(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119403543 A
(43)申请公布日 2025.02.07

(21)申请号 202380048796.5
(22)申请日 2023.04.24
(30)优先权数据
22173922.0 2022.05.17 EP
63/333556 2022.04.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/060689 2023.04.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/203258 EN 2023.10.26
(71)申请人 爱尔兰詹森科学公司
地址 爱尔兰科克郡
(72)发明人 S·维奇 M·科伦坡
A·G·P·德萨格
M·P·M·韦尔斯特雷滕
I·C·F·维沃特
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 罗文锋 彭昶
(51)Int.Cl.
A61K 9/10(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61K 47/18(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 31/00(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)

权利要求书5页 说明书57页 附图13页

(54)发明名称

液体组合物

(57)摘要

本发明涉及一种水性组合物,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;(ii)透明质酸酶;以及(iii)0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂,该至少一种赋形剂选自由以下组成的组:(a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或(b)氨基酸。本发明还涉及另外的组合物、试剂盒以及该水性组合物在治疗或预防受试者的HIV感染中的用途。

CN 119403543 A

1.一种水性组合物,所述水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;(ii)透明质酸酶;以及(iii)0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂,所述至少一种赋形剂选自由以下组成的组:

(a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或

(b)氨基酸或其药学上可接受的盐。

2.根据权利要求1所述的水性组合物,其中所述利匹韦林呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式。

3.根据权利要求2所述的水性组合物,其中所述利匹韦林呈悬浮于所述水性组合物中的微颗粒或纳米颗粒的形式。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的水性组合物,其中所述透明质酸酶是rHuPH20。

5.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,其中所述至少一种赋形剂包括纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐。

6.根据权利要求5所述的水性组合物,其中所述纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐是羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

7.根据权利要求6所述的水性组合物,其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐是羧甲基纤维素钠。

8.根据权利要求5至7中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约0.1mg/mL至约50mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

9.根据权利要求8所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约5mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

10.根据权利要求5至9中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约0.01mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶至约0.25mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

11.根据权利要求10所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约0.05mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶至约0.15mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

12.根据权利要求10所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约0.02mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶至约0.1mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

13.根据权利要求12所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约0.03mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶至约0.07mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

14.根据权利要求8至13中任一项所述的水性组合物,其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐是羧甲基纤维素钠。

15.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,其中所述至少一种赋形剂包括氨基酸或其药学上可接受的盐。

16.根据权利要求15所述的水性组合物,其中所述氨基酸选自甘氨酸、精氨酸、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合。

17.根据权利要求16所述的水性组合物,其中所述氨基酸是甘氨酸。

18.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约5mg/mL至约60mg/mL的氨基酸或其药学上可接受的盐。

19.根据权利要求15至18中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约5mg/mL至约20mg/mL的甘氨酸。

20.根据权利要求19所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约10mg/mL至约15mg/mL的甘氨酸。

21.根据权利要求20所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约13mg/mL的甘氨酸。

22.根据权利要求16所述的水性组合物,其中所述氨基酸是精氨酸或精氨酸盐酸盐。

23.根据权利要求16和22中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约5mg/mL至约50mg/mL的精氨酸或精氨酸盐酸盐。

24.根据权利要求23所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约15mg/mL至约25mg/mL的精氨酸或精氨酸盐酸盐。

25.根据权利要求24所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约20mg/mL的精氨酸或精氨酸盐酸盐。

26.根据权利要求24所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约21mg/mL的精氨酸或精氨酸盐酸盐。

27.根据权利要求22至26中任一项所述的水性组合物,其中所述氨基酸是精氨酸盐酸盐。

28.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,其中所述至少一种赋形剂另外包括糖或糖醇。

29.根据权利要求28所述的水性组合物,其中所述糖或糖醇选自葡萄糖例如葡萄糖一水合物,和蔗糖,以及它们的组合。

30.根据权利要求28所述的水性组合物,其中所述糖或糖醇是蔗糖。

31.根据权利要求30所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的蔗糖。

32.根据权利要求31所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约40mg/mL至约70mg/mL的蔗糖。

33.根据权利要求32所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约57mg/mL的蔗糖。

34.根据权利要求32所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约50mg/mL的蔗糖。

35.根据权利要求28至34中任一项所述的水性组合物,其中纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:2(w/w)至约1:200(w/w)。

36.根据权利要求35所述的水性组合物,其中纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:2(w/w)至约1:100(w/w)。

37.根据权利要求36所述的水性组合物,其中纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:10(w/w)至约1:100(w/w)。

38.根据权利要求37所述的水性组合物,其中纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:15(w/w)至约1:60(w/w)。

39.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物另外包含抗

氧化剂。

40.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物具有约6的pH。

41.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,所述颗粒的Dv10、Dv50和Dv90值保持在原始值的约20%以内。

42.根据权利要求41所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,所述颗粒的Dv10、Dv50和Dv90值保持在原始值的约10%以内。

43.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,所述水性组合物在一段时间例如约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月内保持透明质酸酶活性。

44.根据权利要求43所述的水性组合物,其中所述储存在约5℃或约25℃下进行。

45.根据权利要求43或44所述的水性组合物,其中将所述水性组合物在约5℃或约25℃下储存约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,透明质酸酶活性保持原始活性的至少50%。

46.一种水性组合物,所述水性组合物包含:利匹韦林或其药学上可接受的盐、蔗糖和羧甲基纤维素钠。

47.根据权利要求46所述的水性组合物,所述水性组合物还包含泊洛沙姆。

48.一种水性组合物,所述水性组合物包含:利匹韦林或其药学上可接受的盐、精氨酸盐酸盐和羧甲基纤维素钠。

49.根据权利要求48所述的水性组合物,所述水性组合物还包含泊洛沙姆。

50.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,所述水性组合物包含:rHuPH20;

呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

CMC钠;以及

蔗糖。

51.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,所述水性组合物包含:rHuPH20;

呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

CMC钠;

蔗糖;以及

泊洛沙姆338。

52.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,所述水性组合物包含:rHuPH20;

呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

CMC钠;以及

精氨酸HCl。

53.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,所述水性组合物包含:rHuPH20;

呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

CMC钠;

精氨酸HCl;以及

泊洛沙姆338。

54.根据权利要求1至32或34至53中任一项所述的水性组合物,所述水性组合物包含:

约2000U/mL的rHuPH20;

约300mg/mL的呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

约50mg/mL的蔗糖;以及

约50mg/mL的泊洛沙姆338,

其中所述利匹韦林呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式并且具有约4μm至约6μm的Dv90。

55.根据权利要求1至32或34至53中任一项所述的水性组合物,所述水性组合物包含:

约2000U/mL的rHuPH20;

约300mg/mL的呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

约50mg/mL的蔗糖;以及

约50mg/mL的泊洛沙姆338,

其中所述利匹韦林呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式并且具有约500nm至1μm的Dv90。

56.根据权利要求1至32或34至53中任一项所述的水性组合物,所述水性组合物包含:

约2000U/mL的rHuPH20;

约300mg/mL的呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

约50mg/mL的蔗糖;以及

约20mg/mL至约30mg/mL的泊洛沙姆338,

其中所述利匹韦林呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式并且具有约500nm至1μm的Dv90。

57.根据权利要求1至53中任一项所述的水性组合物,所述水性组合物包含:

约2000U/mL的rHuPH20;

约300mg/mL的呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

约20mg/mL的精氨酸HCl;以及

约50mg/mL的泊洛沙姆338,

其中所述利匹韦林呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式并且具有约4μm至约6μm、例如约6μm的Dv90。

58.根据权利要求1至53中任一项所述的水性组合物,所述水性组合物包含:

约2000U/mL的rHuPH20;

约300mg/mL的呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

约20mg/mL的精氨酸HCl;以及

约50mg/mL的泊洛沙姆338,

其中所述利匹韦林呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式并且具有约500nm至1μm

的Dv90。

59.根据权利要求1至53中任一项所述的水性组合物,所述水性组合物包含:

约2000U/mL的rHuPH20;

约300mg/mL的呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

约20mg/mL的精氨酸HCl;以及

约20mg/mL至约30mg/mL的泊洛沙姆338,

其中所述利匹韦林呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式并且具有约500nm至1μm的Dv90。

60.(a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或(b)氨基酸或其药学上可接受的盐在稳定水性组合物的方法中的用途,其中所述方法包括制备水性组合物的步骤,所述水性组合物包含:

(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;(ii)透明质酸酶;以及(iii)0.001mg/mL-100mg/mL的(a)和/或(b)。

61.根据权利要求60所述的用途,其中所述水性组合物如权利要求1至59中任一项所定义。

62.根据权利要求60或权利要求61所述的用途,其中所述稳定是随时间推移保持透明质酸酶活性。

63.根据权利要求60或权利要求61所述的用途,其中所述稳定是随时间推移保持原始透明质酸酶浓度的至少10%,如通过尺寸排阻色谱法所确定。

64.根据权利要求60或权利要求61所述的用途,其中所述稳定是小于20%的原始透明质酸酶随时间推移被降解。

65.根据权利要求60至63中一项所述的用途,其中所述稳定是减少利匹韦林微颗粒或纳米颗粒的粒度分布随时间推移的变化。

66.一种稳定水性组合物的方法,所述水性组合物包含:

(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;(ii)透明质酸酶;

所述方法包括将组分(i)和组分(ii)与组分(iii)0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂组合,所述至少一种赋形剂选自由以下组成的组:(a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或(b)氨基酸或其药学上可接受的盐。

67.一种用于治疗或预防受试者的HIV感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用如权利要求1至59中任一项所定义的水性组合物。

液体组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年4月22日提交的美国临时专利申请号63/333,556和2022年5月17日提交的欧洲专利申请号EP22173922.0的优先权,这两篇专利申请的全部内容全文以引用方式明确地并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及储存稳定的水性组合物,该水性组合物包含利匹韦林或其药学上可接受的盐、透明质酸酶和一种或多种赋形剂。本发明还涉及稳定此类水性组合物的方法、赋形剂在此类方法中的用途以及用于治疗或预防HIV感染的方法。

背景技术

[0004] 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染被认为是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的病因,其治疗仍然是一项重大的医学挑战。HIV能够逃避免疫压力,适应多种细胞类型和生长条件,并对抗HIV药物产生耐药性。后者包括核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷酸逆转录酶抑制剂(NtRTI)、HIV-蛋白酶抑制剂(PI)、整合酶链转移抑制剂(INSTI)和HIV融合抑制剂。

[0005] 目前可用的口服疗法需要每天至少给药一次。因此,携带HIV的人每天都会被提醒他们的HIV阳性状态,并且每天给药也可能导致他们的HIV阳性状态被披露。每天给药需要储存和运输较大数量或体积的药丸,并且仍然存在患者忘记服用他们的每日剂量的风险,从而不能遵守规定的剂量方案。除了降低治疗的有效性之外,这还会导致病毒耐药性的出现。

[0006] 常用于高度活性抗逆转录病毒疗法(HAART)的一类HIV药物是NNRTI。利匹韦林是一种用于治疗HIV感染的NNRTI类的抗逆转录病毒药物。利匹韦林是第二代NNRTI,与较老的NNRTI相比具有更高的效力和降低的副作用特征。利匹韦林活性由HIV-1逆转录酶的非竞争性抑制介导。

[0007] 利匹韦林不仅对野生型HIV表现出显著的活性,而且对许多其突变变体也表现出显著的活性。利匹韦林、其药理学活性以及其多种制备程序已经在WO2003/016306中进行了描述。

[0008] 利匹韦林已被批准用于治疗HIV感染,并且可作为用于每天一次口服施用的单剂片剂(EDURANT®)(每个片剂含有25mg基于利匹韦林的等效物)以及用于每天一次口服施用的单片剂方案(COMPLERA®、ODEFSEY®、JULUCA®)商购获得。

[0009] WO2007/147882公开了肌内注射或皮下注射治疗有效量的呈微颗粒或纳米颗粒形式的利匹韦林,该微颗粒或纳米颗粒形式的利匹韦林具有吸附到其表面的表面改性剂;以及药学上可接受的水性载体;其中利匹韦林活性成分是悬浮的。

[0010] 用于与卡博特韦(cabotegravir)的注射用延长释放悬浮液组合施用的利匹韦林的注射用延长释放悬浮液在例如美国和加拿大已作为CABENUVA®被批准并且在例如

欧盟已作为REKAMBYS®被批准。这些是以长效可注射制剂提供的第一种抗逆转录病毒药物,用于以大于一天的间隔施用。

[0011] 当利匹韦林通过皮下或肌内注射施用时,可能希望将其与透明质酸酶一起配制或施用以增加利匹韦林的分散和吸收。透明质酸酶也可以用于实现其他效果-例如,施用透明质酸酶可以减少通过在注射部位施用高体积的药物组合物所形成的肿块。然而,将透明质酸酶在药物组合物中储存数周、数月或数年表现出重大挑战。当在室温下储存延长的时间段时,透明质酸酶可以快速地解折叠并降解。因此,还希望提供包含利匹韦林和透明质酸酶的组合物,其中该透明质酸酶特别是在冷藏温度下(例如在5℃下)储存数周、数月或数年期间是稳定的,并且基本上不影响利匹韦林的粒度分布,使得当特别是在冷藏温度下(例如在5℃下)储存长时间段之后施用利匹韦林时,在储存期间内保持生物利用度、功效和延长释放特性。

[0012] PCT/US2021/072453(WO2022/109555)公开了使用悬浮液中的微颗粒或纳米颗粒形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐与透明质酸酶组合来治疗或预防HIV感染。

发明内容

[0013] 本发明人已经发现了利匹韦林颗粒和透明质酸酶的新的水性组合物,其令人惊讶地是长期储存稳定的,特别是关于随时间推移保持利匹韦林颗粒的粒度分布和酶活性。

[0014] 在第一方面,本发明涉及一种水性组合物,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;(ii)透明质酸酶;以及(iii)0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂,该至少一种赋形剂选自由以下组成的组:

[0015] (a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或

[0016] (b)氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0017] 在相关方面(方面1a),本发明涉及一种水性组合物,该水性组合物包含:

[0018] (i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0019] (ii)0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂,该至少一种赋形剂选自由以下组成的组:

[0020] (a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或

[0021] (b)氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0022] 在相关方面(方面1b),本发明涉及一种试剂盒,该试剂盒包含:

[0023] 含有水性组合物的第一产品,该水性组合物包含:

[0024] (i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0025] (ii)0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂,该至少一种赋形剂选自由以下组成的组:

[0026] (a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或

[0027] (b)氨基酸或其药学上可接受的盐;以及

[0028] 含有水性组合物的第二产品,该水性组合物包含透明质酸酶。

[0029] 在相关方面(方面1c),本发明涉及一种试剂盒,该试剂盒包含:

[0030] 含有水性组合物的第一产品,该水性组合物包含:

[0031] (i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0032] (ii)0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂,该至少一种赋形剂选自由以下组成的组:

[0033] (a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或

[0034] (b)氨基酸或其药学上可接受的盐;以及

[0035] 含有水性组合物的第二产品,该水性组合物包含:

[0036] (i)透明质酸酶;以及

[0037] (ii)0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂,该至少一种赋形剂选自由以下组成的组:

[0038] (a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或

[0039] (b)氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0040] 在相关方面(方面1d),本发明涉及一种水性组合物,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;(ii)透明质酸酶;以及(iii)0.1mg/mL-100mg/mL的至少一种糖或糖醇,任选地其中该水性组合物的pH为约5至约7,或约6至6.5,例如约6。在这一方面(方面1d)中的水性组合物可以用于制备在第一方面中的水性组合物。

[0041] 在相关方面(方面1e),本发明涉及一种试剂盒,该试剂盒包含方面1b的试剂盒的组分、方面1c的试剂盒的组分或方面1d的水性组合物,其中该试剂盒还包含组合物,该组合物包含一种或多种其他活性剂,特别是一种或多种其他抗逆转录病毒剂,特别是另一类的一种或多种其他抗逆转录病毒剂,诸如例如INSTI类的抗逆转录病毒剂,诸如例如卡博特韦。

[0042] 在第二方面,本发明涉及(a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或(b)氨基酸或其药学上可接受的盐在稳定水性组合物的方法中的用途,其中该方法包括制备水性组合物的步骤,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;(ii)透明质酸酶;以及(iii)0.001mg/mL-100mg/mL的(a)和/或(b)。

[0043] 在相关方面(方面2a),本发明涉及(a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或(b)氨基酸或其药学上可接受的盐在稳定水性组合物的方法中的用途,其中该方法包括制备水性组合物的步骤,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0044] (ii)0.001mg/mL-100mg/mL的(a)和/或(b)。

[0045] 在相关方面(方面2b),本发明涉及(a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或(b)氨基酸或其药学上可接受的盐在稳定水性组合物的方法中的用途,其中该方法包括制备水性组合物的步骤,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;(ii)透明质酸酶;以及(iii)0.001mg/mL-100mg/mL的(a)和/或(b)。

[0046] 在相关方面(方面2c),本发明涉及至少一种糖或糖醇在稳定水性组合物的方法中的用途,其中该方法包括制备水性组合物的步骤,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;(ii)透明质酸酶;以及(iii)0.1mg/mL-100mg/mL的至少一种糖或糖醇,任选地其中该水性组合物的pH为约5至约7,或约6至6.5,例如约6。

[0047] 在第三方面,本发明涉及一种稳定水性组合物的方法,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及(ii)透明质酸酶;

[0048] 该方法包括将组分(i)和组分(ii)与组分(iii)0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂组合,该至少一种赋形剂选自由以下组成的组:(a)纤维素或其衍生物或其药学上可

接受的盐;和/或(b)氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0049] 在相关方面(方面3a),本发明涉及一种稳定水性组合物的方法,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;

[0050] 该方法包括将组分(i)与组分(ii)0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂组合,该至少一种赋形剂选自由以下组成的组:(a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或(b)氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0051] 在相关方面(方面3b),本发明涉及一种稳定水性组合物的方法,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及(ii)透明质酸酶;

[0052] 该方法包括将组分(i)和组分(ii);以及组分(iii)0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂组合,该至少一种赋形剂选自由以下组成的组:a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或b)氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0053] 在第三方面(方面3c),本发明涉及一种稳定水性组合物的方法,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及(ii)透明质酸酶;该方法包括将组分(i)和组分(ii)与组分(iii)0.1mg/mL-100mg/mL的至少一种糖或糖醇组合。

[0054] 在第四方面,提供了一种用于治疗或预防受试者的HIV感染的方法,该方法包括向该受试者施用本发明的水性组合物。

[0055] 在相关方面(方面4a),提供了一种用于治疗或预防受试者的HIV感染的方法,该方法包括任选地在将该试剂盒的两种或更多种产品组合之后向该受试者施用本发明的试剂盒的产品。

[0056] 在第五方面,提供了本发明的水性组合物,该水性组合物用于治疗或预防受试者的HIV感染。在相关方面,提供了本发明的试剂盒,该试剂盒用于治疗或预防受试者的HIV感染。

[0057] 在第六方面,提供了本发明的水性组合物在制备用于治疗或预防受试者的HIV感染的药物中的用途。在相关方面,提供了本发明的试剂盒,该试剂盒用于制备用于治疗或预防受试者的HIV感染的药物。

附图说明

[0058] 将参考附图仅以举例的方式描述本发明。

[0059] 图1:在不同的储存条件下的外观、重悬性和可注射性研究

[0060] 图2:在不同的储存条件下的透明质酸酶解链温度研究

[0061] 图2A:在不同的储存条件下的透明质酸酶解链温度研究

[0062] 图2B:在不同的储存条件下的透明质酸酶解链温度研究

[0063] 图2C:在不同的储存条件(重新测量的pH)下的透明质酸酶解链温度研究

[0064] 图3:透明质酸酶解链温度研究

[0065] 图4:在不同的储存条件下的透明质酸酶解链温度研究

[0066] 图4A:在不同的储存条件(重新测量的pH)下的透明质酸酶解链温度研究

[0067] 图5:透明质酸酶解链温度研究和CMC钠浓度

[0068] 这些图在“实施例”部分中进一步解释。

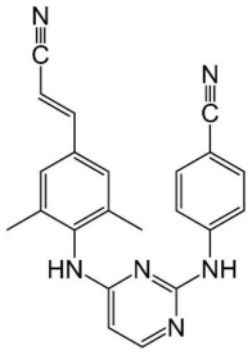
[0069] 本发明的公开内容

[0070] 本申请已按部分起草,以提高可读性。然而,这并不意味着应单独阅读每个部分。相反,除非另外指明,否则应通过交叉引用其他部分(即将整个申请作为整体)来阅读每个部分。除非明确说明,否则无意人为分离实施方案。例如,除非另外明确说明,否则实施方案涉及所有方面。

