20 重量%の量のポリオキシシル 35 ヒマシ油を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

溶液が弾性軟ゼラチンカプセルまたは硬ゼラチンカプセルに封入されている、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記溶液が、(a) 全溶液の 10 重量%の量のリトナビル及び ABT - 378、  
(b) (1) 全溶液の 70 重量% - 75 重量%の量のオレイン酸と、(2) 全溶液の 1 重量% - 15 重量%の量のプロピレングリコールを含む、医薬として許容される有機溶媒、  
(c) 全溶液の 0.4 重量% - 1.5 重量%の量の水、ならびに、  
(d) 全溶液の 6 重量%の量のポリオキシシル 35 ヒマシ油を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

20

30

40

50

## (発明の分野)

本発明は、中鎖及び/または長鎖脂肪酸とエタノールまたはプロピレングリコールと水とから成る医薬として許容される溶液中に少なくとも1種類のHIVプロテアーゼ阻害化合物を含む医薬配合物であって、該配合物に含まれている該HIVプロテアーゼ阻害化合物が改良された溶解度特性を有していることを特徴とする改良された医薬配合物に関する。

## 【0002】

## (発明の背景)

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)プロテアーゼのインヒビターをHIV感染の治療に使用することは数年前から認可されている。特に有効なHIVプロテアーゼインヒビターは、  
(2S, 3S, 5S) - 5 - ) N - ( N - ( ( N - メチル - N - ( ( 2 - イソプロピル - 4 - チアゾリル ) - メチル ) アミノ ) カルボニル ) - L - バリニル ) アミノ - 2 - ( N - ( ( 5 - チアゾリル ) メトキシ - カルボニル ) - アミノ ) - 1 , 6 - ジフェニル - 3 - ヒドロキシヘキサノ(リトナビル)であり、これはノルビル(NORVIR)<sup>RTM</sup>として市販されている。リトナビルが、HIVプロテアーゼの阻害、HIV感染の阻害、及び、シトクロムP<sub>450</sub>モノオキシゲナーゼによって代謝される化合物の薬物動態の増進、などに使用されることは公知である。リトナビルは、単独使用されるかまたは1種または複数の逆転写酵素インヒビター及び/または1種または複数の別のHIVプロテアーゼインヒビターと組合せて使用されると、HIV感染を阻害するために特に有効である。

## 【0003】

HIVプロテアーゼ阻害化合物の典型的な特徴は、経口的体内利用効率がよくないことである。従って、適正な経口的体内利用効率、安定性及び副作用プロフィルを有するように改良されたHIVプロテアーゼインヒビターの経口剤形の開発が絶えず要望されている。

## 【0004】

リトナビル及びその製造方法は、1996年7月30日に許諾された米国特許第5,541,206号に開示されている。該特許の記載内容は参照によって本発明に含まれるものとする。該特許は、結晶質多形性をもつリトナビルの結晶質I形として知られた形態を製造する方法を開示している。

## 【0005】

リトナビルの別の製造方法は、1996年10月22日に許諾された米国特許第5,567,823号に開示されている。該特許の記載内容は参照によって本発明に含まれるものとする。該特許もまたリトナビルの結晶質I形を製造する方法を開示している。

## 【0006】

リトナビルまたは医薬として許容されるその塩を含む医薬組成物は、1996年7月30日に許諾された米国特許第5,541,206号、1996年1月16日に許諾された米国特許第5,484,801号、1998年3月10日に許諾された米国特許第5,725,878号、1996年9月24日に許諾された米国特許第5,559,158号、1998年5月28日に公開された国際出願WO98/22106(1997年11月7日出願の米国出願08/966,495に対応)に開示されている。これらのすべての特許及び特許出願の記載内容は参照によって本発明に含まれるものとする。

## 【0007】

HIV感染を阻害するためにリトナビルを使用することは、1996年7月30日に許諾された米国特許第5,541,206号に開示されている。HIV感染を阻害するためにリトナビルを1種または複数の逆転写酵素インヒビターと組合せて使用することは、1997年6月3日に許諾された米国特許第5,635,523号に開示されている。HIV感染を阻害するためにリトナビルを1種または複数のHIVプロテアーゼインヒビターと組合せて使用することは、1997年10月7日に許諾された米国特許第5,674,882号に開示されている。シトクロムP<sub>450</sub>モノオキシゲナーゼによって代謝される化合物の薬物動態を増進するためにリトナビルを使用することは、1997年1月16日に公開された国際出願WO97/01349(1996年6月26日出願の米国出願08/

10

20

30

40

50

687, 774 に対応)に開示されている。これらのすべての特許及び特許出願の記載内容は参照によって本発明に含まれるものとする。

【0008】

HIVプロテアーゼ阻害化合物の例は：

N - ( 2 ( R ) - ヒドロキシ - 1 - ( S ) - インダニル ) - 2 ( R ) - フェニルメチル - 4 ( S ) - ヒドロキシ - 5 - ( 1 - ( 4 - ( 3 - ピリジルメチル ) - 2 ( S ) - N - ( t - ブチルカルボキサミド ) - ピペラジニル ) ) - ペンタンアミド (例えば、インジナビル) 及び近縁化合物； 1993年5月12日公開の欧州特許出願EP54168及び1995年5月9日に許諾された米国特許第5,413,999号に開示、双方の特許は参照によって本発明に含まれる；

N - tert - ブチル - デカヒドロ - 2 - [ 2 ( R ) - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 ( S ) - [ [ N - ( 2 - キノリルカルボニル ) - L - アスパラギニル ] アミノ ] ブチル ] - ( 4 a S , 8 a S ) - イソキノリン - 3 ( S ) - カルボキサミド (例えば、サキナビル) 及び近縁化合物； 1993年3月23日に許諾された米国特許第5,196,438号に開示、該特許は参照によって本発明に含まれる；

5 ( S ) - Boc - アミノ - 4 ( S ) - ヒドロキシ - 6 - フェニル - 2 ( R ) - フェニルメチルヘキサノイル - ( L ) - Val - ( L ) - Phe - モルホリン - 4 - イルアミド及び近縁化合物； 1993年3月17日公開の欧州特許出願EP532466に開示、該の特許出願は参照によって本発明に含まれる；

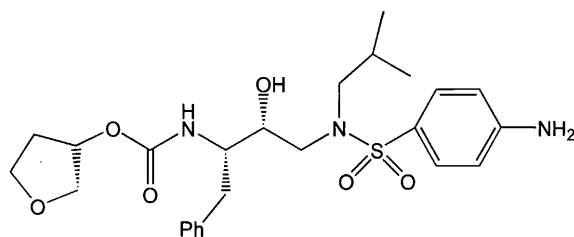
1 - ナフトキシアセチル - ベータ - メチルチオ - Ala - ( 2 S , 3 S ) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ブタノイル - 1,3 - チアゾリジン - 4 - t - ブチルアミド (例えば、1 - ナフトキシアセチル - Mta - ( 2 S , 3 S ) - AHPBA - Thz - NH - t Bu )、

5 - イソキノリノオキシアセチル - ベータ - ~ n エチルチオ - Ala - ( 2 S , 3 S ) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ブタノイル - 1,3 - チアゾリジン - 4 - t - ブチルアミド及び近縁化合物； 1992年6月17日公開の欧州特許出願EP490667及びChem. Pharm. Bull. 40 ( 8 ) 2251 ( 1992 ) に開示、双方の文献は参照によって本発明に含まれる；

[ 1 S - [ 1 R - ( R - ) , 2 S \* ] ) - N1 [ 3 - [ [ ( 1,1 - ジメチルエチル ) アミノ ] カルボニル ] ( 2 - メチルプロピル ) アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( フェニルメチル ) プロピル ] - 2 - [ ( 2 - キノリルカルボニル ) アミノ ] - ブタンジアミド (例えば、SC - 52151) 及び近縁化合物； 1992年5月29日公開のPCT特許出願WO92/08701及び1993年11月25日公開のPCT特許出願WO93/23368に開示、双方の特許出願は参照によって本発明に含まれる；

【0009】

【化1】



(例えば、VX - 478) 及び近縁化合物； 1994年3月17日公開のPCT特許出願WO94/05639に開示、該特許出願は参照によって本発明に含まれる；

【0010】

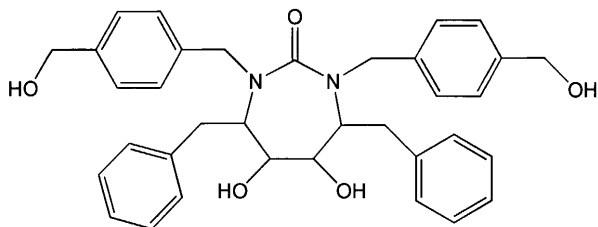
【化2】

10

20

30

40

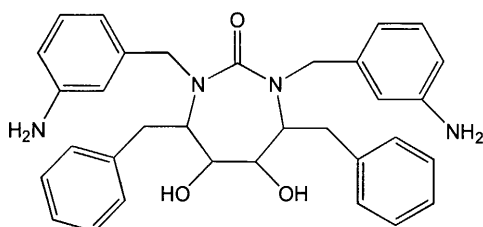


(例えば、DMP - 323)、または、

【0011】

【化3】

10

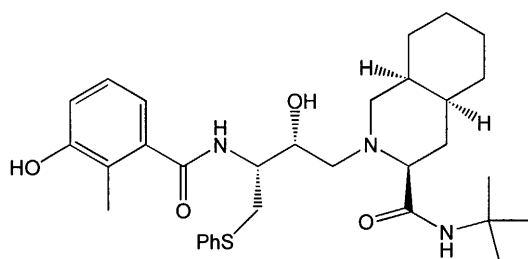


(例えば、DMP - 450) 及び近縁化合物；1993年4月15日公開のPCT特許出願WO93/07128に開示、該特許は参照によって本発明に含まれる；

【0012】

【化4】

20

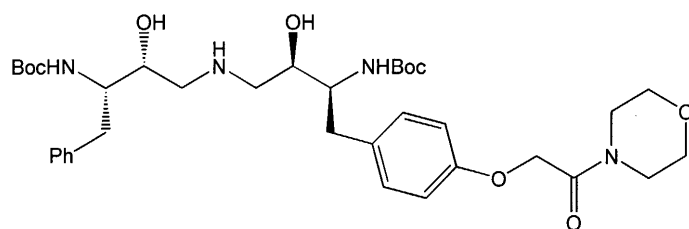


30

(例えば、AG1343 (ネルフィナビル))；1995年4月13日公開のPCT特許出願WO95/09843及び1996年1月16日に許諾された米国特許第5,484,926号に開示、双方の特許は参照によって本発明に含まれる；

