(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119923262 A
(43)申请公布日 2025.05.02

(21)申请号 202380066176.4
(22)申请日 2023.09.14
(30)优先权数据
63/407,425 2022.09.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/075264 2023.09.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/056789 EN 2024.03.21
(71)申请人 VIIV保健英国第三有限公司
地址 英国赫特福德郡
申请人 杨森科学爱尔兰无限公司
(72)发明人 S·Y·A·张
H·M·L·克劳威尔斯 A·卢素
Y-W·林
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 贾兆年
(51)Int.Cl.
A61K 31/4985(2006.01)
A61K 31/505(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)

权利要求书3页 说明书36页

(54)发明名称

在儿科患者中用卡替拉韦和利匹韦林治疗HIV的方法

(57)摘要

本公开提供了通过施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐与利匹韦林或其药学上可接受的盐的组合在人类儿科患者中治疗HIV感染的方法。

CN 119923262 A

1.治疗HIV感染的方法,所述方法包括:

向有需要的人施用负荷剂量,所述负荷剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂,和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;以及

此后施用一个或多个维持剂量,所述维持剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂,和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;

其中所述人的年龄为2岁至小于12岁。

2.权利要求1所述的方法,其中所述人的体重为10 kg至小于40 kg,优选为10 kg至34.9 kg。

3.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐以50 mg至600 mg肌肉内注射剂施用,优选以100 mg至600 mg肌肉内注射剂、150 mg至600 mg肌肉内注射剂、200 mg至600 mg肌肉内注射剂、300 mg至600 mg肌肉内注射剂或200 mg至400 mg肌肉内注射剂施用,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐以50 mg至900 mg肌肉内注射剂施用,优选以100 mg至900 mg肌肉内注射剂、150 mg至900 mg肌肉内注射剂、200 mg至900 mg肌肉内注射剂、250 mg至900 mg肌肉内注射剂、300 mg至900 mg肌肉内注射剂、450 mg至900 mg肌肉内注射剂、或300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。

4.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次或以更低频率施用。

5.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的注射剂为长效制剂的形式。

6.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,并且所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈游离酸/碱形式;以及所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐呈游离碱形式。

7.前述权利要求中任一项所述的方法,其进一步包括在所述负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量。

8.权利要求7所述的方法,其中所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为5 mg至30 mg酸当量的每日剂量,优选10 mg至30 mg酸当量的每日剂量,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为2.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量,优选12.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量。

9.权利要求7或8所述的方法,其中所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以一个或多个片剂或一个或多个可分散片剂的形式施用,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以一个或多个片剂或一个或多个分散在液体中的片剂的形式施用。

10.权利要求7至9中任一项所述的方法,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量由利匹韦林的药学上可接受的盐提供,优选地其中所述利匹韦林的药学上可接受的盐是利匹韦林盐酸盐。

11.治疗HIV感染的方法,所述方法包括:

向有需要的人施用负荷剂量,所述负荷剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂,和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;以及

此后施用一个或多个维持剂量,所述维持剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的

盐的肌肉内注射剂,和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;

其中所述人的年龄为2岁至小于12岁;并且

其中:

(a)所述人的体重为35 kg至小于40 kg;所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以900 mg肌肉内注射剂施用;以及所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以400 mg肌肉内注射剂施用,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以600 mg肌肉内注射剂施用;

(b)所述人的体重为25 kg至34.9 kg;所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用;以及所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;

(c)所述人的体重为20 kg至24.9 kg;所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用;以及所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;

(d)所述人的体重为14 kg至19.9 kg;所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;以及所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以300 mg肌肉内注射剂施用;或

(e)所述人的体重为10 kg至13.9 kg;所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;以及所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以300 mg肌肉内注射剂施用。

12.权利要求11所述的方法,其进一步包括在所述负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量,其中

(a)如果所述人的体重为35 kg至小于40 kg,则所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为30 mg酸当量的每日一次剂量,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为25 mg碱当量的每日一次剂量;

(b)如果所述人的体重为25 kg至34.9 kg,则所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为25 mg碱当量的每日一次剂量;

(c)如果所述人的体重为20 kg至24.9 kg,则所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为15 mg碱当量的每日一次剂量;

(d)如果所述人的体重为14 kg至19.9 kg,则所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日一次剂量;或

(e)如果所述人的体重为10 kg至13.9 kg,则所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日一次剂量。

13.(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐在制备用于治疗人的HIV感染的药物中的用途,其中所述人的年龄为2岁至小于12岁,并且所述药物被配制用于定期肌肉内注射。

14.卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐,其用于治疗人的HIV感染,其中所述人的年龄为2岁至小于12岁,并且所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。

15.卡替拉韦或其药学上可接受的盐,其被指示与利匹韦林或其药学上可接受的盐组合用于治疗人的HIV感染,其中所述人的年龄为2岁至小于12岁,并且所述卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。

16.利匹韦林或其药学上可接受的盐,其被指示与卡替拉韦或其药学上可接受的盐组合用于治疗人的HIV感染,其中所述人的年龄为2岁至小于12岁,并且所述利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。

在儿科患者中用卡替拉韦和利匹韦林治疗HIV的方法

技术领域

[0001] 本公开涉及通过施用卡替拉韦(cabotegravir)或其药学上可接受的盐与利匹韦林(rilpivirine)或其药学上可接受的盐的组合在人类儿科患者中治疗HIV感染的方法。

背景技术

[0002] 数十年来,抗逆转录病毒疗法(ART)的进步导致用于感染人类免疫缺陷病毒(HIV-1)的人的治疗方案得以简化。成人的病毒抑制经常是通过严格遵守每日一次、单片ART方案来实现。然而,与成人的病毒抑制率相比,儿童的病毒抑制率较低。对儿童的儿科制剂和强效方案的缺乏导致依从性困难和抑制率较低。ART安全特性已逐渐改善,允许在治疗方案中纳入耐受性良好且副作用稀少的药物。尽管ART在老年人群体中取得了进展,但年幼儿童能够获得的简化HIV-1方案较少。导致儿科ART依从性未达最佳标准的相同障碍也导致已在成人中获批的药物的儿科临床试验的推迟,这加剧了感染HIV-1的儿童所面临的障碍。

[0003] 此外,正常的儿童期体重增长需要在基于体重的ART给药方面的阶段性变化,使得难以生产单一固定剂量的组合制剂,该组合制剂含有多种抗逆转录病毒药物,其剂量可随着儿童成长而调整。此外,年幼儿童吞咽片剂也有困难,需要针对这一相对较小的患者群开发特定的药物制剂(即液体、可分散片剂),这进一步延迟了获得新药物的时间。

[0004] 卡替拉韦(CAB)和利匹韦林(RPV)是首批获准用于治疗HIV-1的长效(LA)可注射的ART。CAB是强效整合酶链转移抑制剂(INSTI),具有允许作为LA肠胃外产品配制和递送的特性。RPV(也配制成LA产品)是二芳基嘧啶衍生物和强效非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)。CAB LA加RPV LA的组合具有可接受的安全特性,并且作为双重可注射的ART在病毒受到抑制的感染HIV-1的成人和青少年(12岁以上)中具有良好的耐受性和有效性。CABENUVA是卡替拉韦和利匹韦林的两种药物联合包装产品,已获得美国食品药品管理局(FDA)批准,用于治疗成人和年龄在12岁及以上,且体重至少35 kg的青少年的HIV-1感染,这些患者在稳定的抗逆转录病毒方案中病毒学抑制(HIV-1 RNA<50拷贝/mL),无治疗失败史,且对卡替拉韦或利匹韦林没有已知或疑似的耐药性。CABENUVA的推荐给药为每月一次或每两个月一次。

发明内容

[0005] 在一个方面,本公开提供了治疗HIV感染的方法,该方法包括:向有需要的人施用负荷剂量,该负荷剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;并且此后施用一个或多个维持剂量,该维持剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;其中该人的年龄为2岁至小于12岁。

[0006] 在一个方面,本公开提供了治疗HIV感染的方法,该方法包括:向有需要的人施用负荷剂量,该负荷剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;并且此后施用一个或多个维持剂量,该维持剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂和(ii)利匹韦林或其药学

上可接受的盐的肌肉内注射剂;其中该人的年龄为2岁至小于12岁;并且其中:(a)该人的体重为35 kg至小于40 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以900 mg肌肉内注射剂施用;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以400 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以600 mg肌肉内注射剂施用;(b)该人的体重为25 kg至34.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;(c)该人的体重为20 kg至24.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;(d)该人的体重为14 kg至19.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以300 mg肌肉内注射剂施用;或(e)该人的体重为10 kg至13.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以300 mg肌肉内注射剂施用。

[0007] 在一个方面,本公开提供了(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐在制备用于治疗人的HIV感染的药物中的用途,其中该人的年龄为2岁至小于12岁,并且该药物配制用于定期肌肉内注射。

[0008] 在一个方面,本公开提供了卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐,其用于治疗人的HIV感染,其中该人的年龄为2岁至小于12岁,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。

[0009] 在一个方面,本公开提供了卡替拉韦或其药学上可接受的盐,其被指示与利匹韦林或其药学上可接受的盐组合用于治疗人的HIV感染,其中该人年龄为2岁至小于12岁,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于肌肉内注射。

[0010] 在一个方面,本公开提供了利匹韦林或其药学上可接受的盐,其被指示与卡替拉韦或其药学上可接受的盐组合用于治疗人的HIV感染,其中该人年龄为2岁至小于12岁,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制用于肌肉内注射。

[0011] 所公开的方法(包括使用LA可注射的ART)与现有疗法相比有利地提高了治疗依从性,从而使感染HIV-1的儿童实现持续的病毒抑制。

[0012] 发明详述

[0013] 本公开提供了通过施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐与利匹韦林或其药学上可接受的盐的组合来在人类儿科患者中治疗HIV感染的方法。该方法包括向有需要的人类儿科患者定期施用(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂。人类儿科患者的年龄为2岁至小于12岁。

[0014] 在一些实施方案中,人的病毒受到抑制,即在开始治疗之前,表现出每mL血浆小于或等于(特别是小于)50个拷贝的HIV-1 RNA的病毒载量。在一些实施方案中,在用卡替拉韦和利匹韦林治疗(包括任选的治疗中的口服导入)至少72周后,该人表现出每mL血浆小于或等于50个拷贝的HIV-1 RNA的病毒载量。

[0015] 肌肉内给药.