具体实施方式

[0071] 本发明的组合物

[0072] 利匹韦林(4-[[4-[[4-[(1E)-2-氰基乙烯基]-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈;TMC278)具有以下结构式:

[0073] 

[0074] 所谓"利匹韦林"是指具有以上所示的结构式(即游离碱形式)的利匹韦林。

[0075] 在一个优选的实施方案中,该水性组合物包含利匹韦林。

[0076] 利匹韦林的药学上可接受的盐是指其中抗衡离子是药学上可接受的那些盐。药学上可接受的盐意在包含利匹韦林能够形成的治疗活性无毒酸加成盐形式。这些盐形式可以方便地通过用诸如以下项的合适的酸处理利匹韦林而获得:诸如无机酸,例如氢卤酸,例如盐酸、氢溴酸等;硫酸;硝酸;磷酸等;或者有机酸,例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、2-羟基丙酸、2-氧代丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、2-羟基-1,2,3-丙烷-三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己烷氨基磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸等。

[0077] 在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐呈悬浮于该水性组合物中的颗粒的形式,例如悬浮于该水性组合物中的微颗粒或纳米颗粒。

[0078] 本文考虑了具有优选粒度的两个实施方案。

[0079] 在第一优选的粒度实施方案中,利匹韦林颗粒具有小于或约2μm的D_v90。在这一实施方案中,颗粒可以具有约100nm至约2μm的D_v90。在这一实施方案中,颗粒可以具有约200nm至约2μm的D_v90。在这一实施方案中,颗粒可以具有200nm至约2μm的D_v90。在这一实施方案中,颗粒可以具有约300nm至约2μm的D_v90。在这一实施方案中,颗粒可以具有300nm至约2μm的D_v90。在这一实施方案中,颗粒可以具有约400nm至约2μm(例如400nm至约2μm)的D_v90。在这一实施方案中,颗粒可以具有约500nm至约2μm(例如500nm至约2μm)的D_v90。优选地在这一实施方案中,颗粒具有约500nm至约1,600nm的D_v90、或者约500nm至约1,000nm(例如500nm至约1,600nm或500nm至约1,000nm)的D_v90。更优选地在这一实施方案中,颗粒具有约500nm至约700nm(例如约500nm至约650nm,以及最优选地约525nm至约644nm)的D_v90。

[0080] 如本文所用的术语"D_v90"是指这样的直径,发现按体积计90%的颗粒群体在该直

径以下。如本文所用的术语“D_v50”是指这样的直径,发现按体积计50%的颗粒群体在该直径以下。如本文所用的术语“D_v10”是指这样的直径,发现按体积计10%的颗粒群体在该直径以下。

[0081] 在第一优选的粒度实施方案中,颗粒可以具有小于或约1,000nm的D_v50。在这一实施方案中,颗粒可以具有约10nm至约1,000nm的D_v50。在这一实施方案中,颗粒可以具有约50nm至约700nm的D_v50。在这一实施方案中,颗粒可以具有约100nm至约600nm的D_v50。在这一实施方案中,颗粒可以具有约150nm至约500nm的D_v50。优选地在这一实施方案中,颗粒具有约200nm至约500nm的D_v50。

[0082] 在第一优选的粒度实施方案中,颗粒可以具有小于或约500nm的D_v10。在这一实施方案中,颗粒可以具有约10nm至约500nm的D_v10。在这一实施方案中,颗粒可以具有约25nm至约400nm的D_v10。在这一实施方案中,颗粒可以具有约50nm至约300nm的D_v10。在这一实施方案中,颗粒可以具有约50nm至约200nm的D_v10。优选地在这一实施方案中,颗粒具有约75nm至约200nm的D_v10。

[0083] 优选地在这一实施方案中,利匹韦林颗粒具有约500nm至约1,600nm的D_v90、约200nm至约500nm的D_v50以及约75nm至约200nm的D_v10。

[0084] 另选地,利匹韦林颗粒具有约500nm至约1,000nm的D_v90、约200nm至约500nm的D_v50以及约75nm至约200nm的D_v10。

[0085] 另选地,利匹韦林颗粒具有约450nm至约700nm的D_v90、约200nm至约500nm的D_v50以及约75nm至约200nm的D_v10。

[0086] 在第二优选的粒度实施方案中,利匹韦林颗粒可以具有约1μm至约10μm的D_v90。在这一实施方案中,颗粒可以具有约2μm至约9μm的D_v90。在这一实施方案中,颗粒可以具有约3μm至约8μm的D_v90。在这一实施方案中,颗粒可以具有约3μm至约7μm的D_v90。优选地在这一实施方案中,颗粒具有约4μm至约6μm的D_v90。最优选地在这一实施方案中,颗粒具有约5μm至约6μm(例如约5μm或约6μm)的D_v90。颗粒可以具有约5μm的D_v90。颗粒可以具有约6μm的D_v90。

[0087] 在第二优选的粒度实施方案中,利匹韦林颗粒具有小于或约3μm的D_v50。在这一实施方案中,颗粒可以具有小于约2.5μm的D_v50。在这一实施方案中,颗粒可以具有约1μm至约2.5μm的D_v50。在这一实施方案中,颗粒可以具有约1.2μm至约2.2μm的D_v50。优选地在这一实施方案中,颗粒具有约1.5μm至约2.2μm的D_v50。进一步优选地在这一实施方案中,颗粒具有约1.5μm至约2μm的D_v50。

[0088] 在第二优选的粒度实施方案中,利匹韦林颗粒可以具有小于或约1000nm的D_v10。在这一实施方案中,颗粒可以具有约10nm至约1000nm的D_v10。在这一实施方案中,颗粒可以具有约100nm至约700nm的D_v10。在这一实施方案中,颗粒可以具有约200nm至约600nm的D_v10。优选地在这一实施方案中,颗粒具有约300nm至约500nm的D_v10。

[0089] 优选地在这一实施方案中,颗粒具有约4μm至约6μm的D_v90、约1.5μm至约2μm的D_v50以及约300nm至约500nm的D_v10。

[0090] 优选地在这一实施方案中,颗粒具有约5μm至约6μm的D_v90、约1.5μm至约2.2μm的D_v50以及约300nm至约500nm的D_v10。

[0091] 如本文所用,D_v10、D_v50和D_v90通过常规激光衍射技术,例如根据ISO 13320:2009

来确定。

[0092] 激光衍射依赖于这样一个原理,即颗粒将根据该颗粒的大小以不同的角度散射光,并且颗粒的集合将产生由强度和角度定义的散射光图案,该图案可以与粒度分布相关。许多激光衍射仪器可商购获得以用于快速且可靠地确定粒度分布。例如,粒度分布可以由Malvern Instruments的常规Malvern Mastersizer™3000粒度分析仪测量。该Malvern Mastersizer™3000粒度分析仪通过将氦-氖气体激光束投射到含有悬浮在水性溶液中的目标颗粒的透明池中来操作。撞击颗粒的光线通过与粒度成反比的角度散射,并且光电检测器阵列在几个预定角度下测量光的强度,并且在不同角度下测量的强度由计算机使用标准理论原理处理以确定粒度分布。可以使用颗粒在蒸馏水中的湿分散体获得激光衍射值。

[0093] 本领域中常用的测量D_v10、D_v50和D_v90的其他方法包括圆盘离心、扫描电子显微镜(SEM)、沉降场流分级法和光子相关光谱法。

[0094] 在一个实施方案中,水性组合物包含约100mg/mL至约500mg/mL的利匹韦林或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约150mg/mL至约450mg/mL的利匹韦林或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约200mg/mL至约400mg/mL的利匹韦林或其药学上可接受的盐。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含约250mg/mL至约350mg/mL的利匹韦林或其药学上可接受的盐,例如约300mg/mL(特别是300mg/mL)的利匹韦林。

[0095] 在一个实施方案中,水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐的量为约900mg至约28800mg(例如约900mg至约14400mg、或约900mg至约7200mg、或约900mg至约4500mg、或约900mg至约3600mg),优选地约1200mg至约14400mg,优选地约1350mg至约13200mg,优选地约1500mg至约12000mg(例如约3000mg至约12000mg),优选地约1800mg至约10800mg(例如约2700mg至约10800mg、或约1800mg至约3600mg),最优选地约1800mg至约7200mg、或约2700mg至约4500mg。所示的“mg”对应于利匹韦林(即游离碱形式的利匹韦林)的mg。因此,以举例的方式,1mg利匹韦林(即游离碱形式的利匹韦林)对应于1.1mg盐酸利匹韦林。

[0096] 在一个实施方案中,水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(a)的比率为约200:1(w/w)至约400:1(w/w),或者水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(b)的比率为约2:1(w/w)至约30:1(w/w)。

[0097] 在一个实施方案中,水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(a)的比率为约250:1(w/w)至约350:1(w/w),或者水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(b)的比率为约3:1(w/w)至约20:1(w/w)。

[0098] 在一个实施方案中,水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(a)的比率为约20:1(w/w)至约4000:1(w/w),或者水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(b)的比率为约10:1(w/w)至约4000:1(w/w)。

[0099] 在一个实施方案中,水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(a)的比率为约20:1(w/w)至约1000:1(w/w),或者水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(b)的比率为约10:1(w/w)至约500:1(w/w)。

[0100] 在一个优选的实施方案中,水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(a)的比率为约50:1(w/w)至约400:1(w/w),或者水性组合物中利匹韦林或其药学上可接

受的盐与赋形剂(b)的比率为约10:1(w/w)至约20:1(w/w)。

[0101] 在本发明的一些方面(例如第一方面至第六方面),水性组合物包含透明质酸酶(在方面1a、方面2a、方面3a,透明质酸酶是任选的)。透明质酸酶是一种降解皮肤中的透明质酸(HA)并降低细胞外基质中的透明质酸粘度的酶。因为这一特性,其可以用于增加注射的活性药物成分的分散和吸收和/或使得能够皮下施用更大体积。透明质酸酶(包括rHuPH20)的酶活性可以由每mL的单位(U/mL)或由具体制剂中的总酶活性(U)来定义。

[0102] 如本文所用的术语"透明质酸酶"是指降解透明质酸并降低细胞外基质中透明质酸的粘度的任何酶。

[0103] 在一个实施方案中,透明质酸酶是重组透明质酸酶。在一个优选的实施方案中,透明质酸酶是重组人透明质酸酶,例如rHuPH20。在一个实施方案中,rHuPH20由可根据CAS登记号757971-58-7获得的氨基酸序列定义。关于rHuPH20的进一步信息在国际专利公开号WO2004/078140中提供。在一个实施方案中,rHuPH20的氨基酸序列包含SEQ ID NO:1。在一些实施方案中,透明质酸酶是rHuPH20的变体,该变体具有rHuPH20的包含SEQ ID NO:2(即野生型人透明质酸酶的残基36-482)的氨基酸序列。在一些实施方案中,透明质酸酶是rHuPH20的变体,该变体具有包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施方案中,透明质酸酶是rHuPH20的变体,该变体具有包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。在一些实施方案中,透明质酸酶是rHuPH20的变体,该变体具有包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。

[0104]

SEQ ID NO: 1: rHuPH20	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEP
SEQ ID NO: 2: rHuPH20 变体 1	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIFY
SEQ ID NO: 3: rHuPH20 变体 2	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIF
SEQ ID NO: 4: rHuPH20 变体 3	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQI
SEQ ID NO: 5: rHuPH20 变体 4	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQ

[0105] 在一个实施方案中,水性组合物中透明质酸酶的浓度为约10U/mL至约10,000U/mL、或约100U/mL至约10,000U/mL、或约500U/mL至约10,000U/mL、或约500U/mL至约5,000U/mL、或约500U/mL至约2500U/mL、或约1000U/mL至约2500U/mL、或约1500U/mL至约2500U/mL。优选地,水性组合物中透明质酸酶的浓度为约1800U/mL至约2200U/mL(例如约2000U/mL)。

[0106] 在一个实施方案中,水性组合物中透明质酸酶的浓度为约4.5μg/mL至约90μg/mL、

或约4.5μg/mL至约45μg/mL、或约4.5μg/mL至约22.5μg/mL、或约9μg/mL至约22.5μg/mL、或约13.5μg/mL至约22.5μg/mL。优选地,水性组合物中透明酯酸酶的浓度为约16.2μg/mL至约19.8μg/mL(例如约18μg/mL)。

[0107] 在一个实施方案中,水性组合物另外包含羧甲基纤维素(CMC)或其衍生物、或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物中的纤维素或其衍生物是羧甲基纤维素(CMC)或其衍生物、或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物另外包含CMC或其药学上可接受的盐,优选地其中该CMC是未交联的。在一个实施方案中,水性组合物中的纤维素或其衍生物是CMC或其药学上可接受的盐,优选地其中该CMC是未交联的。在一个实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐是CMC的药学上可接受的盐。CMC的药学上可接受的盐意指其中抗衡离子是药学上可接受的那些盐。药学上可接受的盐意在包含CMC能够形成的治疗活性无毒酸加成盐形式。CMC的优选的药学上可接受的盐包括CMC钠和CMC钾。在特别优选的实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐是CMC钠,特别是非交联的CMC钠。在另一个实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐是CMC。可以用于本发明的CMC的示例是羧甲基纤维素钠(40mPa.s(肠胃外级),可获自Ashland)以及Blanose CMC 7LF PH或Blanose 7LP EP(可获自Ashland)。

[0108] CMC或其药学上可接受的盐可以具有任何取代度(DS)。DS是每个纤维素单元的平均羧甲基基团数。在一个优选的实施方案中,DS为约0.4至约1.5。在一个实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐具有约0.5至约1(例如约0.65至约0.95,诸如约0.7)的DS。

[0109] 在一个实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐在室温下在1%(w/v)水溶液中具有约10mPas至约100mPa.s的粘度。在一个实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐在室温下在1%(w/v)水溶液中具有约20mPas至约60mPa.s的粘度。在一个实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐在室温下在1%(w/v)水溶液中具有约30mPas至约50mPa.s的粘度,例如在室温下在1%(w/v)水溶液中具有约40mPa.s的粘度。

[0110] 在一个实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐在室温下在2%(w/v)水溶液中具有约10mPa.s至约100mPa.s的粘度。在一个实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐在室温下在2%(w/v)水溶液中具有约20mPa.s至约60mPa.s的粘度。在一个优选的实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐在室温下在2%(w/v)水溶液中具有约30mPa.s至约50mPa.s的粘度,例如在室温下在2%(w/v)水溶液中具有约40mPa.s的粘度。

[0111] 在一个实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐的分子量为约50kDa至约2,000kDa。在一个实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐的分子量为约50kDa至约1,000kDa。在一个实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐的分子量为约70kDa至约900kDa。在一个优选的实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐的分子量为约90kDa至约750kDa,在最优选的实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐的分子量为约90kDa至约110kDa,例如约90kDa。

[0112] 本发明人已经令人惊讶地发现向包含透明质酸酶的本发明的水性组合物中添加纤维素或其衍生物(例如CMC或其衍生物、或其药学上可接受的盐)和/或氨基酸或其药学上可接受的盐增加了透明质酸酶的解链温度(T_m)(实施例6a)。这指示改善的储存稳定性。

[0113] 本发明人已经令人惊讶地发现向包含透明质酸酶的本发明的水性组合物中添加纤维素或其衍生物(例如CMC或其衍生物或其药学上可接受的盐)导致在胁迫测试条件下储存后透明质酸酶活性的损失的降低、透明质酸酶的聚集的降低和/或透明质酸酶的氧化的

降低(实施例9)。这指示改善的储存稳定性。

[0114] 在一个实施方案中,如本文其他地方所定义,如果在冷藏温度(例如约2℃-8℃,例如5℃)下储存本文所定义的时间段之一,则本发明的水性组合物可以是储存稳定的。在一个实施方案中,如本文其他地方所定义,如果在约室温(例如约25℃)下储存本文所定义的时间段之一,则本发明的水性组合物可以是储存稳定的。在一个实施方案中,如本文其他地方所定义,如果在约30℃下储存本文所定义的时间段之一,则本发明的水性组合物可以是储存稳定的。

[0115] 在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约100mg/mL的CMC或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约75mg/mL的CMC或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约50mg/mL的CMC或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约25mg/mL的CMC或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约10mg/mL的CMC或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约7mg/mL的CMC或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约5mg/mL的CMC或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约0.5mg/mL至约5mg/mL的CMC或其药学上可接受的盐。在进一步优选的实施方案中,水性组合物包含约0.5mg/mL至约3mg/mL(例如约3mg/mL)的CMC或其药学上可接受的盐。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含约0.5mg/mL至约1.5mg/mL的CMC或其药学上可接受的盐。在一个更优选的实施方案中,水性组合物包含约1mg/mL至约1.5mg/mL(例如约1mg/mL)的CMC或其药学上可接受的盐。

[0116] 在一个优选的实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐是CMC钠,并且水性组合物包含上面几个段落中所指定的量中的任一量的CMC钠。在一个优选的实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐是CMC钠,并且水性组合物或重构的水性组合物具有本文所指定的任何取代度、粘度和分子量。

[0117] 在一个实施方案中,水性组合物包含约0.002mg至约5mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

[0118] 在一个实施方案中,水性组合物包含约0.01mg至约2mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。在一个实施方案中,水性组合物包含约0.02mg至约1mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。在一个实施方案中,水性组合物包含约0.02mg至约0.5mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。在一个实施方案中,水性组合物包含约0.02mg至约0.1mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含约0.03mg至约0.07mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。在另一个优选的实施方案中,水性组合物包含约0.01mg至约0.25mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明酯酸酶,例如约0.05mg至约0.15mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明酯酸酶,例如0.05mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明酯酸酶,或例如约0.15mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明酯酸酶。

[0119] 在一个优选的实施方案中,CMC或其药学上可接受的盐是CMC钠,并且水性组合物包含上面几个段落中所指定的CMC钠与透明质酸酶的比率中的任一者。

[0120] 在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约100mg/mL的氨基酸或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约1mg/mL至约100mg/mL的氨基酸或其

药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约100mg/mL的氨基酸或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约80mg/mL的氨基酸或其药学上可接受的盐。在优选实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约60mg/mL的氨基酸或其药学上可接受的盐。在另一个优选的实施方案中,水性组合物包含约15mg/mL至约30mg/mL或约15mg/mL至约25mg/mL(例如约20mg/mL)的氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0121] 在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约100mg/mL的甘氨酸或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约1mg/mL至约100mg/mL的甘氨酸或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约50mg/mL的甘氨酸或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约20mg/mL的甘氨酸或其药学上可接受的盐。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含约10mg/mL至约15mg/mL的甘氨酸或其药学上可接受的盐。

[0122] 在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约100mg/mL的精氨酸或精氨酸盐酸盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约1mg/mL至约100mg/mL的精氨酸或精氨酸盐酸盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约70mg/mL的精氨酸或精氨酸盐酸盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约50mg/mL的精氨酸或精氨酸盐酸盐。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含约15mg/mL至约25mg/mL的精氨酸或精氨酸盐酸盐。在另一个优选的实施方案中,水性组合物包含约20mg/mL的精氨酸或精氨酸盐酸盐。

[0123] 在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约100mg/mL的精氨酸盐酸盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约1mg/mL至约100mg/mL的精氨酸盐酸盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约70mg/mL的精氨酸盐酸盐。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约50mg/mL的精氨酸盐酸盐。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含约15mg/mL至约25mg/mL的精氨酸盐酸盐,例如约20mg/mL的精氨酸盐酸盐。

[0124] 在一个优选的实施方案中,水性组合物包含精氨酸或精氨酸盐酸盐(作为氨基酸)以及CMC或其药学上可接受的盐。在一个更优选的实施方案中,水性组合物包含精氨酸盐酸盐(作为氨基酸)和CMC钠。

[0125] 在一个实施方案中,水性组合物另外包含糖或糖醇。合适的糖和糖醇包括甘露醇、乳糖、葡萄糖、蔗糖、海藻糖、山梨醇、右旋糖、果糖、麦芽糖、木糖醇和棉子糖。优选地,糖或糖醇选自葡萄糖和蔗糖。更优选地,糖或糖醇是蔗糖。在一个实施方案中,水性组合物另外包含糖或糖醇和氨基酸或它们的药学上可接受的盐。糖、糖醇或氨基酸的药学上可接受的盐意指其中抗衡离子是药学上可接受的那些盐。药学上可接受的盐意在包含给定糖、糖醇或氨基酸能够形成的治疗活性无毒酸和碱加成盐形式。合适的氨基酸或其药学上可接受的盐包括精氨酸、甘氨酸和组氨酸或它们的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,氨基酸或其药学上可接受的盐选自精氨酸和甘氨酸或它们的药学上可接受的盐。在一个优选的实施方案中,氨基酸或其药学上可接受的盐是精氨酸(例如精氨酸盐酸盐)。在一个实施方案中,水性组合物另外包含糖或糖醇和CMC或它们的药学上可接受的盐。