【0013】

【化5】

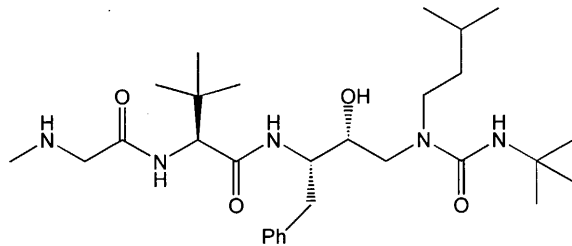


40

(例えば、BMS186,318)；1994年1月26日公開の欧州特許出願EP580402に開示、該特許出願は参照によって本発明に含まれる；

【0014】

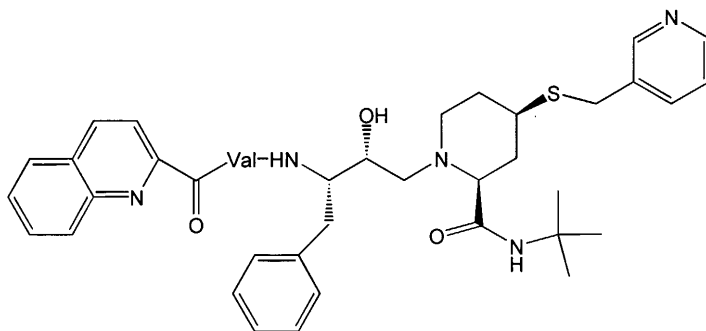
【化6】



(例えば、SC - 55389a) 及び近縁化合物；参照によって本発明に含まれる 1995 年 3 月 2 日公開の PCT 特許出願 WO 95 06 061、及び、2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, (Washington, D.C., Jan. 29 - Feb. 2, 1995), Session 88 に開示；

【0015】

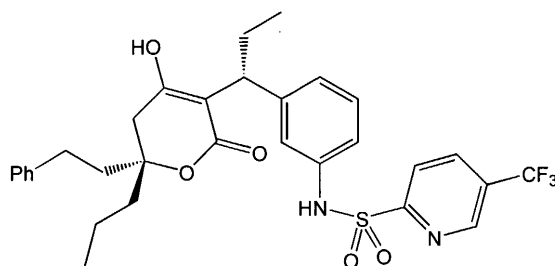
【化 7】



(例えば、BILA 1096 BS) 及び近縁化合物；1993 年 9 月 15 日公開の欧州特許出願 EP 560268 に開示、該特許出願は参照によって本発明に含まれる；及び

【0016】

【化 8】



(例えば、U - 140690 (チプラナビル)) 及び近縁化合物；1995 年 11 月 16 日公開の PCT 特許出願 WO 95 30 670 及び 1998 年 12 月 22 日に許諾された米国特許第 5,852,195 号に開示、双方の特許の記載内容は参照によって本発明に含まれる；または、上記のいずれかの化合物の医薬として許容される塩である。

【0017】

HIV プロテアーゼ阻害化合物の別の例は式 I：

【0018】

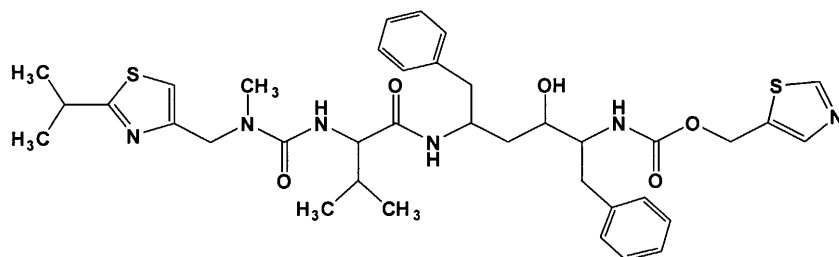
【化 9】

10

20

30

40



I

10

の化合物または医薬として許容されるその塩である。これらは1994年7月7日公開のPCT特許出願WO94/14436及び1996年7月30日に許諾された米国特許第5,541,206号に開示されている。双方の特許の記載内容は参照によって本発明に含まれる。

## 【0019】

式Iの化合物は、HIV感染の阻害に有効であり、従って、AIDSの治療に有効である。

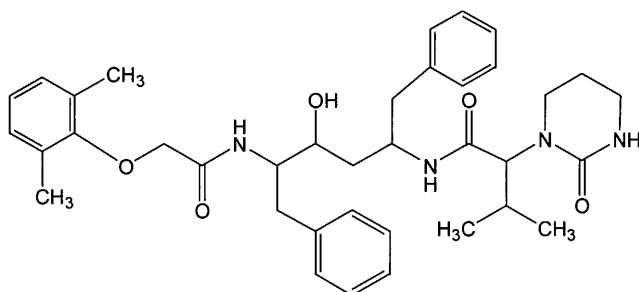
## 【0020】

HIVプロテアーゼ阻害化合物の別の例は式II：

## 【0021】

20

## 【化10】



II

30

の化合物及び近縁化合物または医薬として許容されるその塩である。これらは1996年12月13日に提出された米国特許出願08/572,226、1996年11月21日に提出された米国特許出願08/753,201、及び、1997年6月19日公開の国際特許出願WO97/21685に開示されている。これらの特許の記載内容は参照によって本発明に含まれる。好ましい式IIの化合物はABT-378として公知であり、化学名は(2S,3S,5S)-2-(2,6-ジメチルフェノキシアセチル)-アミノ-3-ヒドロキシ-5-(2S-(1-テトラヒドロピリミド-2-オニル)-3-メチル-ブタノイル)アミノ-1,6-ジフェニルヘキサンまたは医薬として許容されるその塩である。この化合物の製造は、1999年6月22日に許諾された米国特許第5,914,332号に開示されている。該特許の記載内容は参照によって本発明に含まれるものとする。

40

## 【0022】

溶解度はHIVプロテアーゼ阻害化合物を配合するときの重要な要因である。式Iの化合物は典型的には、 $pH > 2$ で約 $6 \mu g/ml$ の水中溶解度を有している。これは極めて難溶性の水中溶解度であると考えられ、従って、遊離塩基形態の式Iの化合物は経口的体内利用効率が極めて低いと予測される。実際、非配合固体としてカプセル剤形で投与された遊離塩基形態の式Iの化合物の体内利用効率は、 $5 mg/kg$ でイヌに経口投与した後では2%未満である。

50

## 【 0 0 2 3 】

式Ⅰの化合物の酸付加塩（例えば、ビス塩酸塩、ビストシラート、ビス - メタンスルホン酸塩など）は、 $< 0.1 \text{ mg/ml}$  の水中溶解度を有している。これは遊離塩基の溶解度に比べて僅かな改良でしかない。このように水中溶解度が低いので、治療量の式Ⅰの化合物の酸付加塩を水溶液の形態で投与することを実用化することはできない。更に、このような低い水中溶解度を考えると、非配合固体としてカプセル剤形で投与された式Ⅰの化合物のビス - トシラートが、 $5 \text{ mg/kg}$  でイヌに経口投与後に 2 % 未満の体内利用効率を示すことも意外ではない。

## 【 0 0 2 4 】

式Ⅰの化合物の適正な経口剤形を得るためには、式Ⅰの化合物の経口的体内利用効率が少なくとも 20 % でなければならない。好ましくは、経口剤形で投与された式Ⅰの化合物の経口的体内利用効率が約 40 % を上回る値、より好ましくは約 50 % を上回る値でなければならない。

10

## 【 0 0 2 5 】

経口剤形の医薬に潜在し得る有効性に関する 1 つの判断規準は、この剤形の経口投与後に観察される体内利用効率である。経口投与された薬剤の体内利用効率は多くの要因に左右される。これらの要因には、水中溶解度、薬剤吸収率、薬量力価 (dosage strength) 及び一期効果 (first pass effect) がある。水中溶解度はこれらの要因のうちで最も重要な要因の 1 つである。薬剤が難溶性の水中溶解度を有するとき、改良された水中溶解度を有する該薬剤の塩またはその他の誘導体を鑑定する試験がしばしば実施された。良好な水中溶解度を有する薬剤の塩またはその他の誘導体が同定されたとき、この塩または誘導体の水溶液配合物は最適な経口的体内利用効率を与えるであろうと一般に認められている。一般的に、薬剤の経口溶液配合物の体内利用効率は別の経口剤形の体内利用効率を測定するための標準として使用されている。

20

## 【 0 0 2 6 】

患者のコンプライアンス及び味覚隠蔽のような様々な理由から、通常は液体剤形よりもカプセルのような固体剤形のほうが好ましい。しかしながら、錠剤または散剤などのような薬剤の経口固体剤形は一般に薬剤の経口溶液よりも体内利用効率が低い。適当なカプセル剤形を開発する目的は、薬剤の経口溶液配合物によって示される体内利用効率にできるだけ近い薬剤の体内利用効率を得ることである。

30

## 【 0 0 2 7 】

幾つかの薬剤は有機溶媒中で良好な溶解度を有することが予測されるが、このような溶液の経口投与が薬剤の良好な体内利用効率を与えるという結果は必ずしも得られない。式Ⅰの化合物が医薬として許容される有機溶媒中で良好な溶解度を有すること、及び、このような溶媒中の溶解度が医薬として許容される長鎖脂肪酸の存在下で増大することが知見された。溶液をカプセル封入剤形（弾性軟ゼラチンカプセルまたは硬ゼラチンカプセル）で投与すると約 60 % 以上という高い経口的体内利用効率が得られることが知見された。

## 【 0 0 2 8 】

従って、増大した溶解度特性を有している少なくとも 1 種類の可溶化 H I V プロテアーゼ阻害化合物を含む改良された医薬配合物を提供することは当業界に大きく貢献するであろう。

40

## 【 0 0 2 9 】

（図面の簡単な説明）

図 1 は、結晶質多形性リトナビルの実質的に純粋なⅠ形の粉末 X 線回折図形を示す。

図 2 は、結晶質多形性リトナビルの実質的に純粋なⅡ形の粉末 X 線回折図形を示す。

図 3 は実施例 9 で調製したプレミックス中のⅡ形リトナビルの平衡溶解度を示す。

図 4 は実施例 9 で調製したプレミックス中のⅠ形リトナビルの平衡溶解度を示す。

図 5 は、オレイン酸 + エタノール助溶媒系中で添加した水がⅡ形リトナビルの溶解度を与える効果を示す。

図 6 は、実施例 9 で調製したプレミックス中のⅡ形リトナビル結晶の溶解プロファイルを

50



示す。

図 7 は、実施例 9 で調製したプレミックス中の I 形及び I I 形のリトナビル<sup>®</sup>の溶解度を温度、水及びエタノールの関数として示す 3 D プロットである。

