(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119403545 A
(43)申请公布日 2025.02.07

(21)申请号 202380048657.2
(22)申请日 2023.04.24
(30)优先权数据
22173920.4 2022.05.17 EP
63/333557 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/EP2023/060686 2023.04.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/203255 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 9/19(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61K 9/10(2006.01)
A61K 47/18(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)

权利要求书1页 说明书63页 附图18页

(54)发明名称

冷冻干燥的组合物

(57)摘要

本发明涉及一种能够通过冷冻干燥水性组合物获得的固体组合物,该水性组合物包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和任选的透明质酸酶。本发明还涉及一种能够通过重构本发明的固体组合物获得的重构的水性组合物、用于制备本发明的固体组合物的方法以及该重构的水性组合物在治疗或预防受试者的HIV感染中的用途。

CN 119403545 A

1.一种固体组合物,所述固体组合物能够通过冷冻干燥水性组合物获得,所述水性组合物包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶。

2.根据权利要求1所述的固体组合物,其中所述透明质酸酶是rHuPH20。

3.根据前述权利要求中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含呈悬浮于所述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,任选地其中所述颗粒是悬浮于所述水性组合物中的微米颗粒或纳米颗粒。

4.根据前述权利要求中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物另外包含羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求4所述的固体组合物,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。

6.根据权利要求4或5所述的固体组合物,其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐不是交联的。

7.根据权利要求4至6中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约0.05mg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。

8.根据前述权利要求中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物另外包含冷冻保护剂。

9.根据权利要求8所述的固体组合物,其中所述冷冻保护剂是糖、糖醇或氨基酸或其药学上可接受的盐。

10.根据权利要求9所述的固体组合物,其中所述糖或糖醇是蔗糖,并且所述氨基酸或其药学上可接受的盐是精氨酸、优选精氨酸HCl。

11.根据权利要求8至10中任一项所述的固体组合物,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冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约20:1(w/w)。

12.根据权利要求8至11中任一项所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:8(w/w)至约1:40(w/w)。

13.根据前述权利要求中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物具有约6至约6.5的pH。

14.一种重构的水性组合物,所述重构的水性组合物能够通过用水性分散介质重构如权利要求1至13中任一项所定义的固体组合物获得。

15.一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14所定义的重构的水性组合物。

冷冻干燥的组合物

[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63/333,557号和2022年5月17日提交的欧洲专利申请EP22173920.4号的优先权,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] 本发明涉及一种能够通过冷冻干燥水性组合物获得的固体组合物,该水性组合物包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和任选的透明质酸酶。本发明还涉及一种能够通过重构本发明的固体组合物获得的重构的水性组合物、用于制备本发明的固体组合物的方法以及该重构的水性组合物在治疗或预防受试者的HIV感染中的用途。

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米颗粒或纳米颗粒形式的利匹韦林,该微米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] 希望提供包含利匹韦林颗粒的组合物,该组合物特别是在室温下(例如在20℃-25℃下)可以被储存长时间段(例如数周、数月或数年)而基本上不影响利匹韦林的粒度分布,使得当特别是在室温下(例如在20℃-25℃下)储存长时间段之后施用利匹韦林时,在储存期内保持生物利用度、功效和延长释放特性。

[0012] 当利匹韦林通过皮下或肌内注射施用时,可能还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,将在药物组合物(例如包含利匹韦林的组合物)中的透明质酸酶储存数周、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室温下(例如在20℃-25℃下)储存数周、数月或数年期间是稳定的。

[0013] PCT/US2021/072453(WO2022/109555)公开了使用悬浮液中的微米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

[0014] 在第一方面,本发明涉及一种能够通过冷冻干燥(与“冻干”同义)水性组合物获得的固体组合物,该水性组合物包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶。

[0015] 在第二方面,本发明涉及一种能够通过重构根据第一方面的固体组合物获得的重构的水性组合物。

[0016] 在第三方面,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根据第二方面的重构的水性组合物。

[0017] 在第四方面,提供了根据第二方面的重构的水性组合物,该重构的水性组合物用于治疗或预防受试者的HIV感染。

[0018] 在第五方面,提供了根据第二方面的重构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。

[0019] 在第六方面,提供了根据第一方面的固体组合物,该固体组合物用于治疗或预防受试者的HIV感染。

[0020] 在第七方面,提供了第一方面的固体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。

[0021] 在第八方面,提供了一种试剂盒,该试剂盒包含(i)根据第一方面的固体组合物,和(ii)稀释剂。

[0022] 在第九方面,提供了一种试剂盒,该试剂盒包含:(i)根据第一方面的固体组合物,(ii)包含一种或多种其他抗逆转录病毒剂的组合物,以及任选地(iii)稀释剂。在第十方面,提供了一种试剂盒,该试剂盒包含:(i)根据第一方面的固体组合物,(ii)包含一种或多种其他抗逆转录病毒剂的组合物,和(iii)稀释剂。

附图说明

[0023] 将参考附图仅以举例的方式描述本发明。

[0024] 图1:在不同储存条件下的透明质酸酶解链温度研究

[0025] 图1A:在不同储存条件下的透明质酸酶解链温度研究

[0026] 图1B:在不同储存条件下的透明质酸酶解链温度研究

[0027] 图1C:在不同储存条件(pH)下的透明质酸酶解链温度研究

[0028] 图2:透明质酸酶解链温度研究

[0029] 图3:在不同储存条件下的透明质酸酶解链温度研究

[0030] 图3A:在不同储存条件(pH)下的透明质酸酶解链温度研究

[0031] 图4:透明质酸酶解链温度研究和CMC钠浓度

[0032] 图5:在不同储存条件下的利匹韦林粒度

[0033] 图6:在不同储存条件下的利匹韦林粒度和透明质酸酶稳定性研究

[0034] 图7:粘度研究

[0035] 图8:注射力研究

[0036] 这些图在“实施例”部分中进一步解释。

[0037] 本发明的公开内容

[0038] 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。

具体实施方式

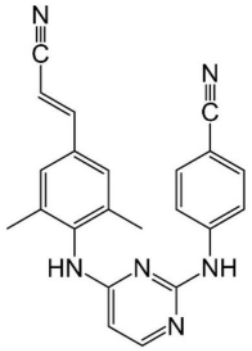
[0039] 本发明的组合物

[0040] 在第一方面,本发明涉及一种能够通过冷冻干燥水性组合物获得的固体组合物,该水性组合物包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶。

[0041] 在第二方面,本发明涉及一种能够通过重构根据第一方面的固体组合物获得的重构的水性组合物。

[0042] 冷冻干燥是其中水性组合物最初被冷冻的过程。在初始冷冻步骤期间,水形成固体冰晶并且组合物浓缩,导致两相的分离。压力然后在初级干燥阶段期间降低,并且使冰升华。可以在初级干燥阶段中升高温度以增加升华速率。在第二干燥阶段中,缓慢升高组合物的温度以促进残余水的去除并提供固体组合物。能够通过冷冻干燥获得的固体组合物可以用多个术语指代,包括“冻干粉末”、“冻干饼”、“饼”、“冷冻干燥饼”、“冷冻干燥粉末”和“冷冻干燥产品”。在一个实施方案中,能够通过冷冻干燥获得的固体组合物是冻干饼、或饼或冷冻干燥饼。

[0043] 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:

[0044] 

[0045] 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。

[0046] 在一个优选的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含利匹韦林,即游离碱形式的利匹韦林。

[0047] 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。

[0048] 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水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式,例如悬浮于该水性组合物或重构的水性组合物中的微米颗粒或纳米颗粒。

[0049] 本文考虑了具有优选粒度的两个实施方案。

[0050] 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(例如200nm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(例如500nm至约1,600nm)的D_v90、或者约500nm至约1,000nm(例如500nm至约1,000nm,例如约800nm)的D_v90。更优选地在这一实施方案中,颗粒具有约500nm至约700nm(甚至更优选地约500nm至约650nm,以及最优选地约525nm至约644nm)的D_v90。

[0051] 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。

[0052] 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。

[0053] 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。

[0054] 优选地在这一实施方案中,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。

[0055] 另选地,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。

[0056] 另选地,颗粒具有约500nm至约700nm的D_v90、约200nm至约500nm的D_v50以及约75nm至约200nm的D_v10。

[0057] 在第二优选的粒度实施方案中,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。

[0058] 在第二优选的粒度实施方案中,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。

[0059] 在第二优选的粒度实施方案中,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。

[0060] 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。

[0061] 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。

[0062] 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。

[0063] 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。

[0064] 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。

[0065] 在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约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,水性组合物或重构的水性组合物包含约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,水性组合物或重构的水性组合物包含约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,水性组合物或重构的水性组合物包含约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。

[0066] 在一个实施方案中,水性组合物或重构的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1800mg至约4500mg、或约2700mg至约4500mg、或约3600mg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。

[0067] 固体组合物或重构的水性组合物包含透明质酸酶。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。

[0068] 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。

[0069] 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。

[0070]

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

[0071]

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

[0072] 在一个实施方案中,水性组合物或重构的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,水性组合物或重构的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)。

[0073] 在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物中透明质酸酶的浓度为约0.1μg/mL至约90μg/mL、或约0.9μg/mL至约90μg/mL、或约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,水性组合物或重构的水性组合物中透明质酸酶的浓度为约16.2μg/mL至约19.8μg/mL(例如约18μg/mL)。

[0074] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物另外包含羧甲基纤维素(CMC)或其药学上可接受的盐,优选地其中该CMC不是交联的。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的实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)。

[0075] 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。

[0076] 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1%(w/v)水溶液中具有约20mPa.s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30mPa.s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。

[0077] 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。

[0078] 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70kDa至约110kDa,例如约90kDa。

[0079] 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CMC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2a)。这指示改善的储存稳定性。

[0080] 本发明人还发现,向包含透明质酸酶的本发明的水性组合物中添加CMC或其药学

上可接受的盐导致诸如冷冻干燥产品在胁迫测试条件下储存后在本发明的重构的水性组合物中透明质酸酶活性的损失降低、透明质酸酶的聚集减少和/或透明质酸酶的氧化减少(实施例6和实施例8)。这指示改善的储存稳定性。

[0081] 在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约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,水性组合物或重构的水性组合物包含约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,水性组合物或重构的水性组合物包含约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,水性组合物或重构的水性组合物包含约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,水性组合物或重构的水性组合物包含约5mg/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,水性组合物或重构的水性组合物包含约5mg/mL至约15mg/mL的CMC或其药学上可接受的盐。在一个优选的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约5mg/mL至约10mg/mL的CMC或其药学上可接受的盐。在最优选的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约1mg/mL至约5mg/mL(例如约3mg/mL)的CMC或其药学上可接受的盐。

[0082] 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。

[0083] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约0.002mg至约5mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约0.01mg至约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(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约0.05mg至约2.5mg 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(以及,因此,固体组合物)或重构的水性组合物包含约0.1mg至约2mg 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(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约0.1mg至约1mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。在更优选的实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约0.1mg至约0.25mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶,例如约0.15mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。在另一个更优选的实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约0.05mg至约0.25mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶,例如约0.15mg CMC或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

[0084] 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(以及因此固体组合物)或重构的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。

[0085] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物另外包含冷冻保护剂。在一个实施方案中,冷冻保护剂是糖、糖醇或氨基酸或其药学上可接受的盐,优选地其中该糖不是单糖。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。合适的糖和糖醇包括甘露醇、乳糖、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,糖或糖醇选自甘露醇和蔗糖。更优选地,糖或糖醇是蔗糖。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HCl)。在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物另外包含两种冷冻保护剂。在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物另外包含两种冷冻保护剂,其中一种冷冻保护剂是糖或糖醇,并且另一种冷冻保护剂是氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0086] 本发明人令人惊讶地发现,当利匹韦林或其药学上可接受的盐呈悬浮于水性组合物中的颗粒的形式时,根据本发明的重构的水性组合物中的粒度分布类似于在冷冻干燥之前的水性组合物中的粒度分布(参见例如实施例4)。

[0087] 在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约1mg/mL至约200mg/mL的冷冻保护剂。.在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约1mg/mL至约175mg/mL的冷冻保护剂。在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约1mg/mL至约150mg/mL的冷冻保护剂。

[0088] 在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约20mg/mL至约150mg/mL的冷冻保护剂。

[0089] 在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约25mg/mL至约150mg/mL的量的冷冻保护剂,该冷冻保护剂是糖或糖醇。在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约25mg/mL至约125mg/mL的量的冷冻保护剂,该冷冻保护剂是糖或糖醇。在一个优选的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约50mg/mL至约100mg/mL的量的冷冻保护剂,该冷冻保护剂是糖或糖醇。在另一个优选的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约75mg/mL至约125mg/mL(例如约100mg/mL)的量的冷冻保护剂,该冷冻保护剂是糖或糖醇。在一个实施方案中,冷冻保护剂是蔗糖。

[0090] 在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约1mg/mL至约100mg/mL的量的冷冻保护剂,该冷冻保护剂是氨基酸或其药学上可接受的盐。在一个优选的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约25mg/mL至约75mg/mL(例如约50mg/mL)的量的冷冻保护剂,该冷冻保护剂是氨基酸或其药学上可接受的盐。在更优选的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含约25mg/mL至约35mg/mL(例如约30mg/mL)的量的冷冻保护剂,该冷冻保护剂是氨基酸或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,冷冻保护剂是精氨酸、优选精氨酸HCl。

[0091] 在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含两种冷冻保护剂,其中该两种冷冻保护剂的总量为约25mg/mL至约150mg/mL,优选地其中该两种冷冻保护剂是糖或糖醇和氨基酸。在一个优选的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含两种冷冻保护剂,其中该两种冷冻保护剂的总量为约50mg/mL至约125mg/mL,优选地其中该两种冷冻保护剂是糖或糖醇和氨基酸,例如其中该两种冷冻保护剂是糖或糖醇和氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0092] 在一个优选的实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合

物另外包含蔗糖和CMC或其药学上可接受的盐。在更优选的实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物另外包含蔗糖和CMC钠。

[0093] 在一个优选的实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物另外包含精氨酸或其药学上可接受的盐和CMC或其药学上可接受的盐。在更优选的实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物另外包含精氨酸盐酸盐和CMC钠。

[0094] 在一个优选的实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物另外包含精氨酸或其药学上可接受的盐。在更优选的实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物另外包含精氨酸盐酸盐。

[0095] 在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:10(w/w)至约10:1(w/w)。

[0096] 在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约20:1(w/w)。在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约10:1(w/w)。在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约2:1(w/w)至约10:1(w/w)。在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约2:1(w/w)至约7:1(w/w)。在一个优选的实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约3:1(w/w)至约6:1(w/w)。

[0097] 在一个优选的实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约15:1(w/w)。在特别优选的实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约5:1(w/w),例如约3:1(w/w)。在另一个特别优选的实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约8:1(w/w)至约12:1(w/w),例如约10:1(w/w)。

[0098] 在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约1:10(w/w)。在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:2(w/w)至约1:10(w/w)。在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:2(w/w)至约1:7(w/w)。在一个优选的实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:3(w/w)至约1:6(w/w)。

