

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-4293**
(22) Přihlášeno: **25.05.2000**
(30) Právo přednosti: **04.06.1999 US 09/325826**
(40) Zveřejněno: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)
(47) Uděleno: **26.11.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **06.01.2010**
(Věstník č. 1/2010)
(86) PCT číslo: **PCT/US2000/014342**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/074677**

(11) Číslo dokumentu:

301 308

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

CZ 294 246; CZ 298 188; WO 95/25504; WO 98/22106; WO 95/09614; WO 97/01349; WO 96/07696.

(73) Majitel patentu:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US

(72) Původce:

Alani Laman A., Morris Plains, NJ, US

Ghosh Soumojeet, Lindenhurst, IL, US

(74) Zástupce:

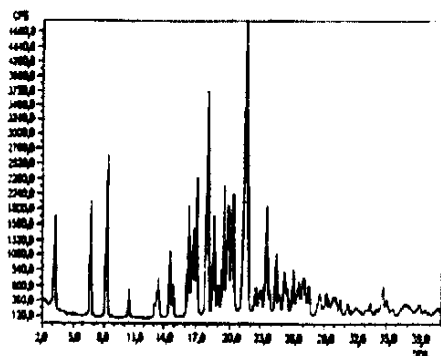
JUDr. Ing. Michal Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7,
17000

(54) Název vynálezu:

Vylepšené farmaceutické formulace

(57) Anotace:

Farmaceutická kompozice s vylepšenou rozpustností obsahující ritonavir nebo kombinaci ritonaviru a jiné sloučeniny inhibující HIV proteázu, farmaceuticky přijatelné rozpouštědlo obsahující od 40 hmotn. do 75 % hmotn. (vztaheno na celkovou hmotnost roztoku) mastné kyseliny s dlouhým řetězcem a od 1 hmotn. do 15 % hmotn. (vztaheno na celkovou hmotnost roztoku) ethanolu, vodu v množství 0,4 až 3,5 % hmotn. (vztaheno na celkovou hmotnost roztoku) a popřípadě farmaceuticky přijatelnou povrchově aktivní látku.



CZ 301308 B6

Vylepšené farmaceutické formulace

Oblast techniky

5

Tento vynález se týká vylepšených farmaceutických formulací zahrnující nejméně jednu sloučeninu inhibující HIV proteázu, ve farmaceuticky přijatelném roztoku, který se skládá z mastné kyseliny o dlouhém uhlíkatém řetězci, ethanolu a vody, přičemž řečená sloučenina inhibující HIV proteázu, zde obsažená má vylepšené vlastnosti týkající se její rozpustnosti.

10

Dosavadní stav techniky

15 Inhibitory proteázy viru lidské imunodeficiency (HIV) jsou schváleny pro použití při léčbě HIV infekce již několik let. Obzvláště účinným inhibitorem HIV proteázy je (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-methyl-N-(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl)amino)karbonyl)amino-1,6-difeny-3-hydroxyhexan (ritonavir), který má obchodní název NORVIR®.

20 Ritonavir je znám pro svou schopnost inhibovat HIV proteázu, inhibovat HIV infekci a zvýšit farmakokinetiku sloučenin, které jsou metabolizované monooxygenázou cytochromu P450. Ritonavir je zvláště účinným inhibitorem HIV infekce je-li použit samotný nebo v kombinaci s jedním nebo více inhibitory reverzní transkriptázy a/nebo jedním nebo více inhibitory HIV proteázy.

25 Sloučeniny inhibující HIV proteázu jsou typické špatnou orální biologickou dostupností a je tedy nutné vyvinout a vylepšit formy orálního dávkování inhibitorů HIV proteázy, které mají vhodnou orální biologickou dostupnost, stabilitu a profily vedlejších účinků.

30 Ritonavir a postupy jeho přípravy jsou popsány v americkém patentu US 5 541 206, vydaném 30. července 1996, popis je zde uveden jako odkaz. Tento patent popisuje postup přípravy ritonaviru, který je produkován jako krystalický polymorf ritonaviru, známý jako krystalická forma I.

35 Další postup přípravy ritonaviru je popsán v americkém patentu US 5 567 823, vydaném 22. října 1996, popis je zde uveden jako odkaz. Postupem popsáním v tomto patentu se také získá ritonavir jako krystalická forma I.

40 Farmaceutické kompozice zahrnující ritonavir nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli jsou popsány v amerických patentech US 5 541 206, vydaném 30. července 1996; US 5 484 801, vydaném 16. ledna 1996; US 5 725 878, vydaném 10. března 1998; a US 5 559 158, vydaném 24. září 1996 a v mezinárodní patentové přihlášce č. WO98/22106, publikované 28. května 1998 (odpovídající americké patentové přihlášce 08/966 495, podané 7. listopadu 1997), všechny tyto popisy jsou zde uvedeny formou odkazu.

45 Použití ritonaviru pro inhibici HIV infekce je popsáno v americkém patentu US 5 541 206, vydaném 30. července 1996. Použití ritonaviru v kombinaci s jednou nebo více sloučeninami inhibitory reverzní transkriptázy za účelem inhibice HIV infekce je popsáno v americkém patentu US 5 635 523, vydaném 3. června 1997. Použití ritonaviru v kombinaci s jedním nebo více inhibitory proteáz za účelem inhibice HIV infekce je popsáno v americkém patentu 5 674 882, vydaném 7. října 1997. Použití ritonaviru pro vylepšení farmakokinetiky sloučenin metabolizovaných monooxygenázou cytochromu P450 je popsáno v mezinárodní patentové přihlášce WO97/01349, publikované 16. ledna 1997 (odpovídající americké patentové přihlášce 08/687 774, podané 26. června 1996). Popisy všech těchto patentů a patentových přihlášek jsou zde uvedeny formou odkazu.

50

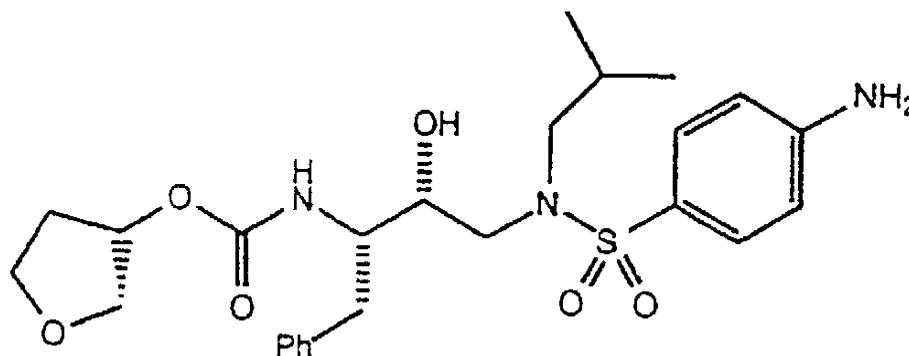
Příklady sloučenin inhibujících HIV proteázu zahrnují:

5 N-(2(R)-hydroxy-1-(S)-indanyl)-2-(R)-fenylmethyl-4-(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridyl-methyl)-2-(S)-N'-(t-butylkarboxamido)-piperaziny)-pentanamid (např. indinavir) a odvozené sloučeniny, popsány v evropské patentové přihlášce EP 541 168, publikované 12. května 1993, a americkém patentu US 5 413 999, vydaném 9. května 1995, oba jsou zde uvedeny ve formě odkazu;

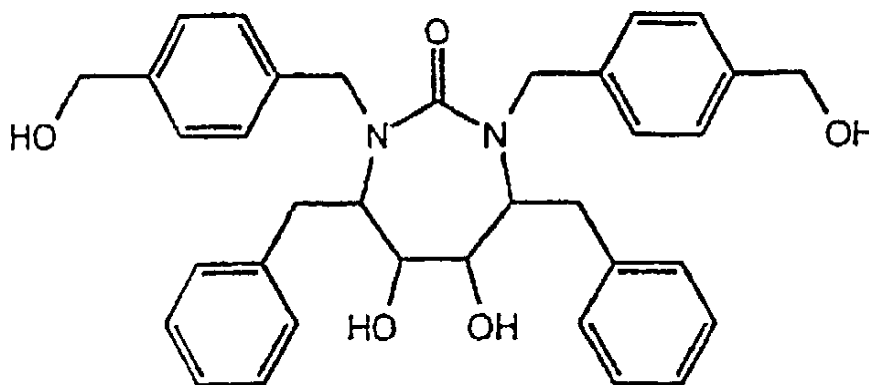
10 N-terc-butyl-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-fenyl-3(S)-[[N-(2-chinolylníkarbonyl)-L-asparaginylní]amino]butyl]-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-karboxamid (např. saquinavir) a odvozené sloučeniny, popsány v americkém patentu US 5 196 438, vydaném 23. března 1993, který je zde uveden formou odkazu;

15 5(S)-Boc-amino-4(S)-hydroxy-6-fenyl-2(R)-fenylmethylhexanoyl-(L)-Val-(L)-Phe-morfolin-4-ylamid a odvozené sloučeniny, popsány v evropské patentové přihlášce EP 532 466, publikované 17. března 1993, která je zde uvedena formou odkazu;

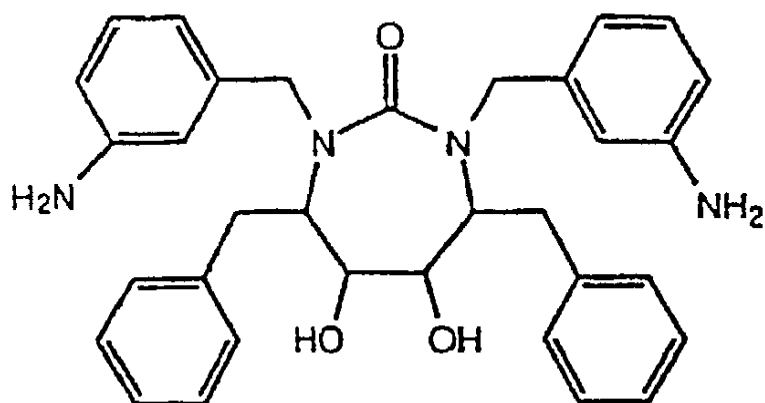
20 1-naftoxyacetyl-beta-methylthio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-butanoyl-1,3-thiazolidin-4-t-butylamid (např. 1-naftoxyacetyl-Mta-(2S,3S)-AHPBA-Thz-NH-tBu), 5-iso-chinolinoxycetyl-beta-methylthio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-butanoyl-1,3-thiazolidin-4-t-butylamid (např. iQoa-Mta-Apns-Thz-NHtBu) a odvozené sloučeniny, popsány v evropské patentové přihlášce EP 490 667, publikované 17. června 1992 a v *Chem. Pharm. Bull.* 40 (8) 2251 (1992), zde uvedeno formou odkazu; [1S-[1R-(R-),2S*]]-N1[3-[[[1,1-dimethyl-ethyl]amino]karbonyl](2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(fenylmethyl)propyl]-2-[(2-
25 chinolinylníkarbonyl)amino]-butandiamid (např. SC-52151) a odvozené sloučeniny, popsány v PCT patentové přihlášce WO92/08701, publikované 29. května 1992 a PCT patentové přihlášce WO93/23368, publikované 25. listopadu 1993, obě jsou zde uvedeny formou odkazu;



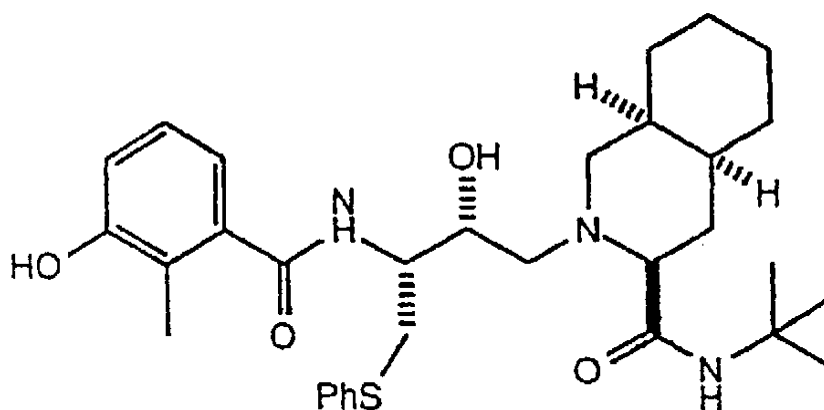
30 (např. VX-478) a odvozené sloučeniny, popsány v PCT patentové přihlášce WO 94/05639, publikované 17. března 1994, která je zde uvedena formou odkazu;



