202406551

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202406551 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：112115224 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 24 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/505 (2006.01)* *A61K38/47 (2006.01)*
*A61K9/10 (2006.01)* *A61K9/19 (2006.01)*
*A61K47/38 (2006.01)* *A61K47/18 (2006.01)*
*A61P31/18 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/22 美國 63/333,557
2022/05/17 歐洲專利局 22173920.4

(71)申請人：愛爾蘭商健生科學愛爾蘭無限公司 (愛爾蘭) JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED COMPANY (IE)
愛爾蘭

(72)發明人：維奇 賽門 VECCHI, SIMONE (IT)；科隆波 米萊安 COLOMBO, MIRIAM (IT)；德瑟格 安 DE SAEGER, ANN GILBERTE P (BE)；維斯崔頓 馬欣 VERSTRAETEN, MAXIM PAUL M (BE)；維沃特 伊溫 VERVOORT, IWAN CAROLINE F (BE)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：8 共 134 頁

(54)名稱

冷凍乾燥組成物(一)

(57)摘要

本發明係關於一種固體組成物，其可藉由將水性組成物冷凍乾燥獲得，該水性組成物包含利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽、及可選地玻尿酸酶。本發明亦關於一種回溶水性組成物，其可藉由將本發明之固體組成物回溶獲得；用於製造本發明之固體組成物的程序；及回溶水性組成物在治療或預防對象之 HIV 感染中的用途。

The invention relates to a solid composition obtainable by freeze drying an aqueous composition comprising rilpivirine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and optionally a hyaluronidase. The invention also relates to a reconstituted aqueous composition obtainable by reconstituting the solid composition of the invention, a process for making the solid composition of the invention, and use of the reconstituted aqueous composition in the treatment or prevention of a HIV infection in a subject.

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】冷凍乾燥組成物(一)

【英文發明名稱】FREEZE DRIED COMPOSITIONS

【中文】

本發明係關於一種固體組成物，其可藉由將水性組成物冷凍乾燥獲得，該水性組成物包含利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽、及可選地玻尿酸酶。本發明亦關於一種回溶水性組成物，其可藉由將本發明之固體組成物回溶獲得；用於製造本發明之固體組成物的程序；及回溶水性組成物在治療或預防對象之HIV感染中的用途。

【英文】

The invention relates to a solid composition obtainable by freeze drying an aqueous composition comprising rilpivirine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and optionally a hyaluronidase. The invention also relates to a reconstituted aqueous composition obtainable by reconstituting the solid composition of the invention, a process for making the solid composition of the invention, and use of the reconstituted aqueous composition in the treatment or prevention of a HIV infection in a subject.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】冷凍乾燥組成物(一)

【英文發明名稱】FREEZE DRIED COMPOSITIONS

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】　本申請案主張2022年4月22日申請之美國臨時專利申請案第63/333,557號及2022年5月17日申請之歐洲專利申請案第EP22173920.4號之優先權，兩專利申請案之全部內容係明確地以引用方式全文併入本文中。

【0002】　本發明係關於一種固體組成物，其可藉由將水性組成物冷凍乾燥獲得，該水性組成物包含利匹韋林(rilpivirine)或其醫藥上可接受之鹽、及可選地玻尿酸酶。本發明亦關於一種回溶水性組成物，其可藉由將本發明之固體組成物回溶獲得；用於製造本發明之固體組成物的程序；及回溶水性組成物在治療或預防對象之HIV感染中的用途。

【先前技術】

【0003】　人類免疫不全病毒(HIV)感染（稱為後天性免疫不全症候群(AIDS)之病因）之治療仍然係主要醫療挑戰。HIV能夠規避免疫壓力，以適應各種細胞類型及生長條件，且對抗HIV藥物產生抗性。後者包括核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)、核苷酸反轉錄酶抑制劑(NtRTI)、HIV蛋白酶抑制劑(PI)、整合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)、及HIV融合抑制劑。

【0004】 目前可用的口服療法需要至少一次每日給藥。因此，每日均提醒HIV感染者他們的HIV陽性狀況，且每日給藥亦可引起其等HIV陽性狀況之揭示。每日給藥需要儲存及運輸大量或體積之丸劑，且仍存在患者忘記服用其等每日劑量之風險，從而未能遵守規定的劑量方案。以及降低治療之有效性，此亦引起出現病毒抗性。