[0099] 在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约1:150(w/w)。在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可

接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约1:100(w/w)。在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约1:50(w/w)。在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约1:40(w/w)。在一个优选的实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:8(w/w)至约1:40(w/w)。在一个实施方案中,在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:8(w/w)至约1:35(w/w),例如约1:10(w/w)至约1:33(w/w)。

[0100] 在一个实施方案中,冷冻保护剂是精氨酸,例如精氨酸HCl,并且在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约1:30(w/w)。在一个实施方案中,冷冻保护剂是精氨酸,例如精氨酸HCl,并且在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约1:15(w/w)。在一个实施方案中,冷冻保护剂是精氨酸,例如精氨酸HCl,并且在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:2(w/w)至约1:15(w/w)。在一个实施方案中,冷冻保护剂是精氨酸,例如精氨酸HCl,并且在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:4(w/w)至约1:11(w/w)。在一个优选的实施方案中,冷冻保护剂是精氨酸,例如精氨酸HCl,并且在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:9(w/w)至约1:11(w/w)。在另一个优选的实施方案中,冷冻保护剂是精氨酸,例如精氨酸HCl,并且在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:5(w/w)至约1:10(w/w),例如约1:10(w/w)。

[0101] 在一个实施方案中,冷冻保护剂是蔗糖,并且在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:20(w/w)至约1:100(w/w)。在一个实施方案中,冷冻保护剂是蔗糖,并且在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:20(w/w)至约1:50(w/w)。在一个实施方案中,冷冻保护剂是蔗糖,并且在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:30(w/w)至约1:40(w/w)。在一个优选的实施方案中,冷冻保护剂是蔗糖,并且在水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物中CMC或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:30(w/w)至约1:35(w/w),例如约1:33(w/w)。

[0102] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的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。

[0103] 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。

[0104] 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。

[0105] 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。

[0106] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约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(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约1mg/mL至约100mg/mL的泊洛沙姆。在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约5mg/mL至约100mg/mL的泊洛沙姆。在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约5mg/mL至约70mg/mL的泊洛沙姆。在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约5mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆。

[0107] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约5mg/mL至约25mg/mL的泊洛沙姆。在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约5mg/mL至约20mg/mL(例如约20mg/mL)的泊洛沙姆。在一个优选的实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约5mg/mL至约

15mg/mL(例如约10mg/mL)的泊洛沙姆。

[0108] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约20mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆。在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约25mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆。在特别优选的实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约40mg/mL至约60mg/mL(例如约50mg/mL)的泊洛沙姆。

[0109] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含泊洛沙姆和呈悬浮于水性组合物或重构的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小于约15:1(w/w)。在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含泊洛沙姆和呈悬浮于水性组合物或重构的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(w/w)至约3:1(w/w)。在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含泊洛沙姆和呈悬浮于水性组合物或重构的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(w/w)至约4:1(w/w)。在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含泊洛沙姆和呈悬浮于水性组合物或重构的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(w/w)至约6:1(w/w)。在一个优选的实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含泊洛沙姆和呈悬浮于水性组合物或重构的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6:1(w/w)。

[0110] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含呈悬浮于水性组合物或重构的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约15:1(w/w),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(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含呈悬浮于水性组合物或重构的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(w/w)至约60:1(w/w),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(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含呈悬浮于水性组合物或重构的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20:1(w/w)至约60:1(w/w),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(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物

包含呈悬浮于水性组合物或重构的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30:1(w/w)至约60:1(w/w),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(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含呈悬浮于水性组合物或重构的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30:1(w/w),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)的Dv90。

[0111] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含呈悬浮于水性组合物或重构的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15:1(w/w),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(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含呈悬浮于水性组合物或重构的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3:1(w/w)至约15:1(w/w),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(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含呈悬浮于水性组合物或重构的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4:1(w/w)至约15:1(w/w),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(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含呈悬浮于水性组合物或重构的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(w/w)至约15:1(w/w),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(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含呈悬浮于水性组合物或重构的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(w/w),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。

[0112] 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35:1。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15:1至约35:1。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25:1至约35:1,例如约30:1。表面改性剂优选地是泊洛沙姆,例如泊洛沙姆338。

[0113] 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。

[0114] 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(例如泊洛沙姆)的相对量(w/w)为小于约15:1。在一个优选的实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐与表面改性剂(例如泊洛沙姆诸如泊洛沙姆338)的相对量(w/w)为小于约12:1。

[0115] 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。

[0116] 在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含呈悬浮于水性组合物或重构的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。

[0117] 水性组合物或重构的水性组合物包含水,例如注射用无菌水。

[0118] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的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,水性组合物或重构的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。

[0119] 在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物的pH为约5至约7。在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约7。在一个实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5。在一个优选的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6。水性组合物或重构的水性组合物的pH可以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。

[0120] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的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。

[0121] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的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(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物包含约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)。

[0122] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物不包含等渗剂。

[0123] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物不包含葡萄糖。

[0124] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物不包含甘露醇。

[0125] 在一个实施方案中,水性组合物(以及因此固体组合物)或重构的水性组合物不包含聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。

[0126] 水性组合物和重构的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,水性组合物和重构的水性组合物具有约280mOsm/kg至约600mOsm/kg的摩尔渗透压浓度。在一个实施方案中,水性组合物和重构的水性组合物具有约280mOsm/kg至约300mOsm/kg的摩尔渗透压浓度。在一个优选的实施方案中,水性组合物和重构的水性组合物具有约290mOsm/kg的摩尔渗透压浓度。

[0127] 在一个实施方案中,本发明的水性组合物或重构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。

[0128] 以下具体实施方案也是本发明的一部分。

[0129] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0130] 透明质酸酶;

[0131] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0132] CMC或其药学上可接受的盐,

[0133] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约7,

[0134] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0135] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0136] rHuPH20;

[0137] 利匹韦林;以及

[0138] CMC钠,

[0139] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0140] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0141] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0142] rHuPH20;

[0143] 利匹韦林;以及

[0144] CMC钠,

[0145] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0146] 其中该水性组合物包含约0.5mg CMC钠/100U rHuPH20至约2mg CMC钠/100U rHuPH20,

[0147] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0148] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0149] rHuPH20;

[0150] 利匹韦林;以及

[0151] CMC钠,

[0152] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0153] 其中该水性组合物包含约0.05mg CMC钠/100U rHuPH20至约0.25mg CMC钠/100U rHuPH20,

[0154] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0155] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0156] 透明质酸酶;

[0157] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;

[0158] CMC或其药学上可接受的盐;以及

[0159] 冷冻保护剂,

[0160] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约7,

[0161] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0162] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0163] rHuPH20;

[0164] 利匹韦林;

[0165] CMC钠;以及

[0166] 糖或糖醇,

[0167] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0168] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0169] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0170] rHuPH20;

[0171] 利匹韦林;

[0172] CMC钠;以及

[0173] 甘露醇和/或蔗糖,

[0174] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0175] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0176] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0177] rHuPH20;

[0178] 利匹韦林;

[0179] CMC钠;以及

[0180] 蔗糖,

[0181] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0182] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0183] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0184] rHuPH20;

[0185] 利匹韦林;

[0186] CMC钠;以及

[0187] 蔗糖,

[0188] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0189] 其中该水性组合物或重构的水性组合物包含约0.05mg CMC钠/100U rHuPH20至约0.25mg CMC钠/100U rHuPH20,

[0190] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0191] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0192] rHuPH20;

[0193] 利匹韦林;

[0194] CMC钠;以及

[0195] 甘露醇和/或蔗糖,

[0196] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0197] 其中该水性组合物或重构的水性组合物包含约0.5mg CMC钠/100U rHuPH20至约2mg CMC钠/100U rHuPH20,

[0198] 其中CMC钠与甘露醇或蔗糖的比率为约1:4(w/w)至约1:11(w/w),并且

[0199] 其中利匹韦林与甘露醇或蔗糖的比率为约2:1(w/w)至约7:1(w/w),

[0200] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0201] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0202] rHuPH20;

[0203] 利匹韦林;

[0204] CMC钠;以及

[0205] 蔗糖,

[0206] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0207] 其中该水性组合物或重构的水性组合物包含约0.05mg CMC钠/100U rHuPH20至约0.25mg CMC钠/100U rHuPH20,

[0208] 其中CMC钠与蔗糖的比率为约1:30(w/w)至约1:35(w/w),并且

[0209] 其中利匹韦林与蔗糖的比率为约2:1(w/w)至约7:1(w/w),

[0210] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0211] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0212] 透明质酸酶;

[0213] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0214] 冷冻保护剂,

[0215] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约7,

[0216] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0217] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0218] rHuPH20;

[0219] 利匹韦林;以及

[0220] 氨基酸或其药学上可接受的盐,

[0221] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0222] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0223] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0224] rHuPH20;

[0225] 利匹韦林;以及

[0226] 精氨酸HCl,

[0227] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0228] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0229] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0230] rHuPH20;

[0231] 利匹韦林;

[0232] CMC或其药学上可接受的盐;以及

[0233] 精氨酸HCl,

[0234] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0235] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0236] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0237] rHuPH20;

[0238] 利匹韦林;

[0239] CMC钠;以及

[0240] 精氨酸HCl,

[0241] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0242] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0243] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0244] rHuPH20;

[0245] 利匹韦林;以及

[0246] 精氨酸HCl,

[0247] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0248] 其中利匹韦林与精氨酸HCl的比率为约1:1(w/w)至约20:1(w/w),

[0249] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0250] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0251] rHuPH20;

[0252] 利匹韦林;以及

[0253] 精氨酸HCl,

[0254] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0255] 其中利匹韦林与精氨酸的比率为约2:1(w/w)至约7:1(w/w),

[0256] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0257] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0258] rHuPH20;

[0259] 利匹韦林;以及

[0260] 精氨酸HCl,

[0261] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0262] 其中利匹韦林与精氨酸HCl的比率为约2:1(w/w)至约7:1(w/w),

[0263] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0264] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0265] rHuPH20;

[0266] 利匹韦林;

[0267] CMC或其药学上可接受的盐;以及

[0268] 精氨酸HCl,

[0269] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0270] 其中利匹韦林与精氨酸HCl的比率为约1:1(w/w)至约20:1(w/w),

[0271] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0272] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0273] rHuPH20;

[0274] 利匹韦林;

[0275] CMC或其药学上可接受的盐;以及

[0276] 精氨酸HCl,

[0277] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0278] 其中利匹韦林与精氨酸HCl的比率为约1:1(w/w)至约20:1(w/w),

[0279] 其中CMC或其药学上可接受的盐与精氨酸HCl的比率为约1:5(w/w)至约1:10(w/w)。

[0280] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0281] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0282] rHuPH20;

[0283] 利匹韦林;

[0284] CMC或其药学上可接受的盐;以及

[0285] 精氨酸HCl,

[0286] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0287] 其中该水性组合物或重构的水性组合物包含约0.05mg CMC或其药学上可接受的盐/100U rHuPH20至约0.25mg CMC或其药学上可接受的盐/100U rHuPH20,

[0288] 其中利匹韦林与精氨酸HCl的比率为约1:1(w/w)至约20:1(w/w),

[0289] 其中CMC或其药学上可接受的盐与精氨酸HCl的比率为约1:5(w/w)至约1:10(w/w)。

[0290] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0291] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0292] rHuPH20;

[0293] 利匹韦林;

[0294] CMC钠;以及

[0295] 精氨酸HCl,

[0296] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0297] 其中利匹韦林与精氨酸HCl的比率为约1:1(w/w)至约20:1(w/w),

[0298] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0299] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0300] 透明质酸酶;

[0301] 利匹韦林或其药学上可接受的盐;以及

[0302] 两种冷冻保护剂,

[0303] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约7,

[0304] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0305] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0306] rHuPH20;

[0307] 利匹韦林;以及

[0308] 糖或糖醇和氨基酸或其药学上可接受的盐,

[0309] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,

[0310] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0311] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0312] rHuPH20;

[0313] 利匹韦林;以及

[0314] 糖或糖醇和氨基酸或其药学上可接受的盐,

[0315] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0316] 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7:1(w/w),

[0317] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0319] rHuPH20;

[0320] 利匹韦林;以及

[0321] 糖或糖醇和氨基酸或其药学上可接受的盐,

[0322] 其中该水性组合物或重构的水性组合物的pH为约6至约6.5,并且

[0323] 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1:1(w/w)至约20:1(w/w),

[0324] 任选地其中该水性组合物或重构的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或重构的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。

[0325] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0326] rHuPH20;

[0327] 呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0328] CMC钠;

[0329] 蔗糖;以及

[0330] 泊洛沙姆338,

[0331] 任选地其中当利匹韦林具有小于约1600nm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的比率为约3:1(w/w)至或约15:1(w/w),例如约6:1(w/w)。

[0332] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0333] rHuPH20;

[0334] 呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0335] CMC钠;

[0336] 蔗糖;以及

[0337] 泊洛沙姆338,

[0338] 任选地其中当利匹韦林具有约1μm至约10μm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的比率为约3:1(w/w)至约15:1(w/w),例如约6:1(w/w)。

[0339] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0340] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0341] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0342] 约1mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0343] 约75mg/mL至约125mg/mL的蔗糖;以及

[0344] 约5mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆338,

[0345] 任选地其中当利匹韦林具有小于约1600nm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的比率为约3:1(w/w)至或约15:1(w/w),例如约6:1(w/w)。

[0346] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0347] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0348] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0349] 约1mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0350] 约75mg/mL至约125mg/mL的蔗糖;以及

[0351] 约5mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆338,

[0352] 任选地其中当利匹韦林具有约1μm至约10μm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的比率为约3:1(w/w)至约15:1(w/w),例如约6:1(w/w)。

[0353] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0354] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0355] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0356] 约3mg/mL的CMC钠;

[0357] 约100mg/mL的蔗糖;以及

[0358] 约50mg/mL的泊洛沙姆338。

[0359] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0360] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0361] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0362] 约3mg/mL的CMC钠;

[0363] 约100mg/mL的蔗糖;以及

[0364] 约50mg/mL的泊洛沙姆338;

[0365] 其中颗粒具有约1μm至约10μm的Dv90。

[0366] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0367] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0368] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0369] 约3mg/mL的CMC钠;

[0370] 约100mg/mL的蔗糖;以及

[0371] 约50mg/mL的泊洛沙姆338;

[0372] 其中颗粒具有小于约1600nm的Dv90。

[0373] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0374] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0375] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0376] 约1mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0377] 约75mg/mL至约125mg/mL的蔗糖;以及

[0378] 约5mg/mL至约15mg/mL的泊洛沙姆338,

[0379] 其中颗粒具有约1μm至约10μm的Dv90。

[0380] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0381] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0382] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0383] 约3mg/mL的CMC钠;

[0384] 约100mg/mL的蔗糖;以及

[0385] 约10mg/mL的泊洛沙姆338,

[0386] 其中颗粒具有约1μm至约10μm的Dv90。

[0387] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0388] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0389] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0390] 约3mg/mL的CMC钠;