[0126] 在一个优选的实施方案中,水性组合物另外包含蔗糖(作为糖或糖醇)和CMC或它们的药学上可接受的盐。在一个更优选的实施方案中,水性组合物另外包含蔗糖(作为糖或糖醇)和CMC钠。

[0127] 在一个实施方案中,水性组合物不包含葡萄糖,例如其不包含葡萄糖一水合物。

[0128] 在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约100mg/mL的糖或糖醇。在一个实施方案中,水性组合物包含约1mg/mL至约100mg/mL的糖或糖醇。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约100mg/mL的糖或糖醇。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的糖或糖醇。在一个更优选的实施方案中,水性组合物包含约45mg/mL至约55mg/mL的糖或糖醇,例如约50mg/mL的糖或糖醇。

[0129] 在一个实施方案中,水性组合物包含葡萄糖和/或葡萄糖一水合物,例如作为糖或糖醇。

[0130] 在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约100mg/mL的葡萄糖一水合物。在一个实施方案中,水性组合物包含约1mg/mL至约100mg/mL的葡萄糖一水合物。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约50mg/mL的葡萄糖一水合物。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含约10mg/mL至约30mg/mL的葡萄糖一水合物。

[0131] 在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约100mg/mL的蔗糖。在一个实施方案中,水性组合物包含约1mg/mL至约100mg/mL的蔗糖。在一个实施方案中,水性组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的蔗糖。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含约40mg/mL至约70mg/mL的蔗糖。在一个更优选的实施方案中,水性组合物包含约45mg/mL至约55mg/mL(例如约50mg/mL)的蔗糖。在一个实施方案中,纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:2(w/w)至约1:1000(w/w)。在一个实施方案中,纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:2(w/w)至约1:500(w/w)。在一个实施方案中,纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:2(w/w)至约1:200(w/w)。在一个实施方案中,纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:2(w/w)至约1:100(w/w)。在一个实施方案中,纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:10(w/w)至约1:100(w/w)。在一个优选的实施方案中,纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:15(w/w)至约1:60(w/w),例如1:16(w/w)或1:50(w/w)。

[0132] 在一个实施方案中,CMC钠与蔗糖的比率为约1:2(w/w)至约1:1000(w/w)。在一个实施方案中,CMC钠与蔗糖的比率为约1:2(w/w)至约1:500(w/w)。在一个实施方案中,CMC钠与蔗糖的比率为约1:2(w/w)至约1:200(w/w)。在一个实施方案中,CMC钠与蔗糖的比率为约1:2(w/w)至约1:100(w/w)。在一个实施方案中,CMC钠与蔗糖的比率为约1:10(w/w)至约1:100(w/w)。在一个优选的实施方案中,CMC钠与蔗糖的比率为约1:15(w/w)至约1:60(w/w),例如1:16(w/w)或1:50(w/w)。

[0133] 在一个实施方案中,水性组合物另外包含一种或多种表面改性剂。当利匹韦林或其药学上可接受的盐是如本文所定义的颗粒形式时,该一种或多种表面改性剂被吸附到该颗粒的表面上。

[0134] 表面改性剂可以选自已知的有机和无机药物赋形剂,包括各种聚合物、低分子量低聚物、天然产物和表面活性剂。可以用于本发明的具体表面改性剂包括非离子和阴离子表面活性剂。表面改性剂的代表性示例包括明胶、酪蛋白、卵磷脂、带负电荷的磷脂的盐或其酸形式(诸如磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、磷酸以及它们的盐,诸如碱金属盐,例如它们的钠盐,例如卵磷脂酰甘油钠,诸如以商品名Lipoid™EPG获得的产品)、阿拉伯树胶、硬脂酸、苯扎氯铵、聚氧乙烯烷基醚(例如,聚乙二醇醚,诸如聚西托醇

(cetomacrogol)1000)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物;聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、胆汁盐(诸如牛磺胆酸钠、脱氧牛磺胆酸钠、脱氧胆酸钠);甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、硅酸铝镁、聚乙烯醇(PVA)、泊洛沙姆(诸如Pluronic™F68、F108和F127,它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);泰洛沙泊;维生素E-TGPS(α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯,特别是α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯);泊洛沙胺,诸如Tetronic™908(T908),它是一种四官能嵌段共聚物,衍生自将环氧乙烷和环氧丙烷相继加成到乙二胺;葡聚糖;卵磷脂;磺基琥珀酸钠的二辛基酯,诸如以商品名Aerosol OT™(AOT)销售的产品;月桂基硫酸钠(Duponol™P);以商品名Triton™X-200获得的烷基芳基聚醚磺酸酯;聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(Tweens™20、40、60和80);脂肪酸的脱水山梨糖醇酯(Span™20、40、60和80或Arlacel™20、40、60和80);聚乙二醇(诸如以商品名Carbowax™3550和934销售的那些);蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯混合物,诸如以商品名Crodesta™F110或Crodesta™SL-40获得的产品;已基癸基三甲基氯化铵(CTAC);聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可以组合使用两种或更多种表面改性剂。

[0135] 在一个实施方案中,表面改性剂选自泊洛沙姆、α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯和带负电荷的磷脂的盐或其酸形式。在一个实施方案中,表面改性剂选自Pluronic™F108、维生素E TGPS(α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯,特别是a-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯诸如Tween™80、和磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、磷脂酸(phosphatic acid);以及它们的盐,诸如碱金属盐,例如它们的钠盐,例如卵磷脂酰甘油钠,诸如以商标名Lipoid™EPG可获得的产品。

[0136] 在一个优选的实施方案中,表面改性剂是泊洛沙姆,特别是Pluronic™F108。Pluronic™F108对应于泊洛沙姆338,是聚氧乙烯、聚氧丙烯嵌段共聚物,通常符合式HO-$[CH_2CH_2O]_x$-$[CH(CH_3)CH_2O]_y$-$[CH_2CH_2O]_z$-H,其中x、y和z的平均值分别为128、54和128。泊洛沙姆338的其他商业名称是Hodag Nonionic™1108-F和Synperonic™PE/F108。在一个实施方案中,表面改性剂包含聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯和磷脂酰甘油盐(特别是卵磷脂酰甘油钠)的组合。

[0137] 在一个实施方案中,水性组合物包含约0.1mg/mL至约100mg/mL的泊洛沙姆。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约100mg/mL的泊洛沙姆。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约70mg/mL的泊洛沙姆。在一个实施方案中,水性组合物包含约5mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆。

[0138] 在一个实施方案中,水性组合物包含约15mg/mL至约35mg/mL(例如约20mg/mL至约30mg/mL)的泊洛沙姆。在一个实施方案中,水性组合物包含约15mg/mL至约25mg/mL(例如约20mg/mL)的泊洛沙姆。在一个实施方案中,水性组合物包含约25mg/mL至约35mg/mL(例如约30mg/mL)的泊洛沙姆。

[0139] 在一个实施方案中,水性组合物包含约20mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆。在一个实施方案中,水性组合物包含约25mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含约40mg/mL至约60mg/mL(例如约50mg/mL)的泊洛沙姆。

[0140] 在一个实施方案中,水性组合物包含泊洛沙姆和呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中当利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为大于或约10:

1。在一个实施方案中,水性组合物包含泊洛沙姆和呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中当利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约60:1。在一个实施方案中,水性组合物包含泊洛沙姆和呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中当利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约30:1。在一个实施方案中,水性组合物包含泊洛沙姆和呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中当利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约20:1。在一个实施方案中,水性组合物包含泊洛沙姆和呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中当利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约15:1。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含泊洛沙姆和呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中当利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约15:1。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含泊洛沙姆和呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中当利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1。该比率是重量/重量比。

[0141] 在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为小于约10:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约1μm至约10μm、约2μm至约9μm、约3μm至约8μm、或约3μm至约7μm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为小于约10:1至约3:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约1μm至约10μm、约2μm至约9μm、约3μm至约8μm、或约3μm至约7μm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为小于约10:1至约4:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约1μm至约10μm、约2μm至约9μm、约3μm至约8μm、或约3μm至约7μm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为小于约10:1至约6:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约1μm至约10μm、约2μm至约9μm、约3μm至约8μm、或约3μm至约7μm的Dv90。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约6:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约1μm至约10μm、约2μm至约9μm、约3μm至约8μm、或约3μm至约7μm(例如约4μm至约6μm,诸如约4μm或约5μm或约6μm)的Dv90。该比率是重量/重量比。

[0142] 在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹

韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为小于或约10:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约3:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约4:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约6:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约6:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90。该比率是重量/重量比。

[0143] 在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为大于或约10:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约500nm至约1600nm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约60:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约500nm至约1600nm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约30:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约500nm至约1600nm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约20:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约500nm至约1600nm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约15:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约500nm至约1600nm的Dv90。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约15:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约500nm至约1600nm(例如约500nm至约700nm)的Dv90。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约500nm至约1600nm(例如约500nm至约700nm)的Dv90。该比率是重量/重量比。

[0144] 在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹

韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为小于或约10:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约500nm至约1600nm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约3:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约500nm至约1600nm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约4:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约500nm至约1600nm的Dv90。在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约10:1至约6:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约500nm至约1600nm的Dv90。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及泊洛沙姆,该利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的比率为约6:1,并且该利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约500nm至约1600nm(例如约500nm至约700nm)的Dv90。该比率是重量/重量比。

[0145] 在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐与表面改性剂的相对量(w/w)为约1:1至约40:1。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐与表面改性剂的相对量(w/w)为约1:1至约30:1。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐与表面改性剂的相对量(w/w)为约1:1至约20:1。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐与表面改性剂的相对量(w/w)为约5:1至约15:1,例如约10:1。表面改性剂优选地是泊洛沙姆,例如泊洛沙姆338。

[0146] 在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐与表面改性剂的相对量(w/w)为约5:1至约25:1。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐与表面改性剂的相对量(w/w)为约10:1至约20:1。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐与表面改性剂的相对量(w/w)为约13:1至约17:1,例如约15:1。表面改性剂优选地是泊洛沙姆,例如泊洛沙姆338。

[0147] 在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐与表面改性剂的相对量(w/w)为约1:2至约20:1,特别地约1:1至约10:1,诸如约4:1至约8:1,例如约4:1至约6:1,优选地约6:1。表面改性剂优选地是泊洛沙姆,例如泊洛沙姆338。

[0148] 在一个实施方案中,水性组合物包含呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的如本文所定义的利匹韦林或其药学上可接受的盐、以及一种或多种如本文所定义的表面改性剂,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的量为按这些颗粒的重量计至少约50%、按这些颗粒的重量计至少约80%、按这些颗粒的重量计至少约85%、按这些颗粒的重量计至少约90%、按这些颗粒的重量计至少约95%、或按这些颗粒的重量计至少约99%,特别是按这些颗粒的重量计在80%与90%之间的范围或按这些颗粒的重量计在85%与90%之间的范围。

[0149] 水性组合物包含水,例如注射用无菌水。

[0150] 在一个实施方案中,水性组合物另外包含缓冲剂和/或pH调节剂。具体的缓冲剂是弱酸盐。可以添加的缓冲剂和pH调节剂可以选自酒石酸、马来酸、甘氨酸、乳酸钠/乳酸、抗坏血酸、柠檬酸钠/柠檬酸、乙酸钠/乙酸、碳酸氢钠/碳酸、琥珀酸钠/琥珀酸、苯甲酸钠/苯

甲酸、磷酸钠、三(羟甲基)氨基甲烷、碳酸氢钠/碳酸钠、氢氧化铵、苯磺酸、苯甲酸钠/酸、二乙醇胺、葡萄糖酸δ内酯、氢氯酸、溴化氢、赖氨酸、甲磺酸、单乙醇胺、氢氧化钠、氨丁三醇、葡萄糖酸、甘油酸、戊二酸、谷氨酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、三乙醇胺,包括它们的混合物。在一个实施方案中,缓冲剂是磷酸钠缓冲剂,例如磷酸二氢钠一水合物。在一个实施方案中,pH调节剂是氢氧化钠。在一个优选的实施方案中,水性组合物包含缓冲剂和pH调节剂,其中该缓冲剂是磷酸二氢钠一水合物并且该pH调节剂是氢氧化钠。

[0151] 在一个实施方案中,水性组合物的pH为约5至约7。在一个实施方案中,水性组合物的pH为约6至约7。在一个实施方案中,水性组合物的pH为约6至约6.5。在一个优选的实施方案中,水性组合物的pH为约6。水性组合物的pH可通过例如改变存在于水性组合物中的缓冲剂和/或pH调节剂的类型和/或量来调节。

[0152] 在一个实施方案中,水性组合物另外包含螯合剂。在一个实施方案中,螯合剂选自柠檬酸钠、EDTA钠、柠檬酸和苹果酸。在一个优选的实施方案中,螯合剂是柠檬酸,例如柠檬酸一水合物。

[0153] 在一个实施方案中,水性组合物另外包含抗氧化剂。在一个实施方案中,抗氧化剂是甲硫氨酸。在一个实施方案中,水性组合物包含约1.0mg/mL至约2.0mg/mL(例如约1.5mg/mL)的抗氧化剂(例如甲硫氨酸)。

[0154] 在一个实施方案中,水性组合物是等渗的。

[0155] 在一个实施方案中,水性组合物不包含等渗剂。

[0156] 在一个实施方案中,水性组合物不包含聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。

[0157] 在一个实施方案中,水性组合物基本上不包含葡萄糖,例如小于约10%w/w葡萄糖,或小于约5%w/w葡萄糖,或优选地小于约1%w/w葡萄糖。

[0158] 在一个实施方案中,本发明的水性组合物可以容纳在具有惰性气体的容器中。惰性气体可以例如是氮气。

[0159] 在第一方面的特定实施方案中,本发明涉及水性组合物,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;(ii)透明质酸酶;以及(iii)0.001mg/mL-100mg/mL的纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐。

[0160] 在第一方面的特定实施方案中,本发明涉及水性组合物,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;(ii)透明质酸酶;以及(iii)0.001mg/mL-100mg/mL的纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;以及(iv)糖。

[0161] 在第一方面的特定实施方案中,本发明涉及水性组合物,该水性组合物包含:(i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;(ii)透明质酸酶;以及(iii)0.001mg/mL-100mg/mL的以下物质:

[0162] (a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;以及

[0163] (b)氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0164] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0165] 透明质酸酶;

[0166] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0167] CMC或其药学上可接受的盐,

[0168] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0169] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0170] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0171] 透明质酸酶;

[0172] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0173] 葡萄糖一水合物;以及

[0174] CMC或其药学上可接受的盐,

[0175] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0176] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0177] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0178] 透明质酸酶;

[0179] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0180] 氨基酸或其药学上可接受的盐,

[0181] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0182] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:表面活性剂(例如泊洛沙姆)、缓冲剂(例如磷酸二氢钠)、螯合剂(例如柠檬酸)和pH调节剂(例如氢氧化钠),进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0183] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0184] 透明质酸酶;

[0185] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0186] 甘氨酸,

[0187] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0188] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0189] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0190] 透明质酸酶;

[0191] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0192] 甘氨酸或其药学上可接受的盐,

[0193] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0194] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0195] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0196] 透明质酸酶;

[0197] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0198] 精氨酸,

[0199] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0200] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0201] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0202] 透明质酸酶;

[0203] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0204] 精氨酸盐酸盐,

[0205] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0206] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0207] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0208] 透明质酸酶;

[0209] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0210] 精氨酸或其药学上可接受的盐,

[0211] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0212] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0213] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0214] 透明质酸酶;

[0215] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0216] 蔗糖;以及

[0217] CMC或其药学上可接受的盐,

[0218] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0219] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0220] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0221] 透明质酸酶;

[0222] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0223] 蔗糖;以及

[0224] CMC钠,

[0225] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0226] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0227] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0228] 透明质酸酶;

[0229] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0230] 精氨酸或其药学上可接受的盐;以及

[0231] CMC或其药学上可接受的盐,

[0232] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0233] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0234] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0235] 透明质酸酶;

[0236] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0237] 精氨酸或其药学上可接受的盐;以及

[0238] CMC钠,

[0239] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0240] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0241] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0242] 透明质酸酶;

[0243] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0244] 精氨酸盐酸盐;以及

[0245] CMC或其药学上可接受的盐,

[0246] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0247] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0248] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0249] 透明质酸酶;

[0250] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0251] 精氨酸盐酸盐;以及

[0252] CMC钠,

[0253] 其中该水性组合物的pH为约6至约7,

[0254] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0255] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0256] rHuPH20;

[0257] 利匹韦林;以及

[0258] CMC钠,

[0259] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0260] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0261] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0262] rHuPH20;

[0263] 利匹韦林;以及

[0264] CMC钠,

[0265] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0266] 其中该水性组合物包含约0.002mg CMC钠/100U rHuPH20至约5mg CMC钠/100U rHuPH20,

[0267] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0268] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0269] rHuPH20;

[0270] 利匹韦林;以及

[0271] CMC钠,

[0272] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0273] 其中该水性组合物包含约0.01mg CMC钠/100U rHuPH20至约0.25mg CMC钠/100U rHuPH20,

[0274] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0275] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0276] rHuPH20;

[0277] 利匹韦林;

[0278] CMC钠;以及

[0279] 糖或糖醇,

[0280] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0281] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0282] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0283] rHuPH20;

[0284] 利匹韦林;

[0285] CMC钠;以及

[0286] 葡萄糖一水合物和/或蔗糖,

[0287] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0288] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0289] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0290] rHuPH20;

[0291] 利匹韦林;

[0292] CMC钠;以及

[0293] 蔗糖,

[0294] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0295] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0296] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0297] rHuPH20;

[0298] 利匹韦林;

[0299] CMC钠;以及

[0300] 精氨酸或其药学上可接受的盐,

[0301] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0302] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0303] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0304] rHuPH20;

[0305] 利匹韦林;

[0306] CMC钠;以及

[0307] 精氨酸盐酸盐,

[0308] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0309] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0310] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0311] rHuPH20;

[0312] 利匹韦林;

[0313] CMC钠;以及

[0314] 葡萄糖一水合物和/或蔗糖,

[0315] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0316] 其中该水性组合物包含约0.0025mg CMC钠/100U rHuPH20至约5mg CMC钠/100U rHuPH20,

[0317] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0318] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0319] rHuPH20;

[0320] 利匹韦林;

[0321] CMC钠;以及

[0322] 葡萄糖一水合物和/或蔗糖,

[0323] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0324] 其中该水性组合物包含约0.01mg CMC钠/100U rHuPH20至约0.25mg CMC钠/100U rHuPH20,例如0.05mg CMC钠/100U rHuPH20或0.15mg CMC钠/100U rHuPH20,

[0325] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0326] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0327] rHuPH20;

[0328] 利匹韦林;

[0329] CMC钠;以及

[0330] 蔗糖,

[0331] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0332] 其中该水性组合物包含约0.01mg CMC钠/100U rHuPH20至约0.25mg CMC钠/100U rHuPH20,例如0.05mg CMC钠/100U rHuPH20或0.15mg CMC钠/100U rHuPH20,

[0333] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0334] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0335] rHuPH20;

[0336] 利匹韦林;

[0337] CMC钠;以及

[0338] 精氨酸或其药学上可接受的盐,

[0339] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0340] 其中该水性组合物包含约0.01mg CMC钠/100U rHuPH20至约0.25mg CMC钠/100U rHuPH20,例如0.05mg CMC钠/100U rHuPH20或0.15mg CMC钠/100U rHuPH20,

[0341] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0342] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0343] rHuPH20;

[0344] 利匹韦林;

[0345] CMC钠;以及

[0346] 精氨酸盐酸盐,

[0347] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0348] 其中该水性组合物包含约0.01mg CMC钠/100U rHuPH20至约0.25mg CMC钠/100U rHuPH20,例如0.05mg CMC钠/100U rHuPH20或0.15mg CMC钠/100U rHuPH20,

[0349] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0350] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0351] rHuPH20;

[0352] 利匹韦林;以及

[0353] 氨基酸或其药学上可接受的盐,

[0354] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0355] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0356] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0357] rHuPH20;

[0358] 利匹韦林;以及

[0359] 精氨酸HCl,

[0360] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0361] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0362] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0363] rHuPH20;

[0364] 利匹韦林;以及

[0365] 氨基酸或其药学上可接受的盐和糖或糖醇,

[0366] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0367] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0368] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0369] rHuPH20;