【0005】 通常用於高效抗反轉錄病毒療法(HAART)中之一類HIV藥物係NNRTI。利匹韋林係用於治療HIV感染之NNRTI類別之抗反轉錄病毒。利匹韋林係具有較高效力之第二代NNRTI，且與老年NNRTI相比具有降低的副作用概況。利匹韋林活性係由HIV-1反轉錄酶之非競爭性抑制介導。

【0006】 利匹韋林不僅針對野生型HIV顯示出明顯活性，且亦針對其許多突變變體顯示出明顯活性。利匹韋林、其藥理活性、以及其製備之程序數目已描述於WO2003/016306中。

【0007】 利匹韋林已核准用於治療HIV感染，且可以每片錠劑含有25 mg利匹韋林鹼等效物之單一劑錠劑(EDURANT®)形式商購，其用於每日一次口服投予，以及用於每日一次口服投予(COMPLERA®, ODEFSEY®, JULUCA®)之單一錠劑方案。

【0008】 WO2007/147882揭示治療有效量的呈微粒子或奈米粒子形式之利匹韋林之肌內或皮下注射，利匹韋林具有吸附至其表面之表面改質劑；及醫藥上可接受之水性載劑；其中利匹韋林活性成分係懸浮的。

【0009】 注射用利匹韋林之長期釋放懸浮液與注射用卡博特韋(cabotegravir)之長期釋放懸浮液之組合投予已在例如美國及加拿大核准為

CABENUVA®、及在例如EU核准為REKAMBYS®。此等係以長效可注射配方形式提供之第一抗反轉錄病毒，其等以大於一天之間隔投予。

【0010】 所欲的是提供包含利匹韋林粒子之組成物，利匹韋林粒子可儲存較長時間段（例如數週、數個月、或數年），特別是在室溫下（例如在20至25℃下），而不實質上影響利匹韋林之粒徑分布，使得當利匹韋林在儲存較長時間段之後，特別是在室溫下（例如在20至25℃下）時，生體可用率、功效、及長期釋放性質在儲存期內維持不變。

【0011】 當利匹韋林藉由皮下或肌內注射投予時，亦可為所欲的是將其與玻尿酸酶一起調配或投予，以增加利匹韋林之分散及吸收。玻尿酸酶亦可用以達成其他效果—例如投予玻尿酸酶可減少由在注射部位處投予高體積之醫藥組成物所形成之凸塊。然而，將玻尿酸酶儲存於醫藥組成物（例如包含利匹韋林之組成物）中數週、數個月、或數年代表重大的挑戰。當在室溫下儲存延長時間段時，玻尿酸酶可能迅速展開及降解。因此，亦為所欲的是提供包含利匹韋林及玻尿酸酶之組成物，其中玻尿酸酶在儲存數週、數個月、或數年之期間係穩定的，特別是在室溫下（例如在20至25℃下）。

【0012】 PCT/US2021/072453 (WO2022/109555)揭示使用於與玻尿酸酶組合之懸浮液中的呈微粒子或奈米粒子形式之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽治療或預防HIV感染。

【發明內容】

【0013】　在第一態樣中，本發明係關於一種固體組成物，其可藉由將水性組成物冷凍乾燥（與「凍乾(lyophilising)」同義）獲得，該水性組成物包含利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽、及玻尿酸酶。

【0014】　在第二態樣中，本發明係關於一種回溶水性組成物，其可藉由將根據第一態樣之固體組成物回溶獲得。

【0015】　在第三態樣中，提供一種用於治療或預防對象之HIV感染的方法，該方法包含向該對象投予根據第二態樣之回溶水性組成物。

【0016】　在第四態樣中，提供根據第二態樣之回溶水性組成物，其用於治療或預防對象之HIV感染。

【0017】　在第五態樣中，提供一種根據第二態樣之回溶水性組成物用於製造用於治療或預防對象之HIV感染的藥劑之用途。

【0018】　在第六態樣中，提供根據第一態樣之固體組成物，其用於治療或預防對象之HIV感染。

【0019】　在第七態樣中，提供一種根據第一態樣之固體組成物用於製造用於治療或預防對象之HIV感染的藥劑之用途。

【0020】　在第八態樣中，提供一種套組，其包含(i)根據第一態樣之固體組成物及(ii)稀釋劑。

【0021】　在第九態樣中，提供一種套組，其包含：(i)根據第一態樣之固體組成物、(ii)包含一或多種其他抗反轉錄病毒劑之組成物、及可選地(iii)稀釋劑。在第十態樣中，提供一種套組，其包含：(i)根據第一態樣之固體組成物、(ii)包含一或多種其他抗反轉錄病毒劑之組成物、及(iii)稀釋劑。