[0391] 约100mg/mL的蔗糖;

[0392] 约10mg/mL的泊洛沙姆338,

[0393] 约2mg/mL的NaH_2PO_4.H20,

[0394] 约1mg/mL的柠檬酸.H20,

[0395] 氢氧化钠(适量至pH 6),和

[0396] 水(适量加至1mL),

[0397] 其中颗粒具有约1μm至约10μm的Dv90。

[0398] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0399] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0400] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0401] 约3mg/mL的CMC钠;

[0402] 约100mg/mL的蔗糖;

[0403] 约50mg/mL的泊洛沙姆338,

[0404] 约2mg/mL的NaH_2PO_4.H2O,

[0405] 约1mg/mL的柠檬酸.H2O,

[0406] 氢氧化钠(适量至pH 6),和

[0407] 水(适量加至1mL)。

[0408] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0409] rHuPH20;

[0410] 呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0411] CMC钠;

[0412] 精氨酸HCl;以及

[0413] 泊洛沙姆338,

[0414] 任选地其中当利匹韦林具有小于约1600nm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的比率为约3:1(w/w)至或约15:1(w/w),例如约6:1(w/w)。

[0415] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0416] rHuPH20;

[0417] 呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0418] CMC钠;

[0419] 精氨酸HCl;以及

[0420] 泊洛沙姆338,

[0421] 任选地其中当利匹韦林具有约1μm至约10μm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的比率为约3:1(w/w)至约15:1(w/w),例如约6:1(w/w)。

[0422] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0423] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0424] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0425] 约1mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0426] 约25mg/mL至约35mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0427] 约5mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆338,

[0428] 任选地其中当利匹韦林具有小于约1600nm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的比率为约3:1(w/w)至或约15:1(w/w),例如约6:1(w/w)。

[0429] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0430] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0431] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0432] 约1mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0433] 约25mg/mL至约35mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0434] 约5mg/mL至约60mg/mL的泊洛沙姆338,

[0435] 任选地其中当利匹韦林具有约1μm至约10μm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的比率为约3:1(w/w)至约15:1(w/w),例如约6:1(w/w)。

[0436] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0437] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0438] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0439] 约3mg/mL的CMC钠;

[0440] 约30mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0441] 约50mg/mL的泊洛沙姆338。

[0442] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0443] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0444] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0445] 约3mg/mL的CMC钠;

[0446] 约30mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0447] 约50mg/mL的泊洛沙姆338;

[0448] 其中颗粒具有约1μm至约10μm的Dv90。

[0449] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0450] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0451] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0452] 约3mg/mL的CMC钠;

[0453] 约30mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0454] 约50mg/mL的泊洛沙姆338;

[0455] 其中颗粒具有小于约1600nm的Dv90。

[0456] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0457] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0458] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0459] 约1mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0460] 约25mg/mL至约35mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0461] 约5mg/mL至约15mg/mL的泊洛沙姆338,

[0462] 其中颗粒具有约1μm至约10μm的Dv90。

[0463] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0464] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0465] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0466] 约3mg/mL的CMC钠;

[0467] 约30mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0468] 约10mg/mL的泊洛沙姆338,

[0469] 其中颗粒具有约1μm至约10μm的Dv90。

[0470] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0471] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0472] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0473] 约3mg/mL的CMC钠;

[0474] 约30mg/mL的精氨酸HCl;

[0475] 约10mg/mL的泊洛沙姆338,

[0476] 约2mg/mL的NaH_2PO_4.H2O,

[0477] 约1mg/mL的柠檬酸.H2O,

[0478] 氢氧化钠(适量至pH 6),和

[0479] 水(适量加至1mL),

[0480] 其中颗粒具有约1μm至约10μm的Dv90。

[0481] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0482] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0483] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0484] 约3mg/mL的CMC钠;

[0485] 约30mg/mL的精氨酸HCl;

[0486] 约50mg/mL的泊洛沙姆338,

[0487] 约2mg/mL的NaH_2PO_4.H2O,

[0488] 约1mg/mL的柠檬酸.H2O,

[0489] 氢氧化钠(适量至pH 6),和

[0490] 水(适量加至1mL)。

[0491] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0492] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0493] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0494] 约1mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0495] 约25mg/mL至约35mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0496] 约20mg/mL至约75mg/mL的泊洛沙姆338,

[0497] 任选地其中当利匹韦林具有小于约1600nm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的比率为约3:1(w/w)至或约15:1(w/w),例如约6:1(w/w)。

[0498] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0499] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0500] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0501] 约1mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0502] 约25mg/mL至约35mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0503] 约20mg/mL至约75mg/mL的泊洛沙姆338,

[0504] 任选地其中当利匹韦林具有约1μm至约10μm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的比率为约3:1(w/w)至约15:1(w/w),例如约6:1(w/w)。

[0505] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0506] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0507] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0508] 约3mg/mL的CMC钠;

[0509] 约30mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0510] 约50mg/mL的泊洛沙姆338。

[0511] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0512] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0513] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0514] 约3mg/mL的CMC钠;

[0515] 约30mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0516] 约50mg/mL的泊洛沙姆338;

[0517] 其中颗粒具有约1μm至约10μm的Dv90。

[0518] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0519] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0520] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0521] 约3mg/mL的CMC钠;

[0522] 约30mg/mL的精氨酸HCl;以及

[0523] 约50mg/mL的泊洛沙姆338;

[0524] 其中颗粒具有小于约1600nm的Dv90。

[0525] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0526] 约1800U/mL至约2200U/mL的rHuPH20;

[0527] 约250mg/mL至约350mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0528] 约1mg/mL至约5mg/mL的CMC钠;

[0529] 约75mg/mL至约125mg/mL的蔗糖;以及

[0530] 约20mg/mL至约75mg/mL的泊洛沙姆338,

[0531] 任选地其中当利匹韦林具有小于约1600nm的Dv90时,利匹韦林与泊洛沙姆338的比率为约3:1(w/w)至或约15:1(w/w),例如约6:1(w/w)。

[0532] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0533] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0534] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹

韦林;

[0535] 约3mg/mL的CMC钠;

[0536] 约100mg/mL的蔗糖;以及

[0537] 约50mg/mL的泊洛沙姆338。

[0538] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0539] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0540] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0541] 约3mg/mL的CMC钠;

[0542] 约100mg/mL的蔗糖;以及

[0543] 约50mg/mL的泊洛沙姆338;

[0544] 其中颗粒具有小于约1600nm的Dv90。

[0545] 在一个特定的实施方案中,水性组合物或重构的水性组合物包含:

[0546] 约2000U/mL的rHuPH20;

[0547] 约300mg/mL的呈悬浮于水性组合物或重构的水性组合物中的颗粒的形式的利匹韦林;

[0548] 约3mg/mL的CMC钠;

[0549] 约100mg/mL的蔗糖;以及

[0550] 约50mg/mL的泊洛沙姆338;

[0551] 其中颗粒具有约1μm至约10μm的Dv90。

[0552] 本发明还涉及对应于上述特定实施方案的冷冻干燥形式。

[0553] 在上述特定实施方案中的任一个实施方案中,水性组合物或重构的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。

[0554] 除非另有说明,否则在上述特定实施方案中的任一个实施方案中,颗粒可以具有约1μm至约10μm(例如约5μm至约6μm)的Dv90。另选地,除非另有说明,否则在上述特定实施方案中的任一个实施方案中,颗粒可以具有约500nm至约1600nm(例如约500nm至约700nm)的Dv90。

[0555] 本发明还涉及固体组合物,该固体组合物包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶。固体组合物可以任选地具有如本文关于本发明第一方面的水性组合物和固体组合物所述的特征(例如赋形剂、量和pH)和特征的组合。因此,仅以举例的方式,本发明还涉及固体组合物,该固体组合物包含利匹韦林或其药学上可接受的盐、透明质酸酶和如关于本发明第一方面所定义的冷冻保护剂。

[0556] 本发明还涉及一种能够通过冷冻干燥水性组合物获得的固体组合物,该水性组合物包含利匹韦林或其药学上可接受的盐,任选地其中该水性组合物具有如本文关于本发明的第一方面的水性组合物和固体组合物所述的特征(例如赋形剂、量和pH)和特征的组合。本发明还涉及包含利匹韦林或其药学上可接受的盐的固体组合物:该固体组合物可以任选地具有如本文关于在本发明的第一方面的水性组合物和固体组合物所述的特征(例如赋形剂、量和pH)和特征的组合。在一个实施方案中,该固体组合物不包含透明质酸酶。本发明涉

及具有任何前述特定实施方案的特征的固体组合物,仅省略透明质酸酶。本发明还涉及根据任何前述特定实施方案的水性组合物或重构的水性组合物,仅省略透明质酸酶。

[0557] 固体组合物的重构

[0558] 本发明的固体组合物可以被重构以提供重构的水性组合物。因此,本发明的第二方面涉及一种能够通过重构如本文所定义的固体组合物获得的重构的水性组合物。

[0559] 为了避免疑问,重构的水性组合物包含与本发明第一方面的水性组合物相同量的相同组分,其随后被冷冻干燥以提供本发明第一方面的固体组合物。因此,在本发明的第一方面关于水性组合物所描述的所有实施方案同样适用于本发明的第二方面的重构的水性组合物。重构的水性组合物的体积不必与本发明第一方面的水性组合物的体积相同,因此这些组合物中组分的浓度可以彼此不同。例如,本发明第一方面的水性组合物可以具有300mg/mL的组分浓度,但如果其在冷冻干燥之后以两倍体积重构,则该组分在重构的水性组合物中的浓度将为150mg/mL。

[0560] 在一个实施方案中,重构包括将水性分散介质添加到如本文所定义的固体组合物中,该水性分散介质优选地是水。

[0561] 在一个实施方案中,分散介质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(例如INSTI类的抗逆转录病毒剂,例如卡博特韦)。

[0562] 在另一个实施方案中,水性分散介质是CMC或其药学上可接受的盐的水溶液。在另一个实施方案中,水性分散介质是CMC钠的水溶液。

[0563] 冷冻干燥

[0564] 通过使用本领域已知的标准程序冷冻干燥水性组合物,可以将本文所述的水性组合物转化成本发明的固体组合物。下面提供示例性程序:

[0565] 用水性组合物填充小瓶。冷冻干燥在实验室规模的冷冻干燥器(LyoStar3,SP Scientific,USA)上进行。在-40℃(搁板入口温度)下进行冻干持续60分钟,包括在+5℃、然后-5℃下的平衡步骤各持续15分钟。实施在-20℃(搁板入口温度)下持续90分钟的退火步骤。贯穿该过程,从冷冻设定点到一次干燥搁板温度设定的搁板温度升降温速度为1℃/min。在一次干燥期间的搁板入口温度设定点为约-20℃,二次干燥为约25℃。这些步骤的保持时间(浸泡期)为600分钟亦或60分钟,以允许样品中的水含量的调整。一次干燥和二次干燥期间的室压对于一次干燥步骤为约100毫托,对于二次干燥步骤为约300毫托。使用有线热电偶测量冷冻干燥期间的产品温度。将每条热电偶线定位在小瓶的底部中心以获得在产品中监测的代表性温度和冰升华阶段的准确终末点检测。

[0566] 本发明的组合物的用途

[0567] 重构的水性组合物可以用于治疗或预防受试者的HIV感染。

[0568] 因此,在第三方面,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重构的水性组合物。在第四方面,本发明涉及如本文所定义的重构的水性组合物,其用于治疗或预防受试者的HIV感染。在第五方面,本发明涉及如本文所定义的重构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。在第六方面,提供了如本文所定义的固体组合物,该固体组合物用于治疗或预防受试者的HIV感染。在第七方面,提供了如本文所定义的固体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。

[0569] 在一个优选的实施方案中,受试者是人。

[0570] 在一个实施方案中,向受试者间歇地施用重构的水性组合物,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,该时间间隔为约六个月。

[0571] 在一个实施方案中,将重构的水性组合物间歇地施用于受试者,使得施用之间的时间间隔(即给药间隔)为约三个月、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、或约九个月、或约十个月、或约十一个月、或约一年、或约一年至约两年。

[0572] 在一个实施方案中,重构的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,重构的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,重构的水性组合物通过皮下注射来施用。

[0573] 在另一个实施方案中,重构的水性组合物通过手动注射方法来施用。

[0574] 利匹韦林或其药学上可接受的盐以治疗有效量存在于重构的水性组合物中(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。

[0575] 在一个实施方案中,每次施用包含至多约150mL的本文所述的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约3mL至约150mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约3mL至约100mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约3mL至约25mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约3mL至约15mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约5mL至约25mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约20mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约18mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约15mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约12mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约9mL至约18mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约9mL至约15mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约9mL至约12mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约3mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约4mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约5mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约6mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约7mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约8mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约9mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约12mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约15mL的重构的水性组合物。在另一个实施方案中,每次施用包含约18mL的重构的水性组合物。在一个优选的实施方案中,每次施用包含约3mL、约7mL或约15mL的重构的水性组合物。

[0576] 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。

[0577] 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。

[0578] 在一个实施方案中,重构的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,重构的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。

[0579] 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。

[0580] 在一个实施方案中,将重构的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。

[0581] 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米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)以与如本文所述的重构的水性组合物(例如重构的水性组合物)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,重构的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,重构的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,重构的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,首先施用重构的水性组合物,

随后进行卡博特韦注射。

[0582] 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。

[0583] 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。

[0584] 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)。

[0585] 术语“治疗HIV感染”和类似术语是指如上所述降低病毒载量、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。

[0586] 试剂盒

[0587] 在第八方面,提供了一种试剂盒,该试剂盒包含:(i)如本文所述的本发明的固体组合物,和(ii)稀释剂,特别是用于重构固体组合物(i)的稀释剂。

[0588] 在第九方面,提供了一种试剂盒,该试剂盒包含:(i)如本文所述的本发明的固体组合物,(ii)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,以及任选地(iii)稀释剂,特别是用于重构固体组合物(i)的稀

释剂。

[0589] 一般定义

[0590] 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。

[0591] 与数值Y相关的术语“约”是任选的,并且意指例如Y±10%。

[0592] 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。

[0593] 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。

[0594] 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。

[0595] 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。

[0596] 本文引用的所有参考文献全文以引用方式并入。

[0597] 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。

[0598] 实施例

[0599] 实施例1-在不同储存条件下的解链温度研究

[0600] 本实施例比较了在不同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。

[0601] 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。

[0602] 通过将下表1中所示的组分添加到以下组合物A中来制备组合物1至21:

[0603] • 葡萄糖一水合物(19.25mg/mL)

[0604] • rHuPH20(2000U/mL)

[0605] • 磷酸二氢钠一水合物(2mg/mL)

[0606] • 柠檬酸一水合物(1mg/mL)

[0607] • 泊洛沙姆338(50mg/mL)

[0608] • 氢氧化钠(变化以提供目标pH)

[0609] • 注射用水(适量加至1mL)