[0016] 在一个方面,本公开提供了治疗HIV感染的方法,该方法包括:向有需要的人施用负荷剂量,该负荷剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;并且此后施用一个或多个维持剂量,该维持剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;其中该人的年龄为2岁至小于12岁。

[0017] 在一些实施方案中,人的体重为10 kg至小于40 kg,优选10 kg至34.9 kg。在一些实施方案中,人的体重为10 kg至13.9 kg、14 kg至19.9 kg、20 kg至24.9 kg、25 kg至34.9 kg或35 kg至小于40 kg。在一些实施方案中,不同体重区间内的患者的剂量不同,在较轻体重区间内的患者接受的卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的剂量比在较重体重区间内的患者更低。

[0018] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量大于卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量大于利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量。

[0019] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以50 mg至600 mg肌肉内注射剂施用,优选以100 mg至600 mg肌肉内注射剂、150 mg至600 mg肌肉内注射剂、200 mg至600 mg肌肉内注射剂、300 mg至600 mg肌肉内注射剂或200 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以200 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以200 mg至400 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg或600 mg肌肉内注射剂施用。

[0020] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以50 mg至600 mg肌肉内注射剂施用,优选以100 mg至600 mg肌肉内注射剂、150 mg至600 mg肌肉内注射剂、200 mg至600 mg肌肉内注射剂或300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以200 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg或600 mg肌肉内注射剂施用。

[0021] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以50 mg至600 mg肌肉内注射剂施用,优选以100 mg至600 mg肌肉内注射剂、150 mg至600 mg肌

肉内注射剂、200 mg至600 mg肌肉内注射剂或200 mg至400 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg至400 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg或600 mg肌肉内注射剂施用。

[0022] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以50 mg至900 mg肌肉内注射剂施用,优选以100 mg至900 mg肌肉内注射剂、150 mg至900 mg肌肉内注射剂、200 mg至900 mg肌肉内注射剂、250 mg至900 mg肌肉内注射剂、300 mg至900 mg肌肉内注射剂、450 mg至900 mg肌肉内注射剂或300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以450 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以50 mg、100 mg、150 mg、300 mg、450 mg、600 mg、750 mg或900 mg肌肉内注射剂施用。

[0023] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以50 mg至900 mg肌肉内注射剂施用,优选以100 mg至900 mg肌肉内注射剂、150 mg至900 mg肌肉内注射剂、200 mg至900 mg肌肉内注射剂、250 mg至900 mg肌肉内注射剂、450 mg至900 mg肌肉内注射剂或300 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以50 mg、100 mg、150 mg、300 mg、450 mg、600 mg、750 mg或900 mg肌肉内注射剂施用。

[0024] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以50 mg至900 mg肌肉内注射剂施用,优选以100 mg至900 mg肌肉内注射剂、150 mg至900 mg肌肉内注射剂、200 mg至900 mg肌肉内注射剂、250 mg至900 mg肌肉内注射剂、300 mg至900 mg肌肉内注射剂或300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,维持剂量的利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,维持剂量的利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以50 mg、100 mg、150 mg、300 mg、450 mg、600 mg、750 mg或900 mg肌肉内注射剂施用。

[0025] 应当理解,注射剂形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐的量(例如,以mg为单位)的公开包括以碱当量表示的公开量。

[0026] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量和利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量的施用间隔小于1小时,优选间隔小于30分钟、间隔小于20分钟、间隔小于15分钟、间隔小于10分钟、或间隔小于5分钟。在一些实施方案中,对于卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的每个维持剂量,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的施用间隔小于1小时,优选间隔小于30分钟、间隔小于20分钟、间隔小于15分钟、间隔小于10分钟、或间隔小于5分钟。

[0027] 在一些实施方案中,首先施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐,其次施用利匹韦林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,首先施用利匹韦林或其药学上可接受的盐,其次施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐。

[0028] 在一些实施方案中,肌肉内注射剂是在选自臀中肌或大腿外侧面的部位施用的。

[0029] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂的以0.5 mL、1 mL、1.5 mL、2 mL、2.5 mL或3 mL的体积施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂的浓度为200 mg/mL,并以0.5 mL、1 mL、1.5 mL、2 mL、2.5 mL或3 mL的体积施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂以0.5 mL、1 mL、1.5 mL、2 mL、2.5 mL或3 mL的体积施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂的浓度为300 mg/mL,并以0.5 mL、1 mL、1.5 mL、2 mL、2.5 mL或3 mL的体积施用。

[0030] 肌肉内给药间隔.

[0031] 在一些实施方案中,一个或多个维持剂量以固定间隔施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次或以更低频率施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每8周±7天施用一次。

[0032] 在一些实施方案中,一个或多个维持剂量以固定间隔施用一段时间,随后以不同的固定间隔(例如更长的固定间隔)施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次(即给予1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个剂量),随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次维持剂量。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后维持剂量每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次。

[0033] 口服导入剂量.

[0034] 在一些实施方案中,在负荷剂量之前施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的口服导入剂量。因此,在一些实施方案中,该方法进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量。

[0035] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以一个或多个片剂或一个或多个可分散片剂的形式施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以一个或多个片剂或一个或多个分散在液体中的片剂的形式施用。

[0036] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接

受的盐的导入剂量与食物一起施用。

[0037] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为5 mg至30 mg酸当量的每日剂量,优选10 mg至30 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg至30 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg或30 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为30 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以一片30 mg酸当量的片剂施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以一片、两片、三片、四片或五片5 mg酸当量的可分散片剂施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以两片5 mg酸当量的可分散片剂施用。

[0038] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为2.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量,优选12.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg或25 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为15 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为25 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以一片25 mg碱当量的片剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以一片、两片、三片、四片、五片、六片、七片或八片2.5 mg片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以五片2.5 mg片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以六片2.5 mg片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。

[0039] 在一些实施方案中,口服制剂中的卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈卡替拉韦钠的形式。在一些实施方案中,口服制剂中的利匹韦林或其药学上可接受的盐呈利匹韦林的药学上可接受的盐的形式。在一些实施方案中,利匹韦林的药学上可接受的盐为利匹韦林盐酸盐。

[0040] 口服桥接剂量.

[0041] 在一些实施方案中,向人施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的口服桥接剂量,以代替预定的肌肉内注射剂。因此,在一些实施方案中,该方法进一步包括口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和/或利匹韦林或其药学上可接受的盐的桥接剂量,特别是每日一次桥接剂量,以代替预定的肌肉内注射剂,特别是在将错过或已经错过预定的肌肉内注射剂的人中。在一个实施方案中,第一次口服桥接剂量是在错过肌肉内注射剂之日或在错过肌肉内注射剂之日±7天施用的。在一个实施方案中,最后一次口服桥接剂量在恢复肌肉内注射剂之日施用,特别是在恢复肌肉内注射剂之日之前施用。

[0042] 制剂.

[0043] 卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的注射剂呈长效制剂的形式。

[0044] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂是混悬制剂,特别是用于注射的延长释放(prolonged-release)混悬剂或用于注射的缓释(extended-release)混悬剂。在一些实施方案中,长效制剂中的卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈卡替拉韦游离碱的形式。在一些实施方案中,混悬剂中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的浓度为200 mg/mL。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂以400 mg于2 mL体积中的量存在于单剂量小瓶中。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂以600 mg于3 mL体积中的量存在于单剂量小瓶中。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含卡替拉韦或其药学上可接受的盐、聚山梨醇酯和聚乙二醇。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含卡替拉韦或其药学上可接受的盐、甘露醇、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80)、聚乙二醇(PEG)(例如PEG 3350)和注射用水。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含200 mg/mL卡替拉韦、35 mg/mL甘露醇、20 mg/mL聚山梨醇酯20、20 mg/mL PEG 3350和注射用水。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含200 mg/mL卡替拉韦、45 mg/mL甘露醇、20 mg/mL聚山梨醇酯20、20 mg/mL PEG 3350和注射用水。

[0045] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂是混悬制剂,特别是用于注射的延长释放混悬剂或用于注射的缓释混悬剂。在一些实施方案中,长效制剂中的利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林游离碱的形式。在一些实施方案中,混悬剂中利匹韦林或其药学上可接受的盐的浓度为300 mg/mL,特别是300 mg碱当量/mL。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂以600 mg碱当量于2 mL体积中的量存在于单剂量小瓶中。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂以900 mg碱当量于3 mL体积中的量存在于单剂量小瓶中。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和泊洛沙姆。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含利匹韦林或其药学上可接受的盐、柠檬酸和泊洛沙姆。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含300 mg/mL利匹韦林、1 mg/mL柠檬酸一水合物、50 mg/mL泊洛沙姆338和注射用水。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含300 mg/mL利匹韦林、1 mg/mL柠檬酸一水合物、50 mg/mL泊洛沙姆338、注射用水、葡萄糖一水合物、磷酸二氢钠一水合物和用于调节pH的氢氧化钠。

[0046] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,且卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈游离形式(即非盐形式),以及利匹韦林或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,且利匹韦林或其药学上可接受的盐呈游离形式(即非盐形式)。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,且卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈游离酸/碱形式,以及利匹韦林或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,且利匹韦林或其药学上可接受的盐为游离碱形式。

[0047] 用于治疗HIV.