【圖式簡單說明】

【0022】 將參照隨附圖式僅舉實例而言對本發明進行描述。

〔**圖 1**〕：在不同儲存條件下之玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 1A**〕：在不同儲存條件下之玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 1B**〕：在不同儲存條件下之玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 1C**〕：在不同儲存條件– pH 下之玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 2**〕：玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 3**〕：在不同儲存條件下之玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 3A**〕：在不同儲存條件– pH 下之玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 4**〕：玻尿酸酶熔融溫度研究及鈉 CMC 濃度

〔**圖 5**〕：在不同儲存條件下之利匹韋林粒徑

〔**圖 6**〕：在不同儲存條件下之利匹韋林粒徑及玻尿酸酶穩定性研究

〔**圖 7**〕：黏度研究

〔**圖 8**〕：注射力研究

【0023】 此等圖式在「實例」章節中進一步解釋。

【實施方式】

本發明之揭露

【0024】 本申請案已分章節撰寫，以提高可讀性。然而，此並不意指要單獨閱讀各章節。相反地，除非另有指明，否則各章節應以交叉參照其他章節

閱讀，亦即將整個申請案視為一個整體。除非明確說明，否則並不意欲人為分離實施例。

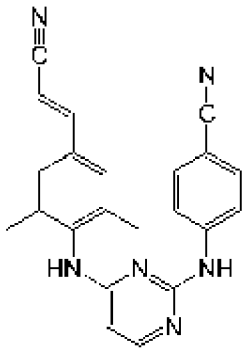
本發明之組成物

【0025】 在第一態樣中，本發明係關於一種固體組成物，其可藉由將水性組成物冷凍乾燥獲得，該水性組成物包含利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽、及玻尿酸酶。

【0026】 在第二態樣中，本發明係關於一種回溶水性組成物，其可藉由將根據第一態樣之固體組成物回溶獲得。

【0027】 冷凍乾燥係一種將水性組成物初始冷凍之程序。在初始冷凍步驟期間，水形成固體冰晶，且組成物濃縮導致兩相分離。接著在初次乾燥階段期間降低壓力，且冰昇華。在初次乾燥階段中可升高溫度，以提高昇華速率。在二次乾燥階段中，緩慢升高組成物之溫度，以促進殘餘水之移除且提供固體組成物。可藉由冷凍乾燥獲得的固體組成物可由多個用語指稱，包括「凍乾粉末(lyophilised powder)」、「凍乾餅(lyophilised cake)」、「餅(cake)」、「冷凍乾燥餅(freeze dried cake)」、「冷凍乾燥粉末(freeze dried powder)」、及「冷凍乾燥產物(freeze dried product)」。在一實施例中，可藉由冷凍乾燥獲得的固體組成物係凍乾餅、或餅、或冷凍乾燥餅。

【0028】 利匹韋林(4-[[4-[[4-[(1E)-2-氰基乙烯基]-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]-苯甲腈；TMC278）具有下列結構式：



【0029】 「利匹韋林(rilpivirine)」意指具有以上所示之結構式（亦即游離鹼形式）之利匹韋林。

【0030】 在一較佳實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含利匹韋林，亦即呈其游離鹼形式之利匹韋林。

【0031】 利匹韋林之醫藥上可接受之鹽意指相對離子係醫藥上可接受之彼等鹽。醫藥上可接受之鹽意欲包含利匹韋林能夠形成之治療活性無毒的酸加成鹽形式。此等鹽形式可藉由將利匹韋林用適當酸處理方便地獲得，諸如無機酸，例如氫鹵酸，例如鹽酸、氫溴酸、及類似者；硫酸；硝酸；磷酸及類似無機酸；或有機酸，例如乙酸、丙酸、羥基乙酸、2-羥基丙酸、2-側氧基丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、2-羥基-1,2,3-丙烷-三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、環己烷胺基磺酸、2-羥基苯甲酸、4-胺基-2-羥基苯甲酸、及類似者。