[0370] 利匹韦林;以及

[0371] 氨基酸或其药学上可接受的盐和糖或糖醇,

[0372] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0373] 其中利匹韦林与糖或糖醇和氨基酸或其药学上可接受的盐的比率为约2:1(w/w)至约30:1(w/w),

[0374] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0375] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0376] rHuPH20;

[0377] 利匹韦林;以及

[0378] 氨基酸或其药学上可接受的盐和糖或糖醇,并且

[0379] 其中该水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0380] 其中利匹韦林与糖或糖醇和氨基酸或其药学上可接受的盐的比率为约5:1(w/w)至约16:1(w/w),

[0381] 任选地其中该水性组合物另外包含一种或多种选自以下的组分:泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠,进一步任选地其中该水性组合物另外包含泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0382] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0383] rHuPH20;

[0384] 呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0385] CMC钠;

[0386] 蔗糖;以及

[0387] 泊洛沙姆338,

[0388] 任选地其中当利匹韦林具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的比率为大于或约10:1。

[0389] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0390] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0391] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0392] 约0.5mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0393] 约45mg/mL至约55mg/mL的蔗糖;以及

[0394] 约10mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆338,

[0395] 任选地其中当水性组合物包含约40mg/mL至约60mg/mL(例如约50mg/mL)的泊洛沙姆338时,利匹韦林具有约3μm至约7μm(例如约6μm)的Dv90。在另一个特定实施方案中,Dv90为约5μm。

[0396] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0397] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0398] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0399] 约0.5mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0400] 约45mg/mL至约55mg/mL的蔗糖;以及

[0401] 约10mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆338,

[0402] 任选地其中该水性组合物包含约40mg/mL至约60mg/mL(例如约50mg/mL)的泊洛沙姆338,并且该利匹韦林具有约500nm至1600nm的Dv90。

[0403] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0404] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0405] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0406] 约0.5mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0407] 约45mg/mL至约55mg/mL的蔗糖;以及

[0408] 约10mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆338,

[0409] 任选地其中当水性组合物包含约20mg/mL至约30mg/mL的泊洛沙姆338时,利匹韦林具有约500nm至1600nm的Dv90。

[0410] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0411] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0412] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0413] 约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

[0414] 约50mg/mL的蔗糖;以及

[0415] 约50mg/mL的泊洛沙姆338,

[0416] 其中该利匹韦林具有约4μm至约6μm(例如约6μm)的Dv90。在另一个特定实施方案中,Dv90为约5μm。

[0417] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0418] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0419] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0420] 约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

[0421] 约50mg/mL的蔗糖;以及

[0422] 约50mg/mL的泊洛沙姆338,

[0423] 其中该利匹韦林具有约500nm至约1600μm的Dv90。

[0424] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0425] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0426] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0427] 约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

[0428] 约50mg/mL的蔗糖;以及

[0429] 约20mg/mL至约30mg/mL的泊洛沙姆338,

[0430] 其中该利匹韦林具有约500nm至约1600μm的Dv90。

[0431] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0432] rHuPH20;

[0433] 呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0434] CMC钠;

[0435] 精氨酸HCl;以及

[0436] 泊洛沙姆338,

[0437] 任选地其中当利匹韦林具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的重量/重量比为大于或约10:1。

[0438] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0439] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0440] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0441] 约0.5mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0442] 约15mg/mL至约25mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0443] 约10mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆338,

[0444] 任选地其中当利匹韦林具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的重量/重量比为大于或约10:1。

[0445] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0446] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0447] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0448] 约0.5mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0449] 约15mg/mL至约25mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0450] 约10mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆338,

[0451] 任选地其中当利匹韦林具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338

的重量/重量比等于或小于约10:1。

[0452] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0453] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0454] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0455] 约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

[0456] 约20mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0457] 约50mg/mL的泊洛沙姆338,

[0458] 其中该利匹韦林具有约4μm至约6μm(例如约6μm)的Dv90。在另一个特定实施方案中,Dv90为约5μm。

[0459] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0460] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0461] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0462] 约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

[0463] 约20mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0464] 约50mg/mL的泊洛沙姆338,

[0465] 其中利匹韦林具有约500nm至1600μm的Dv90。

[0466] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0467] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0468] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0469] 约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

[0470] 约20mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0471] 约20mg/mL至约30mg/mL的泊洛沙姆338,

[0472] 其中利匹韦林具有约500nm至1600nm的Dv90。

[0473] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0474] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0475] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0476] 约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

[0477] 约20mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0478] 约50mg/mL的泊洛沙姆338,

[0479] 约2mg/mL的NaH_2PO_4.H2O,

[0480] 约1mg/mL的柠檬酸.H2O,

[0481] 氢氧化钠(适量至pH 6),和

[0482] 水(适量加至1mL),

[0483] 其中该利匹韦林具有约4μm至约6μm(例如约6μm)的Dv90。在另一个特定实施方案中,Dv90为约5μm。

[0484] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0485] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0486] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0487] 约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

[0488] 约20mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0489] 约50mg/mL的泊洛沙姆338,

[0490] 约2mg/mL的NaH_2PO_4.H2O,

[0491] 约1mg/mL的柠檬酸.H2O,

[0492] 氢氧化钠(适量至pH 6),和

[0493] 水(适量加至1mL),

[0494] 其中利匹韦林具有约500nm至1600μm的Dv90。

[0495] 在特定实施方案中,水性组合物包含:

[0496] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0497] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0498] 约1mg/mL至约3mg/mL的CMC钠;

[0499] 约20mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0500] 约20mg/mL至约30mg/mL的泊洛沙姆338,

[0501] 约2mg/mL的NaH_2PO_4.H2O,

[0502] 约1mg/mL的柠檬酸.H2O,

[0503] 氢氧化钠(适量至pH 6),和

[0504] 水(适量加至1mL),

[0505] 其中利匹韦林具有约500nm至1600nm的Dv90。

[0506] 在这些特定实施方案中的任一个实施方案中,水性组合物可以另外还包含抗氧化剂(例如甲硫氨酸),任选地以约1.0mg/mL至约2.0mg/mL(例如1.5mg/mL)的量。

[0507] 在一个优选的实施方案中,提供了水性组合物,该水性组合物具有约5至约7(优选地约6)的pH并且包含:

[0508] (i)呈悬浮于该水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐;

[0509] (ii)透明质酸酶;

[0510] (iii)0.1mg/mL-100mg/mL的葡萄糖或葡萄糖一水合物(例如葡萄糖);

[0511] (iv)惰性气体(例如氮气)层;以及

[0512] (v)抗氧化剂(例如甲硫氨酸),例如约1mg/mL至约2mg/mL,例如1.5mg/mL。

[0513] 在一个方面,提供了水性组合物,该水性组合物具有约6至约6.5(优选地6)的pH并且包含:

[0514] (i)呈悬浮于该水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0515] (ii)透明质酸酶。

[0516] 在一个方面,提供了水性组合物,该水性组合物具有约6至约6.5(优选地6)的pH并且包含:

[0517] (i)呈悬浮于该水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐;

[0518] (ii)透明质酸酶;以及

[0519] (iii)抗氧化剂(例如甲硫氨酸),例如约1mg/mL至约2mg/mL,例如1.5mg/mL。

[0520] 在一个方面,提供了水性组合物,该水性组合物具有约6至约6.5(优选地6)的pH并且包含:

[0521] (i)呈悬浮于该水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐;

[0522] (ii)透明质酸酶;

[0523] (iii)抗氧化剂(例如甲硫氨酸),例如约1mg/mL至约2mg/mL,例如1.5mg/mL;以及

[0524] (iv)0.1mg/mL-100mg/mL的葡萄糖或葡萄糖一水合物(例如葡萄糖)。

[0525] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物减少利匹韦林微颗粒或纳米颗粒的粒度分布随时间推移的变化。这种降低可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和/或(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0526] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物减少利匹韦林微颗粒或纳米颗粒的粒度分布随时间推移的变化。这种降低可能是相对于其中没有将赋形剂(a)添加到组合物中的组合物而言的。

[0527] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物减少利匹韦林微颗粒或纳米颗粒的粒度分布随时间推移的变化。这种降低可能是相对于其中没有将赋形剂(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0528] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物减少利匹韦林微颗粒或纳米颗粒的粒度分布随时间推移的变化。这种降低可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0529] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中,稳定可以是减少利匹韦林微颗粒或纳米颗粒的粒度分布随时间推移的变化。这种降低可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和/或(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0530] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中,稳定可以是减少利匹韦林微颗粒或纳米颗粒的粒度分布随时间推移的变化。这种降低可能是相对于其中没有将赋形剂(a)添加到组合物中的组合物而言的。

[0531] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中,稳定可以是减少利匹韦林微颗粒或纳米颗粒的粒度分布随时间推移的变化。这种降低可能是相对于其中没有将赋形剂(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0532] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中,稳定可以是减少利匹韦林微颗粒或纳米颗粒的粒度分布随时间推移的变化。这种降低可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0533] 例如,在将水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,颗粒的Dv10、Dv50和Dv90值可以保持在原始值的约20%以内。

[0534] 作为另一个示例,在将水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,颗粒的Dv10、Dv50和Dv90值可以保持在原始值的约10%以内。

[0535] 例如,在将水性组合物在约5℃下储存约1周、约2周、约4周、约8周、约16周或约32周之后,颗粒的Dv10、Dv50和Dv90值可以保持在原始值的约20%以内。

[0536] 作为另一个示例,在将水性组合物在约5℃下储存约1周、约2周、约4周、约8周、约16周或约32周之后,颗粒的Dv10、Dv50和Dv90值可以保持在原始值的约10%以内。

[0537] 例如,在将水性组合物在约25℃下储存约1周、约2周、约4周、约8周、约16周或约32周之后,颗粒的Dv10、Dv50和Dv90值可以保持在原始值的约20%以内。

[0538] 作为另一个示例,在将水性组合物在约25℃下储存约1周、约2周、约4周、约8周、约16周或约32周之后,颗粒的Dv10、Dv50和Dv90值可以保持在原始值的约10%以内。

[0539] 例如,在将水性组合物在约25℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,颗粒的Dv10、Dv50和Dv90值可以保持在原始值的约20%以内。

[0540] 作为另一个示例,在将水性组合物在约25℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,颗粒的Dv10、Dv50和Dv90值可以保持在原始值的约30%以内。

[0541] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物在一段时间(例如约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月)内保持透明质酸酶活性。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和/或(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0542] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物在一段时间(例如约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月)内保持透明质酸酶活性。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)添加到组合物中的组合物而言的。

[0543] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物在一段时间(例如约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月)内保持透明质酸酶活性。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0544] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物在一段时间(例如约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月)内保持透明质酸酶活性。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0545] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中,稳定可以是随时间推移保持透明质酸酶活性。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和/或(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0546] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中,稳定可以是随时间推移保持透明质酸酶活性。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)添加到组合物中的组合物而言的。

[0547] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中,稳定可以是随时间推移保持透明质酸酶活性。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0548] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中,稳定可以是随时间推移保持透明质酸酶活性。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0549] 例如,组合物可以在一段时间(例如约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月)内保持透明质酸酶活性。这可以是在约5℃或约25℃下储存的情况。

[0550] 作为另一个示例,在将水性组合物在约5℃或约25℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,透明质酸酶活性可以保持原始活性的至少50%。

[0551] 作为另一个示例,在将水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,透明质酸酶活性可以保持原始活性的至少50%。

[0552] 作为另一个示例,在将水性组合物在约5℃或约25℃下储存约1个月、约3个月、约6

个月、约12个月、约18个月或约24个月之后，透明质酸酶活性可以保持原始活性的至少25％。

[0553] 在一个优选的实施方案中，本发明的组合物在一段时间(例如约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月)内保持透明质酸酶浓度(例如，如通过尺寸排阻色谱法所确定)。

[0554] 这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和/或(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0555] 这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)添加到组合物中的组合物而言的。

[0556] 这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0557] 这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0558] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中，稳定可以是随时间推移保持透明质酸酶浓度(例如，如通过尺寸排阻色谱法所确定)。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和/或(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0559] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中，稳定可以是随时间推移保持透明质酸酶浓度(例如，如通过尺寸排阻色谱法所确定)。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)添加到组合物中的组合物而言的。

[0560] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中，稳定可以是随时间推移保持透明质酸酶浓度(例如，如通过尺寸排阻色谱法所确定)。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0561] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中，稳定可以是随时间推移保持透明质酸酶浓度(例如，如通过尺寸排阻色谱法所确定)。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0562] 例如，组合物可以在一段时间(例如，约1周、约2周、约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月)内保持透明质酸酶浓度(例如，如通过尺寸排阻色谱法所确定)。这可以是在约5℃或约25℃下储存的情况。

[0563] 作为另一个示例，在将水性组合物在约5℃或约25℃下储存约1周、约2周、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后可以保持透明质酸酶原始浓度的至少25％。

[0564] 作为另一个示例，在将水性组合物在约5℃或约25℃下储存约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后，可以保持透明质酸酶浓度的原始浓度的至少50％。

[0565] 作为另一个示例，在将水性组合物在约5℃或约25℃下储存约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后，可以保持透明质酸酶浓度的原始浓度的至少95％。

[0566] 在一个优选的实施方案中，本发明的组合物在一段时间(例如，约1周、约2周、约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月)内保持透明质酸酶纯度。

[0567] 这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和/或(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0568] 这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)添加到组合物中的组合物而言的。

[0569] 这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0570] 这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和b)添加到组合物中的组合物而言

的。

[0571] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中,稳定可以是随时间推移保持透明质酸酶纯度。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和/或(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0572] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中,稳定可以是随时间推移保持透明质酸酶纯度。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)添加到组合物中的组合物而言的。

[0573] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中,稳定可以是随时间推移保持透明质酸酶纯度。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0574] 在本发明的用途(在稳定水性组合物的方法中的用途)中,稳定可以是随时间推移保持透明质酸酶纯度。这种保持可能是相对于其中没有将赋形剂(a)和(b)添加到组合物中的组合物而言的。

[0575] 例如,组合物可以在一段时间(例如,约1周、约2周、约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月)内保持透明质酸酶纯度(即减少降解物的存在)。这可以是在约5℃或约25℃下储存的情况。

[0576] 作为另一个示例,在将水性组合物在约5℃或约25℃下储存约1周、约2周、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,小于50%的原始透明质酸酶被降解为降解物。

[0577] 作为另一个示例,在将水性组合物在约5℃或约25℃(例如约5℃)下储存约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,小于25%的原始透明质酸酶被降解为降解物。

[0578] 作为另一个示例,在将水性组合物在约5℃或约25℃(例如约5℃)下储存约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,小于20%的原始透明质酸酶被降解为降解物。

[0579] 作为另一个示例,在将水性组合物在约5℃或约25℃(例如约5℃)下储存约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,小于5%的原始透明质酸酶被降解为降解物。

[0580] 在一个实施方案中,所测量的降解物是透明质酸酶的氧化物质。在特定实施方案中,所测量的降解物是具有降低的酶活性的透明质酸酶氧化物质。

[0581] 本发明的组合物的用途

[0582] 水性组合物可以用于治疗或预防受试者的HIV感染。

[0583] 因此,在一个方面,本发明涉及用于治疗或预防受试者的HIV感染的方法,该方法包括向该受试者施用如本文所定义的水性组合物。在第五方面,本发明涉及如本文所定义的水性组合物,其用于治疗或预防受试者的HIV感染。在第六方面,本发明涉及如本文所定义的水性组合物在制备用于治疗或预防受试者的HIV感染的药物中的用途。

[0584] 在一个优选的实施方案中,受试者是人。

[0585] 在一个实施方案中,向受试者间歇地施用水性组合物,使得施用之间的时间间隔(即给药间隔)为约三个月至约两年。在一个实施方案中,该时间间隔为约三个月至约十八个月。在一个实施方案中,该时间间隔为约三个月至约一年。在一个实施方案中,该时间间隔为约三个月至约六个月。在一个实施方案中,该时间间隔为约六个月至约一年。在一个实施方案中,该时间间隔为约一年。在一个实施方案中,该时间间隔为约三个月。在一个实施方案中,该时间间隔为约四个月。在一个实施方案中,该时间间隔为约五个月。在一个实施

方案中,该时间间隔为约六个月。在一个实施方案中,该时间间隔为约七个月。在一个实施方案中,该时间间隔为约八个月。在一个实施方案中,该时间间隔为约九个月。在一个实施方案中,该时间间隔为约10个月。在一个实施方案中,该时间间隔为约11个月。

[0586] 在一个实施方案中,水性组合物通过皮下注射或肌内注射来施用。在一个实施方案中,水性组合物通过肌内注射来施用。在一个优选的实施方案中,水性组合物通过皮下注射来施用。

[0587] 在另一个实施方案中,水性组合物通过手动注射方法来施用。

[0588] 水性组合物可以有效地具有适于减少皮下注射时的疼痛的摩尔渗透压浓度。例如,在一个实施方案中,水性组合物具有约280mOsm/kg至约600mOsm/kg的摩尔渗透压浓度。在另一个实施方案中,水性组合物具有约280mOsm/kg至约300mOsm/kg的摩尔渗透压浓度。在一个更优选的实施方案中,水性组合物具有约290mOsm/kg的摩尔渗透压浓度。

[0589] 利匹韦林或其药学上可接受的盐以治疗有效量存在于水性组合物中(并且施用于受试者)。所谓“治疗有效量”是指足以提供治疗效果的量。

[0590] 在一个实施方案中,每次施用包含至多约150mL的本文所述的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约3mL至约150mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约3mL至约100mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约3mL至约15mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约5mL至约25mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约20mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约18mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约15mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约12mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约9mL至约18mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约9mL至约15mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约9mL至约12mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约3mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约4mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约5mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约6mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约7mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约8mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约9mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约10mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约11mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约12mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约13mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约14mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约15mL的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约18mL的水性组合物。在一个优选的实施方案中,每次施用包含约3mL、约7mL或约15mL的水性组合物。

[0591] 在一个实施方案中,对于HIV感染的治疗,待施用的利匹韦林的剂量可以基于约300mg至约1200mg/月、或约450mg至约1200mg/月、或约450mg至约900mg/月、或约600mg至约900mg/月、或约450mg至约750mg/月、或约450mg/月、或约600mg/月、或约750mg/月、或约900mg/月来计算。其他给药方案的剂量可以容易地通过将每月剂量乘以每次施用之间的月数来计算。例如,在剂量为450mg/月的情况下,以及在每次施用之间的时间间隔为6个月的情况下,每次施用中待施用的利匹韦林的剂量为2700mg。所示的“mg”对应于利匹韦林(即游

离碱形式的利匹韦林)的mg。因此,以举例的方式,1mg利匹韦林(即游离碱形式的利匹韦林)对应于1.1mg盐酸利匹韦林。

[0592] 在一个实施方案中,对于HIV感染的治疗,待施用的利匹韦林的剂量可以基于约300mg至约1200mg/4周(28天)、或约450mg至约1200mg/4周(28天)、或约450mg至约900mg/4周(28天)、或约600mg至约900mg/4周(28天)、或约450mg至约750mg/4周(28天)、或约450mg/4周(28天)、或约600mg/4周(28天)、或约750mg/4周(28天)或约900mg/4周(28天)来计算。其他给药方案的剂量可以容易地通过将周或天剂量乘以每次施用之间的周数来计算。例如,在剂量为450mg/4周(28天)的情况下,并且在每次施用之间的时间间隔为24周的情况下,每次施用中待施用的利匹韦林的剂量为2700mg。或者例如,在剂量为750mg/4周(28天)的情况下,并且在每次施用之间的时间间隔为24周的情况下,每次施用中待施用的利匹韦林的剂量为4500mg。所示的"mg"对应于利匹韦林(即游离碱形式的利匹韦林)的mg。因此,以举例的方式,1mg利匹韦林(即游离碱形式的利匹韦林)对应于1.1mg盐酸利匹韦林。

[0593] 在一个实施方案中,水性组合物中的利匹韦林或其药学上可接受的盐以这样的量使用,该量使得利匹韦林在受试者体内的血浆浓度在施用后至少3个月、或在施用后至少6个月、或在施用后至少9个月、或在施用后至少1年、或在每次施用后至少2年保持在高于约12ng/ml、优选地约12ng/ml至约100ng/ml的范围内、更优选地约12ng/ml至约50ng/ml的水平。在一个优选的实施方案中,水性组合物中的利匹韦林或其药学上可接受的盐以这样的量使用,该量使得利匹韦林在受试者体内的血浆浓度保持在12ng/ml至100ng/ml的水平至少6个月。

[0594] 在预防HIV感染的情况下,利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次施用可以包含与如上所述的治疗应用相同的剂量。