#### 【 0 0 3 0 】

( 発明の概要 )

本発明は、中鎖及び / または長鎖脂肪酸またはその混合物と医薬として許容されるアルコールと水とから成る医薬として許容される溶液中に少なくとも 1 種類の可溶化 H I V プロテアーゼ阻害化合物を含む医薬組成物において、該組成物に含まれている該可溶化 H I V プロテアーゼ阻害化合物が改良された溶解度特性を有していることを特徴とする医薬組成物を提供する。

10

#### 【 0 0 3 1 】

( 詳細な説明 )

本発明は、少なくとも 1 種類の医薬として許容される中鎖及び / または長鎖脂肪酸と医薬として許容されるアルコールと水との混合物から成る医薬として許容される有機溶媒中に 1 種類の可溶化 H I V プロテアーゼ阻害化合物または可溶化プロテアーゼ阻害化合物の組合せまたは医薬として許容されるその塩を含む。

#### 【 0 0 3 2 】

本発明の組成物では、本発明組成物に含まれている上記可溶化 H I V プロテアーゼ阻害化合物の溶解度が水を添加しない類似組成物に比較して著しく改善されている。

#### 【 0 0 3 3 】

本発明の好ましい組成物は、

( a ) 全溶液の約 1 重量 % - 約 5 0 重量 % ( 好ましくは、約 1 重量 % - 約 4 0 重量 %、より好ましくは、約 1 0 重量 % - 約 4 0 重量 % ) の量の、1 種類の可溶化 H I V プロテアーゼ阻害化合物または可溶化 H I V プロテアーゼ阻害化合物の組合せ ( 好ましくは式 I もしくは I I の化合物またはサキナビルまたはネルフィナビルまたはインジナビル、より好ましくはリトナビルまたは A B T - 3 7 8 またはサキナビルまたはネルフィナビルまたはインジナビル、最も好ましくはリトナビルまたは A B T - 3 7 8 )、あるいは、リトナビルまたはネルフィナビルと別の H I V プロテアーゼインヒビター ( 好ましくは、A B T - 3 7 8 またはサキナビルまたはインジナビルまたはネルフィナビル ) との組合せ、より好ましくはリトナビルまたはネルフィナビルと別の H I V プロテアーゼインヒビター ( 好ましくは、A B T - 3 7 8 またはサキナビルまたはインジナビルまたはネルフィナビル ) との組合せ、最も好ましくは、リトナビルと A B T - 3 7 8 との組合せと、

30

( b ) ( i ) 全溶液の約 2 0 重量 % - 約 9 9 重量 % ( 好ましくは、約 3 0 重量 % - 約 7 5 重量 % ) の量の医薬として許容される中鎖及び / または長鎖脂肪酸またはその混合物と、( i i ) ( 1 ) 全溶液の約 2 0 重量 % - 約 9 9 重量 % ( 好ましくは、約 3 0 重量 % - 約 7 5 重量 % ) の量の医薬として許容される中鎖及び / または長鎖脂肪酸またはその混合物と、( 2 ) 全溶液の約 1 重量 % - 約 1 5 重量 % ( 好ましくは、約 3 重量 % - 約 1 2 重量 % ) の量のエタノール、または、約 1 重量 % - 約 1 5 重量 % ( 好ましくは、約 5 重量 % - 約 1 0 重量 % ) の量のプロピレングリコールとの混合物から成る医薬として許容される有機溶媒と、

40

( c ) 約 0 . 4 % - 約 3 . 5 % の量の水と、場合によっては、

( d ) 全溶液の約 0 % - 約 4 0 重量 % ( 好ましくは、約 2 重量 % - 約 2 0 重量 %、最も好ましくは約 2 . 5 重量 % - 約 1 5 重量 % ) の量の医薬として許容される界面活性剤とから成る。

#### 【 0 0 3 4 】

本発明の好ましい実施態様では、溶液が弾性軟ゼラチンカプセル ( S E C ) もしくは硬ゼラチンカプセルに封入されているか、または、適当な希釈剤もしくはビヒクルで更に希釈後に経口摂取される。

#### 【 0 0 3 5 】

より詳細には、リトナビル対 A B T - 3 7 8 の好ましい比 ( 重量 / 重量 ) は約 1 : 1 6 -

50

約 5 : 1 である。より好ましくは、リトナビル対 A B T - 3 7 8 の比は約 1 : 8 - 約 3 : 1 である。リトナビル対 A B T - 3 7 8 のいっそう好ましい比は 1 : 4 である。

【 0 0 3 6 】

本文中に記載の溶液は、臨界の温度及び濃度以上の水中で自然に形成される熱力学的に安定な系であるミセル溶液でもよい。このようなミセル溶液は、小さいコロイド的集合体（ミセル）を含有し、その分子は測定可能濃度のモノマーと速やかな熱力学的平衡に達する。ミセル溶液は可溶化現象及び熱力学的安定性を示す。

【 0 0 3 7 】

好ましくは、医薬として許容される有機溶媒は、全溶液の約 5 0 重量 % - 約 9 9 重量 % を構成する。より好ましくは、医薬として許容される有機溶媒または医薬として許容される有機溶媒の混合物は、全溶液の約 5 0 重量 % - 約 7 5 重量 % を構成する。

10

【 0 0 3 8 】

本文中で使用された“ 医薬として許容される中鎖及び / または長鎖脂肪酸 ” という用語は、飽和または不飽和の  $C_8 - C_{24}$  脂肪酸を意味する。好ましい脂肪酸は室温で液体であるモノ不飽和  $C_{16} - C_{20}$  脂肪酸である。最も好ましい脂肪酸はオレイン酸であり、追加の中鎖及び / または長鎖脂肪酸と共にまたは単独で混合物中に存在する。このようなオレイン酸の適当な供給業者の一例は Henkel Corporation である。

【 0 0 3 9 】

本文中で使用された“ 医薬として許容されるアルコール ” という用語は、室温で液体であるアルコール、例えば、エタノール、プロピレングリコール、2 - 2 ( エトキシエトキシ ) エタノール ( Trnascutol<sup>RTM</sup>, Gattefosse, Westwood, NJ )、ベンジルアルコール、グリセロール、ポリエチレングリコール 2 0 0、ポリエチレングリコール 3 0 0、ポリエチレングリコール 4 0 0 など、または、その混合物を意味する。

20

【 0 0 4 0 】

医薬として許容される好ましい溶媒は、( 1 ) 全溶液の約 4 0 重量 % - 約 7 5 重量 % の量の医薬として許容される中鎖及び / または長鎖脂肪酸と、( 2 ) 全溶液の約 1 重量 % - 約 1 5 重量 % の量のエタノールまたはプロピレングリコールと、( 3 ) 全溶液の約 0 . 4 重量 % - 約 3 . 5 重量 % の量の水とから成る。医薬として許容されるより好ましい溶媒は、( 1 ) 全溶液の約 4 0 重量 % - 約 7 5 重量 % の量の医薬として許容される中鎖及び / または長鎖脂肪酸と、( 2 ) 全溶液の約 3 重量 % - 約 1 2 重量 % の量のエタノールまたはプロピレングリコールとから成る。医薬として許容されるいっそう好ましい溶媒は、( 1 ) 全溶液の約 4 0 重量 % - 約 7 5 重量 % の量のオレイン酸と、( 2 ) 全溶液の約 3 重量 % - 約 1 2 重量 % の量のエタノールまたはプロピレングリコールとから成る。

30

【 0 0 4 1 】

本発明の 1 つの実施態様では、より好ましい本発明の組成物が、( a ) 全溶液の約 1 重量 % - 約 3 0 % ( 好ましくは、約 5 重量 % - 約 2 5 重量 % ) の量の可溶化リトナビルと、( b ) ( i ) 全溶液の約 4 0 重量 % - 約 9 9 重量 % ( 好ましくは、約 3 0 重量 % - 約 7 5 重量 % ) の量の医薬として許容される中鎖及び / または長鎖脂肪酸、または、( i i ) ( 1 ) 全溶液の約 4 0 重量 % - 約 9 9 重量 % ( 好ましくは、約 3 0 重量 % - 約 7 5 重量 % ) の量の医薬として許容される長鎖脂肪酸と、( 2 ) 全溶液の約 1 重量 % - 約 1 5 重量 % ( 好ましくは、約 3 重量 % - 約 1 2 重量 % ) の量のエタノールとの混合物、から成る医薬として許容される有機溶媒と、( c ) 約 0 . 4 % - 約 3 . 5 % の量の水と、( d ) 全溶液の約 0 % - 約 2 0 重量 % ( 好ましくは、約 2 . 5 重量 % - 約 1 0 重量 % ) の量の医薬として許容される界面活性剤とから成る溶液である。

40

【 0 0 4 2 】

本発明のより好ましい実施態様では、溶液が弾性軟ゼラチンカプセル ( S E C ) または硬ゼラチンカプセルに封入されている。

【 0 0 4 3 】

いっそう好ましい本発明の組成物は、( a ) 全溶液の約 1 重量 % - 約 3 0 重量 % ( 好まし

50

くは、約 5 重量% - 約 25 重量%) の量の可溶化リトナビルと、( b ) ( i ) 全溶液の約 15 重量% - 約 99 重量% ( 好ましくは、約 30 重量% - 約 75 重量%) の量のオレイン酸、または、( i i ) ( 1 ) 全溶液の約 15 重量% - 約 99 重量% ( 好ましくは、約 30 重量% - 約 75 重量%) の量のオレイン酸と、( 2 ) 全溶液の約 1 重量% - 約 15 重量% ( 好ましくは、約 3 重量% - 約 12 重量%) の量のエタノールとの混合物、から成る医薬として許容される有機溶媒と、( c ) 約 0.4% - 約 3.5% の量の水と、( d ) 全溶液の約 0% - 約 20 重量% ( 好ましくは、約 2.5 重量% - 約 10 重量%) の量のポリオキシシル 35 ヒマシ油とから成る溶液である。