【0032】 在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式，例如懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之微粒子或奈米粒子。

【0033】 本文考慮了具有較佳粒徑之兩個實施例。

【0034】 在第一較佳粒徑實施例中，利匹韋林粒子具有小於或約2 μm之$D_v90$。在此實施例中，粒子可具有約100 nm至約2 μm之$D_v90$。在此實施例中，粒子可具有約200 nm至約2 μm、例如200 nm至約2 μm之$D_v90$。在此實施例中，粒子可具有300 nm至約2 μm之$D_v90$。在此實施例中，粒子可具有約400 nm至約2 μm、例如400 nm至約2 μm之$D_v90$。在此實施例中，粒子可具有約500 nm至約2 μm、例如500 nm至約2 μm之$D_v90$。較佳地，在此實施例中，粒子具有約500 nm至約1,600 nm、例如500 nm至約1,600 nm之$D_v90$、或約500 nm至約1,000 nm、例如500 nm至約1,000 nm、例如約800 nm之$D_v90$。更佳地，在此實施例中，粒子具有約500 nm至約700 nm、甚至更佳地約500 nm至約650 nm、且最佳地約525 nm至約644 nm之$D_v90$。

【0035】 如本文中所使用，用語「$D_v90$」係指發現90體積%的粒子群體之直徑低於其的直徑。如本文中所使用，用語「$D_v50$」係指發現50體積%的粒子群體之直徑低於其的直徑。如本文中所使用，用語「$D_v10$」係指發現10體積%的粒子群體之直徑低於其的直徑。

【0036】 在第一較佳粒徑實施例中，粒子可具有小於或約1,000 nm之$D_v50$。在此實施例中，粒子可具有約10 nm至約1,000 nm之$D_v50$。在此實施例中，粒子可具有約50 nm至約700 nm之$D_v50$。在此實施例中，粒子可具有約100 nm至約600 nm之$D_v50$。在此實施例中，粒子可具有約150 nm至約500 nm之$D_v50$。較佳地，在此實施例中，粒子具有約200 nm至約500 nm之$D_v50$。

【0037】 在第一較佳粒徑實施例中，粒子可具有小於或約500 nm之$D_v10$。在此實施例中，粒子可具有約10 nm至約500 nm之$D_v10$。在此實施例中，粒子可具有約25 nm至約400 nm之$D_v10$。在此實施例中，粒子可具有約50

nm至約300 nm之$D_v10$。在此實施例中，粒子可具有約50 nm至約200 nm之$D_v10$。較佳地，在此實施例中，粒子具有約75 nm至約200 nm之$D_v10$。

【0038】 較佳地，在此實施例中，粒子具有約500 nm至約1,600 nm之$D_v90$、約200 nm至約500 nm之$D_v50$、及約75 nm至約200 nm之$D_v10$。

【0039】 替代地，粒子具有約500 nm至約1,000 nm之$D_v90$、約200 nm至約500 nm之$D_v50$、及約75 nm至約200 nm之$D_v10$。

【0040】 替代地，粒子具有約500 nm至約700 nm之$D_v90$、約200 nm至約500 nm之$D_v50$、及約75 nm至約200 nm之$D_v10$。

【0041】 在第二較佳粒徑實施例中，粒子可具有約1 μm至約10 μm之$D_v90$。在此實施例中，粒子可具有約2 μm至約9 μm之$D_v90$。在此實施例中，粒子可具有約3 μm至約8 μm之$D_v90$。在此實施例中，粒子可具有約3 μm至約7 μm之$D_v90$。較佳地，在此實施例中，粒子具有約4 μm至約6 μm之$D_v90$。最佳地，在此實施例中，粒子具有約5 μm至約6 μm，例如約5 μm或約6 μm之$D_v90$。