[0595] 在一个实施方案中,将水性组合物与一种或多种其他活性剂、特别是一种或多种其他抗逆转录病毒剂、特别是另一类的一种或多种其他抗逆转录病毒剂(诸如例如INSTI类的抗逆转录病毒剂,诸如例如卡博特韦)组合使用。在特定实施方案中,本发明是试剂盒,该试剂盒包含a)本发明的组合物或试剂盒和b)包含一种或多种其他抗逆转录病毒剂的第二组合物。

[0596] 在一个实施方案中,所述一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)作为肌内或皮下注射液、特别是作为可注射微悬浮液或纳米悬浮液以约三个月至约两年的时间间隔施用。在一个实施方案中,所述一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)以与如本文所述的水性组合物(例如水性组合物)相同的间歇时间间隔施用,并且其他抗逆转录病毒剂以约三个月、或约四个月、或约五个月、或约六个月、或约七个月、或约八个月、或约十个月、或约十一个月、或约一年、或约一年至约2年的时间间隔间歇地施用。在一个实施方案中,水性组合物和一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)通过肌内或皮下注射(特别是皮下注射)同时或相继施用。在一个实施方案中,水性组合物和一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)特别是通过皮下注射同时施用。在一个实施方案中,水性组合物和一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)特别是通过皮下注射相继施用。在一个实施方案中,首先施用水性组合物,随后进行卡博特韦注射。

[0597] 如本文所用,术语"HIV感染的治疗"涉及治疗感染HIV的受试者。术语"HIV感染的治疗"还涉及治疗与HIV感染相关的疾病(例如,AIDS)或与HIV感染相关的其他病况(包括血

小板减少症、卡波西肉瘤和以进行性脱髓鞘为特征的中枢神经系统感染,导致痴呆和诸如进行性构音障碍、共济失调和方向障碍的症状),以及其中HIV感染也与诸如外周神经病变、进行性全身淋巴结病(PGL)和AIDS相关复合征(ARC)相关的其他病况。

[0598] 如本文所用,术语"HIV感染的预防"涉及预防或避免受试者(其不会感染HIV)感染HIV。感染源可以是多种多样的,含有HIV的物质,特别是含有HIV的体液,诸如血液或精液,或者感染HIV的其他受试者。预防HIV感染涉及防止病毒从含有HIV的物质或HIV感染个体传播给未感染的人,或者涉及防止病毒进入未感染的人的体内。HIV病毒的传播可以通过任何已知的HIV传染原因(诸如通过性传播或通过与感染受试者的血液接触(例如,为感染受试者提供护理的医务人员))进行。HIV的传染也可以通过与HIV感染血液接触(例如,当处理血液样本或输血时)而发生。它也可以通过与感染细胞接触(例如,在对HIV感染细胞进行实验室实验时)进行。

[0599] 术语"HIV感染的治疗"是指降低HIV的病毒载量(表示为特定体积的血清中病毒RNA的拷贝数)的治疗。治疗越有效,病毒载量越低。优选地,病毒载量应减少至尽可能低的水平,例如低于200拷贝/mL,特别地低于约100拷贝/mL,更特别地低于50拷贝/mL,如果可能,低于病毒的检测限。病毒载量降低一个、两个或甚至三个数量级(例如,降低大约10至约10^2或更多,诸如约10^3)是治疗的有效性的指示。测量HIV治疗的有效性的另一参数是CD4计数,其在正常成年人中的范围为500至1500个细胞/μL。降低的CD4计数是HIV感染的指示,并且一旦低于约200个细胞/μL,AIDS就可能发生。CD4计数的增加,例如增加每μL约50、100、200或更多个细胞,也是抗HIV治疗有效性的指示。特别地,CD4计数应增加至高于约200个细胞/μL、或高于约350个细胞/μL的水平。病毒载量或CD4计数或两者均可以用于诊断HIV感染的程度。衡量HIV治疗的有效性的另一个参数是当根据本发明治疗时,使HIV感染的受试者保持病毒学抑制(HIV-1RNA<50拷贝/mL)。

[0600] 术语"治疗HIV感染"和类似术语是指如上文所述降低病毒载量、或增加CD4计数、或两者、或使HIV感染的受试者保持病毒学抑制的治疗。术语"HIV感染的预防"和类似术语是指与HIV感染源(诸如含有HIV的物质)或HIV感染受试者接触的群体中新感染受试者的相对数量减少的情况。例如,当将用本发明的药物组合物治疗的未感染个体与未治疗的未感染个体进行比较时,可以例如通过在HIV感染和未感染个体的混合群体中测量新感染个体的相对数量是否减少来测量有效的预防。这种减少可以通过随时间变化对给定群体中感染和未感染个体的数量进行统计学分析来测量。

[0601] 一般定义

[0602] 术语"包含"涵盖"包括"以及"由……组成",例如"包含"X的组合物可仅由X组成或可包括另外的东西,例如X+Y。本文所用的术语"包含"还涵盖"基本上由……组成",例如"包含"X的组合物可以由X和不会实质性影响组合物的基本特性的任何其他组分组成。

[0603] 与数值Y相关的术语"约"是任选的,并且意指例如Y±10%。

[0604] 当时间间隔表示为指定的月数时,它从给定月份的给定编号日期运行到指定的月数之后的月份的相同编号日期。在相同编号日期不存在于指定的月数之后的月份的情况下,如果相同编号日期将存在于指定的月数之后的月份中,则时间间隔运行到下一个月中持续与其原本将运行的天数相同的天数。

[0605] 当时间间隔表示为年数时,它从给定年份的给定日期运行到指定的年数之后的年

份中的相同日期。在相同日期不存在于指定的年数之后的年份的情况下,如果相同编号日期将存在于指定的月数之后的月份中,则时间间隔运行与其原本将运行的天数相同的天数。换句话说,如果时间间隔在给定年份的2月29日开始,但在没有2月29日的年份结束,则时间周期改为在该年份的3月1日结束。

[0606] 与这种定义相关的术语"约"意味着时间间隔可以在该时间间隔的±10%的日期结束。

[0607] 在一个实施方案中,时间间隔可以在该时间间隔开始之前或之后至多7天开始并且在该时间间隔结束之前或之后至多7天结束。

[0608] 本文引用的所有参考文献全文以引用方式并入。

[0609] 现在将参考以下实施例描述本发明。为了避免疑义,这些实施例不限制本发明的范围。可以在保持在本发明的范围和精神内的同时进行修改。

[0610] 实施例

[0611] 实施例1-在应力测试条件下的外观研究

[0612] 本实施例比较了在不同条件下储存之后各自具有不同赋形剂组合的各种组合物的外观。

[0613] 制备利匹韦林纳米颗粒与以下赋形剂的水性组合物:

[0614] • 利匹韦林(300mg/mL)

[0615] • rHuPH20(2000U/mL)

[0616] • 磷酸二氢钠一水合物(2mg/mL)

[0617] • 柠檬酸一水合物(1mg/mL)

[0618] • 泊洛沙姆338(50mg/mL)

[0619] • 5N氢氧化钠水溶液(适量加至pH 6.0)

[0620] • 注射用水(适量加至1mL)

[0621] 通过添加或调节上文所述的组分制备组合物A至E,如下表1中所总结的。在组合物A至E中,使用5N氢氧化钠溶液将pH调节至6.0。

[0622]

组合物	附加或调节的组分
A	葡萄糖一水合物(19.25mg/mL)
B	葡萄糖一水合物(19.25mg/mL) CMC钠(1mg/mL)
C	甘氨酸(13.3mg/mL)
D	精氨酸HCl(20.85mg/mL);
E	蔗糖(56.8mg/mL) CMC钠(1mg/mL)

[0623] 表1:组合物A至E

[0624] 使用利匹韦林纳米颗粒(Dv10=95nm,Dv50=220nm,且Dv90=494nm)制备组合物A和组合物B。

[0625] 使用利匹韦林纳米颗粒(具有Dv10=102nm,Dv50=234nm,且Dv90=512nm)制备组合物C至E。

[0626] 结果示于图1中。使用25G x 3/4"针测试可注射性。

[0627] 实施例2-粒度

[0628] 本实施例研究了在5℃的条件下储存1个月、3个月和6个月之后,各自具有不同赋形剂组合的各种组合物对悬浮液中利匹韦林的粒度的影响。

[0629] 如实施例1中所述制备利匹韦林纳米颗粒的组合物A至E(具有如实施例1中所述的Dv10、Dv50和Dv90)。

[0630] 将组合物在5℃条件下储存1个月。按照以下方法测量利匹韦林粒度。

[0631] 粒度分布测量

[0632] 使用Malvern Mastersizer 3000激光衍射仪(Malvern Instruments)和Hydro MV湿法分散模块,借助于湿法分散激光衍射来确定利匹韦林悬浮液的基于体积的粒度分布。

[0633] 结果示于表2和表2A中。

[0634]

组合物	Dv10 / μm		Dv50 / μm		Dv90 / μm	
	t_0	$t_{1\text{个月}}$ (5℃)	t_0	$t_{1\text{个月}}$ (5℃)	t_0	$t_{1\text{个月}}$ (5℃)
A	0.115	0.118	0.254	0.262	0.556	0.581
B	0.111	0.116	0.244	0.255	0.535	0.561
C	0.118	0.123	0.259	0.267	0.563	0.573
D	0.117	0.123	0.257	0.266	0.558	0.571
E	0.114	0.119	0.251	0.260	0.548	0.566

[0635] 表2:粒度

[0636]

组合物	Dv10 / μm		Dv50 / μm		Dv90 / μm	
	$t_{3\text{个月}}$ (5℃)	$t_{6\text{个月}}$ (5℃)	$t_{3\text{个月}}$ (5℃)	$t_{6\text{个月}}$ (5℃)	$t_{3\text{个月}}$ (5℃)	$t_{6\text{个月}}$ (5℃)
A	0.117	0.114	0.265	0.257	0.610	0.621
B	0.113	0.111	0.252	0.249	0.570	0.566
C	0.120	0.118	0.264	0.263	0.583	0.591
D	0.120	0.118	0.264	0.263	0.583	0.589
E	0.116	0.113	0.257	0.253	0.573	0.568

[0637] 表2A:粒度

[0638] 实施例3-纯度测定

[0639] 本实施例比较了在不同条件下储存之后各自具有不同的赋形剂组合的各种组合物的利匹韦林测定数据。

[0640] 如实施例1中所述制备利匹韦林纳米颗粒的组合物A至E。

[0641] 然后将组合物在5℃下冰箱中储存2天至2周。立即和在5℃、25℃和40℃下储存1个月之后进行组合物的利匹韦林测定测量。按照以下方法确定利匹韦林的量。

[0642] 利匹韦林测定测量

[0643] 组合物中存在的利匹韦林的量的确定基于在280nm下进行UV检测的梯度超高效液相色谱(UHPLC)方法。同样的方法也用于确定组合物中特定杂质(以下称为杂质1)的量。

[0644] 结果示于表3中。

[0645]

组合物		利匹韦林/%	杂质1/%
A	t_0	99.8	0.09
	$t_{1个月}$（5℃）	99.2	0.09
	$t_{1个月}$（25℃）	99.1	0.09
	$t_{1个月}$（40℃）	100.1	0.09
B	t_0	99.5	0.09
	$t_{1个月}$（5℃）	98.9	0.09
	$t_{1个月}$（25℃）	98.5	0.09
	$t_{1个月}$（40℃）	99.2	0.09
C	t_0	96.5	0.09
	$t_{1个月}$（5℃）	96.2	0.08
	$t_{1个月}$（25℃）	96.8	0.09
	$t_{1个月}$（40℃）	96.5	0.08
D	t_0	95.9	0.09
	$t_{1个月}$（5℃）	95.6	0.08
	$t_{1个月}$（25℃）	96.0	0.09
	$t_{1个月}$（40℃）	96.2	0.09
E	t_0	97.5	0.09
	$t_{1个月}$（5℃）	97.2	0.10
	$t_{1个月}$（25℃）	97.3	0.09
	$t_{1个月}$（40℃）	97.7	0.08

[0646] 表3:测定数据

[0647] 实施例4-pH

[0648] 本实施例比较了在不同条件下储存之后各自具有不同赋形剂组合的各种利匹韦林组合物的pH。

[0649] 如实施例1中所述制备利匹韦林纳米颗粒的组合物A至E。

[0650] 将组合物在5℃、25℃和40℃的条件下储存1个月。按照以下方法确定pH。

[0651] pH测量

[0652] 使用台式pH计测量组合物的pH。用校准至4.0和7.0的两点提前校准pH计,并校正温度。通过将探针浸入水性组合物中来测量pH。

[0653] 结果示于表4中。

[0654]

组合物	t_0	$t_{1个月}$(5℃)	$t_{1个月}$(25℃)	$t_{1个月}$(40℃)
A	6.1	6.1	(初始:4.712,再次测量:4.441)	5.8
B	6.4	6.1	6.0	6.1
C	6.1	6.1	6.1	6.1
D	6.0	6.1	6.0	6.0
E	6.1	6.1	6.2	6.1

[0655] 表4:pH数据

[0656] 在25℃下储存1个月之后测量的组合物A的pH值是异常的。

[0657] 实施例5-在不同储存条件下的解链温度研究

[0658] 本实施例比较了在不同的储存条件下各自具有不同的赋形剂组合和/或pH的各种

组合物中rHuPH20的T_m。较高的T_m指示较高的热稳定性。比预期的长期储存条件高约25℃至约30℃的T_m旨在提供透明质酸酶的最佳热力学稳定性。

[0659] 通过将下表5中所示的组分添加到以下组合物(组合物F)中来制备组合物1至21：

[0660] • 葡萄糖一水合物(19.25mg/mL)

[0661] • rHuPH20(2000U/mL)

[0662] • 磷酸二氢钠一水合物(2mg/mL)

[0663] • 柠檬酸一水合物(1mg/mL)

[0664] • 泊洛沙姆338(50mg/mL)

[0665] • 氢氧化钠(变化以提供目标pH)

[0666] • 注射用水(适量加至1mL)

[0667] 根据需要,通过改变氢氧化钠的量将组合物的pH调节至5.0、6.0、6.5或7.0。

[0668]

组合物	pH	附加组分1	附加组分2
1	5.0	-	-
2	5.0	甘露醇(50mg/mL)	-
3	5.0	蔗糖(50mg/mL)	-
4	5.0	组氨酸(25mg/mL)	-
5	5.0	甘氨酸(25mg/mL)	-
6	5.0	甘氨酸(10mg/mL)	蔗糖(50mg/mL)
7	5.0	甘氨酸(10mg/mL)	甘露醇(25mg/mL)
8	6.0	-	-
9	6.0	甘露醇(50mg/mL)	-
10	6.0	蔗糖(50mg/mL)	-
11	6.0	组氨酸(25mg/mL)	-
12	6.0	甘氨酸(25mg/mL)	-
13	6.0	甘氨酸(10mg/mL)	蔗糖(50mg/mL)
14	6.0	甘氨酸(10mg/mL)	甘露醇(25mg/mL)
15	6.5	甘氨酸(10mg/mL)	蔗糖(50mg/mL)
16	7.0	组氨酸(25mg/mL)	-
17	7.0	甘氨酸(10mg/mL)	蔗糖(50mg/mL)
18	7.0	甘氨酸(10mg/mL)	甘露醇(25mg/mL)
19	7.0	甘氨酸(15mg/mL)	-
20	7.0	甘氨酸(10mg/mL)	-
21	7.0	甘氨酸(5mg/mL)	-

[0669] 表5:T_m研究

[0670] 使用纳米差示扫描荧光法(nDSF)测定来测量本实施例中的T_m值。nDSF使用固有的色氨酸和酪氨酸荧光来监测蛋白质解折叠。如下进行nDSF测定。

[0671] 使用由PR.ThermControl-CFR软件控制的Prometheus NT.Plex仪器来运行所有nDSF测定。当测量样品时,使用温度梯度为1℃/min的20℃-95℃的温度范围。在所有情况下使用95％的激发功率。仪器确定在加热升温至95℃期间蛋白质的350nm(色氨酸)和330nm

(酪氨酸)的荧光比率。然后从解折叠曲线计算当前解折叠转变的解折叠起始温度($T_{起始}$)和拐点(T_m)。

[0672] 为了能够进行高通量样品测试,nanoDSF仪器与机器人自动进样器组合操作。自动进样器执行毛细管芯片从384孔板的装载和转移,用于nanoDSF测量。使用Tecan Fluent 760液体处理系统与通常提供用于样品测试的2R小瓶的定制样品架组合来自动制备384孔板。

[0673] 如上文所述制备组合物1至21,然后在5℃下在冰箱中储存2天至2周。然后,立即、以及在25℃下储存1周和在40℃下储存1周之后、在极端储存条件下(即在25℃下储存2周和在40℃下储存2周)测量T_m。在测量T_m值之前立即重新测量水性组合物的pH。

[0674] 结果示于图2、图2A、图2B和图2C中。

[0675] 实施例6a-解链温度研究

[0676] 本实施例比较了各自具有不同的赋形剂组合和/或pH的各种组合物中rHuPH20的T_m。

[0677] 制备包含以下赋形剂的组合物(组合物G):

[0678] • 磷酸二氢钠一水合物(2mg/mL)

[0679] • 柠檬酸一水合物(1mg/mL)

[0680] • rHuPH20(2000U/mL)

[0681] • 氢氧化钠(变化以提供所需的pH)

[0682] • 注射用水(适量加至1mL)

[0683] 通过将下表6中所示的组分添加到组合物G中来制备组合物22至44,并且通过改变组合物中氢氧化钠的量将pH调节至6.0、6.5或7.0。

[0684]

组合物	附加组分	pH	T_{m-1}/℃
22	-	6.5	48.44
23	-	7	47.6
24	甘氨酸(10mg/mL)	6	48.79
25	甘氨酸(10mg/mL)	6.5	47.83
26	甘氨酸(10mg/mL)	7	46.99
27	甘氨酸(25mg/mL)	6	49.74
28	甘氨酸(25mg/mL)	6.5	47.47
29	甘氨酸(25mg/mL)	7	47.07
30	组氨酸(10mg/mL)	6	50.64
31	组氨酸(10mg/mL)	6.5	47.45
32	组氨酸(10mg/mL)	7	49.73
33	精氨酸(10mg/mL)	6	52.47
34	精氨酸(10mg/mL)	6.5	52.7
35	精氨酸(10mg/mL)	7	51.76
36	甘露醇(50mg/mL)	6	48.87
37	甘露醇(50mg/mL)	6.5	47.71
38	甘露醇(50mg/mL)	7	48.23
39	蔗糖(50mg/mL)	6	50.27

[0685]

40	蔗糖（50mg/mL）	6.5	48.41
41	蔗糖（50mg/mL）	7	46.79
42	CMC 钠（25mg/mL）	6	54.1
43	CMC 钠（25mg/mL）	6.5	54.06
44	CMC 钠（25mg/mL）	7	50.41

[0686] 表6:T_m研究

[0687] 如上文所述制备组合物22至44,然后在5℃下在冰箱中储存2天至2周。然后立即使用实施例5中所述的方法测量每种组合物的rHuPH20的T_m。

[0688] 结果示于表6和图3中。

[0689] 实施例6b-在不同储存条件下的解链温度研究

[0690] 本实施例比较了在不同条件下储存之后rHuPH20组合物的荧光发射光谱。荧光发射光谱法使用被酶(rHuPH20)吸收的光束,并且基态的荧光团被激发到更高的能态,从而导致发射。对于酶诸如rHuPH20,色氨酸的荧光可以用于测量在不同条件下储存期间或之后三级酶结构的变化,并因此定量rHuPH20的热稳定性。折叠和解折叠的rHuPH20的最大发射波长分别为330nm和350nm。

[0691] 在5℃下储存之后和在40℃下储存一周和两周之后立即收集组合物的光谱。除了峰值最大值和最小值之外,还计算了强度比350nm/330nm并且将其作为时间的函数作图。这一曲线的斜率用于进行半定量热稳定性评估和组合物之间的比较。

[0692] 组合物制备

[0693] 将200μl每种组合物手动分配到UV-STAR®、COC、96孔平底微量板中。

[0694] 在应力之前和之后通过Tecan读板器(Infinite 200)测量样品的荧光发射光谱。使用以下方法参数:

[0695] 温度:

[0696] • 参数(起始),温度=25.0℃

[0697] 等待温度:

[0698] • 参数最小值=24.5℃;最大值=25.5℃

[0699] 荧光强度扫描:

[0700] • 扫描选择(发射扫描)

[0701] • 模式(顶部)