[0610] 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。

[0611]

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)	-

[0612] 表1:T_m研究

[0613] 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。

[0614] 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)。

[0615] 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。

[0616] 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、在25℃下储存1周和在25℃下储存2周之后、以及在极端储存条件下(即在40℃下储存1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。

[0617] 结果示于图1、图1A、图1B和图1C中。

[0618] 实施例2a-解链温度研究

[0619] 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。

[0620] 制备包含以下赋形剂的组合物B：

[0621] • 磷酸二氢钠一水合物(2mg/mL)

[0622] • 柠檬酸一水合物(1mg/mL)

[0623] • rHuPH20(2000U/mL)

[0624] • 氢氧化钠(变化以提供目标pH)

[0625] • 注射用水(适量加至1mL)

[0626] 通过将下表2中所示的组分添加到组合物B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。

[0627]

组合物	附加组分	pH	T_m /℃
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

[0628]

组合物	附加组分	pH	T_m /℃
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
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

[0629] 表2:T_m研究

[0630] 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1中所述的方法测量每种组合物的rHuPH20的T_m。

[0631] 结果示于表2和图2中。

[0632] 实施例2b-在不同储存条件下的酶稳定性研究

[0633] 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。

[0634] 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。

[0635] 组合物制备

[0636] 将200μl每种组合物手动分配到UV-STAR®、COC、96孔平底微量板中。

[0637] 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:

[0638] 温度:

[0639] • 参数(起始),温度=25.0℃

[0640] 等待温度:

[0641] • 参数最小值=24.5℃;最大值=25.5℃

[0642] 荧光强度扫描:

[0643] • 扫描选择(发射扫描)

[0644] • 模式(顶部)

[0645] • 激发波长:从=280nm;带宽:230…315:5nm;316…850:9nm

[0646] • 发射波长:从=310nm;至=420nm;步长=1nm;带宽:280…

[0647] 850:20nm;111次测量

[0648] • 积分:滞后时间=0μs;积分时间=20μs

[0649] • 读数:闪光次数=25;沉降时间=0ms

[0650] • 增益(手动=95)

[0651] • 标签:名称=标签1

[0652] 结果示于下表3中。

[0653]

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

[0654]

组合物	附加组分	pH	斜率 350nm/330nm
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

[0655] 表3:在350nm/330nm之间的比率对时间的斜率

[0656] 实施例3-在不同储存条件下的解链温度研究

[0657] 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。

[0658] 制备包含以下赋形剂的组合物C:

[0659] • rHuPH20(2000U/mL)

[0660] • 磷酸二氢钠一水合物(2mg/mL)

[0661] • 柠檬酸一水合物(1mg/mL)

[0662] • 泊洛沙姆338(50mg/mL)

[0663] • 氢氧化钠(适量至pH 6.0)

[0664] • 注射用水(适量加至1mL)

[0665] 然后通过将如表4中所示的组分添加到组合物C中来制备组合物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。

[0666]

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

[0667]

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

[0668] 表4:在不同储存条件下的T_m

[0669] 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1中所述的方法测量T_m值。

[0670] 在测量T_m值之前立即重新测量组合物的pH。

[0671] 结果示于表4和图3和图3A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。

[0672] 实施例4-CMC钠浓度

[0673] 本实施例检验T_m对CMC钠浓度的依赖性。

[0674] 制备包含以下赋形剂的组合物D:

[0675] • rHuPH20(2000U/mL)

[0676] • 磷酸二氢钠一水合物(2mg/mL)

[0677] • 柠檬酸一水合物(1mg/mL)

[0678] • 泊洛沙姆338(50mg/mL)

[0679] • 氢氧化钠(适量至pH 6.0)

[0680] • 甘露醇(50mg/mL)或蔗糖(100mg/mL)

[0681] • 注射用水(适量加至1mL)

[0682] 然后通过将下表5中所示的CMC钠添加到组合物D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。

[0683]

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)

[0684] 表5:CMC钠浓度

[0685] 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1中所述的方法测量T_m值。

[0686] 结果示于图4中。

[0687] 实施例5-在不同储存条件下的利匹韦林粒度

[0688] 本实施例探索了冷冻干燥在悬浮液中包含利匹韦林颗粒的水性组合物对在相应的重构的水性组合物中利匹韦林粒度的影响。立即(即在时间t=0时)以及在各种条件下储存1个月之后以及在储存6个月之后将冷冻干燥的组合物重构。

[0689] 制备利匹韦林纳米颗粒(具有约96.5nm的Dv10、约224nm的Dv50和约509nm的Dv90)与以下赋形剂的水性组合物:

[0690] • 利匹韦林(300mg/mL)

[0691] • rHuPH20(2000U/mL)

[0692] • 磷酸钠一水合物(2mg/mL)

[0693] • 柠檬酸一水合物(1mg/mL)

[0694] • 泊洛沙姆338(50mg/mL)

[0695] • 氢氧化钠(适量至pH 6)

[0696] • 注射用水(适量加至1mL)

[0697] 添加如表6中所示的附加组分,并且使用氢氧化钠将pH调节至6.0。

[0698]

组合物	附加组分 1	附加组分 2
64	蔗糖(100mg/mL)	甘氨酸(1mg/mL)

[0699]

65	蔗糖(100mg/mL)	CMC 钠(10mg/mL)
66	甘露醇(50mg/mL)	甘氨酸(1mg/mL)
67	甘露醇(50mg/mL)	CMC 钠(10mg/mL)
68	精氨酸 HCl(50mg/mL)	-
69	蔗糖(100mg/mL)	精氨酸 HCl(5mg/mL)
70	甘露醇(50mg/mL)	精氨酸 HCl(5mg/mL)

[0700] 表6:附加组分

[0701] 在时间t＝0时,将组合物冷冻干燥并用水重构以提供9mL重构的水性组合物,在25℃/60％RH和40℃/75％RH的条件下储存1个月之后将组合物冷冻干燥并用水重构以提供9mL重构的水性组合物,并且在25℃/60％RH的条件下储存6个月之后,将组合物冷冻干燥并用水重构以提供9mL重构的水性组合物。在两种情形下按照以下方法测量利匹韦林粒度。

[0702] 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。

[0703] 结果示于图5中。

[0704] 在时间t＝0时,在冷冻干燥和立即重构后,所有组合物中的粒度均得以保持。

[0705] 实施例6-在不同储存条件下的冷冻干燥和酶稳定性研究

[0706] 本实施例探索了冷冻干燥包含rHuPH20和利匹韦林的水性组合物对在相应的重构的水性组合物中的酶稳定性的影响。立即(即在时间t＝0时)、在各种条件下储存1个月之后以及在储存6个月之后将冷冻干燥的组合物重构。

[0707] 制备如上文实施例5中所述的水性组合物64至70。在25℃/60％RH条件下储存1个月和6个月之后,将这些组合物冷冻干燥并用水重构以提供9mL重构的水性组合物。

[0708] 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);以及(iii)纯度(反相液相色谱法/RP-LC)。

[0709] 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。

[0710] 结果示于表8中。

[0711]

组合物	酶活性	酶定量/聚集(SEC)(μg/mL)	RP-LC Ox2*(面积%)		RP-LC Ox1*(面积%)	
	在25℃下6个月之后的损失%	在25℃下t6M和在5℃下t1M的差异%	t=在25℃下1个月	t=在25℃下6个月	t=在25℃下1个月	t=在25℃下6个月
64	35	-15.1	1.9	3.7	30.5	35.1
65	-	0	1.5	2.1	20.4	25.7
66	56	15.8	4.0	5.6	36.3	36.8
67	-	-31.0	0.6	1.8	20.4	24.2
68	15	3.1	0.5	2.4	22.7	29.0
69	21	-20.9	1.2	3.0	27.5	34.8
70	49	-4.2	4.2	7.6	37.7	40.6

[0712] *Ox1和Ox2是rHuPH20的氧化形式。Ox1比Ox2保留更多的酶活性。Ox1和Ox2的活性低于rHuPH20。

[0713] 表8:酶稳定性

[0714] 所有组合物的外观都是可接受的。冷冻干燥的组合物全部都具有相对低的水含量(<1％,如通过Karl Fisher确定的)。IR分析证实样品是均匀的。从冷冻干燥的组合物64至70的小瓶的顶部、中部和底部的样品获得相同的IR光谱。

[0715] 实施例7-在不同储存条件下的冷冻干燥和塌陷温度研究

[0716] 本实施例探索了冷冻干燥包含rHuPH20和利匹韦林的水性组合物对塌陷温度(T_c)的影响。

[0717] 制备如上文实施例5中所述的水性组合物64至70。然后将组合物冷冻干燥。确定塌陷温度。

[0718] 结果示于表9中。

[0719]

组合物	T_c/℃的近似开始	
	快速升降温	具有退火的介质升降温
64	-25.7	-
65	-16.0	-
66	-	-4.7
67	-	-7.2
68	-24.3	-
69	-14.5	-
70	-	-7.9

[0720] “-”意指未测试。

[0721] 表9:塌陷温度(T_c)

[0722] 实施例8-在不同储存条件下的冷冻干燥、酶稳定性和利匹韦林粒度研究

[0723] 本实施例探索了冷冻干燥包含rHuPH20和利匹韦林的水性组合物对相应的重构的水性组合物中的塌陷温度、酶稳定性、粘度和注射力的影响。立即(即在时间t=0时)、在各种条件下储存2周、1个月和3个月之后将冷冻干燥的组合物重构。

[0724] 制备(i)利匹韦林纳米颗粒(具有约75nm-200nm的Dv10、约200nm-500nm的Dv50和约500nm-1600nm的Dv90,即“纳米(nano)”)或(ii)利匹韦林微米颗粒(具有约0.2μm-0.6μm的Dv10、约1.0μm-2.5μm的Dv50和约4.0μm-6.5μm的Dv90,即“微米(micro)”)与以下赋形剂的水性组合物:

[0725] • 利匹韦林(300mg/mL)

[0726] • rHuPH20(2000U/mL)

[0727] • 磷酸钠一水合物(2mg/mL)

[0728] • 柠檬酸一水合物(1mg/mL)

[0729] • 泊洛沙姆338(参见表10)

[0730] • 氢氧化钠(适量至pH 6.0)

[0731] • 注射用水(适量加至1mL)

[0732] 添加如表10中所示的附加组分,并且使用氢氧化钠将pH调节至6.0。

[0733]

组合物	利匹韦林粒度	泊洛沙姆338 / mg/mL	附加组分 1	附加组分 2	T_c/℃
68	纳米	50	精氨酸 HCl（50mg/mL）	-	-
71	纳米	50	精氨酸 HCl（35mg/mL）	-	-17.0
72	纳米	20	精氨酸 HCl（35mg/mL）	CMC 钠（1mg/mL）	-
73	微米	10	精氨酸 HCl（35mg/mL）	CMC 钠（1mg/mL）	-26.6
74	纳米	50	精氨酸 HCl（35mg/mL）	CMC 钠（3mg/mL）	-
75	微米	50	精氨酸 HCl（35mg/mL）	CMC 钠（3mg/mL）	-
76	纳米	20	精氨酸 HCl（30mg/mL）	CMC 钠（3mg/mL）	-
77	微米	10	精氨酸 HCl（30mg/mL）	CMC 钠（3mg/mL）	-26.8
65	纳米	50	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（10mg/mL）	-
78	纳米	50	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（3mg/mL）	-29.5
79	微米	50	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（3mg/mL）	-23.0
80	纳米	20	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（3mg/mL）	-30.6
81	微米	10	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（3mg/mL）	-27.0
82	纳米	20	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（1mg/mL）	-27.0
83	微米	10	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（1mg/mL）	-27.0
84	纳米	50	精氨酸 HCl（30mg/mL）	CMC 钠（3mg/mL）	-19.0
85	微米	50	精氨酸 HCl（30mg/mL）	CMC 钠（3mg/mL）	-20.4

[0734] T_c列中的“-”表示未测试表10:组合物和T_c

[0735] 将组合物冷冻干燥并确定塌陷温度。结果示于表10中。

[0736] 冷冻干燥的组合物全部都具有相对低的水含量(<1%,如通过Karl Fisher确定的)。所有组合物的外观都是可接受的。

[0737] 然后在以下条件下储存之后将组合物用水重构以提供9mL重构的水性组合物:

[0738] • 2周:50℃/75%RH

[0739] • 1个月:30℃/75％RH和40℃/75％RH

[0740] • 3个月:30℃/75％RH和40℃/75％RH

[0741] 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)。

[0742] 如下测量利匹韦林粒度。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。

[0743] 使用HAAKE Mars 60流变仪测量组合物的粘度。使用配备有18G针的2mL注射器从小瓶中取出1.5mL重构的水性组合物。将样品逐滴添加到板中(不存在气泡)。用60/1°的锥和板进行0.1秒-1至1000秒-1的剪切速率扫描。

[0744] 使用配备有23G×$^{3}/_{4}$英寸带翼输注装置的20mL Luer Lock注射器测量注射力。

[0745] 结果示出于图6、图7和图8中(注意:Ox1和Ox2是rHuPH20的氧化形式。Ox1比Ox2保留更多的酶活性。Ox1和Ox2的活性低于rHuPH20)。

[0746] 实施例9-在不同储存条件下的酶稳定性研究

[0747] 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。

[0748] 制备如上文实施例3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。

[0749] 组合物制备

[0750] 将200μl每种组合物手动分配到UV-STAR®、COC、96孔平底微量板中。

[0751] 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:

[0752] 温度:

[0753] • 参数(起始),温度=25.0℃

[0754] 等待温度:

[0755] • 参数最小值=24.5℃;最大值=25.5℃

[0756] 荧光强度扫描:

[0757] • 扫描选择(发射扫描)

[0758] • 模式(顶部)

[0759] • 激发波长:从=280nm;带宽:230…315:5nm;316…850:9nm

[0760] • 发射波长:从=310nm;至=420nm;步长=1nm;带宽:280…850:

[0761] 20nm;111次测量

[0762] • 积分:滞后时间=0μs;积分时间=20μs

[0763] • 读数:闪光次数=25;沉降时间=0ms

[0764] • 增益(手动=95)

[0765] • 标签:名称=标签1

[0766] 数据示于下表11中。

[0767]

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	Δ330 nm	Δ350 nm	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

[0768] 表11:在350nm/330nm之间的比率对时间的斜率

[0769] 实施例10-在不同储存条件下的解链温度研究

[0770] 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。

[0771] 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:

[0772] • rHuPH20(2000U/mL)

[0773] • 磷酸二氢钠一水合物(2mg/mL)

[0774] • 柠檬酸一水合物(1mg/mL)

[0775] • 泊洛沙姆338(50mg/mL)

[0776] • 氢氧化钠(适量至pH 6)

[0777] • 注射用水(适量加至1mL)

[0778] 然后通过添加如表12中所示的组分来制备组合物86至171,并且通过改变组合物中氢氧化钠的量将pH调节至6.0。

[0779]