【0042】 在第二較佳粒徑實施例中，粒子具有小於或約3 μm之$D_v50$。在此實施例中，粒子可具有小於約2.5 μm之$D_v50$。在此實施例中，粒子可具有約1 μm至約2.5 μm之$D_v50$。在此實施例中，粒子可具有約1.2 μm至約2.2 μm之$D_v50$。較佳地，在此實施例中，粒子具有約1.5 μm至約2.2 μm之$D_v50$。進一步較佳地，在此實施例中，粒子具有約1.5 μm至約2 μm之$D_v50$。

【0043】 在第二較佳粒徑實施例中，粒子可具有小於或約1000 nm之$D_v10$。在此實施例中，粒子可具有約10 nm至約1000 nm之$D_v10$。在此實施例中，粒子可具有約100 nm至約700 nm之$D_v10$。在此實施例中，粒子可具有約

200 nm至約600 nm之$D_v10$。較佳地，在此實施例中，粒子具有約300 nm至約500 nm之$D_v10$。

【0044】 較佳地，在此實施例中，粒子具有約4 μm至約6 μm之$D_v90$、約1.5 μm至約2 μm之$D_v50$、及約300 nm至約500 nm之$D_v10$。

【0045】 較佳地，在此實施例中，粒子具有約5 μm至約6 μm之$D_v90$、約1.5 μm至約2.2 μm之$D_v50$、及約300 nm至約500 nm之$D_v10$。

【0046】 如本文中所使用，$D_v10$、$D_v50$、及$D_v90$係藉由例如根據ISO 13320:2009之常規雷射繞射技術判定。

【0047】 雷射繞射依賴於以下原理：粒子將以取決於粒子之大小變化的角度散射光，且粒子之集合將產生由強度及角度定義之散射光圖案，該圖案可與粒徑分布相關聯。許多雷射繞射儀器係商購可得，用於快速且可靠地判定粒徑分布。例如，粒徑分布可藉由來自Malvern Instruments之習知Malvern Mastersizer™ 3000粒徑分析儀測量。藉由將氦氖氣體雷射束投射通過透明細胞來操作Malvern Mastersizer™ 3000粒徑分析儀，該透明細胞含有懸浮於水溶液中之感興趣的粒子。將撞擊粒子之光線通過與粒徑成反比之角度散射，且光偵測器陣列測量數個預定角度之光強度，且藉由電腦使用標準理論原理處理不同角度之所測量強度，以判定粒徑分布。可使用於蒸餾水中之粒子之濕分散液獲得雷射繞射值。

【0048】 所屬技術領域中常用的測量$D_v10$、$D_v50$、及$D_v90$之其他方法包括盤式離心、掃瞄式電子顯微鏡(SEM)、沉降場流分離、及光子相關光譜法。

【0049】 在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約100至約500 mg/mL利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物或回

溶水性組成物包含約150至約450 mg/mL利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約200至約400 mg/mL利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。在一較佳實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約250至約350 mg/mL利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，例如約300 mg/mL、特別是300 mg/mL的利匹韋林。

【0050】　在一實施例中，固體組成物或回溶水性組成物中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之量係約900 mg至約28800 mg（例如約900 mg至約14400 mg、或約900 mg至約7200 mg、或約900 mg至約4500 mg、或約900 mg至約3600 mg）、較佳地約1200 mg至約14400 mg、較佳地約1350 mg至約13200 mg、較佳地約1500 mg至約12000 mg（例如約3000 mg至約12000 mg）、較佳地約1800 mg至約10800 mg（例如約2700 mg至約10800 mg、或約1800 mg至約3600 mg）、最佳地約1800 mg至約7200 mg、或約1800 mg至約4500 mg、或約2700 mg至約4500 mg、或約3600 mg至約4500 mg。所指示之「mg」對應於利匹韋林（亦即呈其游離鹼形式之利匹韋林）之mg。因此，舉實例而言，1 mg的利匹韋林（亦即呈其游離鹼形式之利匹韋林）對應於1.1 mg的利匹韋林鹽酸鹽。

【0051】　固體組成物或回溶水性組成物包含玻尿酸酶。玻尿酸酶係降解例如皮膚中之玻尿酸(HA)且降低胞外基質中之醣醛酸之黏度的酶。由於此特性，其可用於增加所注射活性醫藥成分之分散及吸收，及/或用於實現皮下更大體積之投予。玻尿酸酶（包括rHuPH20）之酶活性可藉由每mL之單位(U/mL)或藉由特定配方中之總酶活性(U)來定義。