[0702] • 激发波长:从=280nm;带宽:230…315:5nm;316…850:9nm

[0703] • 发射波长:从=310nm;至=420nm;步长=1nm;带宽:280…850:20nm;111次测量

[0704] • 积分:滞后时间=0μs;积分时间=20μs

[0705] • 读数:闪光次数=25;沉降时间=0ms

[0706] • 增益(手动=95)

[0707] • 标签:名称=标签1

[0708] 数据示于下表7中。

[0709]

组合物	附加组分	pH	斜率350nm/330nm
22	-	6.5	

23	-	7	
24	甘氨酸(10mg/mL)	6	0.004300
25	甘氨酸(10mg/mL)	6.5	0.005389
26	甘氨酸(10mg/mL)	7	0.006196
27	甘氨酸(25mg/mL)	6	0.001013
28	甘氨酸(25mg/mL)	6.5	0.004787
29	甘氨酸(25mg/mL)	7	0.002456
30	组氨酸(10mg/mL)	6	0.004556
31	组氨酸(10mg/mL)	6.5	0.005702
32	组氨酸(10mg/mL)	7	0.004277
33	精氨酸(10mg/mL)	6	0.002788
34	精氨酸(10mg/mL)	6.5	0.001392
35	精氨酸(10mg/mL)	7	0.002748
36	甘露醇(50mg/mL)	6	0.004070
37	甘露醇(50mg/mL)	6.5	0.005511
38	甘露醇(50mg/mL)	7	0.005598
39	蔗糖(50mg/mL)	6	0.001455
40	蔗糖(50mg/mL)	6.5	0.002963
41	蔗糖(50mg/mL)	7	0.006229
42	CMC钠(25mg/mL)	6	-0.00035
43	CMC钠(25mg/mL)	6.5	0.001466
44	CMC钠(25mg/mL)	7	0.003267

[0710] 表7:在350nm/330nm之间的比率对时间的斜率

[0711] 实施例7-在不同储存条件下的解链温度研究

[0712] 本实施例比较了在不同储存条件下各种组合物中rHuPH20的解链温度。

[0713] 如实施例5所述制备组合物F。然后通过省略葡萄糖一水合物(19.25mg/mL)并向组合物F中添加如表8中所示的组分来制备组合物45至57,并且通过改变组合物中氢氧化钠的量将pH调节至6.0。

[0714]

组合物	附加组分 1	附加组分 2	T_m（t＝0）/℃	T_m（t＝0）SD（n＝3）/℃/℃	T_m（t＝在40℃下1周）/℃	T_m（t＝在40℃下1周）SD（n＝3）/℃
45	蔗糖（100mg/mL）	-	48.31	0.05	-	-
46	甘露醇（50mg/mL）	-	47.65	0.26	-	-
47	葡萄糖（50mg/mL）	-	47.65	0.09	-	-
48	精氨酸（5mg/mL）	-	54.99	0.06	54.93	0.01
49	精氨酸（25mg/mL）	-	52.74	0.07	52.91	0.15
50	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（1mg/mL）	48.62	0.14	-	-
51	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（5mg/mL）	48.86	0.05	-	-
52	蔗糖（100mg/mL）	精氨酸（5mg/mL）	53.67	0.04	53.72	0.09
53	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（10mg/mL）	54.86	0.04	55.28	0.25
54	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（5mg/mL）	48.13	0.15	-	-
55	甘露醇（50mg/mL）	精氨酸（5mg/mL）	53.03	0.09	53.11	0.16
56	甘露醇（50mg/mL）	CMC 钠（5mg/mL）	54.38	0.05	54.54	0.12
57	甘露醇（50mg/mL）	CMC 钠（10mg/mL）	54.06	0.05	54.18	0.07

[0715] 表8:不同储存条件下的T_m

[0716] 如上文所述制备组合物45至57,然后在5℃下在冰箱中储存2天至2周。立即(即“t＝0”)以及在40℃下储存1周之后使用如实施例5中所述的方法测量T_m值。

[0717] 在测量T_m值之前立即重新测量水性组合物的pH。

[0718] 结果示于表8和图4和图4A中。其中不显示在t＝在40℃下1周时的T_m值(即,对于Tm及其SD,为“-”),rHuPH20已经分解。

[0719] 实施例8-CMC钠浓度

[0720] 本实施例检验T_m对CMC钠浓度的依赖性。

[0721] 制备包含以下赋形剂的组合物H:

[0722] • rHuPH20(2000U/mL)

[0723] • 磷酸二氢钠一水合物(2mg/mL)

[0724] • 柠檬酸一水合物(1mg/mL)

[0725] • 泊洛沙姆338(50mg/mL)

[0726] • 氢氧化钠(适量至pH 6.0)

[0727] • 甘露醇(50mg/mL)或蔗糖(100mg/mL)

[0728] • 注射用水(适量加至1mL)

[0729] 然后通过将下表9中所示的CMC钠添加到上述组合物H中来制备组合物58至63,并且通过改变组合物中氢氧化钠的量将pH调节至6.0。

[0730]

组合物	CMC浓度/mg/mL	糖/糖醇
58	5	甘露醇(50mg/mL)
59	5	蔗糖(100mg/mL)
60	10	甘露醇(50mg/mL)
61	10	蔗糖(100mg/mL)
62	15	甘露醇(50mg/mL)
63	15	蔗糖(100mg/mL)

[0731] 表9:CMC钠浓度

[0732] 如上文所述制备组合物58至63,然后在5℃下在冰箱中储存2天至2周。然后使用实施例5中所述的方法测量T_m值。

[0733] 结果示于图5中。

[0734] 实施例9-酶稳定性

[0735] 本实施例比较了在应力测试条件下各种组合物中rHuPH20的稳定性。

[0736] 如实施例1中所述制备包含利匹韦林纳米颗粒的组合物A至E。

[0737] 将组合物在5℃或25℃/60％ RH的条件下储存6个月。通过以下中的一项或多项评价酶稳定性:(i)活性(生物测定方法);(ii)定量/聚集(尺寸排阻色谱法/SEC)和(iii)纯度(反相液相色谱法/RP-LC)。

[0738] SEC是尺寸排阻色谱分离法,由此柱用于分布根据其较宽尺寸范围而流动通过的溶液内分子。单体、聚集体和片段在不同的时间从柱洗脱出,并因此它们在样品中的相对比例可以使用标准UV检测器进行量化。

[0739] 结果示于表10中。

[0740]

组合物	温度（℃）	活性损失（%）	SEC（μg/mL）	RP-LC Ox2*（面积%）
A	25	NA	ND	ND
	5	35	21.3	16.1
B	25	NA[2]	8.5	74.0
	5	24	21.6	12.0
C	25	85	7.9	77.9
	5	-7	24.6	27.0
D	25	80	18.4	86.6
	5	26	24.7	16.8
E	25	26	15.8	29.4
	5	NA[2]	20.7	16
NA=生物测定分析中无可报告数据（[2]=有限数量的可报告数据） ND=未检出;				

[0741] *Ox2是氧化形式的rHuPH20。Ox2的活性低于rHuPH20。

[0742] 表10:比较生物测定、SEC和RP(Ox2)结果的6个月稳定性数据实施例10-在不同储存条件下的酶稳定性研究

[0743] 本实施例比较了在不同条件下储存之后rHuPH20组合物的荧光发射光谱。

[0744] 制备如上文实施例7中所述的水性组合物45至57。在5℃下储存之后和在50℃下储存一天之后立即收集组合物的光谱。除了峰值最大值和最小值之外,还在每个时间点计算

了强度比350nm/330nm并且将其作为储存时间的函数作图。这一曲线的斜率用于进行半定量热稳定性评估和组合物之间的比较。

[0745] 组合物制备

[0746] 将200μl每种组合物手动分配到UV-STAR®、COC、96孔平底微量板中。

[0747] 在应力之前和之后通过Tecan读板器(Infinite 200)测量样品的荧光发射光谱。使用以下方法参数:

[0748] 温度:

[0749] • 参数(起始),温度=25.0℃

[0750] 等待温度:

[0751] • 参数最小值=24.5℃;最大值=25.5℃

[0752] 荧光强度扫描:

[0753] • 扫描选择(发射扫描)

[0754] • 模式(顶部)

[0755] • 激发波长:从=280nm;带宽:230…315:5nm;316…850:9nm

[0756] • 发射波长:从=310nm;至=420nm;步长=1nm;带宽:280…850:20nm;111次测量

[0757] • 积分:滞后时间=0μs;积分时间=20μs

[0758] • 读数:闪光次数=25;沉降时间=0ms

[0759] • 增益(手动=95)

[0760] • 标签:名称=标签1

[0761] 数据示于下表11中。

[0762]

组合物	t_0			t_1 =在 50℃下的第 1 天			差 t_1 - t_0		
	330nm	350nm	350/330	330nm	350nm	350/330	Δ330nm	Δ350nm	Δ(比率350/330)
52	9126	6871	0.753	6091	4993	0.820	3035	1878	0.067
48	6036	4524	0.750	4084	3345	0.819	1952	1179	0.070
49	7139	5365	0.752	4927	3953	0.802	2212	1412	0.051
55	4983	3748	0.752	3563	2895	0.813	1420	853	0.060
47	5545	4226	0.762	4412	3565	0.808	1133	661	0.046
46	4997	3834	0.767	4134	3343	0.809	863	491	0.041
45	5314	4045	0.761	4333	3548	0.819	981	497	0.058
50	4615	3586	0.777	3883	3147	0.810	732	439	0.033
51	5175	3942	0.762	4334	3502	0.808	841	440	0.046
53	6991	5403	0.773	5344	4467	0.836	1647	936	0.063
54	7458	5662	0.759	5654	4589	0.812	1804	1073	0.052
56	4276	3330	0.779	3262	2728	0.836	1014	602	0.058
57	3727	2944	0.790	2947	2494	0.846	780	450	0.056

[0763] 表11:在350nm/330nm之间的比率对时间的斜率

[0764] 实施例11-在不同储存条件下的解链温度研究

[0765] 本实施例比较了在不同储存条件下各种组合物中rHuPH20的解链温度。

[0766] 制备利匹韦林纳米颗粒(具有75nm-200nm的Dv10、200nm-500nm的Dv50和500nm-1600nm的Dv90)与以下赋形剂的水性组合物:

[0767] • rHuPH20(2000U/mL)

[0768] • 磷酸二氢钠一水合物(2mg/mL)

[0769] • 柠檬酸一水合物(1mg/mL)

[0770] • 泊洛沙姆338(50mg/mL)

[0771] • 氢氧化钠(适量至pH 6)

[0772] • 注射用水(适量加至1mL)

[0773] 然后通过添加如表12中所示的组分来制备组合物64至149,并且通过改变组合物中氢氧化钠的量将pH调节至6.0。

[0774]

组合物	附加组分1	附加组分2	T_m（t=0）/℃	T_m（t=0）SD（n=3）/℃	T_m（t=在40℃下1周）/℃	T_m（t=在40℃下1周）SD（n=3）/℃
64	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（1mg/mL）	48.52	0.05	N/A**	N/A**
65	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（3mg/mL）	48.61	0.03	N/A**	N/A**
66	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（5mg/mL）	48.64	0.01	N/A**	N/A**
67	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（7mg/mL）	48.75	0.07	N/A**	N/A**
68	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（9mg/mL）	48.98	0.1	N/A**	N/A**
69	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（11mg/mL）	48.93	0.1	N/A**	N/A**
70	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（13mg/mL）	49.14	0.1	N/A**	N/A**
71	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（15mg/mL）	49.25	0.07	N/A**	N/A**
72	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（17mg/mL）	49.16	0.05	N/A**	N/A**
73	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（19mg/mL）	49.45	0.05	N/A**	N/A**
74	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（21mg/mL）	49.44	0.06	N/A**	N/A**
75	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（23mg/mL）	49.71	0.08	N/A**	N/A**
76	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（25mg/mL）	49.54	0.15	N/A**	N/A**
77	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（1mg/mL）	48.16	0.03	N/A**	N/A**
78	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（3mg/mL）	47.95	0.11	N/A**	N/A**
79	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（5mg/mL）	48.12	0.05	N/A**	N/A**
80	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（7mg/mL）	48.41	0.38	N/A**	N/A**
81	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（9mg/mL）	48.56	0.03	N/A**	N/A**
82	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（11mg/mL）	48.28	0.04	N/A**	N/A**
83	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（13mg/mL）	48.37	0.08	N/A**	N/A**
84	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（15mg/mL）	48.45	0.06	N/A**	N/A**
85	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（17mg/mL）	48.42	0.04	N/A**	N/A**
86	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（19mg/mL）	48.69	0.07	N/A**	N/A**

[0775]

87	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（21mg/mL）	48.83	0.02	N/A**	N/A**
88	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（23mg/mL）	48.91	0.02	N/A**	N/A**
89	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（25mg/mL）	48.93	0.09	N/A**	N/A**
90	甘露醇（50mg/mL）	CMC 钠（5mg/mL）	53.93	0.04	54.51	0.23
91	甘露醇（50mg/mL）	CMC 钠（10mg/mL）	53.64	0.07	54.39	0.42
92	甘露醇（50mg/mL）	CMC 钠（15mg/mL）	53.4	0.02	54.19	0.29
93	甘露醇（50mg/mL）	CMC 钠（20mg/mL）	N/A*	N/A*	53.49	0.26
94	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（5mg/mL）	54.71	0.01	55.28	0.37
95	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（10mg/mL）	54.25	0.04	54.94	0.31
96	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（15mg/mL）	54.01	0.09	54.52	0.4
97	甘露醇（50mg/mL）	精氨酸（5mg/mL）	41.14	0.05	N/A**	N/A**
98	甘露醇（50mg/mL）	精氨酸（10mg/mL）	40.3	0.07	N/A**	N/A**
99	甘露醇（50mg/mL）	精氨酸（15mg/mL）	39.84	0.09	N/A**	N/A**
100	甘露醇（50mg/mL）	精氨酸（20mg/mL）	39.51	0.09	N/A**	N/A**
101	甘露醇（50mg/mL）	精氨酸（25mg/mL）	39.69	0.03	N/A**	N/A**
102	蔗糖（100mg/mL）	精氨酸（5mg/mL）	41.61	0.13	N/A**	N/A**
103	蔗糖（100mg/mL）	精氨酸（10mg/mL）	40.97	0.12	N/A**	N/A**
104	蔗糖（100mg/mL）	精氨酸（15mg/mL）	40.53	0.06	N/A**	N/A**
105	蔗糖（100mg/mL）	精氨酸（20mg/mL）	40.38	0.04	N/A**	N/A**
106	蔗糖（100mg/mL）	精氨酸（25mg/mL）	40.15	0.1	N/A**	N/A**
107	葡萄糖（50mg/mL）	-	47.41	0.04	N/A**	N/A**
108	蔗糖（100mg/mL）	-	48.46	0.15	N/A**	N/A**
109	葡萄糖（50mg/mL）	CMC 钠（5mg/mL）	53.82	0.02	54.41	0.1
110	葡萄糖（50mg/mL）	CMC 钠（10mg/mL）	53.57	0.06	54.24	0.08
111	葡萄糖（50mg/mL）	CMC 钠（15mg/mL）	53.27	0.23	53.88	0.13
112	葡萄糖（50mg/mL）	甘氨酸（5mg/mL）	48.03	0.11	N/A**	N/A**
113	葡萄糖（50mg/mL）	甘氨酸（10mg/mL）	47.78	0.16	N/A**	N/A**
114	葡萄糖（50mg/mL）	甘氨酸（15mg/mL）	48.81	0.14	N/A**	N/A**
115	葡萄糖（50mg/mL）	甘氨酸（20mg/mL）	48.17	0.07	N/A**	N/A**
116	葡萄糖（50mg/mL）	甘氨酸（25mg/mL）	48.3	0.19	N/A**	N/A**
117	葡萄糖（50mg/mL）	精氨酸（5mg/mL）	41.61	0.1	N/A**	N/A**
118	葡萄糖（50mg/mL）	精氨酸（10mg/mL）	41.33	0.1	N/A**	N/A**
119	葡萄糖（50mg/mL）	精氨酸（15mg/mL）	41.29	0.04	N/A**	N/A**
120	葡萄糖（50mg/mL）	精氨酸（20mg/mL）	41.1	0.09	N/A**	N/A**
121	葡萄糖（50mg/mL）	精氨酸（25mg/mL）	41	0.13	N/A**	N/A**
122	葡萄糖（50mg/mL）	组氨酸（5mg/mL）	46.72	0.06	N/A**	N/A**
123	葡萄糖（50mg/mL）	组氨酸（10mg/mL）	46.18	0.03	N/A**	N/A**
124	葡萄糖（50mg/mL）	组氨酸（15mg/mL）	46.15	0.05	N/A**	N/A**
125	葡萄糖（50mg/mL）	组氨酸（20mg/mL）	45.57	0.08	N/A**	N/A**
126	葡萄糖（50mg/mL）	组氨酸（25mg/mL）	45.48	0.03	N/A**	N/A**
127	-	甘氨酸（1mg/mL）	46.94	0.07	N/A**	N/A**
128	-	甘氨酸（3mg/mL）	46.91	0.08	N/A**	N/A**

[0776]

129	-	甘氨酸（5mg/mL）	46.99	0.09	N/A**	N/A**
130	-	甘氨酸（7mg/mL）	47.17	0.09	N/A**	N/A**
131	-	甘氨酸（9mg/mL）	47.2	0.09	N/A**	N/A**
132	-	甘氨酸（11mg/mL）	47.18	0.05	N/A**	N/A**
133	-	甘氨酸（13mg/mL）	47.72	0.11	N/A**	N/A**
134	-	甘氨酸（15mg/mL）	47.28	0.03	N/A**	N/A**
135	-	甘氨酸（17mg/mL）	47.34	0.11	N/A**	N/A**
136	-	甘氨酸（19mg/mL）	47.58	0.09	N/A**	N/A**
137	-	甘氨酸（21mg/mL）	47.41	0.04	N/A**	N/A**
138	-	甘氨酸（23mg/mL）	47.52	0.07	N/A**	N/A**
139	-	甘氨酸（25mg/mL）	47.61	0.14	N/A**	N/A**
140	-	CMC 钠（1mg/mL）	53.87	0.06	54.2	0.38
141	-	CMC 钠（3mg/mL）	53.34	0.03	53.96	0.35
142	-	CMC 钠（5mg/mL）	53.15	0.01	53.58	0.06
143	-	CMC 钠（7mg/mL）	53.22	0.04	53.64	0.3
144	-	CMC 钠（9mg/mL）	53	0.06	53.22	0.07
145	-	CMC 钠（11mg/mL）	52.84	0.06	53.04	0.07
146	-	CMC 钠（13mg/mL）	52.85	0.08	52.93	0.11
147	-	CMC 钠（15mg/mL）	52.45	0.05	52.76	0.18
148	-	CMC 钠（17mg/mL）	52.31	0.02	52.64	0.07
149	-	CMC 钠（19mg/mL）	N/A*	N/A*	52.61	0.09
N/A* =注意，对于高的 CMC 钠浓度（>17mg/mL），nanoDSF 仪器的毛细管芯片不能被装载，推测是由于高溶液粘度。 N/A** =注意，对于这些条件，要么酶由于所施加的温度应力而变性，要么毛细管由于高粘度而不能被装载。						

[0777] 表12:在不同储存条件下的T_m

[0778] 如上文所述制备组合物64至149,然后在5℃下在冰箱中储存2天至2周。立即(即“t=0”)以及在40℃下储存1周之后使用如实施例5中所述的方法测量T_m值。

[0779] 结果示于表12中。

[0780] 本文还描述了以下编号的条款。

[0781] 1.一种水性组合物,所述水性组合物包含:

[0782] (i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;

[0783] (ii)透明质酸酶;以及

[0784] (iii)0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂,所述至少一种赋形剂选自由以下组成的组:

[0785] (a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或

[0786] (b)氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0787] 2.根据条款1所述的水性组合物,其中所述利匹韦林呈悬浮于所述水性组合物中的颗粒的形式。