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）/℃
86	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（1mg/mL）	48.52	0.05	N/A**	N/A**
87	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（3mg/mL）	48.61	0.03	N/A**	N/A**
88	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（5mg/mL）	48.64	0.01	N/A**	N/A**
89	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（7mg/mL）	48.75	0.07	N/A**	N/A**
90	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（9mg/mL）	48.98	0.1	N/A**	N/A**
91	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（11mg/mL）	48.93	0.1	N/A**	N/A**
92	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（13mg/mL）	49.14	0.1	N/A**	N/A**
93	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（15mg/mL）	49.25	0.07	N/A**	N/A**

[0780]

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）/℃
94	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（17mg/mL）	49.16	0.05	N/A**	N/A**
95	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（19mg/mL）	49.45	0.05	N/A**	N/A**
96	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（21mg/mL）	49.44	0.06	N/A**	N/A**
97	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（23mg/mL）	49.71	0.08	N/A**	N/A**
98	蔗糖（100mg/mL）	甘氨酸（25mg/mL）	49.54	0.15	N/A**	N/A**
99	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（1mg/mL）	48.16	0.03	N/A**	N/A**
100	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（3mg/mL）	47.95	0.11	N/A**	N/A**
101	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（5mg/mL）	48.12	0.05	N/A**	N/A**
102	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（7mg/mL）	48.41	0.38	N/A**	N/A**
103	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（9mg/mL）	48.56	0.03	N/A**	N/A**
104	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（11mg/mL）	48.28	0.04	N/A**	N/A**
105	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（13mg/mL）	48.37	0.08	N/A**	N/A**
106	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（15mg/mL）	48.45	0.06	N/A**	N/A**
107	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（17mg/mL）	48.42	0.04	N/A**	N/A**
108	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（19mg/mL）	48.69	0.07	N/A**	N/A**
109	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（21mg/mL）	48.83	0.02	N/A**	N/A**
110	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（23mg/mL）	48.91	0.02	N/A**	N/A**
111	甘露醇（50mg/mL）	甘氨酸（25mg/mL）	48.93	0.09	N/A**	N/A**
112	甘露醇（50mg/mL）	CMC 钠（5mg/mL）	53.93	0.04	54.51	0.23

[0781]

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）/℃
113	甘露醇（50mg/mL）	CMC 钠（10mg/mL）	53.64	0.07	54.39	0.42
114	甘露醇（50mg/mL）	CMC 钠（15mg/mL）	53.4	0.02	54.19	0.29
115	甘露醇（50mg/mL）	CMC 钠（20mg/mL）	N/A*	N/A*	53.49	0.26
116	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（5mg/mL）	54.71	0.01	55.28	0.37
117	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（10mg/mL）	54.25	0.04	54.94	0.31
118	蔗糖（100mg/mL）	CMC 钠（15mg/mL）	54.01	0.09	54.52	0.4
119	甘露醇（50mg/mL）	精氨酸（5mg/mL）	41.14	0.05	N/A**	N/A**
120	甘露醇（50mg/mL）	精氨酸（10mg/mL）	40.3	0.07	N/A**	N/A**
121	甘露醇（50mg/mL）	精氨酸（15mg/mL）	39.84	0.09	N/A**	N/A**
122	甘露醇（50mg/mL）	精氨酸（20mg/mL）	39.51	0.09	N/A**	N/A**
123	甘露醇（50mg/mL）	精氨酸（25mg/mL）	39.69	0.03	N/A**	N/A**
124	蔗糖（100mg/mL）	精氨酸（5mg/mL）	41.61	0.13	N/A**	N/A**
125	蔗糖（100mg/mL）	精氨酸（10mg/mL）	40.97	0.12	N/A**	N/A**
126	蔗糖（100mg/mL）	精氨酸（15mg/mL）	40.53	0.06	N/A**	N/A**
127	蔗糖（100mg/mL）	精氨酸（20mg/mL）	40.38	0.04	N/A**	N/A**
128	蔗糖（100mg/mL）	精氨酸（25mg/mL）	40.15	0.1	N/A**	N/A**
129	葡萄糖（50mg/mL）	-	47.41	0.04	N/A**	N/A**
130	蔗糖（100mg/mL）	-	48.46	0.15	N/A**	N/A**
131	葡萄糖（50mg/mL）	CMC 钠（5mg/mL）	53.82	0.02	54.41	0.1

[0782]

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）/℃
132	葡萄糖（50mg/mL）	CMC 钠（10mg/mL）	53.57	0.06	54.24	0.08
133	葡萄糖（50mg/mL）	CMC 钠（15mg/mL）	53.27	0.23	53.88	0.13
134	葡萄糖（50mg/mL）	甘氨酸（5mg/mL）	48.03	0.11	N/A**	N/A**
135	葡萄糖（50mg/mL）	甘氨酸（10mg/mL）	47.78	0.16	N/A**	N/A**
136	葡萄糖（50mg/mL）	甘氨酸（15mg/mL）	48.81	0.14	N/A**	N/A**
137	葡萄糖（50mg/mL）	甘氨酸（20mg/mL）	48.17	0.07	N/A**	N/A**
138	葡萄糖（50mg/mL）	甘氨酸（25mg/mL）	48.3	0.19	N/A**	N/A**
139	葡萄糖（50mg/mL）	精氨酸（5mg/mL）	41.61	0.1	N/A**	N/A**
140	葡萄糖（50mg/mL）	精氨酸（10mg/mL）	41.33	0.1	N/A**	N/A**
141	葡萄糖（50mg/mL）	精氨酸（15mg/mL）	41.29	0.04	N/A**	N/A**
142	葡萄糖（50mg/mL）	精氨酸（20mg/mL）	41.1	0.09	N/A**	N/A**
143	葡萄糖（50mg/mL）	精氨酸（25mg/mL）	41	0.13	N/A**	N/A**
144	葡萄糖（50mg/mL）	组氨酸（5mg/mL）	46.72	0.06	N/A**	N/A**
145	葡萄糖（50mg/mL）	组氨酸（10mg/mL）	46.18	0.03	N/A**	N/A**
146	葡萄糖（50mg/mL）	组氨酸（15mg/mL）	46.15	0.05	N/A**	N/A**
147	葡萄糖（50mg/mL）	组氨酸（20mg/mL）	45.57	0.08	N/A**	N/A**
148	葡萄糖（50mg/mL）	组氨酸（25mg/mL）	45.48	0.03	N/A**	N/A**
149	-	甘氨酸（1mg/mL）	46.94	0.07	N/A**	N/A**
150	-	甘氨酸（3mg/mL）	46.91	0.08	N/A**	N/A**

[0783]

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）/℃
151	-	甘氨酸（5mg/mL）	46.99	0.09	N/A**	N/A**
152	-	甘氨酸（7mg/mL）	47.17	0.09	N/A**	N/A**
153	-	甘氨酸（9mg/mL）	47.2	0.09	N/A**	N/A**
154	-	甘氨酸（11mg/mL）	47.18	0.05	N/A**	N/A**
155	-	甘氨酸（13mg/mL）	47.72	0.11	N/A**	N/A**
156	-	甘氨酸（15mg/mL）	47.28	0.03	N/A**	N/A**
157	-	甘氨酸（17mg/mL）	47.34	0.11	N/A**	N/A**
158	-	甘氨酸（19mg/mL）	47.58	0.09	N/A**	N/A**
159	-	甘氨酸（21mg/mL）	47.41	0.04	N/A**	N/A**
160	-	甘氨酸（23mg/mL）	47.52	0.07	N/A**	N/A**
161	-	甘氨酸（25mg/mL）	47.61	0.14	N/A**	N/A**
162	-	CMC 钠（1mg/mL）	53.87	0.06	54.2	0.38
163	-	CMC 钠（3mg/mL）	53.34	0.03	53.96	0.35
164	-	CMC 钠（5mg/mL）	53.15	0.01	53.58	0.06
165	-	CMC 钠（7mg/mL）	53.22	0.04	53.64	0.3
166	-	CMC 钠（9mg/mL）	53	0.06	53.22	0.07
167	-	CMC 钠（11mg/mL）	52.84	0.06	53.04	0.07
168	-	CMC 钠（13mg/mL）	52.85	0.08	52.93	0.11
169	-	CMC 钠（15mg/mL）	52.45	0.05	52.76	0.18

[0784]

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）/℃
170	-	CMC钠（17mg/mL）	52.31	0.02	52.64	0.07
171	-	CMC钠（19mg/mL）	N/A*	N/A*	52.61	0.09

[0785] 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。

[0786] 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。

[0787] 表12:在不同储存条件下的T_m

[0788] 如上文所述制备组合物86至171,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1中所述的方法测量T_m值。

[0789] 结果示于表12中。

[0790] 本文还描述了以下编号的条款。

[0791] 1.一种固体组合物,所述固体组合物能够通过冷冻干燥水性组合物获得,所述水性组合物包含利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0792] 2.根据条款1所述的固体组合物,其中所述水性组合物另外包含透明质酸酶。

[0793] 3.根据条款2所述的固体组合物,其中所述透明质酸酶是重组人透明质酸酶。

[0794] 4.根据条款3所述的固体组合物,其中所述重组人透明质酸酶是rHuPH20。

[0795] 5.根据条款2至4中任一项所述的固体组合物,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。

[0796] 6.根据条款5所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1,800U/mL至约2,200U/mL的所述透明质酸酶。

[0797] 7.根据条款6所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约2,000U/mL的所述透明质酸酶。

[0798] 8.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包含呈悬浮于所述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。

[0799] 9.根据条款8所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含呈悬浮于所述水性组合物中的微米颗粒或纳米颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0800] 10.根据条款8或9所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约100nm至约10μm的Dv90。

[0801] 11.根据条款10所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约500nm至约6μm的Dv90,任选地其中所述颗粒具有约500nm至约1,600nm的Dv90。

[0802] 12.根据条款10所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约500nm至约700nm的Dv90。

[0803] 13.根据条款8至12中任一项所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约75nm至约200nm的Dv10。

[0804] 14.根据条款8至13中任一项所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约200nm至约500nm的Dv50。

[0805] 15.根据条款8至10中任一项所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约4μm至约6μm的Dv90。

[0806] 16.根据条款15所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约5μm至约6μm的Dv90。

[0807] 17.根据条款8至10或15或16中任一项所述的固体组合物,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。

[0808] 18.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包含约200mg/mL至约400mg/mL的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0809] 19.根据条款18所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约250mg/mL至约350mg/mL的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0810] 20.根据条款19所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约300mg/mL的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0811] 21.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包含利匹韦林,即游离碱形式的利匹韦林。

[0812] 22.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另外包含羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0813] 23.根据条款22所述的固体组合物,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。

[0814] 24.根据条款22或23所述的固体组合物,其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐不是交联的。

[0815] 25.根据条款22至24中任一项所述的固体组合物,其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有约0.5至约1的取代度(羧甲基对纤维素)。

[0816] 26.根据条款22至25中任一项所述的固体组合物,其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有约90kDa至约750kDa的分子量,并且/或者其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有约30mPa.s至约50mPa.s的粘度。

[0817] 27.根据条款22或26所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约100mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0818] 28.根据条款27所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约50mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0819] 29.根据条款27所述的固体组合物,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。

[0820] 30.根据条款29所述的固体组合物,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。

[0821] 31.根据条款27所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约10mg/mL至约25mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0822] 32.根据条款22或31所述的固体组合物,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2.5mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

[0823] 33.根据条款32所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约0.5mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶至约2mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

[0824] 34.根据条款32所述的固体组合物,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0.25mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

[0825] 35.根据条款34所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约0.15mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

[0826] 36.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包含冷冻保护剂。

[0827] 37.根据条款36所述的固体组合物,其中所述冷冻保护剂是糖、糖醇或氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0828] 38.根据条款37所述的固体组合物,其中所述冷冻保护剂是糖或糖醇。

[0829] 39.根据条款38所述的固体组合物,其中所述糖或糖醇选自甘露醇和蔗糖。

[0830] 40.根据条款38所述的固体组合物,其中所述糖或糖醇是蔗糖。

[0831] 41.根据条款37所述的固体组合物,其中所述冷冻保护剂是氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0832] 42.根据条款41所述的固体组合物,其中所述氨基酸或其药学上可接受的盐选自精氨酸、甘氨酸和组氨酸,任选地其中所述氨基酸或其药学上可接受的盐选自精氨酸和甘氨酸。

[0833] 43.根据条款42所述的固体组合物,其中所述氨基酸或其药学上可接受的盐是精氨酸,例如精氨酸HCl。

[0834] 44.根据条款36至43中任一项所述的固体组合物,其中所述冷冻保护剂是至少95%结晶的。

[0835] 45.根据条款36至45中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约200mg/mL的所述冷冻保护剂。

[0836] 46.根据条款44所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约150mg/mL的所述冷冻保护剂。

[0837] 47.根据条款37至39中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约25mg/mL至约125mg/mL的所述糖或糖醇。

[0838] 48.根据条款47所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约75mg/mL至约125mg/mL的所述糖或糖醇。

[0839] 49.根据条款48所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约100mg/mL的所述糖或糖醇。

[0840] 50.根据条款47所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约50mg/mL至约100mg/mL的所述糖或糖醇。

[0841] 51.根据条款37和41至43中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约75mg/mL的氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0842] 52.根据条款51所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约50mg/

mL的所述氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0843] 53.根据条款52所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约25mg/mL至约35mg/mL的所述氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0844] 54.根据条款53所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约30mg/mL的所述氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0845] 55.根据条款36至54中任一项所述的固体组合物,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冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约20:1(w/w)。

[0846] 56.根据条款55所述的固体组合物,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冷冻保护剂的比率为约2:1(w/w)至约10:1(w/w)。

[0847] 57.根据条款56所述的固体组合物,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冷冻保护剂的比率为约3:1(w/w)至约10:1(w/w)。

[0848] 58.根据条款56所述的固体组合物,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冷冻保护剂的比率为约2:1(w/w)至约7:1(w/w)。

[0849] 59.根据条款58所述的固体组合物,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冷冻保护剂的比率为约3:1(w/w)至约6:1(w/w)。

[0850] 60.根据条款36至59中任一项所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约1:100(w/w),任选地约1:1(w/w)至约1:50(w/w)。

[0851] 61.根据条款60所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:8(w/w)至约1:40(w/w)。

[0852] 62.根据条款36至59中任一项所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:2(w/w)至约1:15(w/w)。

[0853] 63.根据条款62所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:4(w/w)至约1:11(w/w)。

[0854] 64.根据条款63所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:5(w/w)至约1:10(w/w)。

[0855] 65.根据条款36至59中任一项所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:9(w/w)至约1:11(w/w)。

[0856] 66.根据条款36至59中任一项所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:30(w/w)至约1:35(w/w)。

[0857] 67.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另外包含泊洛沙姆,例如泊洛沙姆338。

[0858] 68.根据从属于条款8时的条款67所述的固体组合物,其中当所述利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于约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3:1(w/w)至约15:1(w/w)。