【0052】　如本文中所使用，用語「玻尿酸酶(hyaluronidase)」意指降解玻尿酸且降低胞外基質中之醣醛酸之黏度的任何酶。

【0053】 在一實施例中，玻尿酸酶係重組玻尿酸酶。在一較佳實施例中，玻尿酸酶係重組人類玻尿酸酶，例如rHuPH20。在一實施例中，rHuPH20由CAS登記號757971-58-7下可用之胺基酸序列定義。關於rHuPH20之進一步資訊提供於國際專利公開案第WO2004/078140號中。在一實施例中，rHuPH20之胺基酸序列包含SEQ ID NO: 1。在一些實施例中，玻尿酸酶係具有包含SEQ ID NO: 2（即野生型人類玻尿酸酶之殘基36至482）之rHuPH20的胺基酸序列的rHuPH20之變體。在一些實施例中，玻尿酸酶係rHuPH20之變體，其具有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列。在一些實施例中，玻尿酸酶係rHuPH20之變體，其具有包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列。在一些實施例中，玻尿酸酶係rHuPH20之變體，其具有包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列。

| | |
|---|---|
| SEQ ID NO: 1：rHuPH20 | LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN<br>ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK<br>KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL<br>VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW<br>GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY<br>PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV<br>FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL<br>LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL<br>HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK<br>EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEP |
| SEQ ID NO: 2：rHuPH20 變體 1 | LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN<br>ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK<br>KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL<br>VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW<br>GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY<br>PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV<br>FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL<br>LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL<br>HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK<br>EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIFY |
| SEQ ID NO: 3：rHuPH20 變體 2 | LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN<br>ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK<br>KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL<br>VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW<br>GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY |

| | |
|---|---|
| | PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV<br>FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL<br>LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL<br>HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK<br>EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIF |
| SEQ ID NO: 4：<br>rHuPH20 變體 3 | LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN<br>ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK<br>KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL<br>VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW<br>GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY<br>PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV<br>FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL<br>LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL<br>HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK<br>EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQI |
| SEQ ID NO: 5：<br>rHuPH20 變體 4 | LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN<br>ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK<br>KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL<br>VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW<br>GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY<br>PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV<br>FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL<br>LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL<br>HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK<br>EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQ |

【0054】 在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物中之玻尿酸酶之濃度係約10至約10,000 U/mL、或約100至約10,000 U/mL、或約500至約10,000 U/mL、或約500至約5,000 U/mL、或約500至約2500 U/mL、或約1000至約2500 U/mL、或約1500至約2500 U/mL。較佳地，水性組成物或回溶水性組成物中之玻尿酸酶之濃度係約1800至約2200 U/mL（例如約2000 U/mL）。

【0055】 在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物中之玻尿酸酶之濃度係約0.1至約90 μg/mL、或約0.9至約90 μg/mL、或約4.5至約90 μg/mL、或約4.5至約45 μg/mL、或約4.5至約22.5 μg/mL、或約9至約22.5 μg/mL、或約13.5至約22.5 μg/mL。較佳地，水性組成物或回溶水性組成物中之玻尿酸酶之濃度係約16.2至約19.8 μg/mL（例如約18 μg/mL）。

【0056】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物額外包含羧甲基纖維素(CMC)或其醫藥上可接受之鹽，較佳地其中CMC未交聯。在一實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽係CMC之醫藥上可接受之鹽。CMC之醫藥上可接受之鹽意指相對離子係醫藥上可接受之彼等鹽。醫藥上可接受之鹽意欲包含CMC能夠形成之治療活性無毒的鹼加成鹽形式。CMC之較佳醫藥上可接受之鹽包括鈉CMC及鉀CMC。在一特別較佳實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽係鈉CMC，特別是未交聯之鈉CMC。在另一實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽係CMC。可用於本發明中之CMC之實例係可購自Ashland之40 mPa.s羧甲基纖維素鈉（腸胃外級），及可購自Ashland之Blanose CMC 7LF PH或Blanose 7LP EP。