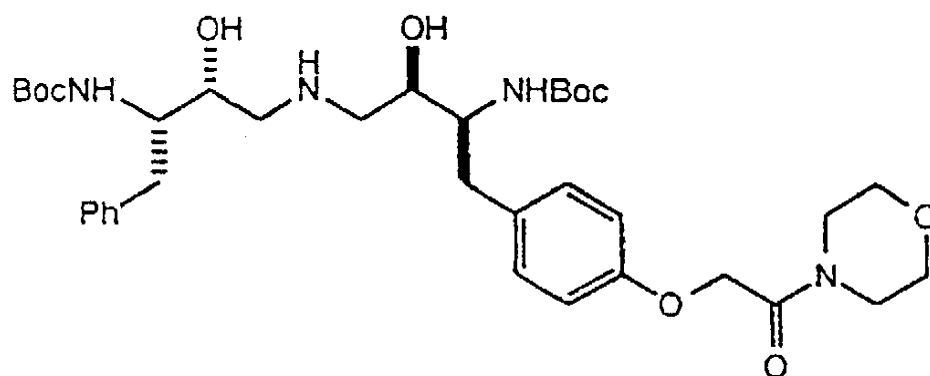
(např. DMP-323) nebo



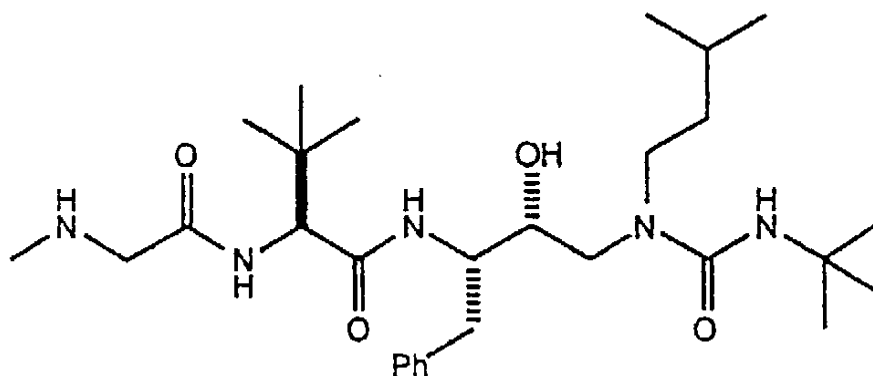
(např. DMP-450) a odvozené sloučeniny, popsány v PCT patentové přihlášce WO 93/07128, publikované 15. dubna 1993, která je zde uvedena formou odkazu;



- 5 např. AG1343, (nelfinavir), popsány v PCT patentové přihlášce WO 95/09843, publikované 13. dubna 1995 a americkém patentu US 5 484 926, vydaném 16. ledna 1996, které jsou zde uvedeny formou odkazu;

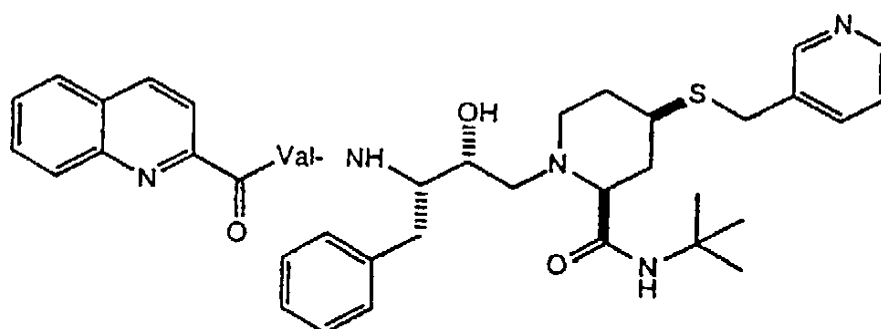


- 10 (např. BMS 186 318) popsány v evropské patentové přihlášce EP 580 402, publikované 26. ledna 1994, která je zde uvedena formou odkazu;

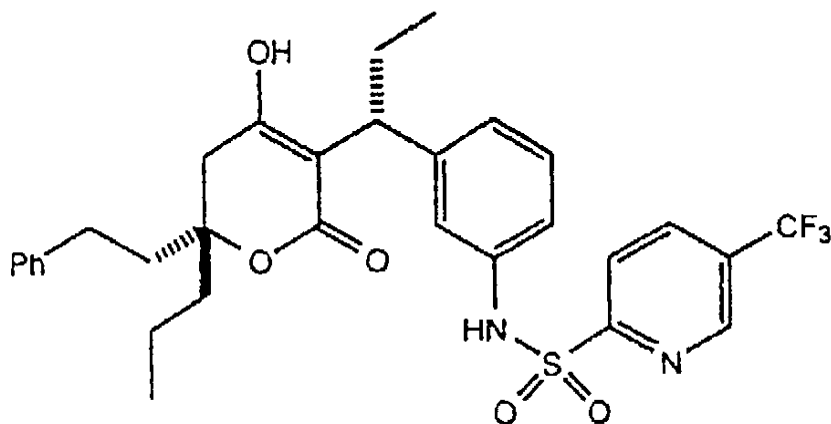


(např. SC-55389a) a odvozené sloučeniny popsány v PCT patentové přihlášce WO 9506061, publikované 2. března 1995, která je zde uvedena formou odkazu a v 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, (Washington, D.C., 29. leden – 2. únor, 1995), Sekce 88; a

5

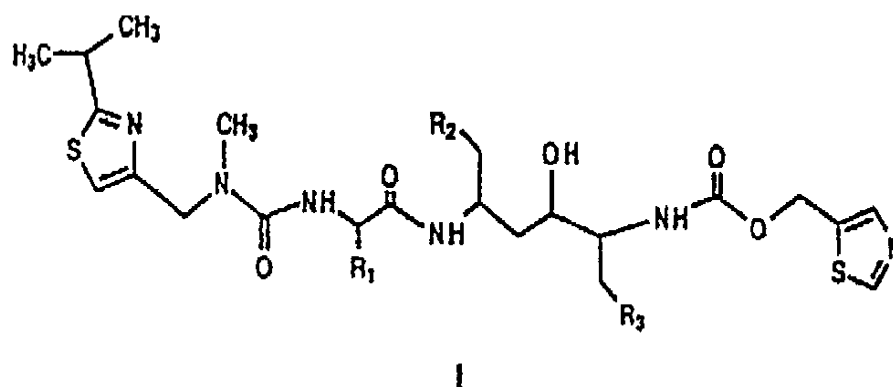


(např. BILA 1096 BS) a odvozené sloučeniny popsány v evropské patentové přihlášce EP 560 268, publikované 15. září 1993, která je zde uvedena formou odkazu; a



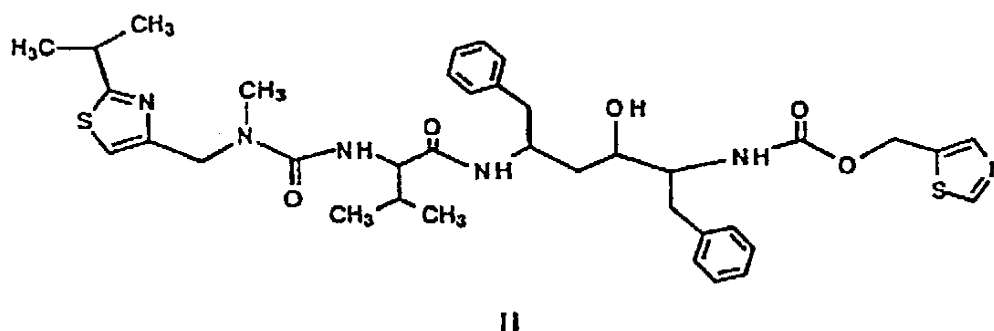
10 (např. U-140690) a odvozené sloučeniny popsány v PCT patentové přihlášce WO 9530670, publikované 16. listopadu 1995, která je zde uvedena formou odkazu; nebo farmaceuticky přijatelné soli jakékoliv výše uvedené sloučeniny.

Další příklady sloučenin inhibujících HIV proteázu zahrnují sloučeniny o vzorci I:

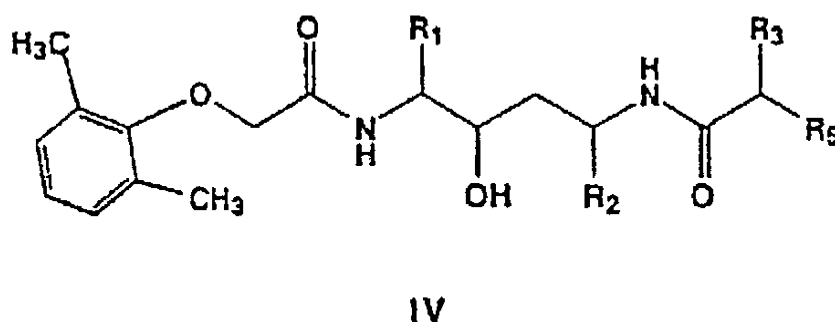


- kde substituent R_1 je nižší alkyl a substituenty R_2 a R_3 jsou fenyl a odvozené sloučeniny nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, popsány v PCT patentové přihlášce WO 94/14436, publikované 7. července 1994 a americkém patentu US 5 541 206, vydaném 30. července 1996, oba jsou zde uvedeny formou odkazu. Sloučeniny vzorce I jsou použitelné pro inhibici HIV infekcí, a tedy jsou použitelné pro léčbu nemoci AIDS.

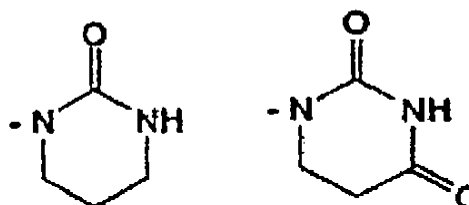
Zvláště pak sloučenina o vzorci II je velice efektivní jako inhibitor HIV proteázy.



- Nejvíce preferovanou sloučeninou o vzorci II je (2S,3S,5S)-5-(N-(N-(N-methyl-N-((2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl)-amino)karbonyl)valinyl)amino)-2-(N-((5-thiazolylmethoxykarbonyl)amino)-1,6-difenyl-3-hydroxyhexan (ritonavir; sloučenina o vzorci III) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
- Další příklady sloučenin inhibujících HIV proteázu zahrnují také sloučeniny o vzorci IV:



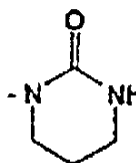
kde substituent R_1 je benzyl, substituent R_2 je benzyl nebo nižší alkyl, substituent R_3 je nižší alkyl a substituent R_5 je



nebo

- 5 a odvozené sloučeniny nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, popsány v americké patentové přihlášce 08/572 226, podané 13. prosince 1996 a americké patentové přihlášce 08/753 201, podané 21. listopadu 1996 a mezinárodní patentové přihlášce WO97/21685, publikované 19. června 1997, všechny jsou zde uvedeny formou odkazu.

Preferovanou sloučeninou je sloučenina o vzorci IV kde substituenty R_1 a R_2 jsou benzyl, substituent R_3 je isopropyl a substituent R_5 je



- 10 Nejvíce preferovanou sloučeninu o vzorci IV je (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimethylfenoxycetyl)-amino-3-hydroxy-5-[2S-(1-tetrahydro-pyrimid-2-onyl)-3-methyl-butanoyl]amino-1,6-difenylohexan (sloučenina o vzorci V) nebo její farmaceuticky přijatelné soli. Příprava sloučeniny o vzorci V je popsána v americké patentové přihlášce 08/572 226, podané 13. prosince 1996 a americké patentové přihlášce 08/753 201, podané 21. listopadu 1996 a mezinárodní patentové přihlášce WO 97/21685, publikované 19. června 1997.

- 20 Sloučenina o vzorci III je ve vodě rozpustná zhruba v množství 6 mikrogramů na mililitr při pH > 2. To je považováno za velice špatnou rozpustnost a tudíž se očekává, že sloučenina o vzorci III ve formě volné báze má velice slabou orální biologickou dostupnost. Fakticky, forma volné báze sloučeniny o vzorci III, aplikovaná jako neformulovaná pevná látka ve formě kapslí, je charakterizována biologickou dostupností menší než 2 %, poté co byla orálně podána psům v množství 5 mg/kg.

- 25 Adiční soli sloučeniny o vzorci III s kyselinami (např. bis-hydrochlorid, bistosylát, bis-methan-sulfonát a tak podobně) mají rozpustnost ve vodě < 0,1 miligram/mililitr. To je pouze slabé vylepšení oproti rozpustnosti volné báze. Tato nízká rozpustnost ve vodě by znevýhodňovala aplikaci terapeutického množství soli sloučeniny o vzorci III jako vodného roztoku. Dále pak, díky této malé rozpustnosti ve vodě není překvapením, že bis-tosylát sloučeniny III aplikovaný jako neformulovaná pevná látka ve formě kapsle, je charakterizovaný biologickou dostupností nižší než 2 %, poté co byl orálně podán psům v množství 5 mg/kg.

- 35 Za účelem mít vhodnou formu orálního dávkování sloučeniny o vzorci III, by měla orální biologická dostupnost sloučeniny o vzorci III být nejméně 20 %. Výhodně by orální biologická dostupnost podané sloučeniny o vzorci III měla být vyšší než okolo 40 % a nejlépe vyšší než okolo 50 %.

- 40 Jedním z měření potenciální použitelnosti orální dávky farmaceutického činidla je biologická dostupnost pozorována poté, co byla dávka orálně aplikována. Biologickou dostupnost orálně aplikované dávky mohou ovlivňovat různé faktory. Tyto faktory zahrnují rozpustnost ve vodě, absorbovatelnost léčiva v gastrointestinálním traktu, sílu dávky a bezprostřední účinek. Rozpustnost ve vodě je jedním z nejdůležitějších faktorů. Je-li léčivo špatně rozpustné ve vodě, je snaha identifikovat soli nebo deriváty léčiv, které mají vylepšenou rozpustnost ve vodě. Je-li nalezena sůl nebo jiný derivát léčiva s dobrou rozpustností ve vodě, je obecně přijímáno, že vodný roztok

formulace této soli nebo derivátu poskytne optimální orální biologickou dostupnost. Biologická dostupnost formulace roztoku jako orálního léčiva je pak obecně používána jako standard nebo ideální biologická dostupnost, proti které jsou měřeny ostatní formy orálních dávek.