[0048] 在一个方面,本公开提供了(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐和(ii)利匹韦林

或其药学上可接受的盐在制备用于治疗人的HIV感染的药物中的用途,其中该人的年龄为2岁至小于12岁,并且该药物被配制用于定期肌肉内注射。在一个方面,本公开提供了包括(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量;以及包括(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量在制备用于治疗人的HIV感染的药物中的用途,其中该人的年龄为2岁至小于12岁,并且负荷剂量和一个或多个维持剂量被配制用于肌肉内注射。在一个方面,本公开提供了卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐,其用于治疗人的HIV感染,其中该人的年龄为2岁至小于12岁,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。

[0049] 在一些实施方案中,人的体重为10 kg至小于40 kg,优选10 kg至34.9 kg。在一些实施方案中,人的体重为10 kg至13.9 kg、14 kg至19.9 kg、20 kg至24.9 kg、25 kg至34.9 kg或35 kg至小于40 kg。在一些实施方案中,不同体重区间内的患者使用的剂量不同,在较轻体重区间内的患者使用的卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的剂量比在较重体重区间内的患者更低。

[0050] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量大于卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量大于利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量。

[0051] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成50 mg至600 mg肌肉内注射剂,优选100 mg至600 mg肌肉内注射剂、150 mg至600 mg肌肉内注射剂、200 mg至600 mg肌肉内注射剂、300 mg至600 mg肌肉内注射剂或200 mg至400 mg肌肉内注射剂。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成200 mg至600 mg肌肉内注射剂。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成300 mg至600 mg肌肉内注射剂。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成200 mg至400 mg肌肉内注射剂。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg或600 mg肌肉内注射剂。

[0052] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量被配制成50 mg至600 mg肌肉内注射剂,优选100 mg至600 mg肌肉内注射剂、150 mg至600 mg肌肉内注射剂、200 mg至600 mg肌肉内注射剂或300 mg至600 mg肌肉内注射剂。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量被配制成200 mg至600 mg肌肉内注射剂。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量被配制成300 mg至600 mg肌肉内注射剂。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量被配制成50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg或600 mg肌肉内注射剂。

[0053] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量被配制成50 mg至600 mg肌肉内注射剂,优选100 mg至600 mg肌肉内注射剂、150 mg至600 mg肌肉内注射剂、200 mg至600 mg肌肉内注射剂或200 mg至400 mg肌肉内注射剂。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量被配制成200 mg至600 mg肌肉内注射剂。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg至400 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量被配制成50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg或600

mg肌肉内注射剂。

[0054] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制成50 mg至900 mg肌肉内注射剂,优选100 mg至900 mg肌肉内注射剂、150 mg至900 mg肌肉内注射剂、200 mg至900 mg肌肉内注射剂、250 mg至900 mg肌肉内注射剂、300 mg至900 mg肌肉内注射剂、450 mg至900 mg肌肉内注射剂或300 mg至600 mg肌肉内注射剂。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以450 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制成50 mg、100 mg、150 mg、300 mg、450 mg、600 mg、750 mg或900 mg肌肉内注射剂。

[0055] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量被配制成50 mg至900 mg肌肉内注射剂,优选100 mg至900 mg肌肉内注射剂、150 mg至900 mg肌肉内注射剂、200 mg至900 mg肌肉内注射剂、250 mg至900 mg肌肉内注射剂、450 mg至900 mg肌肉内注射剂或300 mg至900 mg肌肉内注射剂。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量被配制成50 mg、100 mg、150 mg、300 mg、450 mg、600 mg、750 mg或900 mg肌肉内注射剂。

[0056] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量被配制成50 mg至900 mg肌肉内注射剂,优选100 mg至900 mg肌肉内注射剂、150 mg至900 mg肌肉内注射剂、200 mg至900 mg肌肉内注射剂、250 mg至900 mg肌肉内注射剂、300 mg至900 mg肌肉内注射剂或300 mg至600 mg肌肉内注射剂。在一个实施方案中,维持剂量的利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,维持剂量的利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量被配制成50 mg、100 mg、150 mg、300 mg、450 mg、600 mg、750 mg或900 mg肌肉内注射剂。

[0057] 应当理解,注射剂形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐的量(例如,以mg为单位)的公开包括以碱当量表示的公开量。

[0058] 在一些实施方案中,一个或多个维持剂量被配制用于以固定间隔施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量被配制用于每4周±7天施用一次或以更低频率施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量被配制用于每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量被配制用于每月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量被配制用于每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量被配制用于每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量被配制用于每两个月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量被配制用于每8周±7天施用一次。

[0059] 在一些实施方案中,一个或多个维持剂量被配制用于在一段时间内以固定间隔施用,随后以不同的固定间隔施用,例如更长的固定间隔。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量被配制用于每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次,随后每两个月±7天施用一

次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量被配制用于每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次(即给予1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个剂量),随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量被配制用于每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次。

[0060] 在一些实施方案中,该药物进一步包括用于在负荷剂量之前施用的卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的口服导入剂量。因此,在一些实施方案中,该用途进一步包括配制用于在负荷剂量之前口服施用的卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量。

[0061] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量被配制用于以一个或多个片剂或一个或多个可分散片剂的形式施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量被配制用于以一个或多个片剂或一个或多个分散在液体中的片剂的形式施用。

[0062] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量被配制用于与食物一起施用。

[0063] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为5 mg至30 mg酸当量的每日剂量,优选10 mg至30 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg至30 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg或30 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为30 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量被配制用于以一片30 mg酸当量的片剂施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量被配制用于以一片、两片、三片、四片或五片5 mg酸当量的可分散片剂施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量被配制用于以两片5 mg酸当量的可分散片剂施用。

[0064] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为2.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量,优选12.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg或25 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为15 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为25 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量被配制用于以一片25 mg碱当量的片剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量被配制用于以一片、两片、三片、四片、五

片、六片、七片或八片2.5 mg片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量被配制用于以五片2.5 mg片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量被配制用于以六片2.5 mg片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。

[0065] 在一些实施方案中,口服制剂中的卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈卡替拉韦钠的形式。在一些实施方案中,口服制剂中的利匹韦林或其药学上可接受的盐呈利匹韦林的药学上可接受的盐的形式。在一些实施方案中,利匹韦林的药学上可接受的盐为利匹韦林盐酸盐。

[0066] 在一些实施方案中,该药物包括口服桥接剂量的卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐,以用于向人施用以代替预定的肌肉内注射剂。因此,在一些实施方案中,该用途进一步包括口服桥接剂量,特别是每日一次口服桥接剂量的卡替拉韦或其药学上可接受的盐和/或利匹韦林或其药学上可接受的盐,以用于向人施用以代替预定的肌肉内注射剂,特别是用于将错过或已经错过预定的肌肉内注射剂的人。在一个实施方案中,第一次口服桥接剂量在错过肌肉内注射剂之日或在错过肌肉内注射剂之日±7天提供。在一个实施方案中,最后一次口服桥接剂量在恢复肌肉内注射剂之日提供,特别是在恢复肌肉内注射剂之日之前提供。

[0067] 在一些实施方案中,该药物适合用于向表现出每mL血浆小于或等于50个拷贝的HIV-1 RNA的病毒载量的人施用。在一些实施方案中,在人体中使用该药物在至少72周后达到每mL血浆小于或等于50个拷贝的HIV-1 RNA的病毒载量。

[0068] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量和利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量被配制用于间隔小于1小时,优选间隔小于30分钟、间隔小于20分钟、间隔小于15分钟、间隔小于10分钟或间隔小于5分钟施用。在一些实施方案中,对于卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的每个维持剂量,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于间隔小于1小时、优选间隔小于30分钟、间隔小于20分钟、间隔小于15分钟、间隔小于10分钟或间隔小于5分钟施用。

[0069] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制用于首先施用,而利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于其次施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于首先施用,而卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制用于其次施用。

[0070] 在一些实施方案中,肌肉内注射剂被配制用于在选自臀中肌或大腿外侧面的部位施用。

[0071] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂以0.5 mL、1 mL、1.5 mL、2 mL、2.5 mL或3 mL的体积配制。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂以200 mg/mL的浓度并以0.5 mL、1 mL、1.5 mL、2 mL、2.5 mL或3 mL的体积配制。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂以0.5 mL、1 mL、1.5 mL、2 mL、2.5 mL或3 mL的体积配制。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂以300 mg/mL的浓度并以0.5 mL、1 mL、1.5 mL、2 mL、2.5 mL或3 mL的体积配制。