【 0 0 4 4 】

いっそう好ましい本発明の実施態様では、溶液が弾性軟ゼラチンカプセル ( S E C ) または硬ゼラチンカプセルに封入されている。

10

【 0 0 4 5 】

最も好ましい本発明の組成物は、( a ) 全溶液の約 10 重量% の量の可溶化リトナビルと、( b ) ( 1 ) 全溶液の約 70 重量% - 約 75 重量% の量のオレイン酸と、( 2 ) 全溶液の約 3 重量% - 約 12 重量%、好ましくは約 12 重量% の量のエタノールとの混合物から成る医薬として許容される有機溶媒と、( c ) 約 0.4% - 約 1.5% の量の水と、( d ) 全溶液の約 6 重量% の量のポリオキシシル 35 ヒマシ油とから成る溶液である。

【 0 0 4 6 】

最も好ましい本発明の実施態様では、溶液が弾性軟ゼラチンカプセル ( S E C ) または硬ゼラチンカプセルに封入されており、溶液が更に、全溶液の約 0.025 重量% の量の抗酸化剤 ( 好ましくは B H T ( ブチル化ヒドロキシトルエン ) ) を含む。

20

【 0 0 4 7 】

本発明の 1 つの実施態様では、本発明のより好ましい組成物が、( a ) 全溶液の約 1 重量% - 約 45 重量% ( 好ましくは、約 5 重量% - 約 45 重量%) の量の、リトナビルと A B T - 378 とから成る可溶化 H I V プロテアーゼ阻害化合物の組合せと、( b ) ( i ) 全溶液の約 40 重量% - 約 99 重量% ( 好ましくは、約 30 重量% - 約 75 重量%) の量の医薬として許容される中鎖及び / または長鎖脂肪酸、または、( i i ) ( 1 ) 全溶液の約 40 重量% - 約 99 重量% ( 好ましくは、約 30 重量% - 約 75 重量%) の量の医薬として許容される長鎖脂肪酸と、( 2 ) 全溶液の約 1 重量% - 約 15 重量% の量のプロピレングリコールとの混合物、から成る医薬として許容される有機溶媒と、( c ) 約 0.4% - 約 3.5% の量の水と、( d ) 全溶液の約 0% - 約 20 重量% ( 好ましくは、約 2.5 重量% - 約 10 重量%) の量の医薬として許容される界面活性剤とから成る溶液である。

30

【 0 0 4 8 】

本発明のより好ましい実施態様では、溶液が弾性軟ゼラチンカプセル ( S E C ) または硬ゼラチンカプセルに封入されている。

【 0 0 4 9 】

いっそう好ましい本発明の組成物は、( a ) 全溶液の約 1 重量% - 約 45 重量% ( 好ましくは、約 5 重量% - 約 45 重量%) の量の、リトナビルと A B T - 378 とから成る可溶化 H I V プロテアーゼ阻害化合物の組合せと、( b ) ( i ) 全溶液の約 15 重量% - 約 99 重量% ( 好ましくは、約 30 重量% - 約 75 重量%) の量のオレイン酸、または、( i i ) ( 1 ) 全溶液の約 15 重量% - 約 99 重量% ( 好ましくは、約 30 重量% - 約 75 重量%) の量のオレイン酸と、( 2 ) 全溶液の約 1 重量% - 約 8 重量% の量のプロピレングリコールとの混合物、から成る医薬として許容される有機溶媒と、( c ) 約 0.4% - 約 3.5% の量の水と、( d ) 全溶液の約 0% - 約 20 重量% ( 好ましくは、約 2.5 重量% - 約 10 重量%) の量のポリオキシシル 35 ヒマシ油とから成る溶液である。

40

【 0 0 5 0 】

いっそう好ましい本発明の実施態様では、溶液が弾性軟ゼラチンカプセル ( S E C ) または硬ゼラチンカプセルに封入されている。

【 0 0 5 1 】

最も好ましい本発明の組成物は、( a ) 全溶液の約 10 重量% の量のリトナビルと A B T

50

- 378 とから成る可溶化 HIV プロテアーゼ阻害化合物の組合せと、(b)(1) 全溶液の約 70 重量% - 約 75 重量%の量のオレイン酸と、(2) 全溶液の約 1 重量% - 約 15 重量%、好ましくは約 6 重量%の量のプロピレングリコールとの混合物、から成る医薬として許容される有機溶媒と、(c) 約 0.4% - 約 1.5%の量の水と、(d) 全溶液の約 6 重量%の量のポリオキシシル 35 ヒマシ油とから成る溶液である。

#### 【0052】

最も好ましい本発明の実施態様では、溶液が弾性軟ゼラチンカプセル (SEC) または硬ゼラチンカプセルに封入されており、溶液が更に、全溶液の約 0.025 重量%の量の抗酸化剤 (好ましくは BHT (ブチル化ヒドロキシトルエン)) を含む。

#### 【0053】

本発明の医薬組成物中に使用される水の量は、全溶液の約 0.4 重量% - 約 3.5 重量%である。好ましくは水の量は全溶液の約 0.4 重量% - 約 2.0 重量%、より好ましくは約 0.4 重量% - 約 1.5 重量%、最も好ましくは約 1 重量%である。

#### 【0054】

更に、本発明の組成物は、化学的安定性を強化する抗酸化剤 (例えば、アスコルビン酸、BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)、BHT (ブチル化ヒドロキシトルエン)、ビタミン E、など) を含有し得る。

#### 【0055】

本文中で使用された“医薬として許容される酸”という用語は、(i) 塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などのような無機酸、(ii) 有機モノ -、ジ - またはトリ - カルボン酸 (例えば、ギ酸、酢酸、アジピン酸、アルギニン酸、クエン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、酪酸、ショウノウ酸、グルコン酸、グルクロン酸、ガラクタロン酸、グルタミン酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、フマル酸、乳酸、ラクトピオン酸、マロン酸、マレイン酸、ニコチン酸、シュウ酸、パモ酸、ペクチン酸、3 - フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、コハク酸、酒石酸、ウンデカン酸など)、または、(iii) スルホン酸 (例えば、ベンゼンスルホン酸、硫酸水素ナトリウム、硫酸、ショウノウスルホン酸、ドデシルスルホン酸、エタンスルホン酸、メタンスルホン酸、イセチオン酸、ナフタレンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸など) を意味する。

#### 【0056】

本文中で使用された“医薬として許容される界面活性剤”という用語は、医薬として許容される非イオン性界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体 (例えば、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレートまたはポリオキシシルエチレン 35 ヒマシ油 (Cremophor<sup>RTM</sup> EL, BASF Corp.) またはポリオキシエチレングリセロールオキシステアレート (Cremophor<sup>RTM</sup> RH 40 (グリセロールポリエチレングリコールオキシステアレート) または Cremophor<sup>RTM</sup> RH 60 (ポリエチレングリコール 60 水素化ヒマシ油)、BASF Corp. など)、または、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーとしても知られたエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマー、または、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、例えば、ポロキサマー (Poloxamer)<sup>RTM</sup> 124、ポロキサマー<sup>RTM</sup> 188、ポロキサマー<sup>RTM</sup> 237、ポロキサマー<sup>RTM</sup> 338、ポロキサマー<sup>RTM</sup> 407 など (BASF Wyandotte Corp.)、または、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンのモノ脂肪酸エステル (例えば、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレート (トウイーン<sup>RTM</sup> 80)、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレート (トウイーン<sup>RTM</sup> 60)、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノパルミテート (トウイーン<sup>RTM</sup> 40)、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウレート (トウイーン<sup>RTM</sup> 20) など)、または、ソルビタン脂肪酸エステル (例えば、ソルビタンラウレート、ソルビタンオレート、ソルビタンパルミテート、ソルビタンステアレートなど) を意味する。医薬として許容される好ましい界面活性剤は、ポリオキシシル 35 ヒマシ油 (Cremophor<sup>RTM</sup> EL, BASF Corp.)、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウレー

10

20

30

40

50

ト(トゥイーン<sup>®</sup> 20)、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(トゥイーン<sup>®</sup> 80)、または、ソルビタン脂肪酸エステル例えばソルビタンオレエートである。医薬として許容される最も好ましい界面活性剤は、ポリオキシル35ヒマシ油(Cremophor<sup>®</sup> EL, BASF Corp.)である。

【0057】

本文中で使用された“実質的に純粋な”という用語は、この用語がリトナビルが多形性に関連して使用されたときは、約90%を上回る純度の多形性リトナビルの1つの形態、即ち、I形またはII形を意味する。これは、多形性リトナビルが別の化合物を約10%以下しか含有しないこと、特にリトナビルの別の形態を約10%以下しか含有しないことを意味する。“実質的に純粋な”という用語はより好ましくは、約95%を上回る純度の多形性リトナビルの1つの形態、即ち、I形またはII形を意味する。これは、多形性リトナビルが別の化合物を約5%以下しか含有しないこと、特にリトナビルの別の形態を約5%以下しか含有しないことを意味する。“実質的に純粋な”という用語はいっそう好ましくは、約97%を上回る純度の多形性リトナビルの1つの形態、即ち、I形またはII形を意味する。これは、多形性リトナビルが別の化合物を約3%以下しか含有しないこと、特にリトナビルの別の形態を約3%以下しか含有しないことを意味する。

10

【0058】

本文中で使用された“実質的に純粋な”という用語は、この用語が非晶質リトナビルに関連して使用されたときは、約90%を上回る純度の非晶質リトナビルを意味する。これは、非晶質リトナビルが別の化合物を約10%以下しか含有しないこと、特にリトナビルの別の形態を約10%以下しか含有しないことを意味する。非晶質リトナビルに関連して使用されたときの“実質的に純粋な”という用語はより好ましくは、約95%を上回る純度の非晶質リトナビルを意味する。これは、非晶質リトナビルが別の化合物を約5%以下しか含有しないこと、特にリトナビルの別の形態を約5%以下しか含有しないことを意味する。非晶質リトナビルに関連して使用されたときの“実質的に純粋な”という用語はいっそう好ましくは、約97%を上回る純度の非晶質リトナビルを意味する。これは、非晶質リトナビルが別の化合物を約3%以下しか含有しないこと、特にリトナビルの別の形態を約3%以下しか含有しないことを意味する。

20

【0059】

弾性軟ゼラチンカプセルの組成及び製造は当業界で公知である。弾性軟ゼラチンカプセルの組成は典型的には、約30重量%-約50重量%のゼラチンNF & EP、約20重量%-約30重量%の可塑剤、及び、約25重量%-約40重量%の水とから成る。弾性軟ゼラチンカプセルの製造に使用できる可塑剤は、グリセリン、ソルビトールまたはプロピレングリコールなど、または、それらの組合せである。好ましい弾性軟ゼラチンカプセルは、ゼラチンNF & EP(195タイプ)(約42.6重量%)、グリセリン(USP)(約96%活性、約13.2重量%)、純水(USP)(約27.4重量%)、ソルビトールスペシャル(約16重量%)及び二酸化チタン(USP)(約0.4重量%)から成る。