- 5 Z různých důvodů, jakým je např. pacientova compliance nebo snaha o maskování chuti léčiva, je před podáváním v tekutém stavu preferováno podávání léčiv v pevné dávkové formě jako např. kapsle. Nicméně, podávání léčiv formou orální pevné dávky, jako jsou např. tablety nebo prášek atd., obecně poskytuje nižší biologickou dostupnost než podávání léčiv orálně ve formě roztoků. Jednou z hlavních snah vývoje vhodné dávky ve formě kapsle je dosáhnout co možná nejbližší biologické dostupnosti léčiva k biologické dostupnosti léčiv podávaných formou orálních roztoků.

- 15 Ačkoli u některých léčiv se očekává dobrá rozpustnost v organických rozpouštědlech, nemusí toto být důvodem pro dobrou biologickou dostupnost léčiva aplikovaného orálně ve formě roztoku. Bylo zjištěno, že sloučenina o vzorci III vykazuje dobrou rozpustnost ve farmaceuticky přijatelných organických rozpouštědlech, a že rozpustnost v těchto rozpouštědlech je zvyšována přítomností farmaceuticky přijatelné mastné kyseliny s dlouhým řetězcem.

- 20 Aplikace roztoku formou zapouzdřené dávky (měkké elastické kapsle nebo tvrdé želatinové kapsle) poskytuje biologickou dostupnost dosahující hodnoty asi 60 % nebo vyšší.

Rozpustnost je tedy důležitou vlastností formulací sloučenin inhibujících HIV proteázu.

- 25 Získání vylepšených farmaceutických formulací zahrnujících nejméně jednu sloučeninu s vylepšenými vlastnostmi rozpustnosti sloučenin inhibujících HIV proteázu, by tedy bylo důležitým příspěvkem k řešení tohoto problému.

Podstata vynálezu

- 30 Tento vynález se zabývá farmaceutickou kompozicí ve formě roztoku obsahující:

- 35 (a) (2S,3S,5S)-5-(N-(N-(N-methyl-N-((2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl)amino)karbonyl)-valinyl)-amino-2-(N-((5-thiazolyl)methoxykarbonyl)amino)-1,6-difenyl-3-hydroxyhexan (ritonavir), nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl;
- (b) farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo, které obsahuje mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem v množství od 40 do 75 % hmotnosti celkového roztoku a ethanol v množství od 1 do 15 % hmotnosti celkového roztoku;
- 40 (c) vodu v množství od 0,4 do 3,5 % hmotnosti celkového roztoku; a
- (d) popřípadě farmaceuticky přijatelnou povrchově aktivní látku.

- 45 Podle alternativního provedení farmaceutická kompozice obsahuje kombinaci ritonaviru a jiné sloučeniny inhibující HIV proteázu nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Podle výhodného provedení mastnou kyselinou s dlouhým řetězcem je kyselina olejová a povrchově aktivní látkou je polyoxyl 35 ricínový olej.

50

Podrobný popis vynálezu

- 55 Tento vynález poskytuje roztok sloučeniny inhibující HIV proteázu nebo kombinaci sloučenin inhibujících HIV proteázu nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí ve farmaceuticky přijatel-

ném organickém rozpouštědle obsahujícím směs nejméně jedné farmaceuticky přijatelné mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, ethanol a vodu.

- 5 Kompozice tohoto vynálezu poskytují sloučeniny inhibující HIV proteázu, které mají značně vylepšenou rozpustnost v porovnání s analogickými kompozicemi bez přidané vody.

Preferovanou kompozici tohoto vynálezu je roztok zahrnující (a) sloučeninu inhibující HIV proteázu nebo kombinaci sloučenin inhibujících HIV proteázu (přednostně sloučeninu o vzorci II nebo IV nebo saquinavir nebo nelfinavir nebo indinavir nebo, přednostněji, sloučeninu o vzorci 10 III nebo V nebo saquinavir nebo nelfinavir nebo indinavir, nebo nejpřednostněji, sloučeninu o vzorci III nebo V); nebo kombinaci sloučeniny o vzorci II nebo nelfinaviru a dalšího inhibitoru HIV proteázy (přednostně, sloučenina o vzorci IV nebo saquinavir nebo indinavir nebo nelfinavir, nebo přednostněji, kombinaci sloučeniny o vzorci III nebo nelfinaviru a dalších inhibitorů HIV proteázy (přednostně, sloučenina o vzorci V nebo saquinavir nebo indinavir nebo nelfinavir), nebo nejpřednostněji, kombinaci sloučeniny o vzorci III a sloučeniny o vzorci V) v množství 15 od 1 % do 50 % (přednostně, od 1 % do 40 %; přednostněji, od 10 % do 40 % hmotnosti celkového roztoku, (b) farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo, které zahrnuje (i) farmaceuticky přijatelnou mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem v množství od asi 20 % do asi 99 % (přednostně, od asi 30 % do asi 75 % hmotnosti celkového roztoku nebo (ii) směs (1) farmaceuticky přijatelné mastné kyseliny s dlouhým řetězcem v množství od 20 % do 99 % (přednostně, od 30 % do 75 % hmotnosti celkového roztoku; (2) ethanol v množství od 1 % do 15 % (přednostně, od 3 % do 12 %) hmotnosti celkového roztoku; (c) vodu v množství od 0,4 % do 3,5 %; a (d) farmaceuticky přijatelnou povrchově aktivní látku v množství od 0 % do 40 % (přednostně, od 2 % do 20 % a nejpřednostněji, od 2,5 % do 15 %) hmotnosti celkového roztoku. V preferovaném 25 provedení tohoto vynálezu, je roztok zapouzdřen v měkké elastické želatinové kapsli (SEC) nebo tvrdé želatinové kapsli.

Přednostně, farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo obsahuje od 50 % do 99 % hmotnosti celkového roztoku. Přednostněji, farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo nebo 30 směs farmaceuticky přijatelných organických rozpouštědel obsahuje od 50 % do 75 % hmotnosti celkového roztoku.

Preferovaná farmaceuticky přijatelná rozpouštědla obsahují (1) farmaceuticky přijatelnou mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem v množství od 40 % do 75 % hmotnosti celkového roztoku; (2) 35 ethanol v množství od 1 % do 15 % hmotnosti celkového roztoku; a (3) vodu v množství od 0,4 % do 3,5 % hmotnosti celkového roztoku. Upřednostňovaná farmaceuticky přijatelná rozpouštědla obsahují (1) farmaceuticky přijatelnou mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem v množství od 40 % do 75 % hmotnosti celkového roztoku a (2) ethanol v množství od 3 % do 12 % hmotnosti celkového roztoku. Ještě preferovanější farmaceuticky přijatelná rozpouštědla obsahují 40 (1) olejovou kyselinu v množství od 40 % do 75 % hmotnosti celkového roztoku a (2) ethanol v množství od 3 % do 12 % hmotnosti celkového roztoku.

V jednom provedení tohoto vynálezu více preferovaná kompozice tohoto vynálezu je roztok zahrnující (a) ritonavir v množství od 1 do 30% (přednostně, od 5 do 25%) hmotnosti celkového 45 roztoku, (b) farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo obsahující (i) farmaceuticky přijatelnou mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem v množství od 40 do 99 % (přednostně, od 30 do 75 % hmotnosti celkového roztoku nebo (ii) směs (1) farmaceuticky přijatelné mastné kyseliny s dlouhým řetězcem v množství od 40 do 99 % (přednostně, od 30 do 75 % hmotnosti celkového roztoku a (2) ethanolu v množství od 1 do 15 % (přednostně, od 3 do 12 %) hmotnosti celkového 50 roztoku, (c) vodu v množství od 0,4 do 3,5 % a (d) farmaceuticky přijatelnou povrchově aktivní látku v množství od 0 do 20 % (přednostně, od 2,5 do 10 %) hmotnosti celkového roztoku.

Ve více preferovaném provedení tohoto vynálezu je roztok zapouzdřen v měkké elastické želatinové kapsli (SEC) nebo tvrdé želatinové kapsli.

Další ještě více preferovanou kompozicí tohoto vynálezu je roztok obsahující (a) retonavir v množství od 1 do 30 % (přednostně, od 5 do 25 %) hmotnosti celkového roztoku, (b) farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo obsahující (i) kyselinu olejovou v množství od 15 do 99 % (přednostně, od 30 do 75 % hmotnosti celkového roztoku nebo (ii) směs (1) kyseliny olejové v množství od 15 do 99 % (přednostně, od 30 do 75 % hmotnosti celkového roztoku a (2) ethanol v množství od 1 do 15 % (přednostně, od 3 do 12 %) hmotnosti celkového roztoku, (c) vodu v množství od 0,4 do 3,5 % a (d) polyoxyl 35 ricínový olej v množství od 0 do 20 % (přednostně, od 2,5 do 10 %) hmotnosti celkového roztoku.

Ve více preferovaném provedení tohoto vynálezu je roztok zapouzdřen v měkké elastické želatinové kapsli (SEC) nebo tvrdé želatinové kapsli.

Nejpreferovanější kompozicí tohoto vynálezu je roztok obsahující (a) ritonavir v množství 10 % hmotnosti celkového roztoku, (b) farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo obsahující směs (1) kyseliny olejové v množství od 70 do 75 % hmotnosti celkového roztoku a (2) ethanolu v množství od 3 do 12 %, přednostně 12 % hmotnosti celkového roztoku, (c) vodu v množství od 0,4 do 1,5 % a (d) polyoxyl 35 ricínový olej v množství 6 % hmotnosti celkového roztoku.

V nejpreferovanějším provedení tohoto vynálezu je roztok zapouzdřen v měkké elastické želatinové kapsli (SEC) nebo tvrdé želatinové kapsli a roztok také obsahuje antioxidant (přednostně, BHT tzn. butylovaný hydroxytoluen) v množství 0,025 % hmotnosti celkového roztoku.

Termín „farmaceuticky přijatelná mastná kyselina s dlouhým řetězcem“ se v tomto vynálezu vztahuje na nasycené, mono- nebo dinenasycené C_{12} až C_{18} karboxylové kyseliny, které jsou tekuté při pokojové teplotě. Preferované kyseliny s dlouhým řetězcem jsou mono-nenasycené C_{16} – C_{20} karboxylové kyseliny, které jsou tekuté při pokojové teplotě. Nejpreferovanější mastnou kyselinou s dlouhým řetězcem je kyselina olejová.

Množství vody použité ve farmaceutické kompozici tohoto vynálezu je od 0,4 do 3,5 % z celkové hmotnosti roztoku.

Přednostně, hmotnost konečného roztoku vody je od 0,4 do 2,0 %; přednostněji od 0,4 do 1,5 %; nejlépe pohybuje-li se 1 %.

Dále pak roztok kompozice tohoto vynálezu může za účelem lepší chemické stability obsahovat antioxidanty (např., kyselinu askorbovou, BHA (butylovaný hydroxyanisol), BHT (butylatylovaný hydroxytoluen), vitamín E, vitamín E PEG 1000 sukcinát atd.).

Termín „farmaceuticky přijatelná kyselina“ se v tomto vynálezu vztahuje na (i) anorganické kyseliny jako jsou chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, jodovodíková kyselina atd., (ii) organické mono-, di- nebo tri-karboxylové kyseliny (např. mravenčí kyselina, octová kyselina, adipová kyselina, alginová kyselina, citronová kyselina, askorbová kyselina, asparagová kyselina, benzoová kyselina, máselná kyselina, kafrová kyselina, glukonová kyselina, glukuronová kyselina, galaktarová kyselina, mléčná kyselina, lactobionová kyselina, malonová kyselina, maleinová kyselina, nikotinová kyselina, šťavelová kyselina, pamoová kyselina, pektinová kyselina, 3-fenylpropionová kyselina, pikrová kyselina, pivalová kyselina, propionová kyselina, jantarová kyselina, vinná kyselina, undekanová kyselina atd.) nebo (iii) sulfonové kyseliny (např., benzensulfonová kyselina, hydrogensíran sodný, sírová kyselina, kafrosulfonová kyselina, dodecylsulfonová kyselina, ethansulfonová kyselina, methansulfonová kyselina, isethionová kyselina, naftalensulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina atd.).

Termín „farmaceuticky přijatelná povrchově aktivní látka“ se v tomto vynálezu vztahuje na farmaceuticky přijatelné neionogenní povrchově aktivní látky např., deriváty polyoxyethylen ricínového oleje (např., polyoxyethylenglyceroltriricinoleát nebo polyoxyl 35 ricínový olej (Cremophor EL, BASF Corp.) nebo polyoxyethylenglyceroloxystearát (Cremophor VRH 40

(polyethylenglykol 40 hydrogenovaný ricínový olej)) nebo Cremophor, RH 60 (polyethylen-
glykol 60 hydrogenovaný ricínový olej), BASF Corp. nebo blokové kopolymery ethylenoxidu
a propylenoxidu, také známé jako polyoxyethylen polyoxypropylen blokové kopolymery nebo
polyoxyethylenpolypropylenglykol, jako např. Poloxamer 124, Poloxamer 88, Poloxamer 8237,
5 Poloxamer 9388, Poloxamer 9407 atd. (BASF Wyandotte Corp.) nebo mono estery mastných
kyselin polyoxyethylen (20) sorbitanu (např., polyoxyethylen (20) sorbitan monooleát (Tween
80), polyoxyethylen (20) sorbitan monostearát (Tween 60), polyoxyethylen (20) sorbitan mono-
palmitát (Tween 40), polyoxyethylen (20) sorbitan monolaurát (Tween 20) atd.) nebo sorbitan
estery mastných kyselin (zahrnující sorbitanlaurát, sorbitanoleát, sorbitanpalmitát, sorbitanstea-
10 rat). Preferovanou farmaceuticky přijatelnou povrchově aktivní látkou je polyoxyl 35 ricínový
olej (Cremophor EL, BASF Corp.), polyoxyethylen (20) sorbitan monolaurát (Tween 20), poly-
oxyethylen (20) sorbitan monooleát (Tween 80) nebo sorbitan estery mastných kyselin, např.
sorbitanoleát. Nejpreferovanější farmaceuticky přijatelnou povrchově aktivní látkou je polyoxyl
35 ricínový olej (Cremophor EL, BASF Corp.), tj. směsný produkt, který vzniká reakcí 35 mol
15 ethylenoxidu s 1 mol ricínového oleje.