[0072] 卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的注射剂呈长效制剂的形式。

[0073] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂是混悬制剂,特别是用于注射的延长释放混悬剂或用于注射的缓释混悬剂。在一些实施方案中,混悬剂中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的浓度为200 mg/mL。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂以400 mg于2 mL体积中的量存在于单剂量小瓶中。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂以600 mg于3 mL体积中的量存在于单剂量小瓶中。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含卡替拉韦或其药学上可接受的盐、聚山梨醇酯和聚乙二醇。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含卡替拉韦或其药学上可接受的盐、甘露醇、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80)、聚乙二醇(PEG)(例如PEG 3350)和注射用水。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含200 mg/mL卡替拉韦、35 mg/mL甘露醇、20 mg/mL聚山梨醇酯20、20 mg/mL PEG 3350和注射用水。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含200 mg/mL卡替拉韦、45 mg/mL甘露醇、20 mg/mL聚山梨醇酯20、20 mg/mL PEG 3350和注射用水。在一些实施方案中,长效制剂中的卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈卡替拉韦游离碱的形式。

[0074] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂是混悬制剂,特别是用于注射的延长释放混悬剂或用于注射的缓释混悬剂。在一些实施方案中,混悬剂中利匹韦林或其药学上可接受的盐的浓度为300 mg/mL,特别是300 mg碱当量/mL。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂以600 mg碱当量于2 mL体积中的量存在于单剂量小瓶中。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂以900 mg碱当量于3 mL体积中的量存在于单剂量小瓶中。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和泊洛沙姆。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含利匹韦林或其药学上可接受的盐、柠檬酸和泊洛沙姆。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含300 mg/mL利匹韦林、1 mg/mL柠檬酸一水合物、50 mg/mL泊洛沙姆338和注射用水。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含300 mg/mL利匹韦林、1 mg/mL柠檬酸一水合物、50 mg/mL泊洛沙姆338、注射用水、葡萄糖一水合物、磷酸二氢钠一水合物和用于调节pH的氢氧化钠。在一些实施方案中,长效制剂中的利匹韦林或其药学上可接受的盐呈利匹韦林游离碱的形式。

[0075] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈游离形式(即非盐形式),以及利匹韦林或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐呈游离形式(即非盐形式)。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈游离酸/碱形式,以及利匹韦林或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐呈游离碱形式。

[0076] 卡替拉韦和利匹韦林的组合物.

[0077] 在一个方面,本公开提供了卡替拉韦或其药学上可接受的盐,其被指示与利匹韦林或其药学上可接受的盐组合用于治疗人的HIV感染,其中该人的年龄为2岁至小于12岁,

并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。在一个方面,本公开提供了卡替拉韦或其药学上可接受的盐,其被指示与利匹韦林或其药学上可接受的盐组合用于治疗人的HIV感染,其中该人的年龄为2岁至小于12岁,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。

[0078] 在一些实施方案中,人的体重为10 kg至小于40 kg,优选10 kg至34.9 kg。在一些实施方案中,人的体重为10 kg至13.9 kg、14 kg至19.9 kg、20 kg至24.9 kg、25 kg至34.9 kg或35 kg至小于40 kg。在一些实施方案中,在不同体重区间内的患者的剂量不同,与在较重体重区间内的患者相比,较低剂量的卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐适合用于在较轻体重区间内的患者。

[0079] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以负荷剂量和一个或多个维持剂量提供,并且负荷剂量大于一个或多个维持剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以负荷剂量和一个或多个维持剂量提供,并且负荷剂量大于一个或多个维持剂量。

[0080] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以适合用于肌肉内注射的50 mg至600 mg剂量提供,优选100 mg至600 mg剂量、150 mg至600 mg剂量、200 mg至600 mg剂量、300 mg至600 mg剂量或200 mg至40 mg剂量。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以适合用于肌肉内注射的200 mg至600 mg剂量提供。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以适合用于肌肉内注射的300 mg至600 mg剂量提供。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以适合用于肌肉内注射的200 mg至400 mg剂量提供。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以适合用于肌肉内注射的50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg或600 mg剂量提供。

[0081] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以适合用于肌肉内注射的50 mg至600 mg剂量提供,优选以适合用于肌肉内注射的100 mg至600 mg剂量、适合用于肌肉内注射的150 mg至600 mg剂量、适合用于肌肉内注射的200 mg至600 mg剂量或适合用于肌肉内注射的300 mg至600 mg剂量提供。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以适合用于肌肉内注射的200 mg至600 mg剂量提供。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以适合用于肌肉内注射的300 mg至600 mg剂量提供。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以适合用于肌肉内注射的50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg或600 mg剂量提供。

[0082] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以适合用于肌肉内注射的50 mg至600 mg剂量提供,优选以适合用于肌肉内注射的100 mg至600 mg剂量、适合用于肌肉内注射的150 mg至600 mg剂量、适合用于肌肉内注射的200 mg至600 mg剂量或适合用于肌肉内注射的200 mg至400 mg剂量提供。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以适合用于肌肉内注射的200 mg至600 mg剂量提供。在一个实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以适合用于肌肉内注射的200 mg至400 mg剂量提供。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以适合用于肌肉内注射的50 mg、100 mg、200 mg、300

mg、400 mg、500 mg或600 mg剂量提供。

[0083] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以适合用于肌肉内注射的50 mg至900 mg剂量提供,优选以适合用于肌肉内注射的100 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的150 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的200 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的250 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的300 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的450 mg至900 mg剂量或适合用于肌肉内注射的300 mg至600 mg剂量提供。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以450 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以适合用于肌肉内注射的50 mg、100 mg、150 mg、300 mg、450 mg、600 mg、750 mg或900 mg剂量提供。

[0084] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以适合用于肌肉内注射的50 mg至900 mg剂量提供,优选地以适合用于肌肉内注射的100 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的150 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的200 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的250 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的300 mg至900 mg剂量或适合用于肌肉内注射的450 mg至900 mg剂量提供。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以适合用于肌肉内注射的50 mg、100 mg、150 mg、300 mg、450 mg、600 mg、750 mg或900 mg剂量提供。

[0085] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以适合用于肌肉内注射的50 mg至900 mg剂量提供,优选以适合用于肌肉内注射的100 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的150 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的200 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的250 mg至900 mg剂量、适合用于肌肉内注射的300 mg至900 mg剂量或适合用于肌肉内注射的300 mg至600 mg剂量提供。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的维持剂量以300 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的维持剂量以300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以适合用于肌肉内注射的50 mg、100 mg、150 mg、300 mg、450 mg、600 mg、750 mg或900 mg剂量提供。

[0086] 应当理解,注射剂形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐的量(例如,以mg为单位)的公开包括以碱当量表示的公开量。

[0087] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐进一步包括适合用于在负荷剂量之前施用的口服导入剂量。因此,在一些实施方案中,配制的卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐进一步包括适合用于在负荷剂量之前口服施用的导入剂量。

[0088] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以一个或多个片剂或一个或多个可分散片剂的形式提供以用于施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以一个或多个片剂或一个或多个分散在液体中的片剂的形式提供以用于施用。

[0089] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量适合用于与食物一起施用。

[0090] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为5 mg至30 mg酸当量的每日剂量,优选10 mg至30 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg至30 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg或30 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为30 mg酸当量的每日剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以一片30 mg酸当量的片剂提供以用于施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以一片、两片、三片、四片或五片5 mg酸当量的可分散片剂提供以用于施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以两片5 mg酸当量的可分散片剂提供以用于施用。

[0091] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为2.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量,优选12.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg或25 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为15 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为25 mg碱当量的每日剂量。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以一片25 mg碱当量的片剂提供以用于施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以一片、两片、三片、四片、五片、六片、七片或八片2.5 mg片剂提供以用于施用,优选以分散在液体中的片剂提供以用于施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量被配制用于以五片2.5 mg片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量被配制用于以六片2.5 mg片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。

[0092] 在一些实施方案中,口服制剂中的卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈卡替拉韦钠的形式。在一些实施方案中,口服制剂中的利匹韦林或其药学上可接受的盐呈利匹韦林的药学上可接受的盐的形式。在一些实施方案中,利匹韦林的药学上可接受的盐为利匹韦林盐酸盐。

[0093] 在一些实施方案中,向人提供卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的口服桥接剂量,以代替预定的肌肉内注射剂。因此,在一些实施方案中,该用途进一步包括提供卡替拉韦或其药学上可接受的盐和/或利匹韦林或其药学上可接受的盐的口服桥接剂量(特别是每日一次的桥接剂量)以代替预定的肌肉内注射剂,特别是对于将错过或已经错过预定的肌肉内注射剂的人。在一个实施方案中,第一次口服桥接剂量是在错过肌肉内注射剂之日或在错过肌肉内注射剂之日±7天提供的。在一个实施方案中,最后一次口服桥接剂量在恢复肌肉内注射剂之日提供,特别是在恢复肌肉内注射剂之日之前提供。

[0094] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐适合用于向表现出每mL血浆小于或等于50个拷贝的HIV-1 RNA的病毒载量的人施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐在至少72周后在人体内实现每mL血浆小于或等于50个拷贝的HIV-1 RNA的病毒载量。

[0095] 卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的注射剂呈长效制剂的形式。

[0096] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂是混悬制剂,特别是用于注射的延长释放混悬剂或用于注射的缓释混悬剂。在一些实施方案中,混悬剂中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的浓度为200 mg/mL。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂以400 mg于2 mL体积中的量存在于单剂量小瓶中。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂以600 mg于3 mL体积中的量存在于单剂量小瓶中。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含卡替拉韦或其药学上可接受的盐、聚山梨醇酯和聚乙二醇。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含卡替拉韦或其药学上可接受的盐、甘露醇、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80)、聚乙二醇(PEG)(例如PEG 3350)和注射用水。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含200 mg/mL卡替拉韦、35 mg/mL甘露醇、20 mg/mL聚山梨醇酯20、20 mg/mL PEG 3350和注射用水。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含200 mg/mL卡替拉韦、45 mg/mL甘露醇、20 mg/mL聚山梨醇酯20、20 mg/mL PEG 3350和注射用水。在一些实施方案中,长效制剂中的卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈卡替拉韦游离碱的形式。