[0859] 69.根据条款68所述的固体组合物,其中当所述利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于约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6:1(w/w)至约15:1(w/w)。

[0860] 70.根据条款69所述的固体组合物,其中当所述利匹韦林或其药学上可接受的盐

具有小于约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6:1(w/w)。

[0861] 71.根据条款67所述的固体组合物,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的相对量(w/w)为小于约12:1(w/w)。

[0862] 72.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另外包含泊洛沙姆、磷酸二氢钠、柠檬酸和氢氧化钠。

[0863] 73.根据条款72所述的固体组合物,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。

[0864] 74.根据条款67至73中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约5mg/mL至约15mg/mL的所述泊洛沙姆。

[0865] 75.根据条款67至73中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约40mg/mL至约60mg/mL的所述泊洛沙姆。

[0866] 76.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另外包含抗氧化剂,任选地其中所述抗氧化剂是甲硫氨酸。

[0867] 77.根据条款76所述的固体组合物,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。

[0868] 78.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。

[0869] 79.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具有约5至约7的pH。

[0870] 80.根据条款79所述的固体组合物,其中所述水性组合物具有约6至约7的pH。

[0871] 81.根据条款80所述的固体组合物,其中所述水性组合物具有约6至约6.5的pH。

[0872] 82.根据条款81所述的固体组合物,其中所述水性组合物具有约6的pH。

[0873] 83.一种重构的水性组合物,所述重构的水性组合物能够通过重构如条款1至82中任一项所定义的固体组合物获得。

[0874] 84.根据条款83所述的重构的水性组合物,其中所述重构包括将水性分散介质添加到所述固体组合物中。

[0875] 85.根据条款84所述的重构的水性组合物,其中所述水性分散介质是水。

[0876] 86.一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83至85中任一项所定义的重构的水性组合物,特别是用于治疗受试者的HIV感染。

[0877] 87.如条款83至85中任一项所定义的重构的水性组合物,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。

[0878] 88.如条款83至85中任一项所定义的重构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。

[0879] 89.根据条款86、87或88所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述重构的水性组合物通过肌内注射或皮下注射施用于所述受试者。

[0880] 90.根据条款89所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述重构的水性组合物通过肌内注射施用于所述受试者。

[0881] 91.根据条款89所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述重构的水

性组合物通过皮下注射施用于所述受试者。

[0882] 92.根据条款86至91中任一项所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述重构的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。

[0883] 93.根据条款92所述的方法、使用的重构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。

[0884] 94.根据条款93所述的方法、使用的重构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。

[0885] 95.根据条款93所述的方法、使用的重构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。

[0886] 96.根据条款94或95所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述时间间隔为约六个月。

[0887] 97.根据条款86至96中任一项所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述HIV感染是HIV 1型(HIV-1)感染。

[0888] 98.根据条款86至97中任一项所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述受试者是人。

[0889] 99.根据条款1至82中任一项所述的固体组合物,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。

[0890] 100.根据条款1至82中任一项所述的固体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。

[0891] 101.一种固体组合物,所述固体组合物能够通过冷冻干燥水性组合物获得,所述水性组合物包含利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0892] 102.根据条款101所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含呈悬浮于所述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。

[0893] 103.根据条款102所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含呈悬浮于所述水性组合物中的微米颗粒或纳米颗粒的形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0894] 104.根据条款102或103所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约100nm至约10μm的Dv90。

[0895] 105.根据条款104所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约500nm至约6μm的Dv90,任选地其中所述颗粒具有约500nm至约1,600nm的Dv90。

[0896] 106.根据条款105所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约500nm至约700nm的Dv90。

[0897] 107.根据条款102至106中任一项所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约75nm至约200nm的Dv10。

[0898] 108.根据条款102至107中任一项所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约200nm至约500nm的Dv50。

[0899] 109.根据条款102至104所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约4μm至约6μm的Dv90。

[0900] 110.根据条款109所述的固体组合物,其中所述颗粒具有约5μm至约6μm的Dv90。

[0901] 111.根据条款102至104或109中任一项所述的固体组合物,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。

[0902] 112.根据条款101至111中任一项所述的固体组合物,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。

[0903] 113.根据条款112所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约250mg/mL至约350mg/mL的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0904] 114.根据条款113所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约300mg/mL的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0905] 115.根据条款101至114中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含利匹韦林,即游离碱形式的利匹韦林。

[0906] 116.根据条款101至115中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物另外包含羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0907] 117.根据条款116所述的固体组合物,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。

[0908] 118.根据条款116或117所述的固体组合物,其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐不是交联的。

[0909] 119.根据条款116至118中任一项所述的固体组合物,其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有约0.5至1的羧甲基基团对纤维素的饱和度。

[0910] 120.根据条款116至119中任一项所述的固体组合物,其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有约90kDa至约750kDa的分子量,并且/或者其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有约30mPa.s至约50mPa.s的粘度。

[0911] 121.根据条款116或120所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约100mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0912] 122.根据条款121所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约50mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0913] 123.根据条款122所述的固体组合物,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。

[0914] 124.根据条款123所述的固体组合物,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。

[0915] 125.根据条款122所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约10mg/mL至约25mg/mL的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0916] 126.根据条款101至125中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含冷冻保护剂。

[0917] 127.根据条款126所述的固体组合物,其中所述冷冻保护剂是糖、糖醇或氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0918] 128.根据条款127所述的固体组合物,其中所述冷冻保护剂是糖或糖醇。

[0919] 129.根据条款128所述的固体组合物,其中所述糖或糖醇选自甘露醇和蔗糖。

[0920] 130.根据条款129所述的固体组合物,其中所述糖或糖醇是蔗糖。

[0921] 131.根据条款127所述的固体组合物,其中所述冷冻保护剂是氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0922] 132.根据条款131所述的固体组合物,其中所述氨基酸或其药学上可接受的盐选自精氨酸、甘氨酸和组氨酸或它们的药学上可接受的盐,任选地其中所述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。

[0923] 133.根据条款132所述的固体组合物,其中所述氨基酸或其药学上可接受的盐是精氨酸或其药学上可接受的盐,例如精氨酸HCl。

[0924] 134.根据条款126至133中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约200mg/mL的所述冷冻保护剂。

[0925] 135.根据条款134所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约150mg/mL的所述冷冻保护剂。

[0926] 136.根据条款135所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约30mg/mL至约100mg/mL的所述冷冻保护剂。

[0927] 137.根据条款127至130中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约25mg/mL至约125mg/mL的所述糖或糖醇。

[0928] 138.根据条款137所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约75mg/mL至约125mg/mL的所述糖或糖醇。

[0929] 139.根据条款138所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约50mg/mL至约100mg/mL的所述糖或糖醇。

[0930] 140.根据条款139所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约100mg/mL的所述糖或糖醇。

[0931] 141.根据条款127和131至133中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约75mg/mL的氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0932] 142.根据条款141所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约1mg/mL至约50mg/mL的所述氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0933] 143.根据条款142所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约25mg/mL至约35mg/mL的所述氨基酸或其药学上可接受的盐,任选地其中所述水性组合物包含约30mg/mL的所述氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0934] 144.根据条款126至143中任一项所述的固体组合物,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冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约20:1(w/w)。

[0935] 145.根据条款144所述的固体组合物,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冷冻保护剂的比率为约2:1(w/w)至约10:1(w/w),任选地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冷冻保护剂的比率为约3:1(w/w)至约10:1(w/w)。

[0936] 146.根据条款144所述的固体组合物,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冷冻保护剂的比率为约2:1(w/w)至约7:1(w/w)。

[0937] 147.根据条款146所述的固体组合物,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冷冻保护剂的比率为约3:1(w/w)至约6:1(w/w)。

[0938] 148.根据条款126至147中任一项所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:1(w/w)至约1:100(w/w),任选地约1:1(w/w)至约1:50(w/w)。

[0939] 149.根据条款148所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:8(w/w)至约1:40(w/w)。

[0940] 150.根据条款-148中任一项所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:2(w/w)至约1:15(w/w)。

[0941] 151.根据条款150所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:4(w/w)至约1:11(w/w)。

[0942] 152.根据条款151所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:5(w/w)至约1:10(w/w)。

[0943] 153.根据条款151所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:9(w/w)至约1:11(w/w)。

[0944] 154.根据条款149所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:30(w/w)至约1:35(w/w)。

[0945] 155.根据条款101至154中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物另外包含泊洛沙姆,例如泊洛沙姆338。

[0946] 156.根据从属于条款102时的条款155所述的固体组合物,其中当所述利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于约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3:1(w/w)至约15:1(w/w)。

[0947] 157.根据条款156所述的固体组合物,其中当所述利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于约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6:1(w/w)至约15:1(w/w)。

[0948] 158.根据条款157所述的固体组合物,其中当所述利匹韦林或其药学上可接受的盐具有小于约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6:1(w/w)。

[0949] 159.根据条款155至158中任一项所述的固体组合物,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆的相对量(w/w)为小于约12:1(w/w)。

[0950] 160.根据条款101至159中任一项所述的固体组合物,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。

[0951] 161.根据条款160所述的固体组合物,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。

[0952] 162.根据条款160至161中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约5mg/mL至约15mg/mL的所述泊洛沙姆。

[0953] 163.根据条款160至161中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约40mg/mL至约60mg/mL的所述泊洛沙姆。

[0954] 164.根据条款101至163中任一项所述的固体组合物,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。

[0955] 165.根据条款164所述的固体组合物,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。

[0956] 166.根据条款101至165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。

[0957] 167.根据条款101至166中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物具有约5至约7的pH。

[0958] 168.根据条款167所述的固体组合物,其中所述水性组合物具有约6至约7的pH。

[0959] 169.根据条款168所述的固体组合物,其中所述水性组合物具有约6至约6.5的pH。

[0960] 170.根据条款169所述的固体组合物,其中所述水性组合物具有约6的pH。

[0961] 171.根据条款101至170中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物不包含透明质酸酶。

[0962] 172.一种重构的水性组合物,所述重构的水性组合物能够通过重构如条款101至171中任一项所定义的固体组合物获得。

[0963] 173.根据条款172所述的重构的水性组合物,其中所述重构包括将水性分散介质添加到所述固体组合物中。

[0964] 174.根据条款173所述的重构的水性组合物,其中所述水性分散介质是水。

[0965] 175.一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172至174中任一项所定义的重构的水性组合物,特别是用于治疗受试者的HIV感染。

[0966] 176.如条款172至174中任一项所定义的重构的水性组合物,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。

[0967] 177.如条款172至174中任一项所定义的重构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。

[0968] 178.根据条款175至177所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述重构的水性组合物通过肌内注射或皮下注射施用于所述受试者。

[0969] 179.根据条款178所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述重构的水性组合物通过肌内注射施用于所述受试者。

[0970] 180.根据条款178所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述重构的水性组合物通过皮下注射施用于所述受试者。

[0971] 181.根据条款175至180中任一项所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述重构的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。

[0972] 182.根据条款181所述的方法、使用的重构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。

[0973] 183.根据条款182所述的方法、使用的重构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。

[0974] 184.根据条款182所述的方法、使用的重构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。

[0975] 185.根据条款183或184所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述时间间隔为约六个月。

[0976] 186.根据条款175至185中任一项所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述HIV感染是HIV 1型(HIV-1)感染。

[0977] 187.根据条款175至186中任一项所述的方法、使用的重构的水性组合物或用途,其中所述受试者是人。

[0978] 188.根据条款101至171中任一项所述的固体组合物,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。

[0979] 189.根据条款101至171中任一项所述的固体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。

[0980] 本文还描述了以下编号的实施方案:

[0981] 1.一种固体组合物,所述固体组合物能够通过冷冻干燥水性组合物获得,所述水性组合物包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶。

[0982] 2.根据实施方案1所述的固体组合物,其中所述透明质酸酶是rHuPH20。

[0983] 3.根据前述实施方案中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含呈悬浮于所述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,任选地其中所述颗粒是悬浮于所述水性组合物中的微米颗粒或纳米颗粒。

[0984] 4.根据前述实施方案中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物另外包含羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

[0985] 5.根据实施方案4所述的固体组合物,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。

[0986] 6.根据实施方案4或5所述的固体组合物,其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐不是交联的。

[0987] 7.根据实施方案4至6中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含约0.5mg至约2mg羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐/100U透明质酸酶。

[0988] 8.根据前述实施方案中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物包含冷冻保护剂。

[0989] 9.根据实施方案8所述的固体组合物,其中所述冷冻保护剂是糖、糖醇或氨基酸或其药学上可接受的盐。

[0990] 10.根据实施方案9所述的固体组合物,其中所述糖或糖醇是甘露醇或蔗糖,并且所述氨基酸或其药学上可接受的盐是精氨酸或甘氨酸。

[0991] 11.根据实施方案8至10中任一项所述的固体组合物,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冷冻保护剂的比率为约2:1(w/w)至约7:1(w/w)。

[0992] 12.根据实施方案8至11中任一项所述的固体组合物,其中羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐与冷冻保护剂的比率为约1:4(w/w)至约1:11(w/w)。

[0993] 13.根据前述实施方案中任一项所述的固体组合物,其中所述水性组合物具有约6至约6.5的pH。

[0994] 14.一种重构的水性组合物,所述重构的水性组合物能够通过用水性分散介质重构如实施方案1至13中任一项所定义的固体组合物获得。

[0995] 15.一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实施方案14中所定义的重构的水性组合物。