Jak zde bude používáno, termín „v podstatě čistý“ se v tomto vynálezu vztahuje je-li použit
v odkazu na polymorf ritonaviru, na polymorf ritonaviru formy I nebo formy II, jehož čistota je
vyšší než 90 %. To znamená, že polymorf ritonaviru neobsahuje více než 10 % jakékoli jiné
20 sloučeniny, a zvláště pak neobsahuje více než asi 10 % jakékoli jiné formy ritonaviru. Přednost-
něji, termín „podstatně čistý“ se v tomto vynálezu vztahuje na polymorf ritonaviru formy I nebo
formy II, jehož čistota je vyšší než 95 %. To znamená, že polymorf ritonaviru neobsahuje více
než 5 % jakékoli jiné sloučeniny, a zvláště pak neobsahuje více než 5 % jakékoli jiné formy rito-
naviru. Nejpodstatněji, termín „podstatně čistý“ se v tomto vynálezu vztahuje na polymorf rito-
25 naviru formy I nebo formy II, jehož čistota je vyšší než 97 %. To znamená, že polymorf rito-
naviru neobsahuje více než 3 % jakékoli jiné sloučeniny, a zvláště pak neobsahuje více než 3 %
jakékoli jiné formy ritonaviru.

Jak zde bude používáno, termín „v podstatě čistý“ se v tomto vynálezu vztahuje, je-li použit
30 v odkazu na amorfni ritonavir, na amorfni ritonavir, jehož čistota je vyšší než 90 %. To znamená,
že amorfni ritonavir neobsahuje více než 10 % jakékoli jiné sloučeniny, a zvláště pak neobsahuje
více než 10 % jakékoli jiné formy ritonaviru. Přednostněji, termín „v podstatě čistý“ se v tomto
vynálezu vztahuje na amorfni ritonavir, jehož čistota je vyšší než 95 %. To znamená, že amorfni
ritonavir neobsahuje více než 5 % jakékoli jiné sloučeniny, a zvláště pak neobsahuje více než
35 5 % jakékoli jiné formy ritonaviru. Nejpodstatněji, termín „v podstatě čistý“ se v tomto vynále-
zu vztahuje na amorfni ritonavir, jehož čistota je vyšší než 97 %. To znamená, že amorfni rito-
navir neobsahuje více než 3 % jakékoli jiné sloučeniny, a zvláště pak neobsahuje více než 3 %
jakékoli jiné formy ritonaviru.

40 Kompozice a příprava jemných elastických želatinových kapslí je odborníkům v oboru známá.
Kompozice měkké elastické želatinové kapsle obvykle obsahuje od asi 30 % do asi 50 % hmot-
nosti želatiny NF, od asi 20 % do asi 30 % hmotnostních plastifikátorů a od asi 25 % do asi 40 %
hmotnostních vody. Plastifikátory používané pro přípravu jemných elastických želatinových
kapslí jsou glycerin, sorbitol nebo propylenglykol atd.; nebo jejich kombinace. Preferovaná
45 kompozice měkké elastické želatinové kapsle zahrnuje želatinu NF (Typu 195) (asi 42,6 %
hmotn.), glycerin (USP) (asi 96 % aktivní; asi 13,2 % hmotn.), přečištěnou vodu (USP) (asi
27,4 % hmotn.), speciální sorbitol (asi 16 % hmotn.) a oxid titaničitý (USP) (asi 0,4 % hmotn.).

50 Materiál pro jemnou elastickou želatinovou kapsli může také obsahovat přídavné látky jako jsou
konzervační prostředky, zakalovací látky, barviva nebo příchuti atd.

Pro výrobu a plnění jemných elastických želatinových kapslí mohou být použity různé metody,
např. metoda bezspárových kapslí, rotační metoda (vyvinutá Schererem) nebo metoda používající
„Liner“ stroj nebo „Accogel“ stroj atd. Stejně tak mohou být pro výrobu kapslí použity různé
55 výrobní stroje.

Tvrdé želatinové kapsle jsou zakoupeny od firmy Capsugel, Greenwood, S. C. Kapsle jsou plněny manuálně nebo pomocí strojů. Cílový program plnění objem/hmotnost závisí na účinnosti plnicího roztoku v kombinaci se silou požadované dávky.

5

Obecně, kompozice tohoto vynálezu mohou být připraveny následujícím způsobem. Farmaceuticky přijatelná mastná kyselina s dlouhým řetězcem, ethanol a voda se smísí spolu s antioxidantem při teplotě 15 až 30 °C. Přidá se inhibitor HIV proteázy nebo směs inhibitorů HIV proteázy a míchá se dokud se látky nerozpustí. Za stálého míchání se přidá farmaceuticky přijatelná povrchově aktivní látka. Přiměřené množství výsledné směsi potřebné pro požadovanou dávku sloučenin(y) inhibující HIV proteázu je poté plněno do tvrdých želatinových kapslí nebo jemných elastických želatinových kapslí.

10

Podobného vylepšení rozpustnosti inhibitorů HIV proteázy ve formulacích orálního roztoku může být dosaženo přidáním vody v rozmezích, které udává tento vynález. Formulace orálních roztoků jsou popsány v americkém patentu US 5 484 801, vydaném 16. ledna 1996, popis je zde uveden jako odkaz.

15

20 Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 zobrazuje graf práškové rentgenové difrakční analýzy v podstatě čistého krystalického polymorfu ritonaviru formy I.

25

Obrázek 2 zobrazuje graf práškové rentgenové difrakční analýzy podstatně čistého krystalického polymorfu ritonaviru formy II.

Obrázek 3 zobrazuje křivku rozpustnosti ritonaviru formy II.

30

Obrázek 4 zobrazuje křivku rozpustnosti ritonaviru formy I.

Obrázek 5 zobrazuje vliv přidané vody na rozpustnost ritonaviru formy II.

Obrázek 6 zobrazuje rozpouštěcí profil krystalů ritonaviru formy II.

35

Obrázek 7 zobrazuje trojrozměrné grafy rozpustnosti ritonaviru formy I a II jako funkce teploty, vody a ethanolu.

40

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady poslouží jako další ilustrace tohoto vynálezu.

45

Rentgenová difrakční analýza práškových vzorků byla provedena následujícím způsobem. Vzorky pro rentgenovou difrakční analýzu se připraví rozprostřením práškového vzorku (bez nutného předchozího rozdrcení) do tenké vrstvy na držáku vzorků a jemným zarovnáním vzorku mikroskopickým podložním sklíčkem. Byl použit Nicolet 12/V rentgenový difrakční systém s následujícími parametry: zdroj rentgenového záření: Cu-K α 1; rozsah: 2,00 až 40, 00° dvě theta; snímací rychlost: 1,00 stupeň/minuta; velikost kroku: 0,02 stupně; vlnová délka: 1,540562 angstromů.

50

Charakteristické pozice píků práškové rentgenové difrakce jsou pro polymorfy uvedeny v termínech úhlové polohy (dvě theta) s přípustnou variabilitou $\pm 0,1^\circ$. Tato přípustná variabilita je specifikována v US seznamu léčiv, strany 1843–1844 (1995). Variabilita $\pm 0,1^\circ$ má smysl při porovnávání dvou práškových difrakčních rentgenogramů. V praxi, jestliže je difrakční vzorový pik z jednoho vzorku stanoven rozsahem úhlových poloh (dvě theta), tedy měřená poloha piků je

55

$\pm 0,1^\circ$ a difrakční vzorový pík z jiného vzorku je určen rozsahem úhlových poloh (dvě theta), tedy měřená poloha píku je $\pm 0,1^\circ$ a pokud se tyto rozsahy poloh píků překrývají, pak se uvažuje, že tyto dva píky mají stejnou úhlovou polohu (dvě theta). Například, jestliže je difrakční vzorový pík z jednoho vzorku určen polohou $5,20^\circ$, pro účely srovnání přípustná variabilita dovoluje, aby byl pík určen polohou v rozsahu $5,10^\circ$ až $5,30^\circ$. Jestliže je srovnávací pík z jiného difrakčního vzorku určen polohou píku $5,35^\circ$, pro účely srovnání přípustná variabilita dovoluje, aby byl pík určen polohou v rozsahu $5,25^\circ$ až $5,45^\circ$. Protože je zde překrytí mezi dvěma rozsahy poloh píků (tj., $5,10^\circ$ až $5,30^\circ$ a $5,25^\circ$ až $5,45^\circ$) tyto dva srovnávané píky jsou uvažovány jako píky se stejnou úhlovou polohou (dvě theta).

10 Nukleární magnetická rezonanční analýza pevných vzorků byla provedena následujícím způsobem. Byl použit přístroj Bruker AMX-400 MHz s následujícími parametry: CP- MAS (příčně polarizovaný magický úhel rotace); frekvence spektrometru pro ^{13}C : 100,62795276 MHz; pulzní sekvence: cp2lev; kontaktní doba: 2,5 milisekund; teplota: $27,0^\circ\text{C}$; spinový poměr: 7000 Hz; 15 relaxační doba: 6,000 sekund; šířka 1. impulzu: 3,8 mikrosekund; šířka 2. impulzu: 8,6 mikrosekund; akviziční čas: 0,034 sekund; šířka spektra 30303,0 Hz; 2000 snímků.

FT blízká infračervená analýza vzorků byla provedena následujícím způsobem. Vzorky byly analyzovány jako bez příměsí, naředěné prášky v čisté skleněné lékovce objemu $3,55\text{ cm}^3$. Byl 20 použit Nicolet Magna System 750 FT-IR spektrometr s přístrojem blízké infračervené oblasti Nicolet SabIR s optovláknovou sondou mající následující parametry: zdroj: bílé světlo, detektor: PbS; rozdělovač světla: CaF_2 ; rozteč vzorku: 1,0000; rozsah převodníku: 20; rychlost zrcadla: 0,3165; apertura: 50,00; zisk vzorku: 1,0; horní propustný filtr: 200,0000; dolní propustný filtr: 11000,0000; počet měření vzorku: 64; délka snímání 75,9 sekund; rozlišení: 8,000; počet měřených bodů: 8480; počet bodů FFT: 8192; frekvence laseru: $15798,0\text{ cm}^{-1}$; pozice píku interferogramu: 4096; apodizace: Happ-Genzel; počet měření pozadí: 64 a zisk pozadí: 1,0. 25

FT střední infračervená analýza vzorků byla provedena následujícím způsobem. Vzorky byly analyzovány jako bez příměsí, naředěné prášky. Byl použit Nicolet Magna System 750 FT-IR 30 spektrometr se Spectra-Tech InspectIR video-mikroanalytickým příslušenstvím a Germaniový krystal s utlumenou totální odrazovostí (Ge ATR) s následujícími parametry: infračervený zdroj; detektor MCT/A; rozmítač svazku KBr; vzdálenost vzorků: 2,0000; digitizer bitů: 20; zrcadlová rychlost: 1,8988; apertura: 100,00; zisk vzorku: 1,0; horní propustný filtr: 200,0000; dolní propustný filtr: 20000,0000; počet snímků vzorku: 128; délka snímání: 79,9 sekund; rozlišení: 4,000; 35 počet snímaných bodů: 8480; počet FFT bodů: 8192; laserová frekvence: $15798,0\text{ cm}^{-1}$; pozice píku interferogramu: 4096; apodizace: trojúhelníková; počet snímků pozadí: 128 a zisk pozadí 1,0.

Diferenciálně snímaná kalorimetrická analýza vzorků byla provedena následujícím způsobem: 40 Byl použit A. T. A. Teplotní Analyzátor 3100 s diferenciálním kalorimetrickým modulem 2910 společně s Modulovaným DSC softwarem verze 1,1A. Parametry analýzy: hmotnost vzorku: 2,28 mg, vzorek umístěn v kryté nezvlhčené hliníkové misce; rychlost zahřívání: od pokojové teploty od 150°C při $5^\circ\text{C}/\text{minutu}$ při dusíkovém zavzdušnění.

45 Příklad 1

Příprava amorfního ritonaviru

50 Forma I krystalického polymorfu ritonaviru (100 g) se taví při teplotě 125°C zahřátím formy I. Tavenina se udržuje při teplotě 125°C po dobu 3 hodiny. Tavenina se rychle zchladí umístěním do kontejneru, který se vloží do Dewarovy nádoby obsahující tekutý dusík. Získaná sklovitá látka se rozmělní v hmoždíři pomocí tloučku, čímž se získá amorfní ritonavir (100 g). Pomocí práškové rentgenové difrakční analýzy se potvrdí, že produkt byl amorfní. Analýzou pomocí diferen- 55 ciálního kalorimetru se určí, že teplota přeměny v sklovitou látku byla od okolo 45 do okolo

49 °C. (Měřeno od počátku při teplotě 45,4 °C do konce při teplotě 49,08 °C, se střední hodnotou při teplotě 48,99 °C).