[0097] 在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂是混悬制剂,特别是用于注射的延长释放混悬剂或用于注射的缓释混悬剂。在一些实施方案中,混悬剂中利匹韦林或其药学上可接受的盐的浓度为300 mg/mL,特别是300 mg碱当量/mL。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂以600 mg碱当量于2 mL体积中的量存在于单剂量小瓶中。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂以900 mg碱当量于3 mL体积中的量存在于单剂量小瓶中。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和泊洛沙姆。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含利匹韦林或其药学上可接受的盐、柠檬酸和泊洛沙姆。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含300 mg/mL利匹韦林、1 mg/mL柠檬酸一水合物、50 mg/mL泊洛沙姆338和注射用水。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含300 mg/mL利匹韦林、1 mg/mL柠檬酸一水合物、50 mg/mL泊洛沙姆338、注射用水、葡萄糖一水合物、磷酸二氢钠一水合物和用于调节pH的氢氧化钠。在一些实施方案中,长效制剂中的利匹韦林或其药学上可接受的盐呈利匹韦林游离碱的形式。

[0098] 在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈游离形式(即非盐形式),以及利匹韦林或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐呈游离形式(即非盐形式)。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐呈游离酸/碱形式,以及利匹韦林或其药学上可

接受的盐的注射剂被配制成混悬剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐呈游离碱形式。

[0099] 示例性给药方案.

[0100] 在一些实施方案中,人的体重区间为35 kg至小于40 kg,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐以400 mg至600 mg肌肉内注射剂施用,且利匹韦林或其药学上可接受的盐以600 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,人的体重为35 kg至小于40 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以900 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,人的体重为35 kg至小于40 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以400 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以600 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次或以更低频率施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次。

[0101] 在一些实施方案中,在35 kg至小于40 kg的体重区间内的人进一步施用口服导入剂量。因此,在一些实施方案中,该方法或用途进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为30 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林的导入剂量为25 mg碱当量的每日一次剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量每日施用一次持续至少4周,特别是每日施用一次持续4周。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为卡替拉韦钠的形式。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量由利匹韦林的药学上可接受的盐提供。在一些实施方案中,利匹韦林的药学上可接受的盐是利匹韦林盐酸盐。

[0102] 在一些实施方案中,人的体重区间为25 kg至34.9 kg,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐以200 mg至300 mg肌肉内注射剂施用,且利匹韦林或其药学上可接受的盐以450 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,人的体重为25 kg至34.9 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,人的体重为25 kg至34.9 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注

射剂施用,且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以450 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次或以更低频率施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次。

[0103] 在一些实施方案中,在25 kg至34.9 kg的体重区间内的人进一步施用口服导入剂量。因此,在一些实施方案中,该方法或用途进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量是10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林的导入剂量是25 mg碱当量的每日一次剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量每日施用一次持续至少4周,特别是每日施用一次持续4周。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以两片5 mg酸当量的可分散片剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以一片25 mg碱当量的片剂施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量呈卡替拉韦钠的形式。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量由利匹韦林的药学上可接受的盐提供。在一些实施方案中,利匹韦林的药学上可接受的盐是利匹韦林盐酸盐。

[0104] 在一些实施方案中,人的体重区间为20 kg至24.9 kg,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐以200 mg至300 mg肌肉内注射剂施用,而利匹韦林或其药学上可接受的盐以450 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,人的体重为20 kg至24.9 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,而利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,人的体重为20 kg至24.9 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,而利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以450 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次或以更低频率施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每两个月±7天施

用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次。

[0105] 在一些实施方案中,在20 kg至24.9 kg的体重区间内的人进一步施用口服导入剂量。因此,在一些实施方案中,该方法或用途进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量是10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量是15 mg碱当量的每日一次剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量每日施用一次持续至少4周,特别是每日施用一次持续4周。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以两片5 mg酸当量的可分散片剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以六片2.5 mg碱当量的片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量呈卡替拉韦钠的形式。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量由利匹韦林的药学上可接受的盐提供。在一些实施方案中,利匹韦林的药学上可接受的盐是利匹韦林盐酸盐。

[0106] 在一些实施方案中,人的体重区间为14 kg至19.9 kg,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐以200 mg至300 mg肌肉内注射剂施用,而利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至450 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,人的体重为14 kg至19.9 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,而利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,人的体重为14 kg至19.9 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,而利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以300 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次或以更低频率施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、

7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次。

[0107] 在一些实施方案中,在14 kg至19.9 kg的体重区间内的人进一步施用口服导入剂量。因此,在一些实施方案中,该方法或用途进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量是10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量是12.5 mg碱当量的每日一次剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量每日施用一次持续至少4周,特别是每日施用一次持续4周。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以两片5 mg酸当量的可分散片剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以五片2.5 mg碱当量的片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量呈卡替拉韦钠的形式。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量由利匹韦林的药学上可接受的盐提供。在一些实施方案中,利匹韦林的药学上可接受的盐是利匹韦林盐酸盐。

[0108] 在一些实施方案中,人的体重区间为10 kg至13.9 kg,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐以200 mg至300 mg肌肉内注射剂施用,而利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至450 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,人的体重为10 kg至13.9 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,而利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,人的体重为10 kg至13.9 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,而利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以300 mg肌肉内注射剂施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次或以更低频率施用。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。在一些实施方案中,一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次。

[0109] 在一些实施方案中,在10 kg至13.9 kg的体重区间内的人进一步施用口服导入剂量。因此,在一些实施方案中,该方法或用途进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量,其中卡替拉韦或其

药学上可接受的盐的导入剂量是10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量是12.5 mg碱当量的每日一次剂量。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量每日施用一次持续至少4周,特别是每日施用一次持续4周。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以两片5 mg酸当量的可分散片剂施用。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以五片2.5 mg碱当量的片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。在一些实施方案中,卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量呈卡替拉韦钠的形式。在一些实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量由利匹韦林的药学上可接受的盐提供。在一些实施方案中,利匹韦林的药学上可接受的盐是利匹韦林盐酸盐。

[0110] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗HIV感染的方法,该方法包括:向有需要的人施用负荷剂量,该负荷剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;并且此后施用一个或多个维持剂量,该维持剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;其中该人的年龄为2岁至小于12岁;并且其中:(a)该人的体重为35 kg至小于40 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以900 mg肌肉内注射剂施用;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以400 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以600 mg肌肉内注射剂施用;(b)该人的体重为25 kg至34.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;(c)该人的体重为20 kg至24.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;(d)该人的体重为14 kg至19.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以300 mg肌肉内注射剂施用;或(e)该人的体重为10 kg至13.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以300 mg肌肉内注射剂施用。

[0111] 在一些实施方案中,向人进一步施用口服导入剂量。因此,在一些实施方案中,该方法进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量,其中(a)如果人的体重为35 kg至小于40 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为30 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药

学上可接受的盐的导入剂量为25 mg碱当量的每日一次剂量;(b)如果人的体重为25 kg至34.9 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为25 mg碱当量的每日一次剂量;(c)如果该人的体重为20 kg至24.9 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为15 mg碱当量的每日一次剂量;(d)如果该人的体重为14 kg至19.9 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日一次剂量;或者(e)如果人的体重为10 kg至13.9 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日一次剂量。

[0112] 在一些实施方案中,本公开提供了负荷剂量和一个或多个维持剂量在制备用于治疗人的HIV感染的药物中的用途,该负荷剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐;该维持剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐;其中该人的年龄为2岁至小于12岁;其中所述药物被配制用于肌肉内注射;并且其中:(a)人的体重为35 kg至小于40 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量为600 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量为900 mg肌肉内注射剂;且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为400 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为600 mg肌肉内注射剂;(b)该人的体重为25 kg至34.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量为300 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量为600 mg肌肉内注射剂;且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为200 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为450 mg肌肉内注射剂;(c)该人的体重为20 kg至24.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量为300 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量为600 mg肌肉内注射剂;且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为200 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为450 mg肌肉内注射剂;(d)该人的体重为14 kg至19.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量为300 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量为450 mg肌肉内注射剂;且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为200 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为300 mg肌肉内注射剂;或(e)该人的体重为10 kg至13.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量为300 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量为450 mg肌肉内注射剂;且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为200 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为300 mg肌肉内注射剂。

[0113] 在一些实施方案中,本公开提供了负荷剂量和一个或多个维持剂量,其用于治疗人的HIV感染,该负荷剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐;该一个或多个维持剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐;其中该人的年龄为2岁至小于12岁;其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或药学上可接受的盐被配制用于肌肉内注射;并且其中:(a)人

的体重为35 kg至小于40 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量为600 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量为900 mg肌肉内注射剂;且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为400 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为600 mg肌肉内注射剂;(b)该人的体重为25 kg至34.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量为300 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量为600 mg肌肉内注射剂;且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为200 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为450 mg肌肉内注射剂;(c)该人的体重为20 kg至24.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量为300 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量为600 mg肌肉内注射剂;且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为200 mg肌肉内注射剂,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为450 mg肌肉内注射剂;(d)该人的体重为14 kg至19.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量为300 mg肌肉内注射剂,且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量为450 mg肌肉内注射剂;且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为200 mg肌肉内注射剂,且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为300 mg肌肉内注射剂;或(e)该人的体重为10 kg至13.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量为300 mg肌肉内注射剂,且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量为450 mg肌肉内注射剂;且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为200 mg肌肉内注射剂,且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量为300 mg肌肉内注射剂。