30

【0060】

弾性軟ゼラチンカプセルの材料は更に、保存剤、乳白剤、色素または香料などを含有し得る。

40

【0061】

弾性軟ゼラチンカプセルの製造及び充填には多様な方法、例えば、シームレスカプセル法、ロータリー法(Schererによって開発された方法)、または、Liner<sup>®</sup>もしくはAccogel<sup>®</sup>の機械を使用する方法などを使用し得る。また、カプセルの製造に多様な製造機を使用し得る。

【0062】

硬ゼラチンカプセルはCapsugel, Greenwood, S.C.から購入する。カプセルの充填は手作業またはカプセル充填機によって行う。目標充填容量/重量は、充填溶液の力価と所望の薬量力価とに依存する。

50

## 【0063】

一般に、本発明の組成物は以下の手順で製造し得る。医薬として許容される中鎖及び／または長鎖脂肪酸とエタノールまたはプロピレングリコールと水とを15 - 30 の温度で抗酸化剤と共に混合する。HIVプロテアーゼインヒビターまたはHIVプロテアーゼインヒビターの混合物を加えて、溶解するまで攪拌する。医薬として許容される界面活性剤をかき混ぜながら加える。得られた混合物を、所望用量の(1種または複数の)HIVプロテアーゼ阻害化合物を含有させるために必要な適正容量で硬ゼラチンカプセルまたは弾性軟ゼラチンカプセルに充填する。

## 【0064】

経口溶液配合物中の種々のHIVプロテアーゼインヒビターは、本文に開示した範囲の量の水を添加することによってほぼ同程度の溶解度増加を示し得る。経口溶液配合物は、1996年1月16日に許諾された米国特許第5,484,801号に開示されている。該特許の記載内容は参照によって本発明に含まれるものとする。

10

## 【0065】

実施例

以下の実施例は本発明をより十分に説明する。

## 【0066】

サンプルの粉末X線回折分析は以下の手順で行った。サンプル粉末を(予備的な粉碎処理を全く要せずに)サンプルホルダー上で薄層に拡げ、顕微鏡スライドでサンプルを軽く平らにならすことによってX線回折分析用サンプルを準備した。

20

## 【0067】

Nicolet 12/V X線回折システムを以下のパラメーターで使用した：X線源：Cu-K 1；範囲：2.00 - 40.00° 2シータ；走査速度：1.00度/分；ステップサイズ：0.02度；波長：1.540562オングストローム。

## 【0068】

固有の粉末X線回折図のピーク位置を各形態毎に角位置(2シータ)に換算して+/-0.1°の許容差で記録する。この許容差は米国薬局方の1843-1844ページ(1995)に指定されている。2つの粉末X線回折図を使用するときは、+/-0.1°の許容差を使用することが規定されている。実際、1つの図の回折図ピークを測定ピーク位置+/-0.1°の角位置(2シータ)の範囲に選定し、別の図の回折図ピークを測定ピーク位置+/-0.1°の角位置(2シータ)の範囲に選定したとき、これらのピーク位置の範囲がオーバーラップするならば、2つのピークが同じ角位置(2シータ)を有していると考えられる。例えば、1つの図の回折図ピークについて、測定ピーク位置が5.20°であるときは、これに許容差を加えると比較用ピーク範囲は5.10° - 5.30°になる。別の図の回折図ピークについて、測定ピーク位置が5.35°であるときは、これに許容差を加えると比較用ピーク範囲は5.25° - 5.45°になる。2つのピーク位置範囲(例えば、5.10° - 5.30°及び5.25° - 5.45°)にオーバーラップが存在するので、比較した2つのピークが同じ角位置(2シータ)を有していると考えられる。

30

## 【0069】

サンプルの固体核磁気共鳴分析は以下の手順で行った。Bruker AMX-400 MHzの器具を以下のパラメーターで使用した：CP-MAS(交差分極-マジックアングルスピニング)；13Cの分光測定周波数は100.627952576MHz；パルス列はcp21ev；接触時間は2.5ミリ秒；温度は27.0；スピン速度は7000Hz；緩和遅延は6,000秒；第一パルス幅は3.8マイクロ秒；第二パルス幅は8.6マイクロ秒；捕捉時間は0.034秒；掃引幅は30303.0Hz；2000スキャンとした。

40

## 【0070】

サンプルのFT近赤外分析は以下の手順で行った。サンプルを、1ドラム容の透明ガラスバイアルに収容した非希釈の純粋粉末として分析した。Nicolet SabIR近赤外ファイバーオプティックプローブアクセサリーの付いたNicolet Magna

50

S y s t e m 7 5 0 F T - I R 分光計を以下のパラメーターで使用した：光源は白色光；デテクタはP b S；ビームスプリッターはC a F 2；サンプル間隔は1，0000；ディジタイザービットは20；ミラー速度は0．3165；アパーチャーは50．00；サンプル利得は1．0；高域フィルターは200．0000；低域フィルターは11000．0000；サンプルスキャン数は64；収集期間は75．9秒；分解能は8．000；スキャン点の数は8480；F F T点の数は8192；レーザー周波数は15798．0 c m - 1；干渉図ピーク位置は4096；a p o d i z a t i o n はH a p p - G e n z e l；バックグラウンドスキャンの数は64及びバックグラウンド利得は1．0であった。

#### 【0071】

サンプルのF T 真赤外分析は以下の手順で行った。サンプルを、非希釈の純粋粉末として分析した。S p e c t r a - T e c h I n s p e c t I R ビデオマイクロ分析アクセサリー及びゲルマニウム減衰全反射（G e A T R）クリスタルの付いたN i c o l e t M a g n a S y s t e m 7 5 0 F T - I R 分光計を以下のパラメーターで使用した：光源は赤外光；デテクタはM C T / A；ビームスプリッターはK B r；サンプル間隔は2，0000；ディジタイザービットは20；ミラー速度は1．8988；アパーチャーは100．00；サンプル利得は1．0；高域フィルターは200．0000；低域フィルターは20000．0000；サンプルスキャン数は128；収集期間は79．9秒；分解能は4．000；スキャン点の数は8480；F F T点の数は8192；レーザー周波数は15798．0 c m - 1；干渉図ピーク位置は4096；a p o d i z a t i o n は三角；バックグラウンドスキャンの数は128及びバックグラウンド利得は1．0であった。

#### 【0072】

サンプルの示差走査熱量分析は以下の手順で行った。示差走査熱量測定モジュール2910の付いたT．A．I n s t r u m e n t s の熱分析装置3100を変調D S C ソフトウェアバージョン1．1 A と共に使用した。以下の分析パラメーターを使用した：クリンプ加工していない蓋付きアルミニウムパンに入れたサンプル重量：2．28 m g；加熱速度：窒素パージ下、5 / 分で室温から150 まで。

#### 【0073】

##### 実施例 1

##### 非晶質リトナビルの製造

多形性の結晶質リトナビルのI 形（100 g）は加熱すると125 で融解した。このメルトを125 の温度で3時間維持した。メルトを収容した容器を液体窒素を収容したジュワー瓶に入れることによってメルトを速やかに冷却した。得られたガラスを乳鉢と乳棒とによって粉碎して非晶質リトナビル（100 g）とした。粉末X線回折分析によって生成物が非晶質であることを確認した。示差走査熱量分析によってガラス転移温度が約45 - 約49 であることを測定した。（測定した開始温度45．4、終了温度49．08、中間点48．99）。

#### 【0074】

##### 実施例 2

##### 結晶質リトナビル（II 形）の製造

非晶質リトナビル（40．0 g）を沸騰している無水エタノール（100 m L）に溶解した。この溶液を室温に放冷すると、飽和溶液が得られた。室温で一夜静置した後、得られた固体を濾過によって混合物から単離し、風乾すると、II 形（約24．0 g）が得られた。

#### 【0075】

##### 実施例 3

（2 S）- N - （（1 S）- 1 - ベンジル - 2 - （（4 S，5 S）- 4 - ベンジル - 2 - オキソ - 1，3 - オキサゾリジン - 5 - イル）エチル）- 2 - （（（（2 - イソプロピル - 1，3 - チアゾール - 4 - イル）メチル）アミノ）カルボニル）アミノ）- 3 - メチル

10

20

30

40

50

## ブタンアミドの製造

## 実施例 3 a

(4 S, 5 S) - 5 - ((2 S) - 2 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - ベンジル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オンの製造

(2 S, 3 S, 5 S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサニコハク酸塩 (30 g, 63 mmol; 米国特許第 5, 654, 466 号)、((5 - チアゾリル)メチル) - (4 - ニトロフェニル)カーボネート塩酸塩 (22.2 g; 米国特許第 5, 597, 926 号) 及び炭酸水素ナトリウム (16.2 g) を 300 mL の水及び 300 mL の酢酸エチルと混合し、混合物を室温で約 30 分間撹拌した。次に有機層を分離し、約 60 で 12 時間加熱し、次いで 20 - 25 で 6 時間撹拌した。3 mL の水酸化アンモニウム (29% アンモニア水) を添加し、混合物を 1.5 時間撹拌した。得られた混合物を 4 × 200 mL の 10% 炭酸カリウム水溶液で洗浄し、有機層を分離し、真空下で蒸発させると、油が得られた。この油を約 250 mL のヘプタンに懸濁させた。真空下でヘプタンを蒸発させると、黄色固体が得られた。黄色固体を 300 mL の THF に溶解し、25 mL の 10% 水酸化ナトリウム水溶液を添加した。約 3 時間撹拌後、4 N の HCl (約 16 mL) を加えて混合物を pH 7 に調整した。真空下で THF を蒸発させると、水性残渣が残ったので、これに 300 mL の蒸留水を加えた。この混合物の撹拌後、固体分の微細懸濁液が得られた。固体を濾過によって収集し、濾過した固体を部分量に分けた水 (1400 mL) で洗浄すると、所望の生成物が得られた。

【0076】

## 実施例 3 b

(4 S, 5 S) - 5 - ((2 S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - ベンジル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オンの製造