5 Příklad 2

Příprava krystalického ritonaviru (Forma II)

10 Amorfni ritonavir (40,0 g) se rozpustí ve vřoucí bezvodém ethanolu (100 ml). Poté co se tento roztok nechá vychladnout na pokojovou teplotu se získá nasycený roztok. Po stání přes noc při pokojové teplotě se výsledná pevná látka oddělí od směsi filtrací a suší se vzduchem, čímž se získá forma II (přibližně 24,0 g).

15 Příklad 3

Příprava (2S)-N-((1S)-1-benzyl-2-((4S,5S)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)ethyl)-2-(((2-isopropyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl)amino)karbonyl)amino)-3-methylbutanamidu

20 Příklad 3a

Příprava ((4S,5S)-5-((2S)-2-t-butyloxykarbonylamino-3-fenylpropyl)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-onu

25 Sůl (2S,3S,5S)-2-amino-3-hydroxy-5-t-butyloxykarbonylamino-1,6-difenylhexan sukcinátu (30 g, 63 mmol; americký patent US 5 654 466), ((5-thiazolyl)methyl)-(4-nitrofenyl)karbonát hydrochlorid (22,2 g; americký patent US 5 597 926) a hydrogenuhličitan sodný (16,2 g) se smísí s 300 mL vody a 200 mL ethylacetátu a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu okolo
30 30 minut. Organická vrstva se oddělí a zahřívá se při teplotě okolo 60 °C po dobu 12 hodin, poté se míchá při teplotě 20 až 25 °C po dobu 6 hodin. Přidají se 3 mL hydroxidu amonného (29% amoniak ve vodě) a směs se míchá po dobu 1,5 hodiny. Výsledná směs se promyje 4 x 200 mL 10% vodného uhličitany draselného a organická vrstva se oddělí a odpaří se za vakua, čímž se získá olej. Olej se suspenduje v okolo 250 mL heptanu. Heptan se odpaří za vakua, čímž
35 se získá žlutá pevná látka. Žlutá pevná látka se rozpustí v 300 mL THF a přidá se 25 mL 10% vodného hydroxidu sodného. Poté se míchá po dobu okolo 3 hodin, směs se upraví na pH 7 přidávkem 4N HCl (okolo 16 mL). THF se odpaří pod vakuem za vzniku vodného zbytku, do kterého se přidá 300 mL destilované vody. Poté se směs míchá, čímž vznikne suspenze pevných
40 látek. Pevná látka se shromáždí filtrací a zfiltrovaná pevná látka se promyje vodou (1400 mL) v několika dávkách, získá se požadovaný produkt.

Příklad 3b

45 Příprava (4S,5S)-5-((2S)-2-amino-3-fenylpropyl)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-onu

Surový, vlhký produkt z příkladu 3a se rozmíchá v 1N HCl (192 mL) a vzniklá kaše se zahřívá na teplotu 70 °C za stálého míchání. Po 1 hodině se přidá THF (100 mL) a míchání pokračuje při teplotě 65 °C po dobu 4 hodiny. Směs se ponechá vychladnout na teplotu 20 až 25 °C a míchá se
50 při teplotě 20 až 25 °C přes noc. THF se odstraní odpařením ve vakuu a výsledný vodný roztok se zchladí na teplotu okolo 5 °C, což způsobí částečnou precipitaci. Vodná směs se upraví na pH 7 přidávkem 50% vodného hydroxidu sodného (okolo 18,3 g). Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 100 mL) při teplotě okolo 15 °C. Spojené organické extrakty se promyjí 100 mL solanky, organická vrstva se oddělí a míchá se se síranem sodným (5 g) a Darco G-60
55 (3 g). Tato směs se ohřívá na plotýnce po dobu 1 hodiny při teplotě 45 °C. Horká směs se poté

zfiltruje přes podložku křemeliny a filtrační podložka se promyje ethylacetátem (100 mL). Filtrát se odpaří pod vakuem, čímž se získá olej. Olej se znovu rozpustí v methylenchloridu (300 mL) a rozpouštědlo se odpaří pod vakuem. Získaný olej se suší při pokojové teplotě pod vakuem, čímž se získá požadovaný produkt (18,4 g) jako sklovitý sirup.

5

Příklad 3c

Příprava (2S)-N-((1S)-1-benzyl-2-((4S,5S)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)ethyl)-2-
10 (((2-isopropyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl)amino)karbonyl)amino)-3-methylbutanamidu

N-((N-methyl-N-((2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl)amino)karbonyl)-L-valin (10,6 g, 33,9 mmol; americký patent US 5 539 122 a mezinárodní patentová přihláška WO98/00410), produkt z příkladu 3b (10,0 g, 32,2 mmol) a l-hydroxybenzotriazol (5,2 g, 34 mmol) se rozpustí
15 v THF (200 mL). Poté se do THF směsi přidá 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (DCC, 7,0 g, 34 mmol) a směs se míchá při teplotě 22 °C po dobu 4 hodiny. Přidá se kyselina citronová (25 mL 10% vodného roztoku) a míchání pokračuje po dobu 30 minut. THF se poté odpaří pod vakuem a zbytek se rozpustí v ethylacetátu (250 mL) a promyje se 10% roztokem kyseliny citronové (175 mL). Pro urychlení separace vrstev se přidá NaCl (5 g). Organická vrstva se postupně
20 promyje 10% vodným uhlíčitánem sodným (2 x 200 mL) a vodou (200 mL). Organická vrstva se poté suší nad síranem sodným (20 g), filtruje a odpaří ve vakuu. Výsledný produkt (20,7 g pěny) se rozpustí v horkém ethylacetátu (150 mL) a poté se přidá heptan (75 mL). Po zchlazení se přidá dalších 75 mL heptanu a směs se zahřívá pod refluxem. Po zchlazení na pokojovou teplotu se neutvoří žádný precipitát. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytek se znovu rozpustí ve směsi
25 200 mL ethylacetátu/100 mL heptanu. Malé množství nerozpuštěné pevné látky se odstraní filtrací. Filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí ve směsi 100 mL ethylacetátu/50 mL heptanu, získá se čirý roztok. Roztok se zchladí na teplotu -10 °C a utvoří se bílý precipitát. Směs se ponechá stát při teplotě -15 °C po dobu 24 hodin. Výsledná pevná látka se shromáždí filtrací, promyje se směsí 1:1 ethylacetát/heptan (2 x 24 mL) a suší se ve vakuové peci při teplotě 55 °C, čímž se
30 získá požadovaný produkt jako béžová pevná látka (16,4 g).

Příklad 4

35 Příprava krystalického ritonaviru (forma II)

Do roztoku 1,595 g ritonaviru forma I v 10 mL 200 „proof“ ethanolu se přidá přibližně 50 mikrogramů produktu z příkladu 3c. Tato směs se nechá stát při teplotě okolo 5 °C po dobu 24 hodin. Utvořené krystaly se izolují filtrací skrz 0,45 mikrometr nylonový filtr a suší se na vzduchu, čímž
40 se získá ritonavir forma II.

Příklad 5

45 Alternativní příprava krystalického ritonaviru (forma II)

Do ritonaviru (forma I nebo směs formy I a formy II) v reakční nádobce se přidá ethylacetát (6,0 L/kg ritonaviru). Směs se míchá a zahřívá při teplotě 70 °C dokud se veškerá pevná látka nerozpustí. Roztok se zfiltruje (použitím centrifugační pumpy s kazetou filtrů 5x20 palců a pórovitostí 1,2 mikrometrů) a filtrát se ponechá vychladnout na teplotu 52 °C rychlostí 2 až
50 10 °C/hodinu. Do tohoto roztoku se přidají očkovací krystaly ritonaviru formy II (okolo 1,25 g očkovacích krystalů formy II/kg ritonaviru) a směs se míchá při teplotě 52 °C po dobu ne méně než 1 hodina při rychlosti míchání 15 otáček za minutu. Směs se poté zchladí na teplotu 40 °C rychlostí 10 °C/hodinu. Rychlostí 7L/minutu za stálého míchání se přidá heptan (2,8 L/kg ritonaviru). Směs se ponechá vychladnout na teplotu 25 °C rychlostí 10 °C/hodinu za stálého míchání.
55

Poté se směs míchá po dobu ne méně než 12 hodin při teplotě 25 °C. Produkt se izoluje filtrací použitím centrifugy Heinkelova typu (čas chodu je přibližně 16 hodin). Produkt se suší při teplotě 55 °C pod vakuem (50 mm Hg) po dobu 16 až 25 hodin, čímž se získá krystalický ritonavir forma II.

Příklad 6

Příprava amorfního ritonaviru

Ritonavir forma I (40 g) se rozpustí v methylenchloridu (60 mL). Tento roztok se pomalu přidává přes 15 minut do baňky s kulatým dnem vybavené horním míchadlem a obsahující hexany (3,5 L). Výsledná kaše se míchá po dobu 10 minut. Precipitát se filtruje a suší se při pokojové teplotě ve vakuové peci, čímž se získá amorfní ritonavir (40 g).

Příklad 7

Příprava amorfního ritonaviru

Ritonavir formy I (5 g) se rozpustí v methanolu (8 mL). Tento roztok se pomalu přidá do baňky s kulatým dnem vybavené horním míchadlem a obsahující destilovanou vodu (2 L), v průběhu přidávání se vnitřní teplota udržuje blízko 0 °C. Výsledná pevná látka se filtruje, čímž se získá lepkavá pevná látka, která se suší ve vakuové peci. Získá se amorfní ritonavir (2,5 g).

Příklad 8

Porovnání rozpustnosti

Zkoušky rozpustnosti byly prováděny na různých formulacích ritonaviru formy I a formy II. Data jsou znázorněna v obrázcích 3–7.

Následující tabulka 1 ilustruje farmaceutickou kompozici bez přidání vody. Příklad 9 ilustruje farmaceutickou kompozici obsahující vodu.

Tabulka 1. Kompozice formulací T-1 a T-2.

Komponenty	T-1		T-2	
	mg/g	mg/kapsle	mg/g	mg/kapsle
Ritonavir	200,0	200,0	200,0	200,0
Alkohol, dehydratovaný, USP	100,0	100,0	100,0	100,0
Kyselina olejová, NF	650,0	650,0	600,0	600,0
Polyoxyl 35 ricínový olej (Cremophor EL®)	50,0	50,0	100,0	100,0
BHT	0,01	0,01	0,01	0,01

Příklad 9

Příprava Norvir[®] jemných želatinových kapslí, 100 mg

- 5 Následující protokol byl použit pro přípravu 1000 měkkých želatinových kapslí:

Váha (mg/kapsle)	Název	Množství (g)
Q. S.	Dusík, N. F.	Q. S.
118,0	Ethanol, dehydratovaný, USP, 200 Proof	118,0
2,0	Ethanol, dehydratovaný, USP, 200 Proof	2,0
0,25	Butylovaný hydroxytoluen, NF	0,25
704,75	Olejová kyselina, NF	704,75
100,0	Ritonavir	100,0
10,0	Voda, přečištěná, USP (destilovaná)	10,0
60,0	Polyoxyl 35 ricínový olej, NF	60,0
5,000	Olejová kyselina, NF	5,000

- Mísicí tank a vhodný kontejner se pročistí dusíkem. Naváží se 118,0g ethanolu, pokryje dusíkem a uchová se pro pozdější použití. Poté se naváží druhý podíl ethanolu (2 g) a míchá se s 0,25 g butylovaného hydroxytoluenu dokud se nevyčechá. Směs se uschová pod dusíkem. Hlavní mísicí tank se zahřeje na teplotu 28 °C (ne více než 30 °C). Do mísicího tanku se poté přilije 704,75 g olejové kyseliny. Do olejové kyseliny se poté přidá 100,0 g ritonaviru a míchá se. Poté se přidá ethanol/butylovaný hydroxytoluen do mísicího tanku a průběžně se přidává navážených 118,0 g ethanolu a míchá se po dobu nejméně 10 minut. Poté se do tanku přileje 10 g vody a míchá se dokud se roztok nevyčechá (ne méně než 30 minut). Z bočních stran nádoby se shrne ritonavir a mísi po dobu dalších alespoň 30 minut. Do tanku se přileje 60,0 g Polyoxyl 35 ricínového oleje a míchá se dokud se roztok nesjednotí. Před zapouzdřením se roztok skladuje při teplotě 2 až 8 °C. Do každé měkké želatinové kapsle se plní 1,0 g roztoku (lisovací nástroj: 18 podlouhlý [18BE]; gel: 005L2DDXHB-EP; gelová barviva: bílá 920P). Měkké želatinové kapsle se poté suší a skladují při teplotě 2 až 8 °C.