[0114] 在一些实施方案中,本公开提供了卡替拉韦或其药学上可接受的盐,其被指示与利匹韦林或其药学上可接受的盐组合用于治疗人的HIV感染;其中该人的年龄为2岁至小于12岁;并且其中:(a)该人的体重为35 kg至小于40 kg;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成600 mg肌肉内注射剂;(b)该人的体重为25 kg至34.9 kg;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成300 mg肌肉内注射剂;(c)该人的体重为20 kg至24.9 kg;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成300 mg肌肉内注射剂;(d)该人的体重为14 kg至19.9 kg;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成300 mg肌肉内注射剂;或(e)该人的体重为10 kg至13.9 kg;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成300 mg肌肉内注射剂。

[0115] 在一些实施方案中,本公开提供了卡替拉韦或其药学上可接受的盐,其被指示与利匹韦林或其药学上可接受的盐组合用于治疗人的HIV感染;其中该人的年龄为2岁至小于12岁;并且其中:(a)该人的体重为35 kg至小于40 kg;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成400 mg肌肉内注射剂;(b)该人的体重为25 kg至34.9 kg;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成200 mg肌肉内注射剂;(c)该人的体重为20 kg至24.9 kg;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成200 mg肌肉内注射剂;(d)该人的体重为14 kg至19.9 kg;且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成200 mg肌肉内注射剂;或(e)该人的体重为10 kg至13.9 kg;且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制成200 mg肌肉内注射剂。

[0116] 在一些实施方案中,本公开提供了利匹韦林或其药学上可接受的盐,其被指示与

卡替拉韦或其药学上可接受的盐组合用于治疗人的HIV感染;其中该人的年龄为2岁至小于12岁;并且其中:(a)该人的体重为35 kg至小于40 kg;并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制成900 mg肌肉内注射剂;(b)该人的体重为25 kg至34.9 kg;并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制成600 mg肌肉内注射剂;(c)该人的体重为20 kg至24.9 kg;并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制成600 mg肌肉内注射剂;(d)该人的体重为14 kg至19.9 kg;并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制成450 mg肌肉内注射剂;或(e)该人的体重为10 kg至13.9 kg;并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制成450 mg肌肉内注射剂。

[0117] 在一些实施方案中,本公开提供了利匹韦林或其药学上可接受的盐,其被指示与卡替拉韦或其药学上可接受的盐组合用于治疗人的HIV感染;其中该人的年龄为2岁至小于12岁;并且其中:(a)该人的体重为35 kg至小于40 kg;并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制成600 mg肌肉内注射剂;(b)该人的体重为25 kg至34.9 kg;并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制成450 mg肌肉内注射剂;(c)该人的体重为20 kg至24.9 kg;并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制成450 mg肌肉内注射剂;(d)该人的体重为14 kg至19.9 kg;并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制成300 mg肌肉内注射剂;或(e)该人的体重为10 kg至13.9 kg;并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制成300 mg肌肉内注射剂。

[0118] 在一些实施方案中,该用途进一步包括口服导入剂量。因此,在一些实施方案中,该用途进一步包括在负荷剂量之前卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的口服导入剂量,其中(a)如果该人的体重为35 kg至小于40 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为30 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为25 mg碱当量的每日一次剂量;(b)如果该人的体重为25 kg至34.9 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为25 mg碱当量的每日一次剂量;(c)如果该人的体重为20 kg至24.9 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为15 mg碱当量的每日一次剂量;(d)如果该人的体重为14 kg至19.9 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日一次剂量;或者(e)如果人的体重为10 kg至13.9 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日一次剂量。

[0119] 编号的实施方案

[0120] 实施方案1. 治疗HIV感染的方法,该方法包括:

[0121] 向有需要的人施用负荷剂量,该负荷剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂,和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;以及

[0122] 此后施用一个或多个维持剂量,该维持剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂,和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;

[0123] 其中该人的年龄为2岁至小于12岁。

[0124] 实施方案2. 实施方案1的方法,其中该人的体重为10 kg至小于40 kg,优选为10

kg至34.9 kg。

[0125] 实施方案3. 实施方案1或2的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量大于卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量。

[0126] 实施方案4. 前述实施方案中任一项的方法,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量大于利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量。

[0127] 实施方案5. 前述实施方案中任一项的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐以50 mg至600 mg肌肉内注射剂施用,优选以100 mg至600 mg肌肉内注射剂、150 mg至600 mg肌肉内注射剂、200 mg至600 mg肌肉内注射剂、300 mg至600 mg肌肉内注射剂或200 mg至400 mg肌肉内注射剂施用。

[0128] 实施方案6. 前述实施方案中任一项的方法,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐以50 mg至900 mg肌肉内注射剂施用,优选以100 mg至900 mg肌肉内注射剂、150 mg至900 mg肌肉内注射剂、200 mg至900 mg肌肉内注射剂、250 mg至900 mg肌肉内注射剂、300 mg至900 mg肌肉内注射剂、450 mg至900 mg肌肉内注射剂或300 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。

[0129] 实施方案7. 前述实施方案中任一项的方法,其中一个或多个维持剂量以固定间隔施用。

[0130] 实施方案8. 前述实施方案中任一项的方法,其中一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次或以更低频率施用。

[0131] 实施方案9. 实施方案8的方法,其中一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次。

[0132] 实施方案10. 实施方案9的方法,其中一个或多个维持剂量每月±7天施用一次。

[0133] 实施方案11. 实施方案9的方法,其中一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次。

[0134] 实施方案12. 实施方案8的方法,其中一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。

[0135] 实施方案13. 实施方案12的方法,其中一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次。

[0136] 实施方案14. 实施方案12的方法,其中一个或多个维持剂量每8周±7天施用。

[0137] 实施方案15. 实施方案8的方法,其中一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。

[0138] 实施方案16. 实施方案15的方法,其中一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次,随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。

[0139] 实施方案17. 实施方案1的方法,其中该人的体重为35 kg至小于40 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以400 mg至600 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐以600 mg至900 mg肌肉内注射剂施用。

[0140] 实施方案18. 实施方案17的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以900 mg肌肉内注射剂施用。

[0141] 实施方案19. 实施方案18的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或

多个维持剂量以400 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以600 mg肌肉内注射剂施用。

[0142] 实施方案20. 实施方案1的方法,其中该人的体重为25 kg至34.9 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以200 mg至300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐以450至600 mg肌肉内注射剂施用。

[0143] 实施方案21. 实施方案20的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用。

[0144] 实施方案22. 实施方案21的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以450 mg肌肉内注射剂施用。

[0145] 实施方案23. 实施方案1的方法,其中该人的体重为20 kg至24.9 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以200 mg至300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐以450 mg至600 mg肌肉内注射剂施用。

[0146] 实施方案24. 实施方案23的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用。

[0147] 实施方案25. 实施方案24的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以450 mg肌肉内注射剂施用。

[0148] 实施方案26. 实施方案1的方法,其中该人的体重为14 kg至19.9 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以200 mg至300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至450 mg肌肉内注射剂施用。

[0149] 实施方案27. 实施方案26的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg肌肉内注射剂施用。

[0150] 实施方案28. 实施方案27的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以300 mg肌肉内注射剂施用。

[0151] 实施方案29. 实施方案1的方法,其中该人的体重为10 kg至13.9 kg,卡替拉韦或其药学上可接受的盐以200 mg至300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐以300 mg至450 mg肌肉内注射剂施用。

[0152] 实施方案30. 实施方案29的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg肌肉内注射剂施用。

[0153] 实施方案31. 实施方案30的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以300 mg肌肉内注射剂施用。

[0154] 实施方案32. 实施方案17至31中任一项的方法,其中一个或多个维持剂量每4周

±7天施用一次或以更低频率施用。

[0155] 实施方案33．实施方案32的方法，其中一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次。

[0156] 实施方案34．实施方案33的方法，其中一个或多个维持剂量每月±7天施用一次。

[0157] 实施方案35．实施方案33的方法，其中一个或多个维持剂量每4周±7天施用一次。

[0158] 实施方案36．实施方案32的方法，其中一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。

[0159] 实施方案37．实施方案36的方法，其中一个或多个维持剂量每两个月±7天施用一次。

[0160] 实施方案38．实施方案36的方法，其中一个或多个维持剂量每8周±7天施用。

[0161] 实施方案39．实施方案19、22、25、28或31中任一项的方法，其中一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次，随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。

[0162] 实施方案40．实施方案39的方法，其中一个或多个维持剂量每月±7天施用一次或每4周±7天施用一次持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次，随后每两个月±7天施用一次或每8周±7天施用一次。

[0163] 实施方案41．前述实施方案中任一项的方法，其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量和利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量的施用间隔小于1小时，优选间隔小于30分钟。

[0164] 实施方案42．前述实施方案中任一项的方法，其中对于卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次维持剂量，卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的施用间隔小于1小时，优选间隔小于30分钟。

[0165] 实施方案43．前述实施方案中任一项的方法，其中肌肉内注射剂是在选自臀中肌或大腿外侧面的部位施用的。

[0166] 实施方案44．前述实施方案中任一项的方法，其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的注射剂为长效制剂的形式。