[0788] 3.根据条款2所述的水性组合物,其中所述利匹韦林呈悬浮于所述水性组合物中的微颗粒或纳米颗粒的形式。

[0789] 4.根据条款2或3所述的水性组合物,其中所述颗粒具有约100nm至约10μm的Dv90。

[0790] 5.根据条款4所述的水性组合物,其中所述颗粒具有约300nm至约6μm的Dv90。

[0791] 6.根据条款5所述的水性组合物,其中所述颗粒具有约300nm至约1,600nm的Dv90。

[0792] 7.根据条款6所述的水性组合物,其中所述颗粒具有约450nm至约700nm的Dv90。

[0793] 8.根据条款7所述的水性组合物,其中所述颗粒具有约475nm至约650nm(例如约525nm至约644nm)的Dv90。

[0794] 9.根据条款2至8中任一项所述的水性组合物,其中所述颗粒具有约75nm至约200nm的Dv10。

[0795] 10.根据条款2至9中任一项所述的水性组合物,其中所述颗粒具有约200nm至约500nm的Dv50。

[0796] 11.根据条款2至4中任一项所述的水性组合物,其中所述颗粒具有约4μm至约6μm的Dv90。

[0797] 12.根据条款11所述的水性组合物,其中所述颗粒具有约5μm至约6μm的Dv90。

[0798] 13.根据条款2至5或11或12中任一项所述的水性组合物,其中所述颗粒具有约300nm至约500nm的Dv10,并且/或者其中所述颗粒具有约1.5μm至约2μm的Dv50。

[0799] 14.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约200mg/mL至约400mg/mL的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0800] 15.根据条款14所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约250mg/mL至约350mg/mL(例如300mg/mL)的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0801] 16.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含利匹韦林。

[0802] 17.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中所述透明质酸酶是重组人透明质酸酶。

[0803] 18.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中所述透明质酸酶是rHuPH20。

[0804] 19.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约1,500U/mL至约2,500U/mL的所述透明质酸酶。

[0805] 20.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约1,750U/mL至约2,250U/mL的所述透明质酸酶。

[0806] 21.根据条款20所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约2,000U/mL的所述透明质酸酶。

[0807] 22.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中所述至少一种赋形剂包括纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐。

[0808] 23.根据条款22所述的水性组合物,其中所述纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐是羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0809] 24.根据条款23所述的水性组合物,其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐是羧甲基纤维素钠。

[0810] 25.根据条款23或24所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约0.1mg/mL至约50mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0811] 26.根据条款25所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约0.1mg/mL至约10mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0812] 27.根据条款26所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约5mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0813] 28.根据条款27所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约3mg/

mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0814] 29.根据条款26所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0815] 30.根据条款28所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约3mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0816] 31.根据条款22至30中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约0.01mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶至约0.25mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

[0817] 32.根据条款31所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约0.05mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶至约0.15mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

[0818] 33.根据条款31所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约0.02mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶至约0.1mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

[0819] 34.根据条款33所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约0.03mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶至约0.07mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

[0820] 35.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中所述至少一种赋形剂包括氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0821] 36.根据条款33所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约5mg/mL至约60mg/mL的氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0822] 37.根据条款36所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约15mg/mL至约25mg/mL的氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0823] 38.根据条款35至37中任一项所述的水性组合物,其中所述氨基酸选自甘氨酸和精氨酸、它们的药学上可接受的盐、以及它们的组合。

[0824] 39.根据条款38所述的水性组合物,其中所述氨基酸是甘氨酸。

[0825] 40.根据条款39中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约5mg/mL至约20mg/mL的甘氨酸。

[0826] 41.根据条款38所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约10mg/mL至约15mg/mL的甘氨酸。

[0827] 42.根据条款41所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约13mg/mL的甘氨酸。

[0828] 43.根据条款35至38中任一项所述的水性组合物,其中所述氨基酸是精氨酸或精氨酸盐酸盐。

[0829] 44.根据条款43所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约5mg/mL至约50mg/mL的精氨酸或精氨酸盐酸盐。

[0830] 45.根据条款44所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约15mg/mL至约25mg/mL的精氨酸或精氨酸盐酸盐。

[0831] 46.根据条款45所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约21mg/mL的精氨酸

或精氨酸盐酸盐。

[0832] 47.根据条款43所述的水性组合物,其中所述氨基酸是精氨酸盐酸盐。

[0833] 48.根据条款47所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约5mg/mL至约50mg/mL的精氨酸盐酸盐。

[0834] 49.根据条款48所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约15mg/mL至约25mg/mL的精氨酸盐酸盐。

[0835] 50.根据条款49所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约20mg/mL的精氨酸盐酸盐。

[0836] 51.根据前述权利要求中任一项所述的水性组合物,其中所述至少一种赋形剂另外包括糖或糖醇。

[0837] 52.根据条款51所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的糖或糖醇。

[0838] 53.根据条款52所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约45mg/mL至约55mg/mL的糖或糖醇。

[0839] 54.根据条款53所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约50mg/mL的糖或糖醇。

[0840] 55.根据条款51至54中任一项所述的水性组合物,其中所述糖或糖醇选自葡萄糖和蔗糖以及它们的组合。

[0841] 56.根据条款55所述的水性组合物,其中所述糖或糖醇是蔗糖。

[0842] 57.根据条款56所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的蔗糖。

[0843] 58.根据条款57所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约40mg/mL至约70mg/mL的蔗糖。

[0844] 59.根据条款58所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约57mg/mL的蔗糖。

[0845] 60.根据条款58所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约50mg/mL的蔗糖。

[0846] 61.根据条款55所述的水性组合物,其中所述糖或糖醇是葡萄糖。

[0847] 62.根据条款61所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约100mg/mL的葡萄糖。

[0848] 63.根据条款62所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约10mg/mL至约30mg/mL的葡萄糖。

[0849] 64.根据条款63所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约17mg/mL的葡萄糖。

[0850] 65.根据条款1至54和56至60中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物基本上不包含葡萄糖,例如小于10%w/w葡萄糖、优选地小于1%w/w葡萄糖。

[0851] 66.根据条款1至65中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(a)的比率为约50:1(w/w)至约400:1(w/w),或者其中所述水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(b)的比率为约10:1(w/w)至约20:1(w/w)。

[0852] 67.根据条款1至65中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物中利匹韦林

或其药学上可接受的盐与赋形剂(a)的比率为约200:1(w/w)至约400:1(w/w),或者其中所述水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(b)的比率为约2:1(w/w)至约30:1(w/w)。

[0853] 68.根据条款67所述的水性组合物,其中所述水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(a)的比率为约250:1(w/w)至约350:1(w/w),或者其中所述水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(b)的比率为约3:1(w/w)至约20:1(w/w)。

[0854] 69.根据条款1至65中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(a)或(b)的比率为约5:1(w/w)至约16:1(w/w)。

[0855] 70.根据条款1至65中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与赋形剂(a)或(b)的比率为约10:1(w/w)至约400:1(w/w)。

[0856] 71.根据条款52至65中任一项所述的水性组合物,当从属于条款22至34中任一项时,其中纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:2(w/w)至约1:1000(w/w)。

[0857] 72.根据条款52至65中任一项所述的水性组合物,当从属于条款22至34中任一项时,其中纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:2(w/w)至约1:200(w/w)。

[0858] 73.根据条款72所述的水性组合物,其中纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:2(w/w)至约1:100(w/w)。

[0859] 74.根据条款73所述的水性组合物,其中纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:10(w/w)至约1:100(w/w)。

[0860] 75.根据条款74所述的水性组合物,其中纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐与糖或糖醇的比率为约1:15(w/w)至约1:60(w/w)。

[0861] 76.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物另外包含泊洛沙姆,例如泊洛沙姆338。

[0862] 77.根据条款76所述的水性组合物,当从属于条款2时,其中当所述利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的重量/重量比为大于或约10:1,例如约10:1至约20:1。

[0863] 78.根据条款76所述的水性组合物,当从属于条款2时,其中当所述利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的重量/重量比为约15:1。

[0864] 79.根据条款76所述的水性组合物,当从属于条款2时,其中当所述利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的重量/重量比为约10:1。

[0865] 80.根据条款76所述的水性组合物,当从属于条款2时,其中当所述利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于或约1600nm的Dv90时,利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的重量/重量比为小于或约10:1。

[0866] 81.根据条款76所述的水性组合物,当从属于条款2时,其中当所述利匹韦林或其药学上可接受的盐具有约1μm至约10μm、约2μm至约9μm、约3μm至约8μm、或约3μm至约7μm的Dv90时,利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的重量/重量比为小于约10:1。

[0867] 82.根据条款1至81中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物另外包含以下中的一种或多种:泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0868] 83.根据条款1至81中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物另外包含泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0869] 84.根据条款1至81中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物另外包含泊洛沙姆338、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物和氢氧化钠。

[0870] 85.根据条款76至84中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约15mg/mL至约35mg/mL的泊洛沙姆。

[0871] 86.根据条款76至84中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约20mg/mL至约30mg/mL的泊洛沙姆。

[0872] 87.根据条款76至84中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约40mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆。

[0873] 88.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物另外包含抗氧化剂,任选地其中所述抗氧化剂是甲硫氨酸。

[0874] 89.根据条款88所述的水性组合物,其中所述水性组合物包含约1.0mg/mL至约2.0mg/mL(例如约1.5mg/mL)的所述抗氧化剂。

[0875] 90.根据前述条款中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物不包含葡萄糖,例如其不包含葡萄糖一水合物。

[0876] 91.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中所述水性组合物具有约5至约7的pH。

[0877] 92.根据条款91所述的水性组合物,其中所述水性组合物具有约6至约7的pH。

[0878] 93.根据条款92所述的水性组合物,其中所述水性组合物具有约6至约6.5的pH。

[0879] 94.根据条款93所述的水性组合物,其中所述水性组合物具有约6的pH。

[0880] 95.根据条款2至94中任一项所述的水性组合物,其中所述颗粒的所述Dv10、Dv50和Dv90在将所述水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后增加不超过约30%。

[0881] 96.根据条款95所述的水性组合物,其中所述颗粒的所述Dv10、Dv50和Dv90在将所述水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后增加不超过约20%。

[0882] 97.根据条款95所述的水性组合物,其中所述颗粒的所述Dv10、Dv50和Dv90在将所述水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后增加不超过约10%。

[0883] 98.根据条款95所述的水性组合物,其中所述颗粒的所述Dv10、Dv50和Dv90在将所述水性组合物在约25℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后增加不超过约50%。

[0884] 99.根据条款95所述的水性组合物,其中所述颗粒的所述Dv10、Dv50和Dv90在将所述水性组合物在约25℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后增加不超过约20%。

[0885] 100.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5

℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,透明质酸酶活性保持原始活性的至少25%。

[0886] 101.根据条款100所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约24个月之后,透明质酸酶活性保持原始活性的至少25%。

[0887] 102.根据条款100所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约18个月之后,透明质酸酶活性保持原始活性的至少25%。

[0888] 103.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃或约25℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,透明质酸酶活性保持原始活性的至少50%。

[0889] 104.根据条款103所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃或约25℃下储存约24个月之后,透明质酸酶活性保持原始活性的至少50%。

[0890] 105.根据条款104所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约24个月之后,透明质酸酶活性保持原始活性的至少50%。

[0891] 106.根据条款103所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约18个月之后,透明质酸酶活性保持原始活性的至少50%。

[0892] 107.根据条款103所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,透明质酸酶活性保持原始活性的至少75%。

[0893] 108.根据条款103所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约24个月之后,透明质酸酶活性保持原始活性的至少75%。

[0895] 109.根据条款103所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约18个月之后,透明质酸酶活性保持原始活性的至少75%。

[0896] 110.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,透明质酸酶浓度保持原始浓度的至少25%,其中所述浓度通过尺寸排阻色谱法确定。

[0897] 111.根据条款110所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,透明质酸酶浓度保持原始浓度的至少50%,其中所述浓度通过尺寸排阻色谱法确定。

[0898] 112.根据前述条款中任一项所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,小于50%的原始透明质酸酶被降解为降解物。

[0899] 113.根据条款112所述的水性组合物,其中在将所述水性组合物在约5℃下储存约1个月、约3个月、约6个月、约12个月、约18个月或约24个月之后,小于20%的原始透明质酸酶被降解为降解物。

[0900] 114.以下物质在稳定水性组合物的方法中的用途:

[0901] (a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或

[0902] (b)氨基酸或其药学上可接受的盐,

[0903] 其中所述方法包括制备水性组合物的步骤,所述水性组合物包含:

[0904] (i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;

[0905] (ii)透明质酸酶;以及

[0906] (iii)0.001mg/mL-100mg/mL的(a)和/或(b)。

[0907] 115.根据条款114所述的用途,其中所述水性组合物如条款1至113中任一项所定义。

[0908] 116.根据条款114或条款115所述的用途,其中所述稳定是随时间推移保持透明质酸酶活性例如约6个月、约12个月、约18个月或约24个月。

[0909] 117.根据条款114或条款115所述的用途,其中所述稳定是随时间推移保持透明质酸酶浓度,例如约6个月、约12个月、约18个月或约24个月。

[0910] 118.根据条款114或条款115所述的用途,其中所述稳定是随时间推移减少透明质酸酶降解物的存在,例如约6个月、约12个月、约18个月或约24个月。

[0911] 119.根据条款114至118中一项所述的用途,其中所述稳定是减少利匹韦林微颗粒或纳米颗粒的粒度分布随时间推移的变化,例如约6个月、约12个月、约18个月或约24个月。

[0912] 120.一种稳定水性组合物的方法,所述水性组合物包含:

[0913] (i)利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0914] (ii)透明质酸酶,

[0915] 所述方法包括将组分(i)和组分(ii)与0.001mg/mL-100mg/mL的至少一种赋形剂组合,所述至少一种赋形剂选自由以下组成的组:

[0916] (a)纤维素或其衍生物或其药学上可接受的盐;和/或(b)氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0917] 121.一种用于治疗或预防受试者的HIV感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用如条款1至113中任一项所定义的水性组合物,特别是用于治疗受试者的HIV感染。

[0918] 122.如条款1至113中任一项所定义的水性组合物,其用于治疗或预防受试者的HIV感染,特别是用于治疗受试者的HIV感染。

[0919] 123.如条款1至113中任一项所定义的水性组合物在制备用于治疗或预防受试者的HIV感染、特别是用于治疗受试者的HIV感染的药物中的用途。

[0920] 124.根据条款121、122或123所述的方法、用于使用的水性组合物或用途,其中所述水性组合物通过肌内注射或皮下注射施用于所述受试者。

[0921] 125.根据条款124所述的方法、用于使用的水性组合物或用途,其中所述水性组合物通过肌内注射施用于所述受试者。

[0922] 126.根据条款124所述的方法、用于使用的水性组合物或用途,其中所述水性组合物通过皮下注射施用于所述受试者。

[0923] 127.根据条款121至126中任一项所述的方法、用于使用的水性组合物或用途,其中所述水性组合物以约三个月至约两年的时间间隔间歇地施用于所述受试者。

[0924] 128.根据条款127所述的方法、用于使用的水性组合物或用途,其中所述时间间隔为约三个月至约一年。

[0925] 129.根据条款110所述的方法、用于使用的水性组合物或用途,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月。

[0926] 130.根据条款113所述的方法、用于使用的水性组合物或用途,其中所述时间间隔为约六个月至约一年。

[0927] 131.根据条款129或130所述的方法、用于使用的水性组合物或用途,其中所述时间间隔为约六个月。

[0928] 132.根据条款121至131中任一项所述的方法、用于使用的水性组合物或用途,其中所述HIV感染是HIV 1型(HIV-1)感染。

[0929] 133.根据条款121至132中任一项所述的方法、用于使用的水性组合物或用途,其中所述受试者是人。

组合物	储存条件	悬浮液外观	重悬性	可注射性
A	t_0	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	组合物平滑地通过针，不在15秒内。
	$t_{1个月}$（5℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
	$t_{1个月}$（25℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
	$t_{1个月}$（40℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
B	t_0	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	组合物平滑地通过针，不在15秒内。
	$t_{1个月}$（5℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。

图1

B（续）	$t_{1个月}$（25℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
	$t_{1个月}$（40℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
C	t_0	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	组合物平滑地通过针，不在15秒内。
	$t_{1个月}$（5℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
	$t_{1个月}$（25℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
	$t_{1个月}$（40℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
D	t_0	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针，不在15秒内。

图1(续)

D（续）	$t_{1个月}$（25℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
	$t_{1个月}$（25℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
	$t_{1个月}$（40℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
E	t_0	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	组合物平滑地通过针，不在15秒内。
	$t_{1个月}$（25℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
	$t_{1个月}$（25℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针。
	$t_{1个月}$（40℃）	白色悬浮液，不含可见的外来物质。	振荡后悬浮液均匀。在容器底部或壁上没有可见的附聚物或结块。	产品平滑地通过针，不在15秒内。

图1(续)

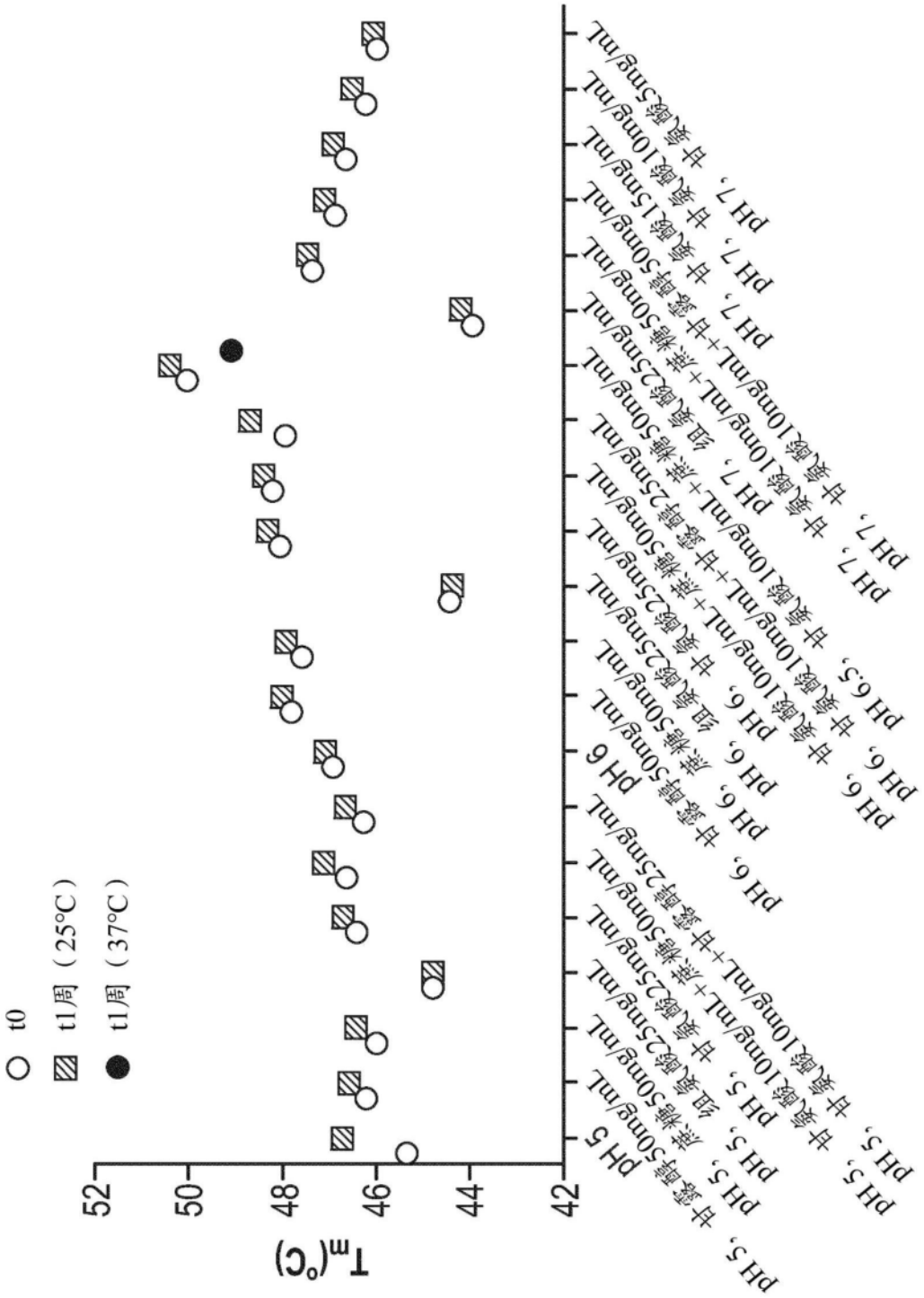

t0
t1周（25℃）
t1周（37℃）
T_m(°C)
52
50
48
46
44
42
pH 5
pH 5，枸橼酸5mg/mL
pH 5，盐酸25mg/mL
pH 5，盐酸50mg/mL
pH 5，盐酸25mg/mL+枸橼酸50mg/mL
pH 5，盐酸10mg/mL+枸橼酸25mg/mL
pH 5，盐酸10mg/mL+枸橼酸50mg/mL
pH 6
pH 6，枸橼酸5mg/mL
pH 6，盐酸25mg/mL
pH 6，盐酸50mg/mL
pH 6，盐酸25mg/mL+枸橼酸25mg/mL
pH 6，盐酸10mg/mL+枸橼酸25mg/mL
pH 6，盐酸10mg/mL+枸橼酸50mg/mL
pH 6.5
pH 6.5，盐酸10mg/mL+枸橼酸25mg/mL
pH 7
pH 7，盐酸25mg/mL
pH 7，盐酸50mg/mL
pH 7，盐酸10mg/mL+枸橼酸25mg/mL
pH 7，盐酸10mg/mL+枸橼酸50mg/mL
pH 7，枸橼酸5mg/mL
pH 7，盐酸10mg/mL
pH 7，盐酸15mg/mL