Příklad 10

- 25 Protokol orální biologické dostupnosti

- Psi (rasa bigl, různého pohlaví, vážící 7 až 14 kg) byli ponecháni přes noc před podáním bez jídla, ale byla jim poskytnuta voda dle libosti. Každému psu byla podána podkožní dávka 100 µg/kg histaminu a to přibližně 30 minut před podáním léčiva. Každý pes obdržel jednu dávkovací formu odpovídající 5 mg/kg dávky léčiva. Dávka byla následována zhruba 10 ml vody. Vzorky krve byly od každého zvířete odebrány před podáním a 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, a 12 hodin po podání léčiva. Plazma byla od červených krvinek separována centrifugací a až do analýzy zmrazena (-30 °C). Koncentrace základního léčiva byla určena HPLC s reverzní

fází s UV detekcí nízké vlnové délky a následnou extrakcí vzorků plazmy systémem kapalina–kapalina. Oblast základního léčiva pod křivkou byla vypočítána lichoběžníkovou metodou. Absolutní biologická dostupnost každé testované kompozice byla stanovena porovnáním oblasti pod křivkou po podání dávky s jednoduchou intravenózní dávkou. Každá kapsle nebo kompozice byla určena ve skupině obsahující nejméně šest psů; uvedené hodnoty jsou průměrné hodnoty pro každou skupinu psů.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je to roztok obsahující:
 - (a) (2S,3S,5S)–5–(N–(N–((N–methyl–N–((2–isopropyl–4–thiazolyl)methyl)amino)karbonyl)–valinyl)–amino–2–(N–((5–thiazolyl)methoxykarbonyl)amino)–1,6–difenyl–3–hydroxyhexan (ritonavir), nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl;
 - (b) farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo, které obsahuje mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem v množství od 40 do 75 % hmotnosti celkového roztoku a ethanol v množství od 1 do 15 % hmotnosti celkového roztoku;
 - (c) vodu v množství od 0,4 do 3,5 % hmotnosti celkového roztoku; a
 - (d) popřípadě farmaceuticky přijatelnou povrchově aktivní látku.
2. Kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že mastnou kyselinou s dlouhým řetězcem je kyselina olejová.
3. Kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že povrchově aktivní látkou je polyoxyl 35 ricinový olej.
4. Kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že roztok je zapouzdřen do tvrdé želatinové kapsle nebo měkké želatinové kapsle.
5. Kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený roztok obsahuje (b) farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo, které obsahuje mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem v množství od 40 do 75 % hmotnosti celkového roztoku a ethanol v množství od 3 do 12 % hmotnosti celkového roztoku a (c) vodu v množství od 0,4 do 1,5 % hmotnosti celkového roztoku.
6. Kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že mastnou kyselinou s dlouhým řetězcem je kyselina olejová.
7. Kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje
 - (a) ritonavir v množství od 1 do 30 % hmotnosti celkového roztoku;
 - (b) farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo, které obsahuje (1) kyselinu olejovou v množství od 40 do 75 % hmotnosti celkového roztoku a (2) ethanol v množství od 3 do 12 % hmotnosti celkového roztoku;
 - (c) vodu v množství od 0,4 do 1,5 % hmotnosti celkového roztoku; a

(d) polyoxyl 35 ricínový olej v množství od 0 do 20 % hmotnosti celkového roztoku.

8. Kompozice podle nároku 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje

5 (a) ritonavir v množství od 5 do 10 % hmotnosti celkového roztoku;

(b) farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo, které obsahuje (1) kyselinu olejovou v množství od 70 do 75 % hmotnosti celkového roztoku a (2) ethanol v množství od 3 do 12 % hmotnosti celkového roztoku;

10

(c) vodu v množství od 0,4 do 1,5 % hmotnosti celkového roztoku; a

(d) polyoxyl 35 ricínový olej v množství kolem 6 % hmotnosti celkového roztoku.

15 9. Kompozice podle nároku 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že roztok je zapouzdřen do měkké želatinové kapsle (SEC).

10. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je to roztok obsahující:

20 (a) kombinaci (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-methyl-N-((2-isopropyl-4-thiazolyl)-methyl)-amino)karbonyl)valinyl)-amino-2-(N-((5-thiazolyl)methoxykarbonyl)-amino)-1,6-difenyl-3-hydroxyhexan (ritonavir) a jiné sloučeniny inhibující HIV proteázu nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli;

25 (b) farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo, které obsahuje mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem v množství od 40 do 75 % hmotnosti celkového roztoku a ethanol v množství od 1 do 15 % hmotnosti celkového roztoku;

(c) vodu v množství od 0,4 do 3,5 % hmotnosti celkového roztoku; a

30

(d) popřípadě farmaceuticky přijatelnou povrchově aktivní látku.

11. Kompozice podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedenou kombinací sloučenin inhibujících HIV proteázu je ritonavir a (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimethylfenoxyacetyl)-amino-3-hydroxy-5-[2S-(1-tetrahydro-pyrimid-2-onyl)-3-methylbutanoyl]amino-1,6-difenylohexan.

35

12. Kompozice podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že mastnou kyselinou s dlouhým řetězcem je kyselina olejová.

40

13. Kompozice podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že povrchově aktivní látkou je polyoxyl 35 ricínový olej.

14. Kompozice podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že roztok je zapouzdřen do tvrdé želatinové kapsle nebo měkké želatinové kapsle.

45

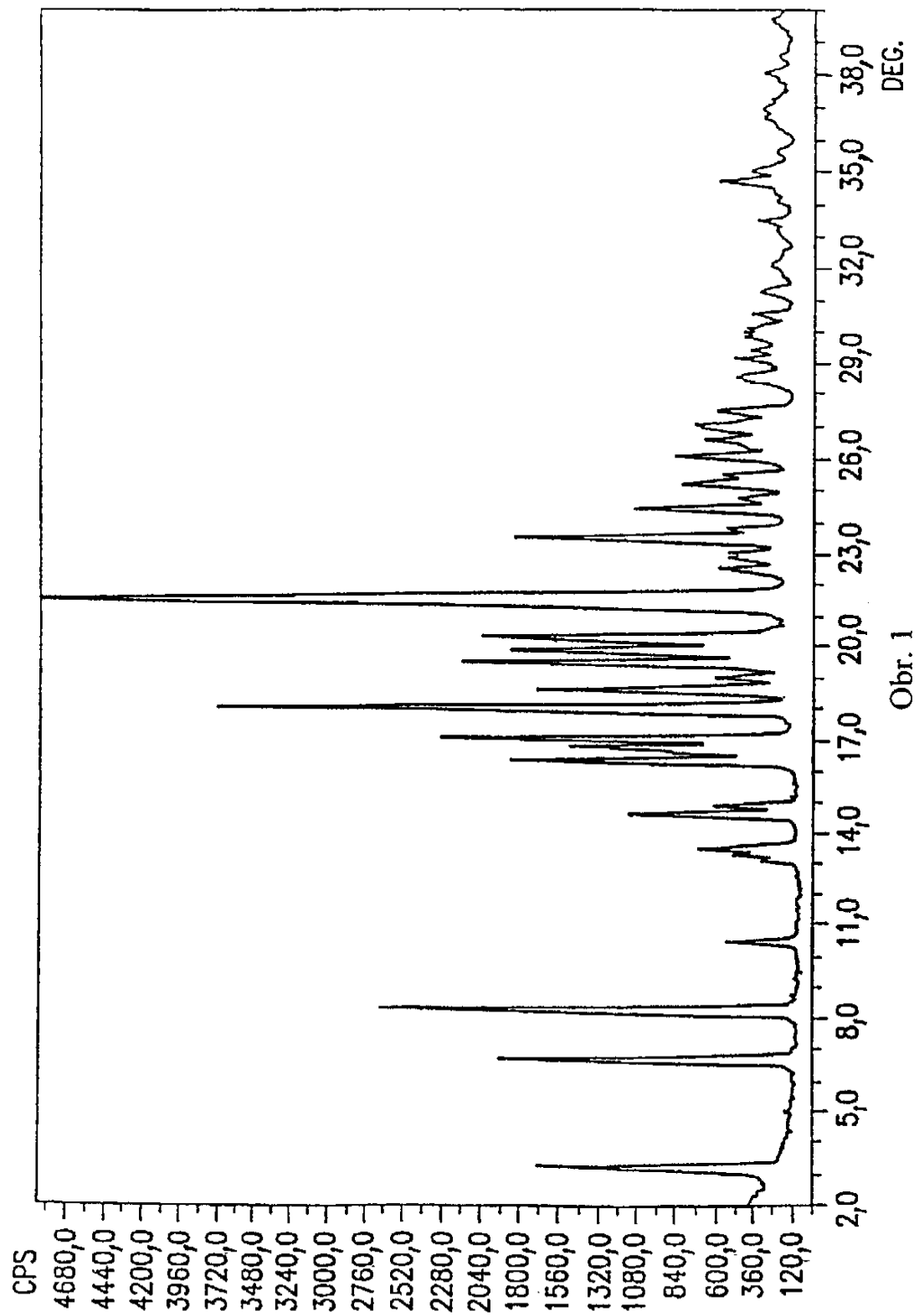
15. Kompozice podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený roztok obsahuje (b) farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo, které obsahuje mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem v množství od 40 do 75 % hmotnosti celkového roztoku a ethanol v množství od 3 do 12 % hmotnosti celkového roztoku a (c) vodu v množství od 0,4 do 1,5 % hmotnosti celkového roztoku.

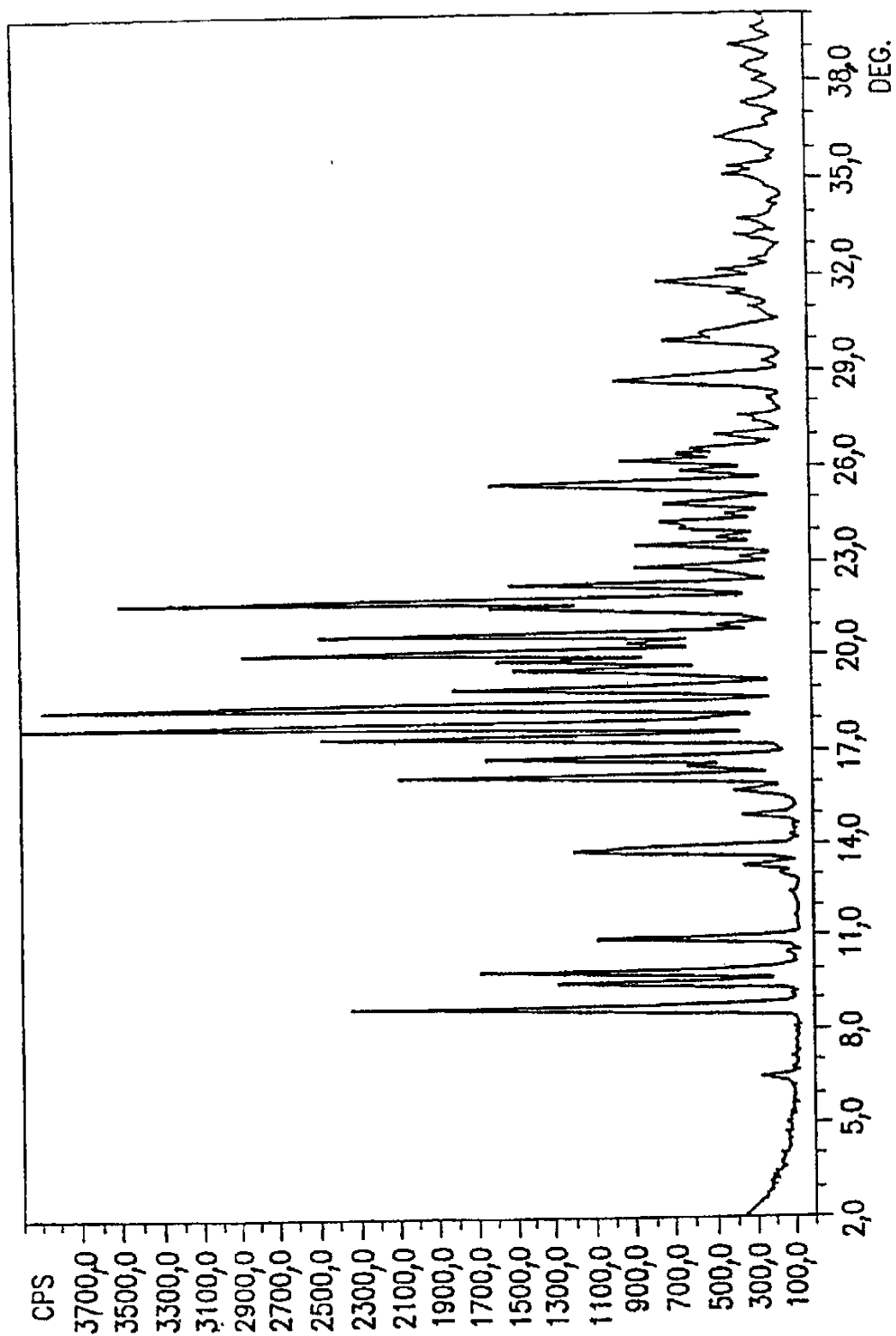
50

16. Kompozice podle nároku 15, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že mastnou kyselinou s dlouhým řetězcem je kyselina olejová.