[0167] 实施方案45．实施方案44的方法，其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的长效制剂包含卡替拉韦或其药学上可接受的盐、聚山梨醇酯和聚乙二醇。

[0168] 实施方案46．实施方案44或45的方法，其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的长效制剂包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和泊洛沙姆。

[0169] 实施方案47．前述实施方案中任一项的方法，其进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量。

[0170] 实施方案48．实施方案47的方法，其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为5 mg至30 mg酸当量的每日剂量，优选10 mg至30 mg酸当量的每日剂量。

[0171] 实施方案49．实施方案48的方法，其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为2.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量，优选12.5 mg至25 mg碱当量的每日剂量。

[0172] 实施方案50．实施方案17至19中任一项的方法，其进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量，其

中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为30 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林的导入剂量为25 mg碱当量的每日一次剂量。

[0173] 实施方案51. 实施方案50的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量每日施用一次持续至少4周,特别是每日施用一次持续4周。

[0174] 实施方案52. 实施方案50或51的方法,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量由利匹韦林的药学上可接受的盐提供。

[0175] 实施方案53. 实施方案52的方法,其中利匹韦林的药学上可接受的盐是利匹韦林盐酸盐。

[0176] 实施方案54. 实施方案20至22中任一项的方法,其进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林的导入剂量为25 mg碱当量的每日一次剂量。

[0177] 实施方案55. 实施方案54的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量每日施用一次持续至少4周,特别是每日施用一次持续4周。

[0178] 实施方案56. 实施方案54或55的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以两片5 mg酸当量的可分散片剂施用。

[0179] 实施方案57. 实施方案54至56中任一项的方法,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量由利匹韦林的药学上可接受的盐提供。

[0180] 实施方案58. 实施方案57的方法,其中利匹韦林的药学上可接受的盐是利匹韦林盐酸盐。

[0181] 实施方案59. 实施方案23至25中任一项的方法,其进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为15 mg碱当量的每日一次剂量。

[0182] 实施方案60. 实施方案59的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量每日施用一次持续至少4周,特别是每日施用一次持续4周。

[0183] 实施方案61. 实施方案59或60的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以两片5 mg酸当量的可分散片剂施用。

[0184] 实施方案62. 实施方案59至61中任一项的方法,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以六片2.5 mg碱当量的片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。

[0185] 实施方案63. 实施方案59至62中任一项的方法,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量由利匹韦林的药学上可接受的盐提供。

[0186] 实施方案64. 实施方案63的方法,其中利匹韦林的药学上可接受的盐是利匹韦林盐酸盐。

[0187] 实施方案65. 实施方案26至28中任一项的方法,其进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量,其

中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日一次剂量。

[0188] 实施方案66. 实施方案65的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量每日施用一次持续至少4周,特别是每日施用一次持续4周。

[0189] 实施方案67. 实施方案65或66的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以两片5 mg酸当量的可分散片剂施用。

[0190] 实施方案68. 实施方案65至67中任一项的方法,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以五片2.5 mg碱当量的片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。

[0191] 实施方案69. 实施方案65至68中任一项的方法,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量由利匹韦林的药学上可接受的盐提供。

[0192] 实施方案70. 实施方案69的方法,其中利匹韦林的药学上可接受的盐是利匹韦林盐酸盐。

[0193] 实施方案71. 实施方案29至31中任一项的方法,其进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日一次剂量。

[0194] 实施方案72. 实施方案71的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量每日施用一次持续至少4周,特别是每日施用一次持续4周。

[0195] 实施方案73. 实施方案71或72的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以两片5 mg酸当量的可分散片剂施用。

[0196] 实施方案74. 实施方案71至73中任一项的方法,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以五片2.5 mg碱当量的片剂施用,优选以分散在液体中的片剂施用。

[0197] 实施方案75. 实施方案71至74中任一项的方法,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量由利匹韦林的药学上可接受的盐提供。

[0198] 实施方案76. 实施方案75的方法,其中利匹韦林的药学上可接受的盐是利匹韦林盐酸盐。

[0199] 实施方案77. 实施方案47至76中任一项的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量以一个或多个片剂或一个或多个可分散片剂的形式施用。

[0200] 实施方案78. 实施方案47至77中任一项的方法,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量以一个或多个片剂或一个或多个分散在液体中的片剂的形式施用。

[0201] 实施方案79. 实施方案47至78中任一项的方法,其中卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量与食物一起施用。

[0202] 实施方案80. 前述实施方案中任一项的方法,其中在开始治疗之前,该人表现出每mL血浆小于或等于50个拷贝的HIV-1 RNA的病毒载量。

[0203] 实施方案81. 前述实施方案中任一项的方法,其中在至少72周的治疗后,人表现出每mL血浆小于或等于50个拷贝的HIV-1 RNA的病毒载量。

[0204] 实施方案82. 治疗HIV感染的方法,该方法包括:

[0205] 向有需要的人施用负荷剂量,该负荷剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂,和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;以及

[0206] 此后施用一个或多个维持剂量,该维持剂量包含(i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂,和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐的肌肉内注射剂;

[0207] 其中该人的年龄为2岁至小于12岁;并且

[0208] 其中:

[0209] (a)该人的体重为35 kg至小于40 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以900 mg肌肉内注射剂施用;并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以400 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以600 mg肌肉内注射剂施用;

[0210] (b)该人的体重为25 kg至34.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用;以及卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;

[0211] (c)该人的体重为20 kg至24.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以600 mg肌肉内注射剂施用;以及卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;

[0212] (d)该人的体重为14 kg至19.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;以及卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以300 mg肌肉内注射剂施用;或

[0213] (e)该人的体重为10 kg至13.9 kg;卡替拉韦或其药学上可接受的盐的负荷剂量以300 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的负荷剂量以450 mg肌肉内注射剂施用;以及卡替拉韦或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以200 mg肌肉内注射剂施用,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的一个或多个维持剂量以300 mg肌肉内注射剂施用。

[0214] 实施方案83. 实施方案82的方法,其进一步包括在负荷剂量之前口服施用卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量,其中

[0215] (a)如果该人的体重为35 kg至小于40 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为30 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为25 mg碱当量的每日一次剂量;

[0216] (b)如果该人的体重为25 kg至34.9 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为25 mg碱当量的每日一次剂量;

[0217] (c)如果该人的体重为20 kg至24.9 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为15 mg碱当量的每日一次剂量;

[0218] (d)如果该人的体重为14 kg至19.9 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日一次剂量;或

[0219] (e)如果该人的体重为10 kg至13.9 kg,则卡替拉韦或其药学上可接受的盐的导入剂量为10 mg酸当量的每日一次剂量,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐的导入剂量为12.5 mg碱当量的每日一次剂量。

[0220] 实施方案84. (i)卡替拉韦或其药学上可接受的盐和(ii)利匹韦林或其药学上可接受的盐在制备用于治疗人的HIV感染的药物中的用途,其中该人的年龄为2岁至小于12岁,并且该药物被配制用于定期肌肉内注射。

[0221] 实施方案85. 卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐用于治疗人的HIV感染,其中该人的年龄为2岁至小于12岁,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐和利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。

[0222] 实施方案86. 卡替拉韦或其药学上可接受的盐,其被指示与利匹韦林或其药学上可接受的盐组合用于治疗人的HIV感染,其中该人的年龄为2岁至小于12岁,并且卡替拉韦或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。

[0223] 实施方案87. 利匹韦林或其药学上可接受的盐,其被指示与卡替拉韦或其药学上可接受的盐组合用于治疗人的HIV感染,其中该人的年龄为2岁至小于12岁,并且利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制用于定期肌肉内注射。

[0224] 应理解的是,本公开的任何和所有实施方案均可与任何其他实施方案或实施方案组合以描述另外的更优选实施方案。还应理解的是,优选实施方案的每个单独要素都是其自身独立的优选实施方案。此外,实施方案的任何要素都旨在与任何实施方案中的任何和所有其他要素组合以描述另外的实施方案。

实施例

[0225] 实施例1:CAB LA和RPV LA在儿童中进行的I/II期试验。

[0226] 研究设计.

[0227] I/II期、多中心、开放标签、非对比性研究将评估口服CAB和口服RPV,随后是长效可注射的CAB(CAB LA)和长效可注射的RPV(RPV LA)用于在年龄为2岁至小于12岁的感染HIV-1的病毒学抑制的儿童中按体重区间给药的安全性、耐受性、可接受性和PK。该研究还将在同一研究群体中评估有和没有口服导入期的长效可注射方案。CAB LA被配制成含有200 mg/mL卡替拉韦游离酸的悬浮液,用于通过IM注射施用。RPV LA被配制成含有300 mg/mL RPV游离碱的悬浮液,用于通过IM注射施用。

[0228] 这项研究将在多达90名体重≥10 kg且<40 kg的儿童中进行,这些儿童在稳定的ART中受到病毒学抑制。约90名儿童参与者的父母/监护人也将入组,以完成耐受性和可接受性评估。还将对已入组的父母/监护人的一部分进行深入的定性访谈。除非另有说明,术语“参与者”将指已入组到研究中的儿童。

[0229] 研究将包括两个群组。

[0230] 在群组1中,参与者将入组到以下五个体重区间:体重区间1(35-<40 kg)、体重区间2(25-34.9 kg)、体重区间3(20-24.9 kg)、体重区间4(14-19.9 kg)和体重区间5(10-13.9 kg)。