実施例 3 a で得られた未精製の湿性生成物を 1 N の HCl (192 mL) 中でスラリー化し、このスラリーを撹拌しながら 70 に加熱した。1 時間後、THF (100 mL) を添加し、65 で撹拌を 4 時間継続した。次に混合物を 20 - 25 に放冷し、20 - 25 で一夜撹拌した。真空下で蒸発させることによって THF を除去し、得られた水溶液を約 5 に冷却すると、ある程度の沈降が生じた。50% 水酸化ナトリウム水溶液 (約 18.3 g) を加えて水性混合物を pH 7 に調整した。得られた混合物を約 15 の酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。集めた有機抽出物を 100 mL のブラインで洗浄し、有機層を分離し、硫酸ナトリウム (5 g) 及び Darco G-60 (3 g) と共に撹拌した。この混合物をホットプレートで 45 で 1 時間加温した。次に高温混合物をケイソウ土の層で濾過し、フィルターパッドを酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。真空下で濾液を蒸発させると、油が得られた。油をメチレンクロリド (300 mL) に再溶解し、溶媒を真空下で蒸発させた。得られた油を真空下に室温で乾燥すると、所望生成物 (18.4 g) が透明なシロップとして得られた。

【0077】

## 実施例 3 c

(2 S) - N - ((1 S) - 1 - ベンジル - 2 - ((4 S, 5 S) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル)エチル) - 2 - (((2 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル)メチル)アミノ)カルボニル)アミノ) - 3 - メチルブタンアミドの製造

N - ((N - メチル - N ((2 - イソプロピル - 4 - チアゾリル)メチル)アミノ)カルボニル) - L - パリン (10.6 g, 33.9 mmol; 米国特許第 5, 539, 122 号及び国際特許出願 WO 98/00410)、実施例 3 b の生成物 (10.0 g, 32.2 mmol) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (5.2 g, 34 mmol) を THF (200 mL) に溶解した。次に 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC, 7.0 g, 34 mmol) を THF 混合物に添加し、混合物を 22 で 4 時間撹拌した。クエン酸 (25 mL の 10% 水溶液) を添加し、撹拌を 30 分間継続した。次いで THF



を真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル（250 mL）に溶解し、10%クエン酸溶液（175 mL）で洗浄した。層の分離を促進するためにNaCl（5 g）を添加した。有機層を10%炭酸ナトリウム水溶液（2×200 mL）及び水（200 mL）を順次に用いて洗浄した。次に、有機層を硫酸ナトリウム（20 g）で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させた。得られた生成物（20.7 gの泡）を高温の酢酸エチル（150 mL）に溶解し、次いでヘプタン（75 mL）を添加した。冷却後、更に75 mLのヘプタンを添加し、混合物を還流まで加熱した。室温まで冷却しても沈殿物は全く形成されなかった。真空下で溶媒を蒸発させ、残渣を200 mLの酢酸エチル/100 mLのヘプタンの混合物に再溶解した。少量の未溶解固体を濾過によって除去した。濾液を真空下で蒸発させ、残渣を100 mLの酢酸エチル/50 mLのヘプタンの混合物に溶解すると、透明な溶液が得られた。溶液を-10℃に冷却すると、白色沈殿物が形成された。混合物を-15℃で24時間静置した。生じた固体を濾過によって収集し、1:1の酢酸エチル/ヘプタン（2×24 mL）で洗浄し、55℃の真空オーブンで乾燥すると、所望の生成物が淡褐色固体（16.4 g）として得られた。

10

【0078】

#### 実施例 4

##### 結晶質リトナビル（II形）の製造

10 mLの200 プルーフのエタノール中の1.595 gのリトナビルI形の溶液に、約50 マイクログラムの実施例3cの生成物を添加した。この混合物を約5℃で24時間静置した。生じた結晶を0.45 ミクロンのナイロンフィルターで濾過することによって単離し、風乾すると、リトナビルII形が得られた。

20

【0079】

#### 実施例 5

##### 代替方法による結晶質リトナビル（II形）の製造

反応容器中のリトナビル（I形またはI形とII形との混合物）に酢酸エチル（1 kgのリトナビルあたり6.0 L）を加えた。混合物を攪拌し、固体分が完全に溶解するまで70℃に加熱した。溶液を濾過し（遠心ポンプ及び1.2 ミクロンの細孔を有する5×20 インチのカートリッジフィルターを使用）、濾液を2-10℃/時の速度で52℃に冷却した。この溶液にリトナビルII形の種晶（1 kgのリトナビルあたり約1.25 gのII形種晶）を添加し、混合物を52℃、15 RPMの攪拌速度で1時間以上攪拌した。次に混合物を10℃/時の速度で40℃に冷却した。ヘプタン（1 kgのリトナビルあたり2.8 L）を7 L/分の速度でかき混ぜながら添加した。混合物をかき混ぜながら10℃/時の速度で25℃に冷却した。混合物を25℃で12時間以上攪拌した。Heinkel型遠心機を使用し生成物を濾過によって単離した（処理時間約16時間）。生成物を真空下（50 mm Hg）、55℃で16-25時間乾燥すると、リトナビル結晶II形が得られた。

30

【0080】

#### 実施例 6

##### 非晶質リトナビルの製造

リトナビルI形（40 g）をメチレンクロリド（60 mL）に溶解した。この溶液を、ヘキサン（3.5 L）を収容しオーバーヘッド攪拌機を備えた丸底フラスコに15分を要してゆっくりと添加した。得られたスラリーを10分間攪拌した。沈殿物を濾過し、室温で真空オーブンに入れて乾燥すると、非晶質リトナビル（40 g）が得られた。

40

【0081】

#### 実施例 7

##### 非晶質リトナビルの製造

リトナビルI形（5 g）をメタノール（8 mL）に溶解した。この溶液を、蒸留水（2 L）を収容しオーバーヘッド攪拌機を備えた丸底フラスコに内部温度をほぼ0℃に維持しながらゆっくりと添加した。得られた固体を濾過すると粘性固体が得られた。これを真空オーブンで乾燥すると非晶質リトナビル（2.5 g）が得られた。

50

## 【 0 0 8 2 】

## 実施例 8

## 溶解度の比較

種々の配合媒体中のリトナビル I 形及び I I 形の溶解度を試験した。データを図 3 - 7 に示す。

## 【 0 0 8 3 】

以下の表 1 及び表 2 は、水を含有しない医薬組成物を示す。実施例 9 及び 1 0 は水を含有する医薬組成物を示す。

## 【 0 0 8 4 】

## 【表 1】

10

表 1 : 配合物 T - 1 及び T - 2 の組成

<u>成 分</u>	<u>T-1</u>		<u>T-2</u>	
	<u>mg/g</u>	<u>mg/cap</u>	<u>mg/g</u>	<u>mg/cap</u>
リトナビル	200.0	200.0	200.0	200.0
脱水アルコール, USP	100.0	100.0	100.0	100.0
オレイン酸, NF	650.0	650.0	600.0	600.0
ポリオキシシル35ヒマシ油 (Cremophor EL <sup>RTM</sup> )	50.0	50.0	100.0	100.0
BHT	0.01	0.01	0.01	0.01

20

## 【 0 0 8 5 】

## 【表 2】

30

表 2 : 配合物 T - 1 B の組成

<u>成 分</u>	<u>T-1B</u>	
	<u>mg/g</u>	<u>mg/cap</u>
リトナビル	200.0	200.0
脱水アルコール, USP	120.0	120.0
オレイン酸, NF	619.5	619.5
ポリオキシシル35ヒマシ油 (Cremophor EL <sup>RTM</sup> )	60.0	60.0
BHT	0.5	0.5

40

## 【 0 0 8 6 】

## 実施例 9

ノルビル (Norvir)<sup>RTM</sup> (100mg) 軟ゼラチンカプセル剤の製造  
以下のプロトコルを使用して 1000 軟ゼラチンカプセル剤を製造する。

50

【 0 0 8 7 】

【表 3】

スケール (mg/カプセル)	名 称	量 (g)	
Q.S.	窒素,N.F.	Q.S.	
118.0	脱水エタノール,USP,200プルーフ	118.0	
2.0	脱水エタノール,USP,200プルーフ	2.0	10
0.25	ブチル化ヒドロキシトルエン,NF	0.25	
704.75	オレイン酸,NF	704.75	
100.0	リトナビル	100.0	
10.0	純水,USP(蒸留)	10.0	
60.0	ポリオキシル35ヒマシ油,NF	60.0	
5.000	オレイン酸,NF	5.000	20

【 0 0 8 8 】

混合タンクと適当な容器とを窒素でパージする。118.0 gのエタノールを計量し、窒素で掩蔽し、以後の使用に備えて保管する。次にエタノールの第二アリコート(2 g)を計量し、0.25 gのブチル化ヒドロキシトルエンを加えて透明になるまでかき混ぜる。混合物を窒素で掩蔽し、保管する。主混合タンクを28 (30を越えてはならない)に加熱する。次に704.75 gのオレイン酸を混合タンクに充填する。次いで、100.0 gのリトナビルをオレイン酸にかき混ぜながら加える。次に、エタノール/ブチル化ヒドロキシトルエンを混合タンクに加え、次いで、予め計量した118.0 gのエタノールを加えて少なくとも10分間かき混ぜる。次に10 gの水をタンクに充填し、溶液が透明になるまでかき混ぜる(30分以上)。容器の側面からリトナビルを掻き落とし、更に30分以上かき混ぜる。60.0 gのポリオキシル35ヒマシ油をタンクに充填し、均一になるまで混合する。カプセルに封入するまで溶液を2-8で保存する。1.0 gの溶液を各個の軟ゼラチンカプセルに充填する(ダイ:18 oblong [18BE];ゲル:005L2DDXHB-EP;ゲル色素:ホワイト920P)。次いで軟ゼラチンカプセルを乾燥し、2-8で保存する。

【 0 0 8 9 】

実施例 10

ABT-378/ノルビル<sup>RTM</sup>(133.3/33.3 mg)軟ゼラチンカプセル剤の製造

以下のプロトコルを使用して1000軟ゼラチンカプセル剤を製造する。

【 0 0 9 0 】

【表 4】

30

40

スケール (mg/カプセル)	名 称	量 (g)
Q.S.	窒素,N.F.	Q.S.
578.6	オレイン酸,NF	578.6
33.3	リトナビル	33.3
64.1	プロピレングリコール,USP	64.1
4.3	純水,USP(蒸留)	4.3
133.3	ABT-378	133.3
10.0	オレイン酸,NF	10.0
21.4	ポリオキシシル35ヒマシ油,NF	21.4
10.0	オレイン酸,NF	10.0