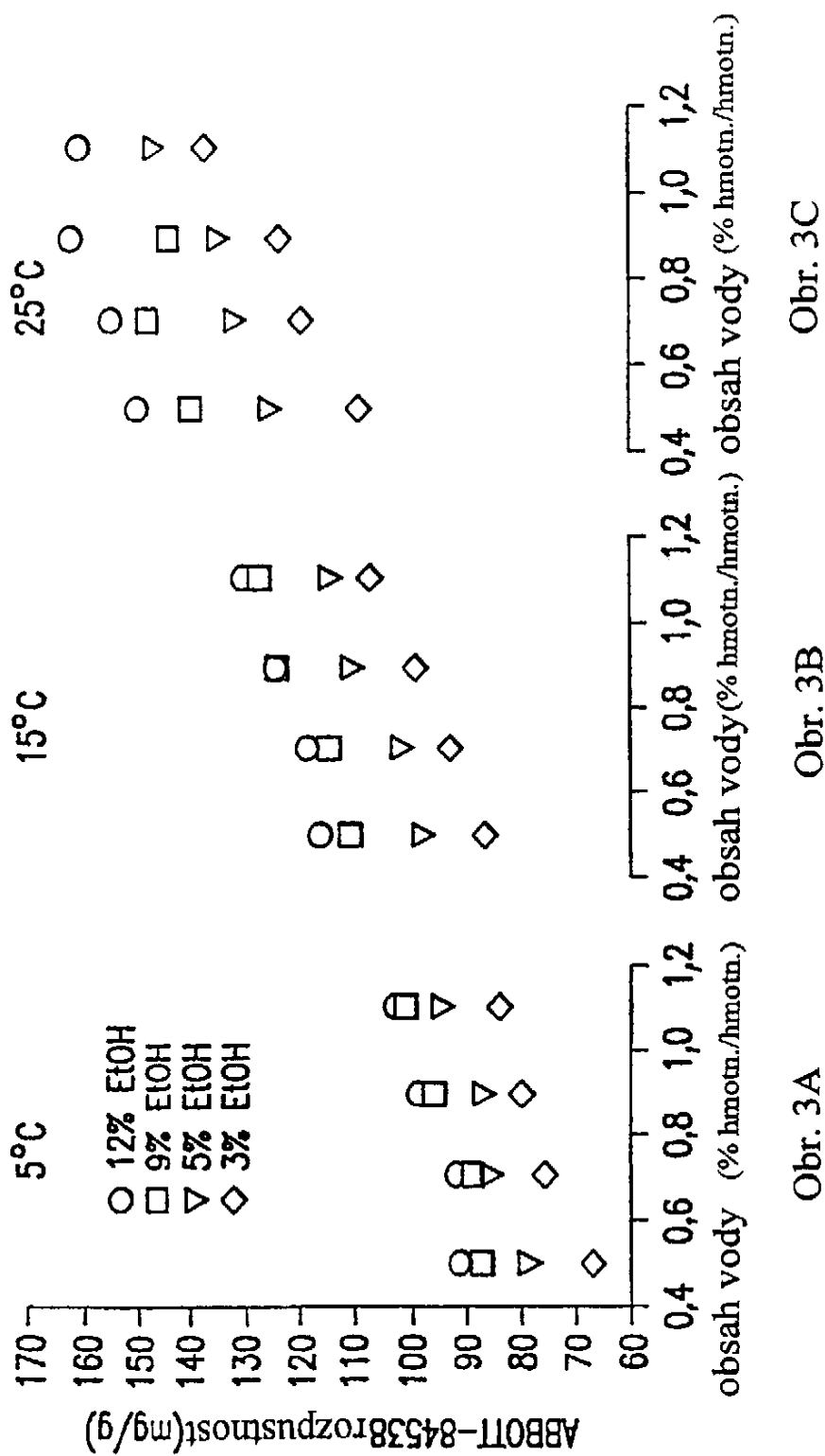
5

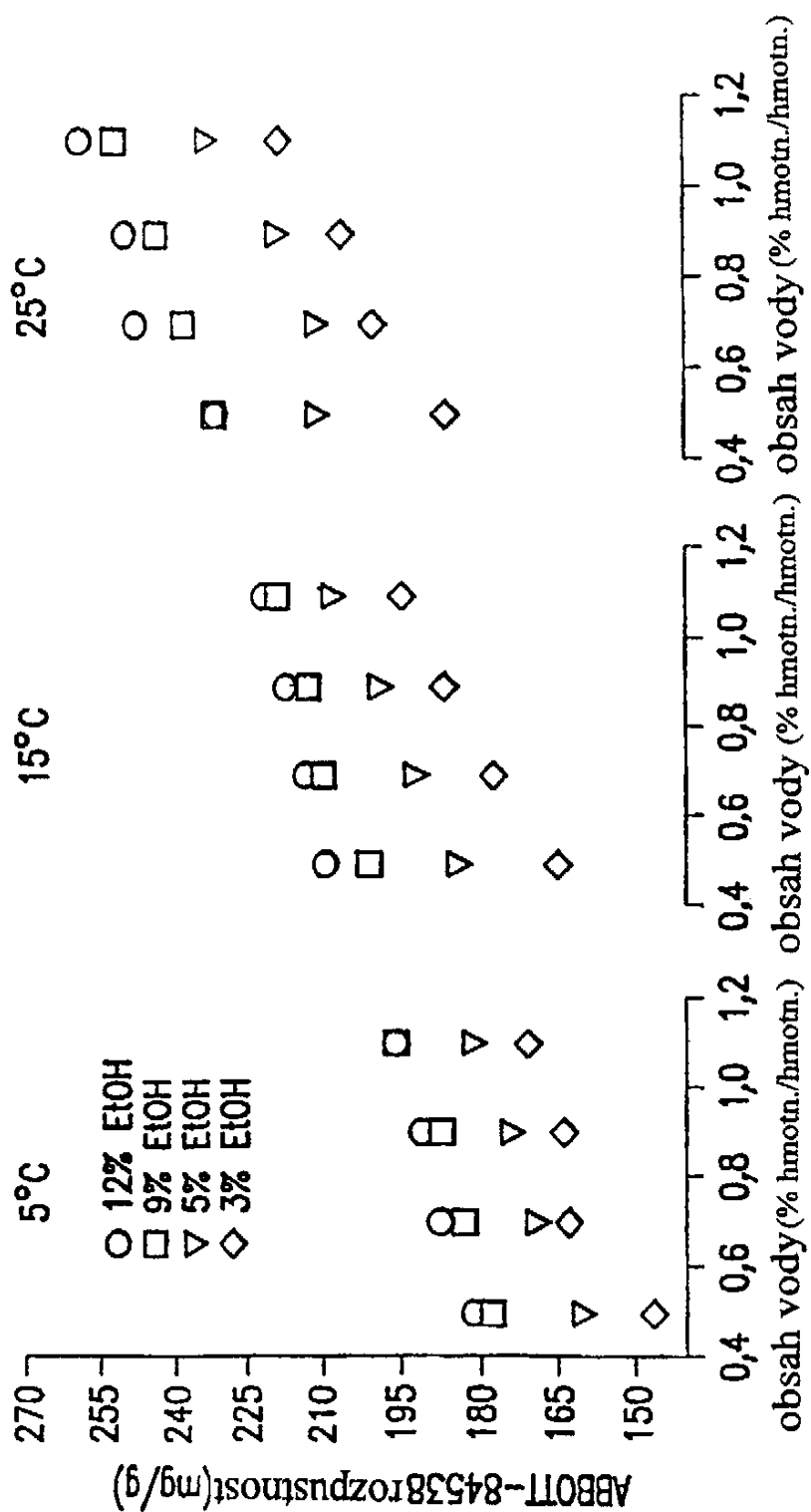
9 výkresů





Obr. 2

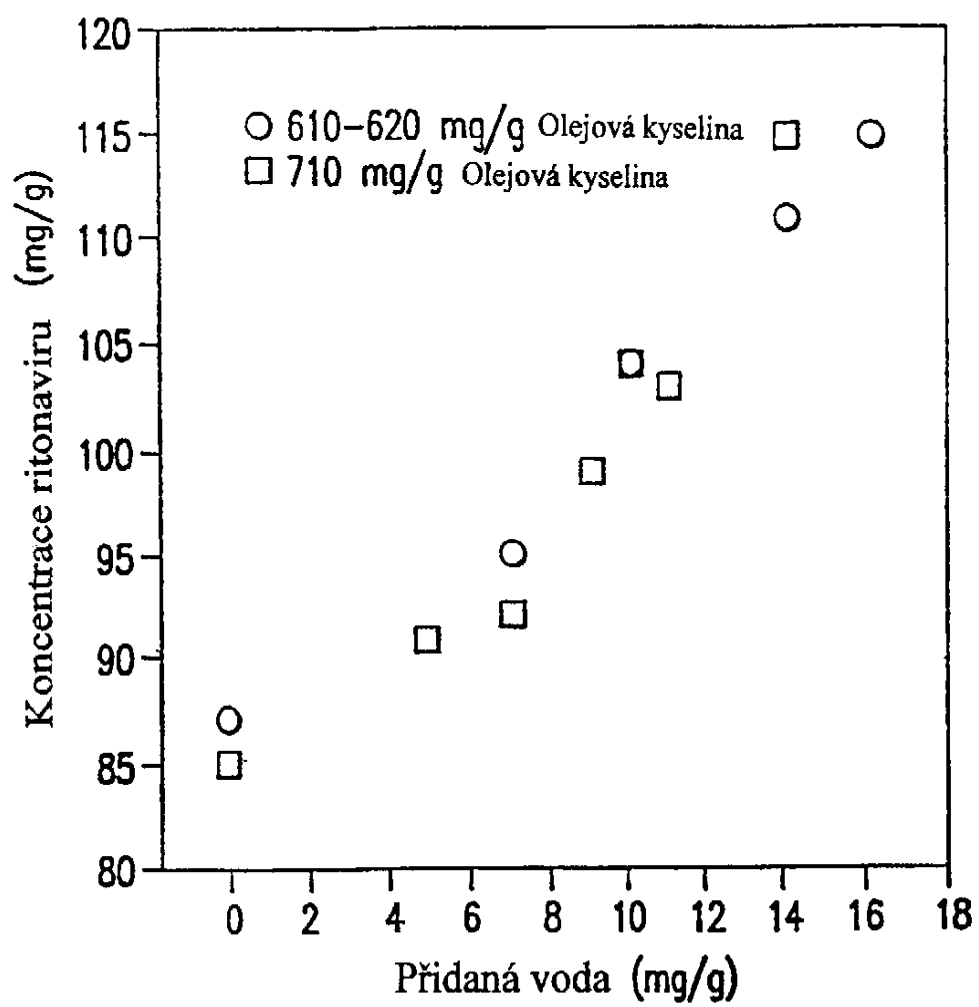




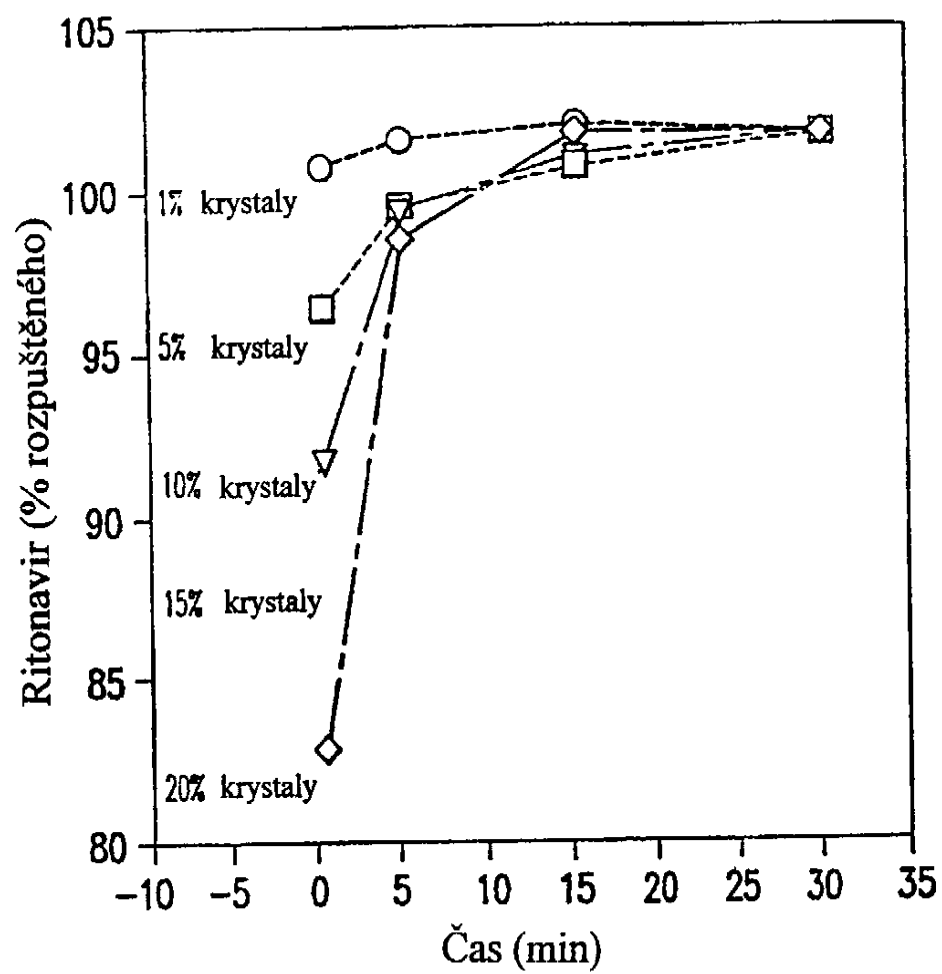
Obr. 4A

Obr. 4B

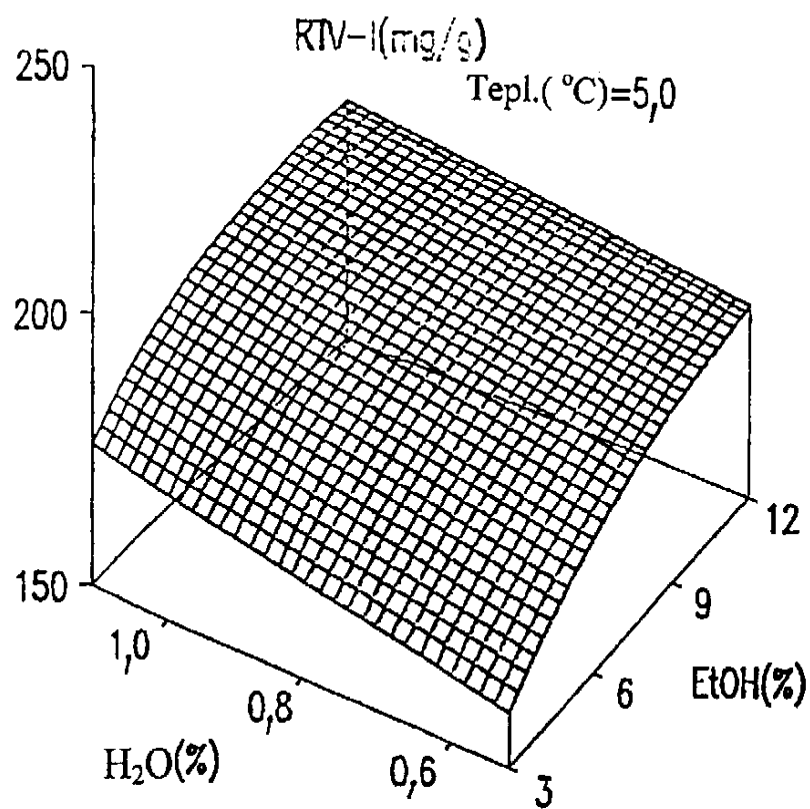
Obr. 4C