图2

组合物	pH	附加组分1	附加组分2	T_m(t = 0) / ℃	T_m(t = 0) SD (n = 3) / ℃	Tm（t=在25℃下1周）/℃	Tm（t=在25℃下1周）SD（n=3）/℃	Tm（t=在25℃下2周）/℃	Tm（t=在25℃下2周）SD（n=3）/℃
1	5.0	-	-	45.35	0.11	46.73	0.14	46.50	0.10
2	5.0	甘露醇（50mg/mL）	-	46.22	0.12	46.59	0.32	46.44	0.20
3	5.0	蔗糖（50mg/mL）	-	46	0.14	46.43	0.11	46.18	0.05
4	5.0	组氨酸（25mg/mL）	-	44.8	0.06	44.78	0.05	44.70	0.10
5	5.0	甘氨酸（25mg/mL）	-	46.42	0.09	46.72	0.19	46.61	0.48
6	5.0	甘氨酸（10mg/mL）	蔗糖（50mg/mL）	46.64	0.1	47.13	0.31	46.56	0.05
7	5.0	甘氨酸（10mg/mL）	甘露醇（25mg/mL）	46.27	0.07	46.66	0.37	46.66	0.10
8	6.0	-	-	46.93	0.01	47.11	0.27	47.08	0.32
9	6.0	甘露醇（50mg/mL）	-	47.82	0.05	48.36	0.06	48.08	0.26
10	6.0	蔗糖（50mg/mL）	-	47.6	0.05	47.93	0.33	47.79	0.34
11	6.0	组氨酸（25mg/mL）	-	44.44	0.04	44.38	0.17	44.34	0.24
12	6.0	甘氨酸（25mg/mL）	-	48.06	0.02	48.32	0.06	48.08	0.15
13	6.0	甘氨酸（10mg/mL）	蔗糖（50mg/mL）	48.22	0.04	48.41	0.20	48.25	0.20
14	6.0	甘氨酸（10mg/mL）	甘露醇（25mg/mL）	47.95	0.04	48.7	0.14	48.04	0.31
15	6.5	甘氨酸（10mg/mL）	蔗糖（50mg/mL）	50.05	0.03	50.41	0.46	51.02	0.33

图2A

16	7.0	组氨酸（25mg/mL）	-	43.95	0.06	44.2	0.32	43.95	0.09
17	7.0	甘氨酸（10mg/mL）	蔗糖（50mg/mL）	47.36	0.15	47.47	0.19	47.23	0.03
18	7.0	甘氨酸（10mg/mL）	甘露醇（25mg/mL）	46.88	0.04	47.11	0.12	47.14	0.18
19	7.0	甘氨酸（15mg/mL）	-	46.66	0.05	46.91	0.16	46.67	0.06
20	7.0	甘氨酸（10mg/mL）	-	46.23	0.05	46.52	0.00	46.37	0.03
21	7.0	甘氨酸（5mg/mL）	-	45.99	0.22	46.07	0.08	45.99	0.06

图2A(续)

组合物	pH	附加组分1	附加组分2	T_m(t = 0) / °C	T_m(t = 0) SD (n = 3) / °C	Tm（t=在40℃下1周）/℃	Tm（t=在40℃下1周）SD（n=3）/℃	Tm（t=在40℃下2周）/℃	Tm（t=在40℃下2周）SD（n=3）/℃
1	5.0	-	-	45.35	0.11	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
2	5.0	甘露醇（50mg/mL）	-	46.22	0.12	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
3	5.0	蔗糖（50mg/mL）	-	46	0.14	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
4	5.0	组氨酸（25mg/mL）	-	44.8	0.06	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
5	5.0	甘氨酸（25mg/mL）	-	46.42	0.09	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
6	5.0	甘氨酸（10mg/mL）	蔗糖（50mg/mL）	46.64	0.1	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
7	5.0	甘氨酸（10mg/mL）	甘露醇（25mg/mL）	46.27	0.07	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
8	6.0	-	-	46.93	0.01	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
9	6.0	甘露醇（50mg/mL）	-	47.82	0.05	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
10	6.0	蔗糖（50mg/mL）	-	47.6	0.05	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
11	6.0	组氨酸（25mg/mL）	-	44.44	0.04	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
12	6.0	甘氨酸（25mg/mL）	-	48.06	0.02	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
13	6.0	甘氨酸（10mg/mL）	蔗糖（50mg/mL）	48.22	0.04	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
14	6.0	甘氨酸（10mg/mL）	甘露醇（25mg/mL）	47.95	0.04	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
15	6.5	甘氨酸（10mg/mL）	蔗糖（50mg/mL）	50.05	0.03	49.11	0.11	49.34	0.18

图2B

16	7.0	组氨酸（25mg/ml）	-	43.95	0.06	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
17	7.0	甘氨酸（10mg/ml）	蔗糖（50mg/mL）	47.36	0.15	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
18	7.0	甘氨酸（10mg/mL）	甘露醇（25mg/mL）	46.88	0.04	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
19	7.0	甘氨酸（15mg/mL）	-	46.66	0.05	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
20	7.0	甘氨酸（10mg/mL）	-	46.23	0.05	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
21	7.0	甘氨酸（5mg/mL）	-	45.99	0.22	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*

N/A* = 注意没有观察到荧光比率的转变。

图2B(续)

组合物	pH	附加组分1	附加组分2	重新测量的pH
1	5.0	-	-	5.41
2	5.0	甘露醇（50mg/mL）	-	5.36
3	5.0	蔗糖（50mg/mL）	-	5.38
4	5.0	组氨酸（25mg/mL）	-	7.29
5	5.0	甘氨酸（25mg/mL）	-	5.42
6	5.0	甘氨酸（10mg/mL）	蔗糖（50mg/mL）	5.44
7	5.0	甘氨酸（10mg/mL）	甘露醇（25mg/mL）	5.41
8	6.0	-	-	6.21
9	6.0	甘露醇（50mg/mL）	-	6.17
10	6.0	蔗糖（50mg/mL）	-	6.15
11	6.0	组氨酸（25mg/mL）	-	7.38
12	6.0	甘氨酸（25mg/mL）	-	6.06
13	6.0	甘氨酸（10mg/mL）	蔗糖（50mg/mL）	6.10
14	6.0	甘氨酸（10mg/mL）	甘露醇（25mg/mL）	6.10
15	6.5	甘氨酸（10mg/mL）	蔗糖（50mg/mL）	6.52
16	7.0	组氨酸（25mg/mL）	-	7.48
17	7.0	甘氨酸（10mg/mL）	蔗糖（50mg/mL）	6.59
18	7.0	甘氨酸（10mg/mL）	甘露醇（25mg/mL）	6.62
19	7.0	甘氨酸（15mg/mL）	-	6.62
20	7.0	甘氨酸（10mg/mL）	-	6.65
21	7.0	甘氨酸（5mg/mL）	-	6.68

图2C

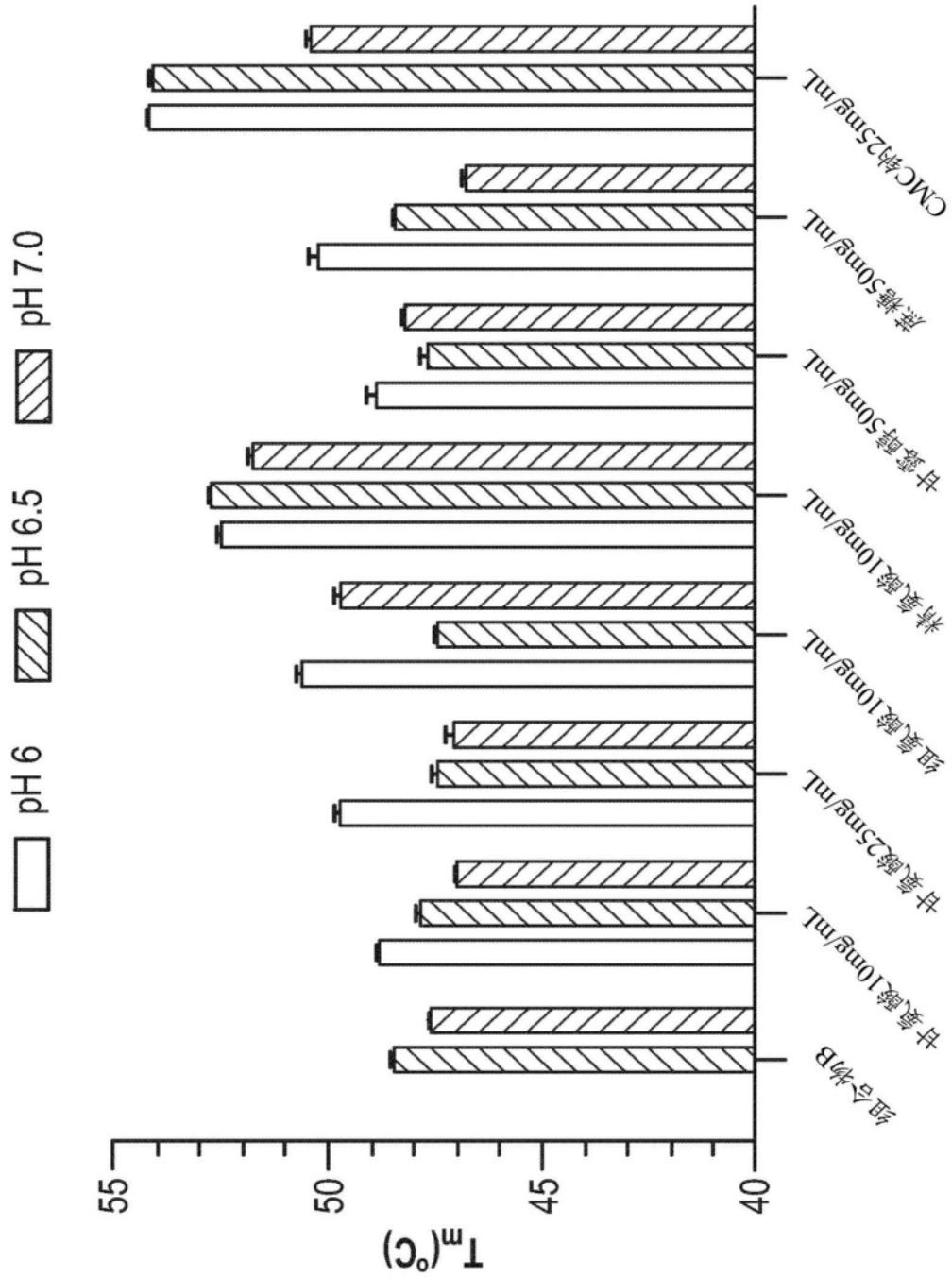

pH 6
pH 6.5
pH 7.0
55
50
45
40
T_m(°C)
组合物B
中氨酸10mg/mL
中氨酸25mg/mL
组氨酸10mg/mL
精氨酸10mg/mL
中链醇50mg/mL
蔗糖50mg/mL
CMC钠25mg/mL

图3

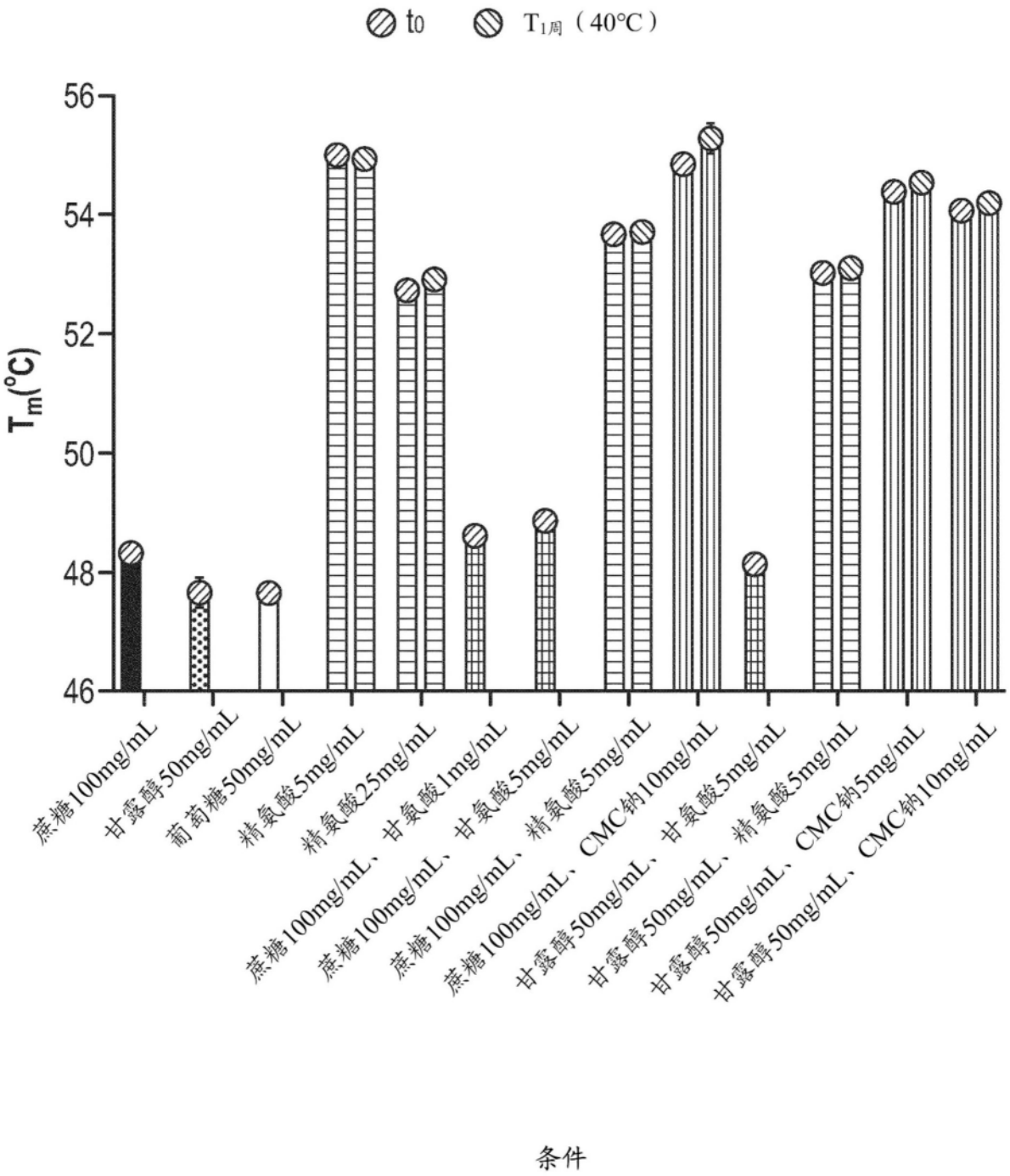

t0
T1周（40℃）
Tm(℃)
56
54
52
50
48
46
蔗糖100mg/mL
甘露醇50mg/mL
葡萄糖50mg/mL
精氨酸5mg/mL
精氨酸25mg/mL
蔗糖100mg/mL、甘氨酸1mg/mL
蔗糖100mg/mL、甘氨酸5mg/mL
蔗糖100mg/mL、精氨酸5mg/mL
蔗糖100mg/mL、CMC钠10mg/mL
甘露醇50mg/mL、甘氨酸5mg/mL
甘露醇50mg/mL、精氨酸5mg/mL
甘露醇50mg/mL、CMC钠5mg/mL
甘露醇50mg/mL、CMC钠10mg/mL
条件

图4

组合物	附加组分1	附加组分2	重新测量的pH
45	蔗糖（100mg/mL）	-	6.00
46	甘露醇（50mg/mL）	-	5.99
47	葡萄糖（50mg/mL）	-	6.01
48	精氨酸（5mg/mL）	-	5.77
49	精氨酸（25mg/mL）	-	5.86
50	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（1mg/mL）	5.99
51	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（5mg/mL）	5.96
52	蔗糖（100mg/mL）	精氨酸（5mg/mL）	6.03
53	蔗糖（100mg/mL）	CMC钠（10mg/mL）	5.93
54	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（5mg/mL）	5.96
55	甘露醇（50mg/mL）	精氨酸（5mg/mL）	6.07
56	甘露醇（50mg/mL）	CMC钠（5mg/mL）	5.96
57	甘露醇（50mg/mL）	CMC钠（10mg/mL）	5.92

图4A

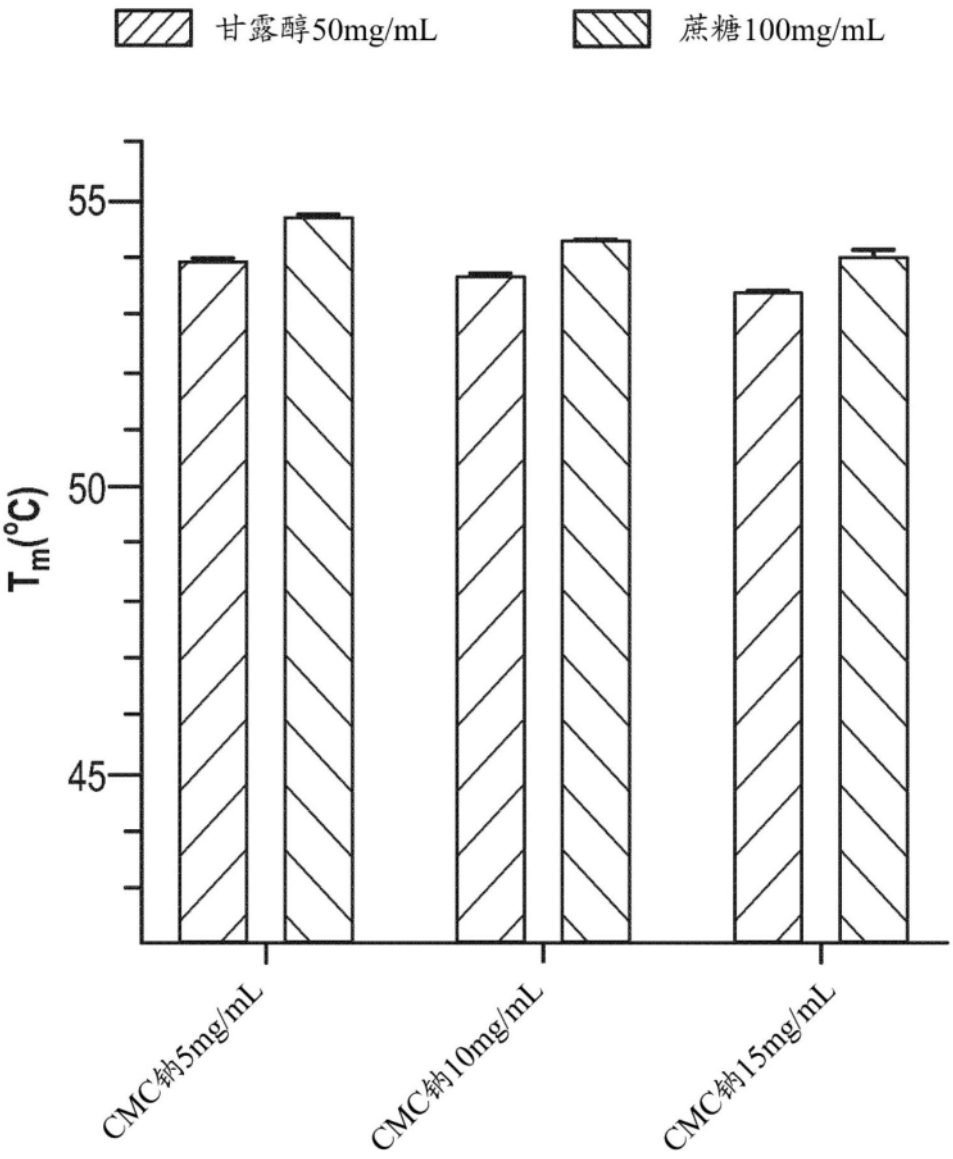

甘露醇50mg/mL
蔗糖100mg/mL
55
50
45
T_m(°C)
CMC钠5mg/mL
CMC钠10mg/mL
CMC钠15mg/mL

图5