10

## 【 0 0 9 1 】

20

混合タンクと適当な容器とを窒素でパージする。次に 578.6 g のオレイン酸を混合タンクに充填する。主混合タンクを 28 に加熱し (31 を越えてはならない)、混合を開始する。次いで、33.3 g のリトナビルをオレイン酸にかき混ぜながら加える。混合タンクにプロピレングリコールと水とを添加し、溶液が透明になるまで混合を継続する。次に、133.3 g の A B T - 378 を混合タンクに加えて、混合を継続する。次に、10 g のオレイン酸をタンクに充填し、溶液が透明になるまでかき混ぜる。21.4 g のポリオキシ35ヒマシ油, NF を混合タンクに加えて混合を継続し、次いで10 g のオレイン酸, NF を加える。サンプルを収集し、カプセルに封入するまで溶液を 2 - 8 で保存する。0.855 (+/- 3%) の溶液を各個の軟ゼラチンカプセルに充填する (ダイ: 12BF; ゲル: L1.25DDXHBM-EP; ゲル色素: オレンジ419T-EP) 。次いで軟ゼラチンカプセルを点検し、洗浄し、2 - 8 で保存する。

30

## 【 0 0 9 2 】

## 実施例 11

経口的体内利用効率を測定するためのプロトコル

イヌ (ビーグル犬、雌雄、体重 7 - 14 kg) を投薬前夜から絶食させ、水は自由に与えた。投薬の約 30 分前にどのイヌにも 100  $\mu$ g / kg のヒスチジンを皮下投与した。どのイヌにも体重 1 kg あたり薬剤用量 5 mg に対応する単一剤形を投与した。薬剤投与後に約 10 ミリリットルの水を与えた。投薬前、及び、投薬の 0.25、0.5、1.0、1.5、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間後に各動物から血液サンプルを採取した。遠心によって血漿を赤血球から分離し、分析するまで凍結 (-30 ) した。血漿サンプルの液 - 液抽出後、低波長 UV 検出を伴う逆相 HPLC によって母薬の濃度を測定した。試験期間中の母薬の曲線下方面積を台形公式法によって計算した。経口投与後の曲線下方面積を一回の静脈内投与後の曲線下方面積に比較することによって各被験化合物の絶対的体内利用効率を計算した。カプセルまたはカプセル組成物の各々を少なくとも 6 匹のイヌから成るグループで試験した。数値は各グループのイヌの平均である。

40

## 【図面の簡単な説明】

【図 1】 結晶質多形性リトナビルの実質的に純粋な I 形の粉末 X 線回折図形を示す。

【図 2】 結晶質多形性リトナビルの実質的に純粋な II 形の粉末 X 線回折図形を示す。

【図 3 A】 実施例 9 で調製したプレミックス中の II 形リトナビルの平衡溶解度を示す。

50

【図 3 B】 実施例 9 で調製したプレミックス中の I I 形リトナビルの平衡溶解度を示す。

【図 3 C】 実施例 9 で調製したプレミックス中の I I 形リトナビルの平衡溶解度を示す。

【図 4 A】 実施例 9 で調製したプレミックス中の I 形リトナビルの平衡溶解度を示す。

【図 4 B】 実施例 9 で調製したプレミックス中の I 形リトナビルの平衡溶解度を示す。

【図 4 C】 実施例 9 で調製したプレミックス中の I 形リトナビルの平衡溶解度を示す。

【図 5】 オレイン酸 + エタノール助溶媒系中で添加した水が I I 形リトナビルの溶解度に与える効果を示す。

【図 6】 実施例 9 で調製したプレミックス中の I I 形リトナビル結晶の溶解プロファイルを示す。 10

【図 7 A】 実施例 9 で調製したプレミックス中の I 形及び I I 形のリトナビルの溶解度を温度、水及びエタノールの関数として示す 3 D プロットである。

【図 7 B】 実施例 9 で調製したプレミックス中の I 形及び I I 形のリトナビルの溶解度を温度、水及びエタノールの関数として示す 3 D プロットである。

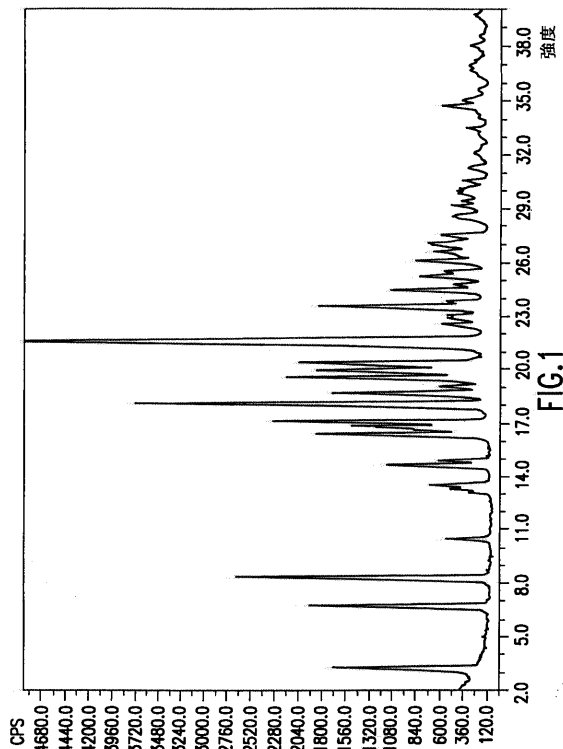
【図 7 C】 実施例 9 で調製したプレミックス中の I 形及び I I 形のリトナビルの溶解度を温度、水及びエタノールの関数として示す 3 D プロットである。

【図 7 D】 実施例 9 で調製したプレミックス中の I 形及び I I 形のリトナビルの溶解度を温度、水及びエタノールの関数として示す 3 D プロットである。

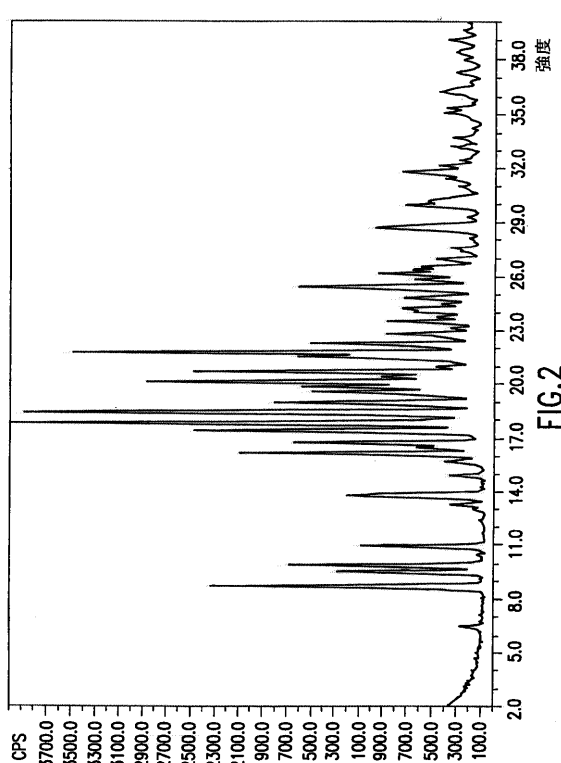
【図 7 E】 実施例 9 で調製したプレミックス中の I 形及び I I 形のリトナビルの溶解度を温度、水及びエタノールの関数として示す 3 D プロットである。 20

【図 7 F】 実施例 9 で調製したプレミックス中の I 形及び I I 形のリトナビルの溶解度を温度、水及びエタノールの関数として示す 3 D プロットである。