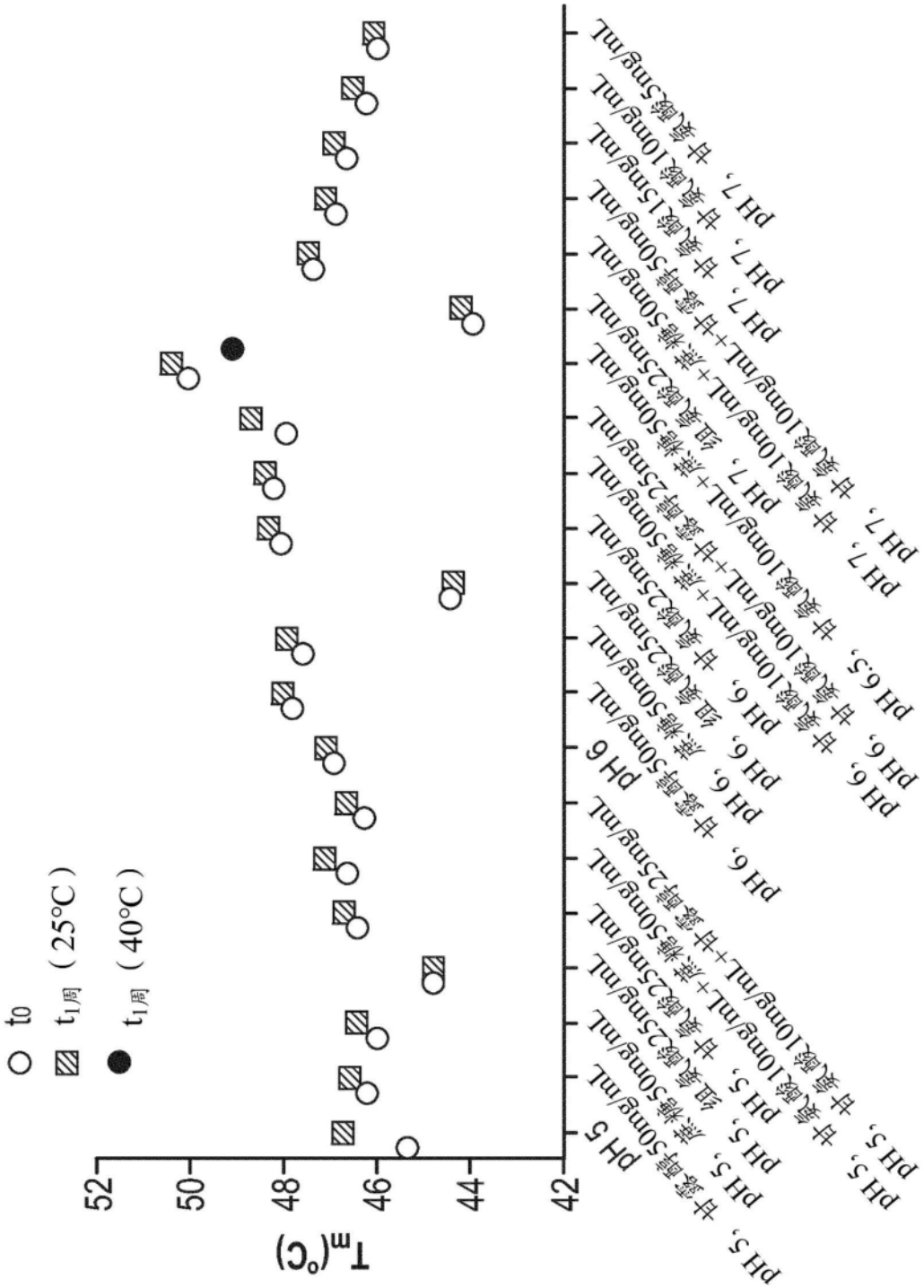

t0
t1周（25℃）
t1周（40℃）
Tm(℃)
52
50
48
46
44
42
pH 5
pH 5，柴胡50mg/mL
pH 5，知母25mg/mL
pH 5，知母25mg/mL+柴胡50mg/mL
pH 5，中药喷10mg/mL+知母25mg/mL
pH 5，中药喷10mg/mL+柴胡50mg/mL
pH 6
pH 6，柴胡50mg/mL
pH 6，知母25mg/mL
pH 6，知母25mg/mL+柴胡50mg/mL
pH 6，中药喷10mg/mL+知母25mg/mL
pH 6，中药喷10mg/mL+柴胡50mg/mL
pH 6.5，中药喷10mg/mL+知母25mg/mL+柴胡50mg/mL
pH 7
pH 7，柴胡50mg/mL
pH 7，知母25mg/mL
pH 7，知母25mg/mL+柴胡50mg/mL
pH 7，中药喷10mg/mL+知母25mg/mL
pH 7，中药喷10mg/mL+柴胡50mg/mL
pH 7，中药喷15mg/mL
pH 7，中药喷10mg/mL
pH 7，中药喷5mg/mL

图1

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	T_m（t=在25℃下1周）/℃	T_m（t=在25℃下1周）SD（n=3）/℃	T_m（t=在25℃下2周）/℃	T_m（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1A

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

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°C下1周）/°C	Tm（t=在40°C下1周）SD（n=3）/°C	Tm（t=在40°C下2周）/°C	Tm（t=在40°C下2周）SD（n=3）/°C
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1B

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。

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1C

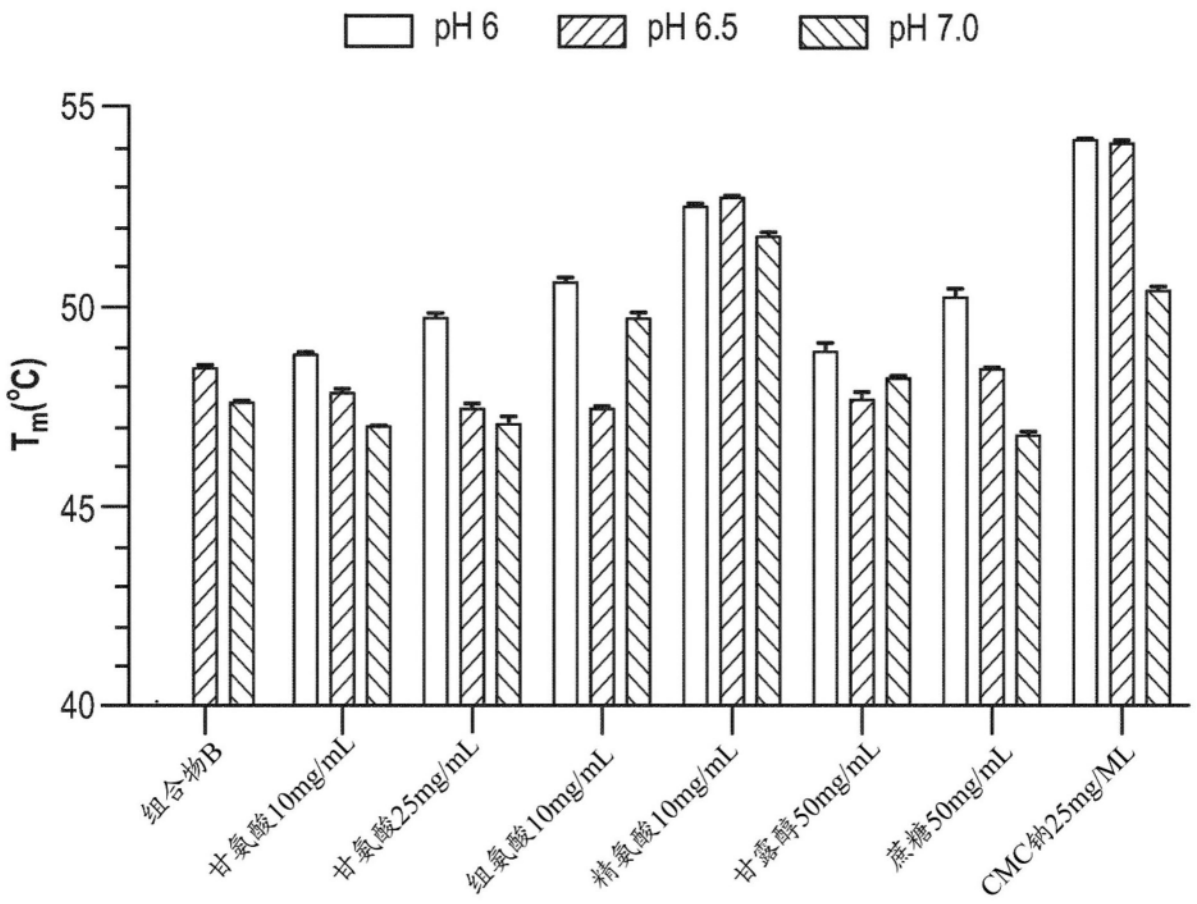
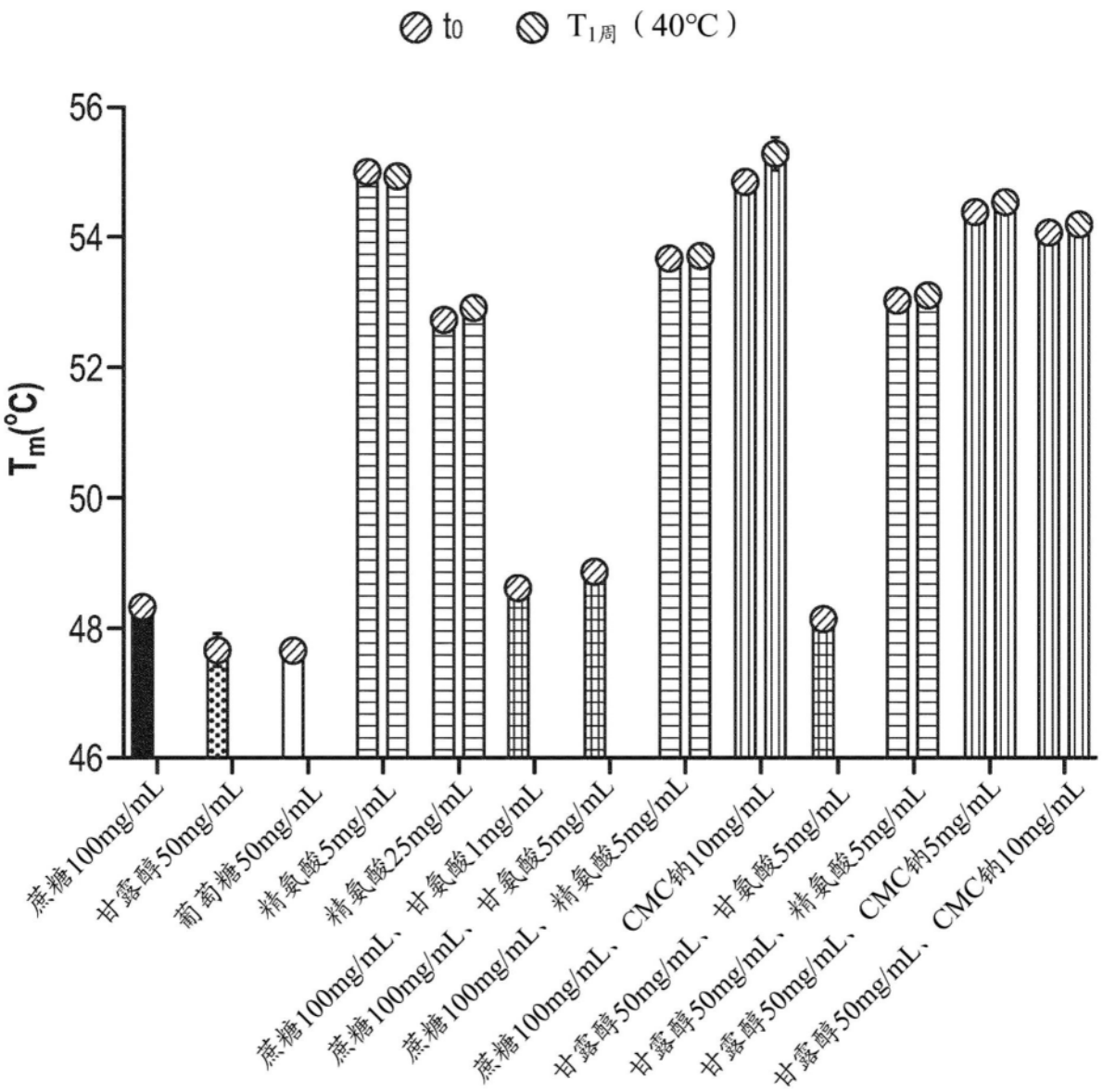

pH 6
pH 6.5
pH 7.0
55
50
45
40
T_m(°C)
组合物B
甘氨酸10mg/mL
甘氨酸25mg/mL
组氨酸10mg/mL
精氨酸10mg/mL
甘露醇50mg/mL
蔗糖50mg/mL
CMC钠25mg/ML