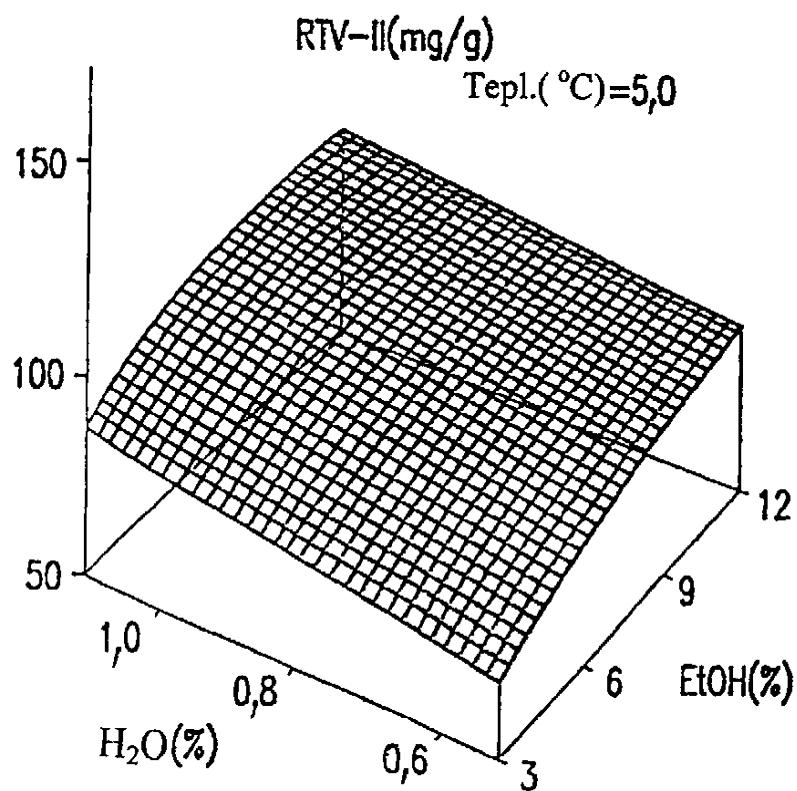
Obr. 5



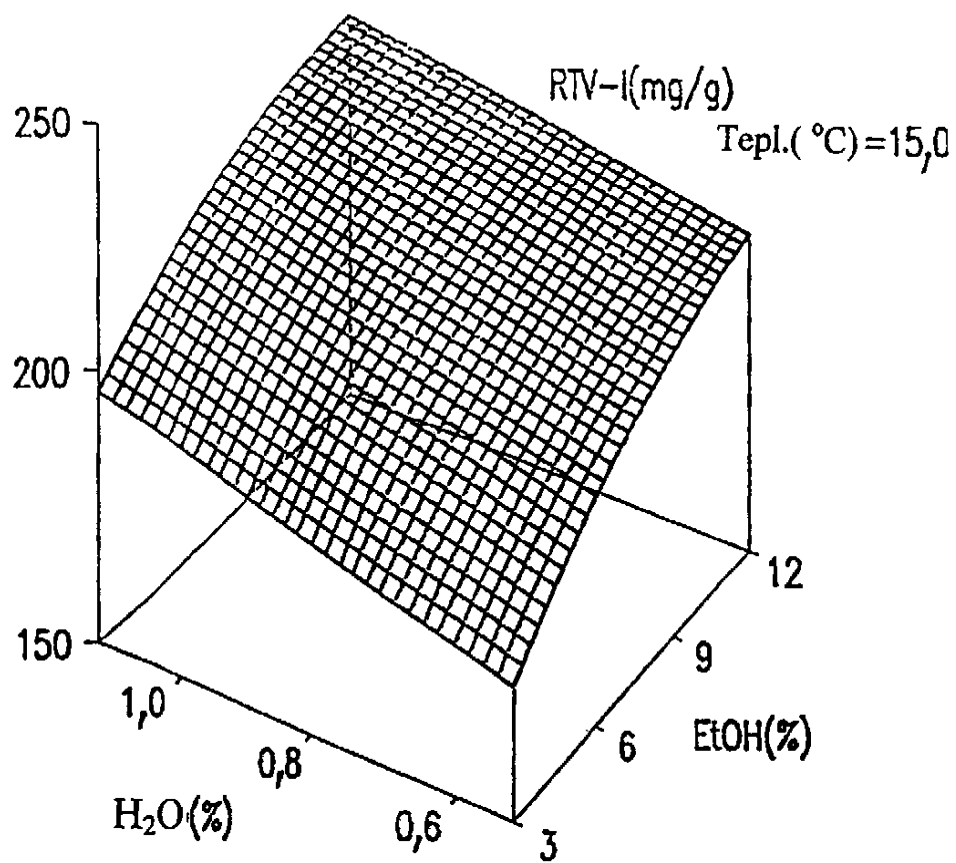
Obr. 6



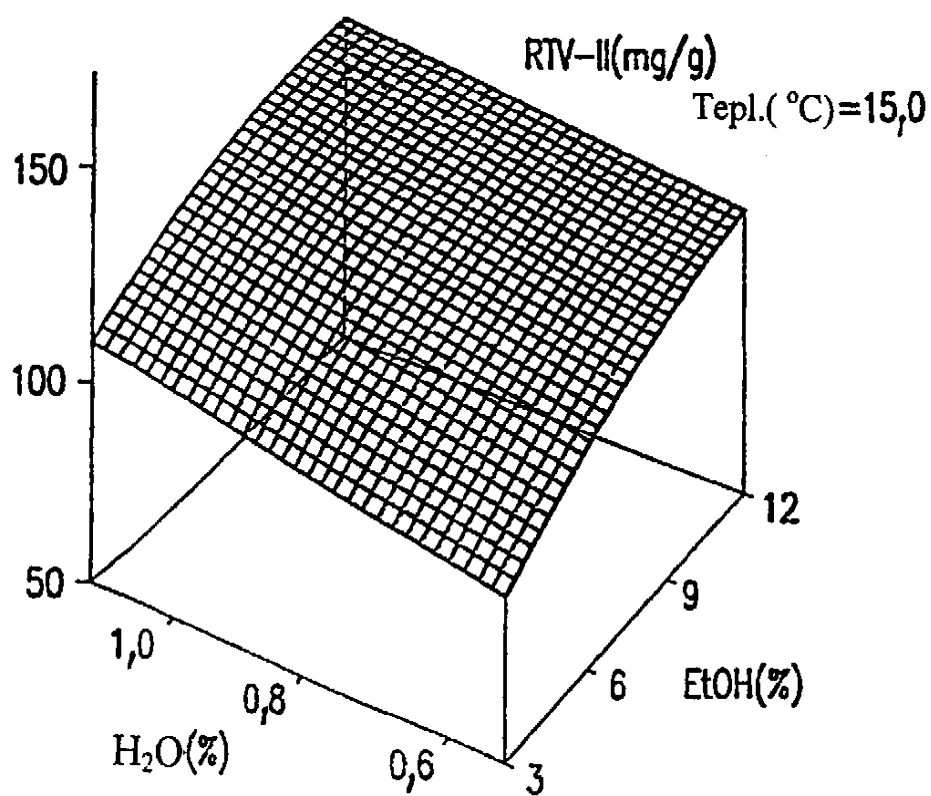
Obr. 7A



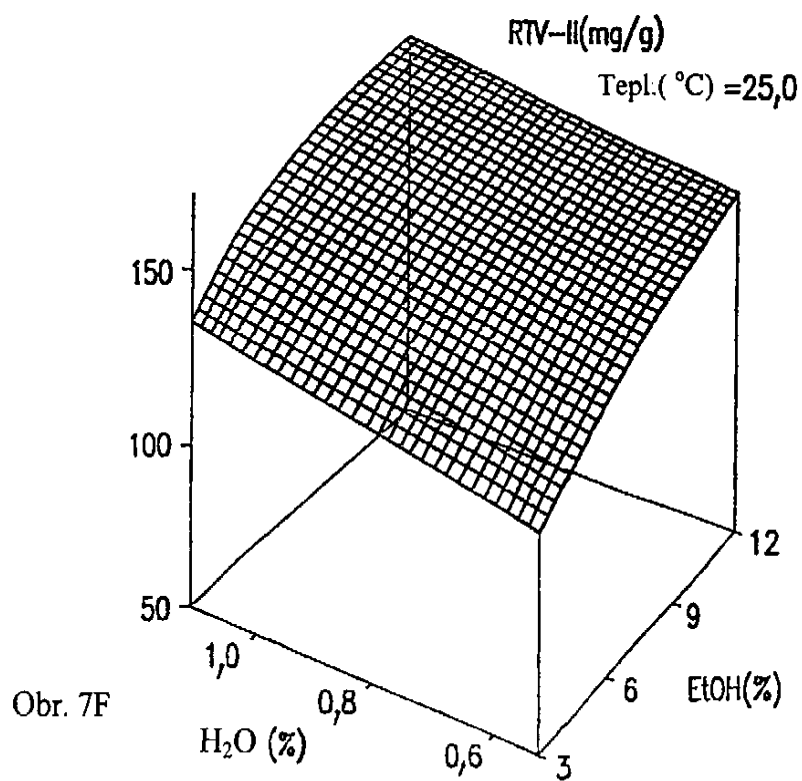
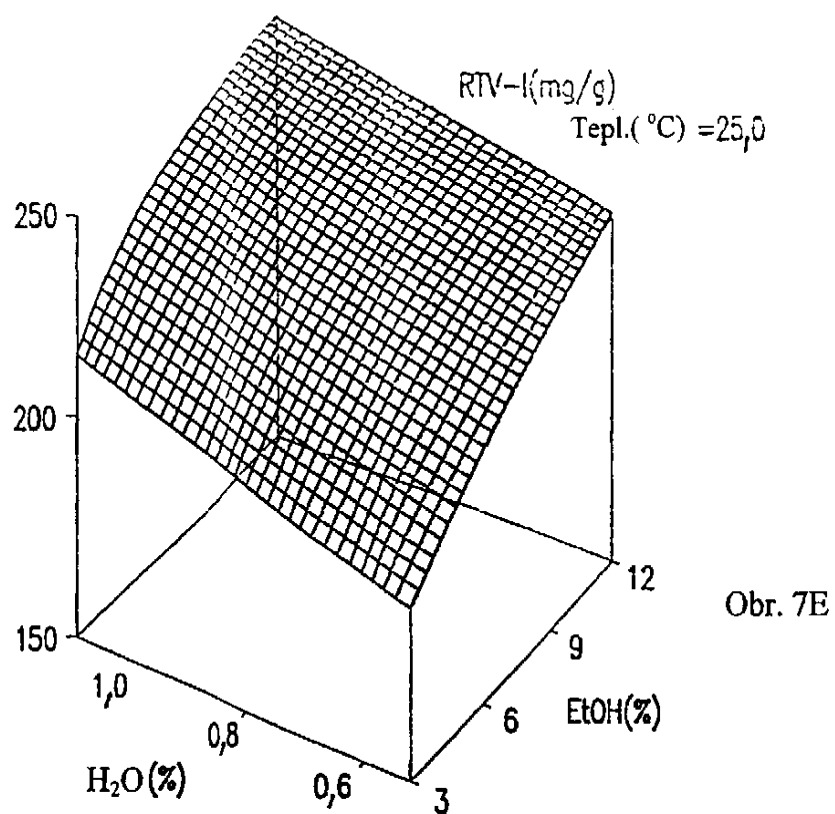
Obr. 7B



Obr. 7C



Obr. 7D



Konec dokumentu