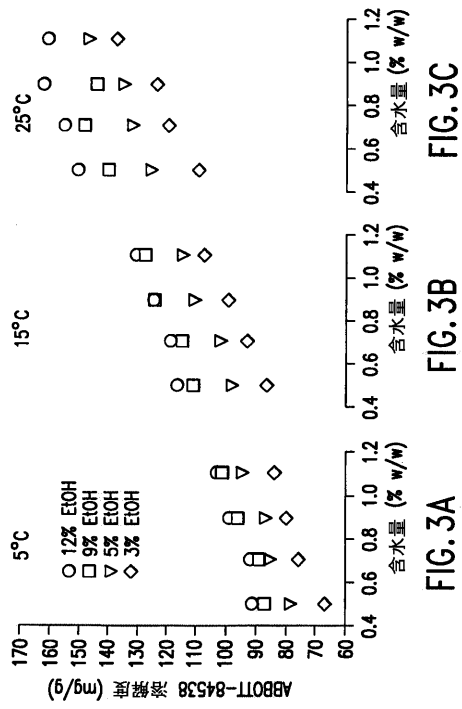
【図 1】



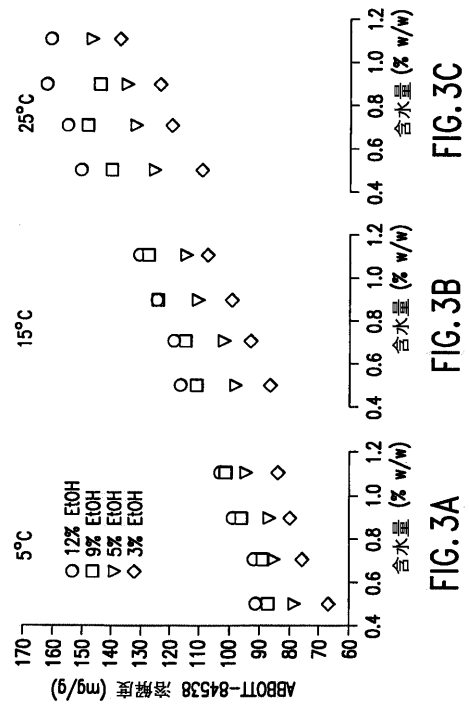
【図 2】



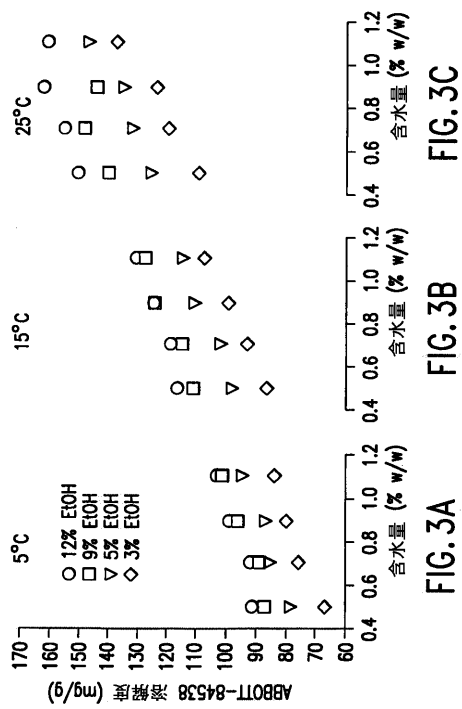
【図 3 A】



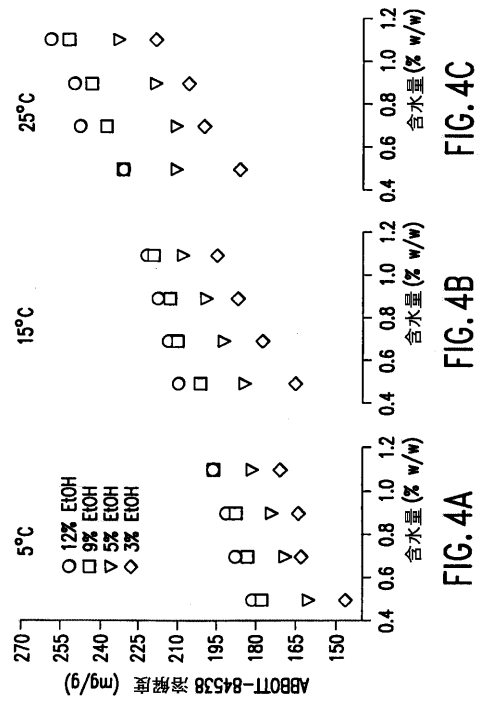
【図 3 B】



【図 3 C】



【図 4 A】



【図 4 B】

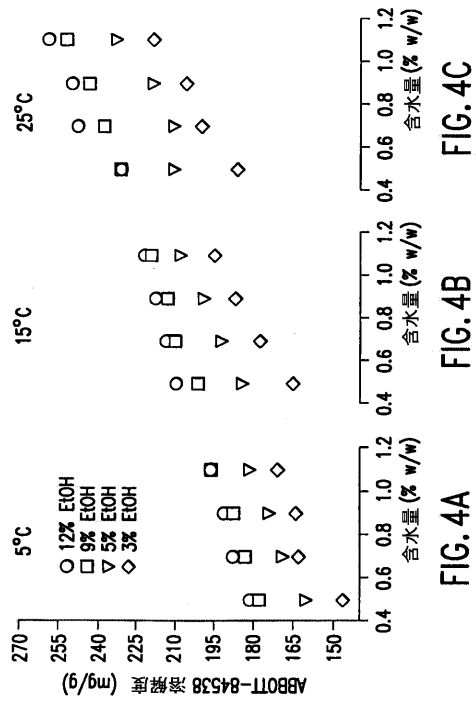


FIG.4C

【図 4 C】

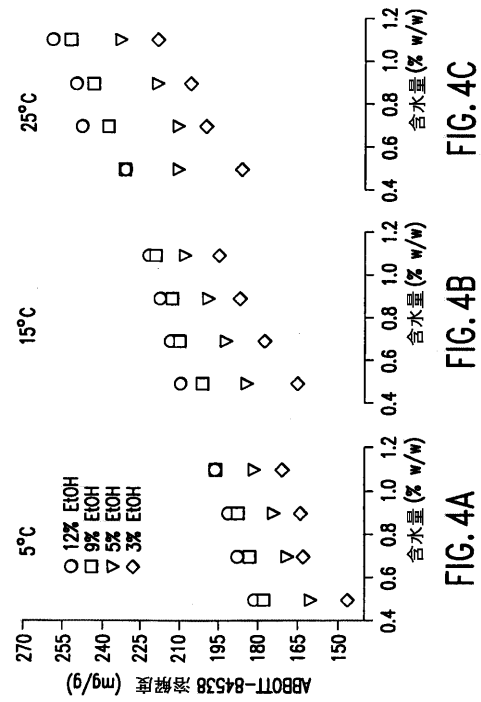


FIG.4B

FIG.4C

【図 5】

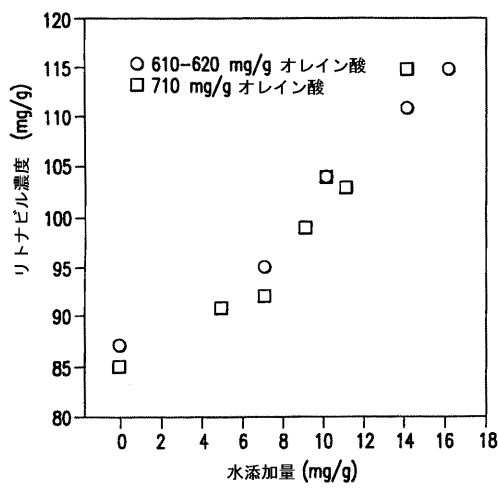


FIG.5

【図 6】

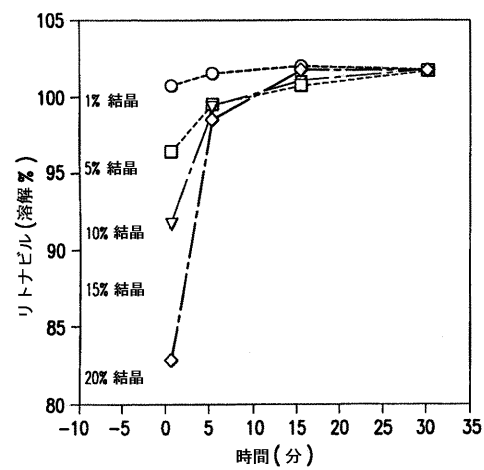
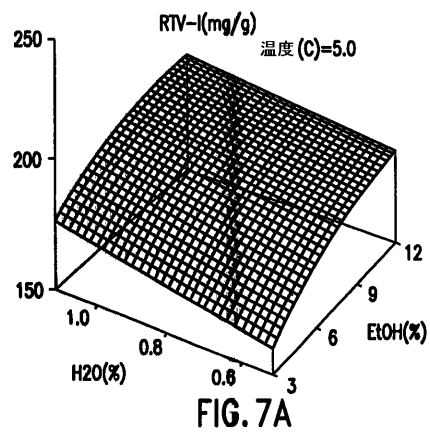
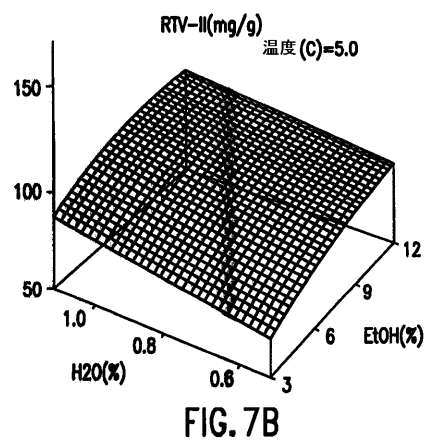


FIG.6

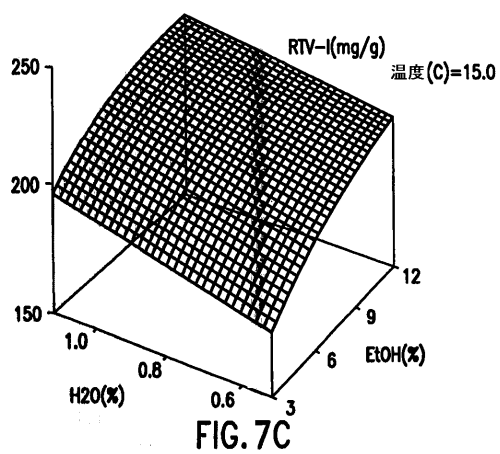
【 図 7 A 】



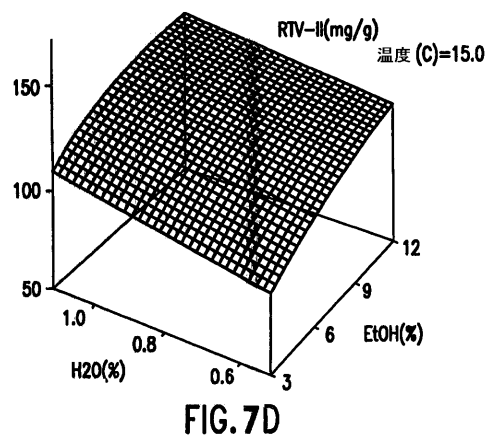
【 図 7 B 】



【 図 7 C 】



【 図 7 D 】





【 図 7 E 】

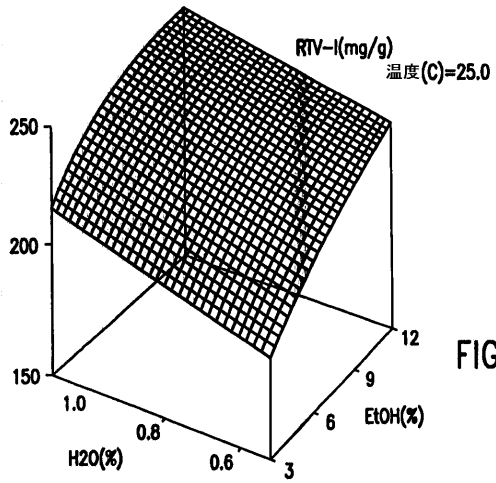


FIG. 7E

【 図 7 F 】

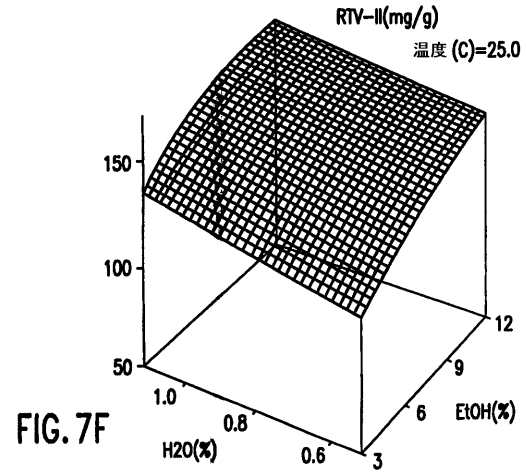


FIG. 7F

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18

(74)代理人 100117053

弁理士 相馬 貴昌

(72)発明者 アラニ, ラーマン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07950、モリス・ブレインズ、ゲイツ・コート・3015

(72)発明者 ゴーシュ, スーモジート

アメリカ合衆国、イリノイ・60046、リンデンハースト、アパートメント・2・エイ、デイトマー・レイン・219

審査官 遠藤 広介

(56)参考文献 国際公開第97/021685(WO, A1)

国際公開第97/021683(WO, A1)

国際公開第98/022106(WO, A1)

Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association Washington, 1994年, Second Edition, p.371-374

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K 9/00- 9/72

A61K 47/00-47/48

A61K 37/00-37/66

A61K 41/00-45/08

A61K 48/00

BIOSIS(STN)

CAplus(STN)

EMBASE(STN)

MEDLINE(STN)