[0231] 一旦入组到群组1中,每个体重区间的参与者将经历两个研究参与步骤。在步骤1(即,在进入研究时),参与者将从他们研究前的ART方案切换为每日CAB的口服制剂和RPV的口服制剂,持续至少四周并且直到六周的最大值。根据第4a周访视,符合资格标准的参与者将过渡到步骤2,并接受可注射的CAB LA+可注射的RPV LA至第72周。过早和永久停止口服CAB+RPV或不符合注射阶段资格标准的参与者将在他们的最后一次口服研究产品给药后28天退出研究。在步骤2中,参与者将接受可注射的CAB LA+RPV LA。将在第4b周(进入步骤2)访视时、在第8周访视时、然后在此后每四周或每八周继续(取决于第12周中期分析的建议)施用两次IM注射(一次CAB LA注射和一次RPV LA注射),最后一次注射将在第72周访视时施用。在这两个步骤中,参与者都将遵循下面产品方案部分中概述的给药方案。

[0232] 群组2将由两组(即群组2a和群组2b)组成,其将允许参与者在包括口服导入和不包括口服导入的方案之间进行选择。入组到群组2a的参与者将通过两个研究参与步骤进展,如上文的群组1所述。群组2a的参与者将接受口服CAB+口服RPV(步骤1)直到第4b周访视,然后从第4b周(进入步骤2)到第48周接受肌肉内注射剂量的CAB LA和可注射剂量的RPV LA,基于在当时推荐的相关体重区间给药方案。入组到群组2b的参与者将跳过口服导入阶段,并在进入研究时接受CAB LA和RPV LA,并持续到第44周,基于在当时推荐的相关体重区间给药方案。

[0233] 加入群组2a或群组2b的决定将由潜在研究参与者和/或父母/法定监护人与记录在案的研究者或指定人员和其他医疗保健提供者(如适用)协商后做出。此选择将作为知情同意或认可过程的一部分做出,并且必须在进入研究前确认;参与者在入组后不得更改其群组2a或群组2b组选择。

[0234] 产品方案.

[0235] 在进入时,所有参与者将停止其研究前的cART方案,并将根据其在进入相应群组时的体重分配给药方案。将根据在以下剂量调整部分中提供的指导进行基于体重的剂量调整。给药方案可能会根据群组1中期分析或基于研究中的经验进行修改,在这种情况下,新方案将根据以下给药方案修改部分详细说明。

[0236] 群组1参与者将接受口服CAB和口服RPV,然后接受肌肉内CAB LA和肌肉内RPV LA,如表1(用于口服给药)和表2(用于LA注射)所示。

[0237] 群组2a参与者将接受口服CAB和口服RPV,然后接受肌肉内CAB LA和肌肉内RPV LA。群组2b参与者将仅接受肌肉内CAB LA和肌肉内RPV LA。

[0238] 表1. 群组1:初始口服导入给药方案

[0239]

体重区间	每日口服剂量(至第 4b 周访视)
体重区间 1 35-<40 kg	30 mg CAB+25 mg RPV
体重区间 2 25-34.9 kg	10 mg CAB+25 mg RPV • 以两片 5 mg CAB DT+一片 25 mg RPV 片剂施用
体重区间 3 20-24.9 kg	10 mg CAB+15 mg RPV • 以两片 5 mg CAB DT+六片 2.5 mg RPV 片剂施用
体重区间 4 14-19.9 kg	10 mg CAB+12.5 mg RPV • 以两片 5 mg CAB DT+五片 2.5 mg RPV 片剂施用
体重区间 5 10-13.9 kg	10 mg CAB+12.5 mg RPV • 以两片 5 mg CAB DT+五片 2.5 mg RPV 片剂施用

[0240] 表2. 群组1:初始(Q4W)IM注射给药方案

[0241]

体重区间	Q4W 长效 IM 给药方案
体重区间 1 35-<40 kg	初始注射剂(Wk 4b): 600 mg CAB LA+900 mg RPV LA 后续注射剂(Wk 4b 后)，每四周一次: 400 mg CAB LA+600 mg RPV LA
体重区间 2 25-34.9 kg	初始注射剂(Wk 4b): 300 mg CAB LA+600 mg RPV LA 后续注射剂(Wk 4b 后)，每四周一次: 200 mg CAB LA+450 mg RPV LA
体重区间 3 20-24.9 kg	初始注射剂(Wk 4b): 300 mg CAB LA+600 mg RPV LA 后续注射剂(Wk 4b 后)，每四周一次: 200 mg CAB LA+450 mg RPV LA
体重区间 4 14-19.9 kg	初始注射剂(Wk 4b): 300 mg CAB LA+450 mg RPV LA 后续注射剂(Wk 4b 后)，每四周一次: 200 mg CAB LA+300 mg RPV LA
体重区间 5 10-13.9 kg	初始注射剂(Wk 4b): 300 mg CAB LA+450 mg RPV LA 后续注射剂(Wk 4b 后)，每四周一次: 200 mg CAB LA+300 mg RPV LA

[0242] 基于对先前数据的建模和分析,确定了每个体重区间的初始剂量,并计算了表1和表2中建议的初始剂量的口服和长效方案,以达到在青少年和成人中临床观察到的可接受范围内的血浆浓度。

[0243] 剂量调整.

[0244] 参与者在进入访视时的体重将确定参与者的体重区间和口服导入阶段的整个持续时间的指定口服剂量。口服剂量不会因口服导入阶段期间可能发生的体重区间变化(体重增加或减少)而调整。

[0245] 在每次注射访视时,在施用研究产品之前,将评估参与者的体重,以确定在该访视时适当的体重区间和要施用的可注射的给药方案。体重区间增加的参与者将开始与其新的适用体重区间相对应的给药方案。但是,体重区间的下降不会导致剂量变化;参与者将继续处于所达到的最大体重区间的剂量方案。

[0246] 给药方案修改.

[0247] 在群组1中期分析后和/或基于对研究中安全性、PK、病毒载量、耐受性和所有其他相关数据或对儿科群体中研究药物的其他正在进行的研究的持续审查,可以根据需要对每

个体重区间的给药方案进行修改。剂量修改和如上所提到的群组2的初始剂量将选自表3至表8。目前已入组和新入组的参与者将被分配到更新后的给药方案。

[0248] 如果注射方案从Q4W改为Q8W给药,仍处于口服导入阶段的已入组参与者可以按照Q8W计划表接受注射剂。已按照Q4W注射计划表开始注射并已完成第12周访视的已入组参与者将继续按照Q4W计划表接受注射,直至第24周(群组1和群组2a)或第20周(群组2b)访视。

[0249] 无论给药方案如何修改,预计每种给药方案将包括(适用时)表3和表4中所示的卡替拉韦和利匹韦林的每日口服剂量、表5、6、7和8中所示的可注射的CAB LA+RPV LA剂量、以及表9中所示的注射间隔。

[0250] 表3:CAB口服剂量

[0251]

III.A	30 mg	以一片 30 mg CAB 片剂施用
III.B	25 mg	以五片 5 mg CAB DT 以分次剂量施用
III.C	20 mg	以四片 5 mg CAB DT 施用
III.D	15 mg	以三片 5 mg CAB DT 施用
III.E	10 mg	以两片 5 mg CAB DT 施用
III.F	5 mg	以一片 5 mg CAB DT 施用

[0252] 表4:RPV口服剂量

[0253]

IV.A	25 mg	以一片 25 mg RPV 片剂施用
IV.B	20 mg	以八片 2.5 mg RPV 片剂施用
IV.C	15 mg	以六片 2.5 mg RPV 片剂施用
IV.D	12.5 mg	以五片 2.5 mg RPV 片剂施用
IV.E	10 mg	以四片 2.5 mg RPV 片剂施用
IV.F	7.5 mg	以三片 2.5 mg RPV 片剂施用
IV.G	5 mg	以两片 2.5 mg RPV 片剂施用
IV.H	2.5 mg	以一片 2.5 mg RPV 片剂施用

[0254] 表5:CAB LA首次注射剂量

[0255]

V.A	600 mg
V.B	400 mg
V.C	300 mg
V.D	200 mg
V.E	100 mg

[0256] 表6:CAB LA后续注射

[0257]

VI.A	600 mg
VI.B	400 mg
VI.C	300 mg
VI.D	200 mg
VI.E	100 mg

[0258] 表7:RPV LA首次注射剂量

[0259]

VII.A	900 mg
VII.B	750 mg
VII.C	600 mg
VII.D	450 mg
VII.E	300 mg
VII.F	150 mg

[0260] 表8:RPV LA后续注射剂量

[0261]

VIII.A	900 mg
VIII.B	750 mg
VIII.C	600 mg
VIII.D	450 mg
VIII.E	300 mg
VIII.F	150 mg

[0262] 表9:注射间隔

[0263]

IX.A	Q.4周
IX.B	剂量1和剂量2，间隔4周，然后Q.8周

[0264] 接受LA注射剂的参与者的口服桥接

[0265] 在某些情况下,错过预定的注射剂的参与者可以接受每日口服CAB+RPV作为桥接策略。口服研究产品体重区间给药方案将根据在最近一次研究访视(无论是定期预定访视还是临时访视)中得到的参与者体重指定。

[0266] 理想情况下,参与者应在与错过的注射访视日相同的同一目标访视日(或在同一目标访视窗口内)开始口服桥接方案。短期口服桥接方案的最后一次剂量应在恢复可注射的研究产品的同一天和在恢复可注射的研究产品之前服用。步骤2参与者可能需要在恢复研究产品注射后进行临时注射访视,以适当地重新开始给药方案或重新对齐原始注射访视给药计划表。