图2


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3

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3A

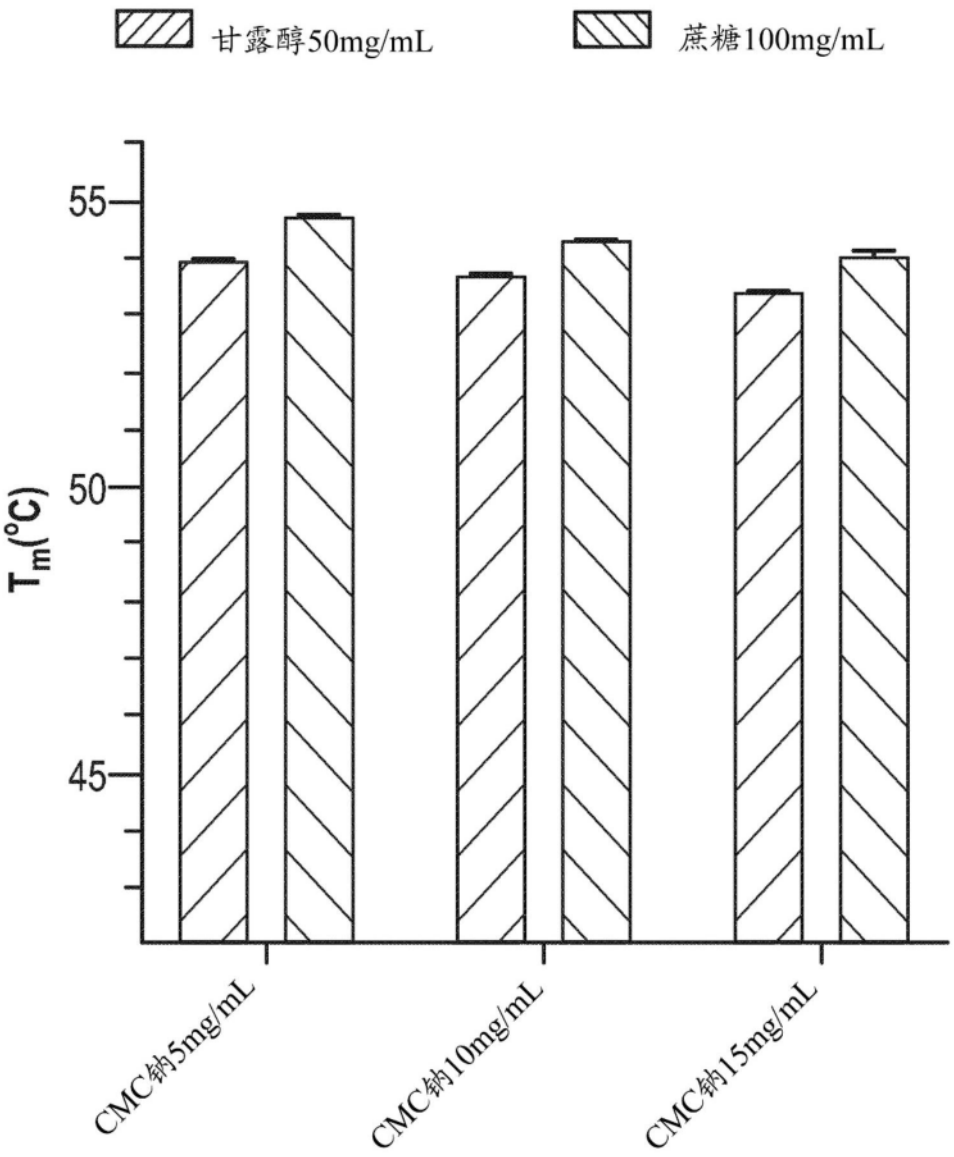

甘露醇50mg/mL
蔗糖100mg/mL
55
50
45
T_m(°C)
CMC钠5mg/mL
CMC钠10mg/mL
CMC钠15mg/mL

图4

组合物		Dv10 / μm				Dv50 / μm				Dv90 / μm			
		t_0	$t_{1个月}$，25 ℃/60% RH	$t_{1个月}$，40 ℃/75% RH	$t_{6个月}$，25 ℃/60% RH	t_0	$t_{1个月}$，25 ℃/60% RH	$t_{1个月}$，40 ℃/75% RH	$t_{6个月}$，25 ℃/60% RH	t_0	$t_{1个月}$，25 ℃/60% RH	$t_{1个月}$，40 ℃/75% RH	$t_{6个月}$，25 ℃/60% RH
64（100mg/mL蔗糖+1mg/mL甘氨酸）	前面	0.119	0.125	0.134	0.120	0.282	0.288	0.325	0.283	0.815	0.754	1.204	0.802
	中部	0.118	0.125	0.127	0.119	0.269	0.283	0.301	0.273	0.623	0.665	0.847	0.643
65（100mg/mL蔗糖+10mg/mL CMC钠）	前面	0.120	0.126	0.130	0.119	0.276	0.281	0.293	0.271	0.637	0.63	0.665	0.612
	中部	0.120	0.125	0.130	0.121	0.276	0.279	0.293	0.275	0.638	0.622	0.661	0.622
66（50mg/mL甘露醇+1mg/mL甘氨酸）	前面	0.119	0.129	0.165	0.124	0.273	0.299	0.416	0.307	0.628	0.785	2.36	1.203
	中部	0.120	0.128	0.175	0.139	0.274	0.302	0.509	0.343	0.634	0.84	5.64	1.487
67（50mg/mL甘露醇+10mg/mL CMC钠）	前面	0.121	0.127	0.129	0.123	0.281	0.287	0.301	0.286	0.67	0.66	0.745	0.679
	中部	0.120	0.128	0.128	0.123	0.277	0.292	0.299	0.286	0.649	0.673	0.751	0.674
68（50mg/mL精氨酸HCl）	前面	0.124	0.132	0.138	0.125	0.283	0.298	0.322	0.288	0.647	0.681	0.853	0.685
	中部	0.124	0.131	0.137	0.125	0.284	0.297	0.319	0.287	0.644	0.693	0.81	0.680
69（100mg/mL蔗糖+5mg/mL精氨酸HCl）	前面	0.119	0.134	0.166	0.119	0.28	0.312	0.446	0.283	0.798	1.062	7.36	0.843
	中部	0.118	0.125	0.124	0.117	0.269	0.282	0.296	0.271	0.621	0.668	0.833	0.657
70（50mg/mL甘露醇+5mg/mL精氨酸HCl）	前面	0.122	0.129	0.157	0.123	0.285	0.29	0.393	0.291	0.773	0.671	2.023	0.757
	中部	0.118	0.129	0.163	0.123	0.267	0.289	0.422	0.291	0.611	0.67	2.275	0.746

图5

组合物	储存条件	Dv90 / μm	相对于t=0的D_v90增加/%	SEC (μg/mL)	RP-LC/面积%			酶活性损失%
					主峰	Ox1	Ox2	
68	t = 0, 5°C	0.651	-	22.56	79.94	19.47	0.59	-
68	t=1个月，30°C/75% RH	0.738	13.36	22.23	70.55	27.56	1.89	8.28
68	t=3个月，30°C/75% RH	0.738	13.36	22.84	62.55	34.49	2.96	11.03
68	t=1个月，40°C/75% RH	0.896	37.63	20.23	59.21	36.76	4.03	24.76
68	t=3个月，40°C/75% RH	1.286	97.54	20.24	45.16	46.23	8.62	21.10
68	t=2周，50°C/75% RH	1.683	158.53	-	-	-	-	37.95
71	t = 0, 5°C	0.691	-	22.57	77.85	21.23	0.77	-
71	t=1个月，30°C/75% RH	0.703	1.74	20.11	66.94	30.53	2.53	11.16
71	t=3个月，30°C/75% RH	0.759	9.84	22.03	58.31	37.39	4.3	34.62
71	t=1个月，40°C/75% RH	0.892	29.09	19.99	53.26	41.07	5.67	21.13
71	t=3个月，40°C/75% RH	1.070	54.85	20.09	39.59	49.32	11.09	29.02
71	t=2周，50°C/75% RH	0.892	29.09	-	-	-	-	34.87
72	t = 0, 5°C	1.642	-	21.70	70.77	27.71	1.52	-
72	t=1个月，30°C/75% RH	6.698	307.92	21.11	65.05	32.06	2.90	-
72	t=3个月，30°C/75% RH	-	-	-	-	-	-	-
72	t=1个月，40°C/75% RH	-	-	-	-	-	-	-

图6

72	t=3个月，40℃/75% RH	-	-	-	-	-	-	-
72	t=2周，50℃/75% RH	182.301	11002.38	-	-	-	-	-
73	t = 0, 5°C	4.355	NA	21.81	80.2	19.18	0.62	NA
73	t=1个月，30℃/75% RH	4.124	-5.30	21.25	68.9	28.91	2.19	0.70
73	t=3个月，30℃/75% RH	4.307	-1.10	23.22	57.09	38.25	4.65	8.65
73	t=1个月，40℃/75% RH	4.906	12.65	20.3	47.72	44.68	7.61	7.73
73	t=3个月，40℃/75% RH	6.120	40.53	20.28	29.56	52.64	17.8	31.98
73	t=2周，50℃/75% RH	14.486	232.63	-	-	-	-	48.44
76	t = 0, 5°C	1.724	-	22.09	73.63	25.37	1.00	-
76	t=1个月，30℃/75% RH	6.773	292.87	21.28	66.45	30.86	2.69	-
76	t=3个月，30℃/75% RH	-	-	-	-	-	-	-
76	t=1个月，40℃/75% RH	154.098	-	19.89	53.21	40.53	6.25	-
76	t=3个月，40℃/75% RH	-	-	-	-	-	-	-
76	t=2周，50℃/75% RH	158.857	9114.44	-	-	-	-	-
77	t = 0, 5°C	4.266	-	22.73	79.41	19.87	0.72	-
77	t=1个月，30℃/75% RH	4.181	-1.99	21.83	68.66	29.09	2.24	2.13
77	t=3个月，30℃/75% RH	4.327	1.43	22.44	62.11	33.93	3.96	17.12
77	t=1个月，40℃/75% RH	4.980	16.74	20.49	50.9	41.69	7.41	16.16
77	t=3个月，40℃/75% RH	6.403	50.09	19.6	33.54	49.66	16.8	38.27
77	t=2周，50℃/75% RH	30.467	614.18	-	-	-	-	-

84	t = 0, 5°C	0.875	-	21.07	89.68	10.09	0.24	-
84	t=1个月，30℃/75% RH	0.794	-9.26	20.17	83.29	16.04	0.68	4.44
84	t=3个月，30℃/75% RH	0.972	11.09	21.19	77.18	21.49	1.34	12.82
84	t=1个月，40℃/75% RH	1.029	17.60	18.79	70.14	27.77	2.09	13.50
84	t=3个月，40℃/75% RH	1.188	35.77	13.14	50.99	41.35	7.66	24.57
84	t=2周，50℃/75% RH	1.169	33.60	-	-	-	-	47.48
85	t = 0, 5°C	3.947	-	21.68	90.49	9.26	0.25	-
85	t=1个月，30℃/75% RH	3.953	0.15	21.46	84.32	15.12	0.56	-5.83
85	t=3个月，30℃/75% RH	3.989	1.06	23.04	79.1	19.68	1.22	25.90
85	t=1个月，40℃/75% RH	4.150	5.14	19.65	72.97	25.29	1.73	15.86
85	t=3个月，40℃/75% RH	4.335	9.83	20.34	56.14	38.18	5.68	-
85	t=2周，50℃/75% RH	4.490	13.76	-	-	-	-	38.89
65	t = 0, 5°C	0.599	-	16.36	76.56	22.67	0.77	-
65	t=1个月，30℃/75% RH	0.616	2.84	16.47	65.79	32.13	2.09	-
65	t=3个月，30℃/75% RH	0.615	2.67	16.64	60.83	36.34	2.83	-
65	t=1个月，40℃/75% RH	0.673	12.35	15.84	56.26	40.27	3.47	-
65	t=3个月，40℃/75% RH	0.700	16.86	15.26	48.76	47.23	4.00	-
65	t=2周，50℃/75% RH	0.742	23.87	-	-	-	-	-
78	t = 0, 5°C	0.615	-	16.02	77.77	21.24	0.99	-
78	t=1个月，30℃/75% RH	0.627	1.95	18.1	66.12	31.93	1.95	-41.62

78	t=3个月，30℃/75% RH	0.665	8.13	17.51	58.45	38.34	3.21	8.44
78	t=1个月，40℃/75% RH	0.736	19.67	17.77	55.24	41.02	3.74	4.70
78	t=3个月，40℃/75% RH	0.789	28.29	17.17	42.46	51.55	5.99	9.71
78	t=2周，50℃/75% RH	0.900	46.34	-	-	-	-	-
79	t = 0, 5°C	3.745	NA	19.78	87.91	11.65	0.45	-
79	t=1个月，30℃/75% RH	3.758	0.35	20.01	83.3	16.06	0.64	4.52
79	t=3个月，30℃/75% RH	3.767	0.59	19.93	81.19	17.8	1.02	15.94
79	t=1个月，40℃/75% RH	3.868	3.28	19.4	79.15	19.86	0.99	13.99
79	t=3个月，40℃/75% RH	3.992	6.60	19.29	73.98	24.69	1.33	17.73
79	t=2周，50℃/75% RH	4.262	13.81	-	-	-	-	33.56
80	t = 0, 5°C	1.465	-	21.06	7.59	82.7	9.71	-
80	t=1个月，30℃/75% RH	1.246	初始粒度不在目标上，因此不相关	20.22	68.74	29.52	1.74	-
80	t=3个月，30℃/75% RH	-	-	-	-	-	-	-
80	t=1个月，40℃/75% RH	3.382	初始粒度不在目标上，因此不相关	19.83	58.45	38.59	2.96	-
80	t=3个月，40℃/75% RH	-	-	-	-	-	-	-
80	t=2周，50℃/75% RH	30.288	-	-	-	-	-	-
81	t = 0, 5°C	3.825	-	21.05	78.44	20.59	0.97	-

81	t=1个月，30℃/75% RH	3.946	3.16	20.34	63.5	34.23	2.26	7.27
81	t=3个月，30℃/75% RH	3.887	1.62	22.3	55.8	40.75	3.45	15.51
81	t=1个月，40℃/75% RH	4.024	5.20	19.68	43.12	51.67	5.22	11.67
81	t=3个月，40℃/75% RH	4.181	9.31	21.39	30.79	60.73	8.48	21.56
81	t=2周，50℃/75% RH	4.496	17.54	-	-	-	-	30.14
82	t = 0, 5°C	2.909	初始粒度不在目标上，因此不相关	22.28	58.39	38.9	2.72	-
82	t=1个月，30℃/75% RH	5.153		20.91	66.83	31.29	1.88	-
82	t=3个月，30℃/75% RH	-	-	-	-	-	-	-
82	t=1个月，40℃/75% RH	24.507	初始粒度不在目标上，因此不相关	20.85	55.85	40.58	3.57	-
82	t=3个月，40℃/75% RH	-	-	-	-	-	-	-
82	t=2周，50℃/75% RH	27.955	-	-	-	-	-	-
83	t = 0, 5°C	4.292	NA	22.46	80.25	19.13	0.62	NA
83	t=1个月，30℃/75% RH	4.295	0.07	20.7	64.81	33.04	2.15	10.68
83	t=3个月，30℃/75% RH	4.016	-6.43	22.84	52.27	43.66	4.07	23.03
83	t=1个月，40℃/75% RH	4.466	4.05	21.27	44.77	49.88	5.34	13.83
83	t=3个月，40℃/75% RH	5.022	17.01	22.8	17.03	67.36	15.61	9.78
83	t=2周，50℃/75% RH	5.471	27.47	-	-	-	-	-

“-”=未测试

组合物	粘度/mPa-s									
	t = 0	SD	t=1个月，40℃/75% RH	SD	t=1个月，30℃/75% RH	SD	t=3个月，40℃/75% RH	SD	t=3个月，30℃/75% RH	SD
68	2.479	0.02155	2.336	0.02213	2.17	0.02018	1.979	0.02076	2.236	0.01948
71	2.459	0.01872	2.162	0.0221	2.141	0.01862	1.805	0.01934	1.952	0.01809
72	0.215	0.01347	-	-	0.153	0.01312	-	-	0.11	0.01292
73	0.12	0.00603	0.12	0.0067	0.13	0.00609	0.16	0.007069	0.115	0.005995
76	3.602	0.02709	-	-	2.992	0.02664	-	-	1.848	0.02376
77	0.636	0.01042	0.629	0.01061	0.638	0.01017	1.132	0.01179	0.515	0.009528
65	8.732	0.13	5.208	0.08944	7.813	0.119	9.247	0.135	7.069	0.106
78	4.723	0.04767	5.333	0.05368	4.648	0.04861	5.428	0.05888	5.628	0.05453
79	1.257	0.03621	1.041	0.02914	1.263	0.03448	1.441	0.03297	1.314	0.03746
80	2.069	0.03862	1.433	0.03425	1.574	0.0311	1.649	0.03175	1.798	0.02715
81	0.45	0.01418	0.479	0.01472	0.47	0.0154	0.487	0.01372	0.43	0.01292
82	0.152	0.01853	0.153	0.02184	0.14	0.01893	0.127	0.02044	0.15	0.01767
83	0.142	0.00862	0.123	0.00906	0.124	0.00862	0.12	0.0089	0.156	0.00847
84	4.45	0.03699	6.858	0.05576	6.111	0.04502	4.478	0.0429	4.662	0.04255
85	0.156	0.02528	1.705	0.02846	1.657	0.02689	1.454	0.02646	1.523	0.02505

“-”=未测试。

图7

组合物	注射力/N				
	t = 0	t=1个月，40℃/75% RH	t=1个月，30℃/75% RH	t=3个月，40℃/75% RH	t=3个月，30℃/75% RH
68	16.0	17.3	16.3	16.8	17.9
71	15.8	16.2	15.4	16.3	17.6
72	12.7	-	12.2	-	16.2
73	10.1	8.7	9.4	10.7	14.1
76	20.9	-	18.3	-	19.9
77	12.3	12.6	12.9	14.2	14.0
65	51.9	43.7	52.6	51.6	50.3
78	26.8	28.2	25.6	30.1	31.9
79	24.8	24.8	24.6	25.5	30.7
80	21.2	21.3	21.9	22.3	26.1
81	12.8	15.1	12.9	14.2	18.1
82	15.8	17.5	15.0	15.6	19.7
83	12.0	9.8	11.2	10.5	14.1
84	23.2	23.8	22.6	23.4	26.1
85	21.3	19.8	19.2	21.7	22.3

“-”=未测试。

图8