【0057】 CMC或其醫藥上可接受之鹽可具有任何取代度(DS)。DS係每纖維素單元之羧甲基之數目。在一較佳實施例中，DS係約0.4至約1.5。在一實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽具有約0.5至約1，例如約0.65至約0.95，諸如約0.7之DS。

【0058】 在一實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽在室溫下在1% (w/v)之水溶液中具有約10 mPa.s至約100 mPa.s之黏度。在一實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽在室溫下在1% (w/v)之水溶液中具有約20 mPa.s至約60 mPa.s之黏度。在一實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽在室溫下在1% (w/v)之水溶液中具有約30 mPa.s至約50 mPa.s之黏度，例如在室溫下在1% (w/v)之水溶液中具有約40 mPa.s之黏度。

【0059】 在一實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽在室溫下在2% (w/v)之水溶液中具有約10 mPa.s至約100 mPa.s之黏度。在一實施例中，CMC或

其醫藥上可接受之鹽在室溫下在2% (w/v)之水溶液中具有約20 mPa.s至約60 mPa.s之黏度。在一較佳實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽在室溫下在2% (w/v)之水溶液中具有約30 mPa.s至約50 mPa.s之黏度，例如在室溫下在2% (w/v)之水溶液中具有約40 mPa.s之黏度。

【0060】 在一實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽之分子量係約50 kDa至約2,000 kDa。在一實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽之分子量係約50 kDa至約1,000 kDa。在一實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽之分子量係約70 kDa至約900 kDa。在一較佳實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽之分子量係約90 kDa至約750 kDa，在一最佳實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽之分子量係約70 kDa至約110 kDa，例如約90 kDa。

【0061】 本發明人令人驚訝地發現，向包含玻尿酸酶之本發明之水性組成物中添加CMC或其醫藥上可接受之鹽提高玻尿酸酶之熔融溫度($T_m$)（實例2a）。此表明改進的儲存穩定性。

【0062】 本發明人亦發現，向包含玻尿酸酶之本發明之水性組成物中添加CMC或其醫藥上可接受之鹽導致諸如在壓力測試條件下儲存冷凍乾燥產物後，本發明之回溶水性組成物中玻尿酸酶活性損失減少、玻尿酸酶聚集減少、及/或玻尿酸酶氧化減少（實例6及實例8）。此表明改進的儲存穩定性。

【0063】 在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約1 mg/mL至約100 mg/mL的CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約1 mg/mL至約75 mg/mL的CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約1 mg/mL至約50 mg/mL的CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包

含約1 mg/mL至約25 mg/mL的CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約5 mg/mL至約25 mg/mL的CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約5 mg/mL至約15 mg/mL的CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一較佳實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約5 mg/mL至約10 mg/mL的CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一最佳實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約1 mg/mL至約5 mg/mL的CMC或其醫藥上可接受之鹽，例如約3 mg/mL。

【0064】　在一較佳實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽係鈉CMC，且水性組成物或回溶水性組成物包含緊接於上之段落中所指明之任何量的鈉CMC。在一較佳實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽係鈉CMC，且水性組成物或回溶水性組成物具有本文所指明之任何取代度、黏度、及分子量。

【0065】　在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.002 mg至約5 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.01 mg至約5 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.05 mg至約2.5 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.1 mg至約2 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.1 mg至約1 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一更佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.1 mg

至約0.25 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽，例如每100 U玻尿酸酶約0.15 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。在另一更佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.05 mg至約0.25 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽，例如每100 U玻尿酸酶約0.15 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。

【0066】 在一較佳實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽係鈉CMC，且水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含緊接於上之段落中所指明之任何鈉CMC與玻尿酸酶之比率。

【0067】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物額外包含冷凍保護劑。在一實施例中，冷凍保護劑係糖、糖醇、或胺基酸或其醫藥上可接受之鹽，較佳地其中糖並非單醣。糖、糖醇或胺基酸之醫藥上可接受之鹽意指相對離子係醫藥上可接受之彼等鹽。醫藥上可接受之鹽意欲包含給定糖、糖醇、或胺基酸能夠形成之治療活性無毒的酸及鹼加成鹽形式。合適的糖及糖醇包括甘露醇、乳糖、蔗糖、海藻糖、山梨醇、右旋糖、果糖、麥芽糖、木糖醇、及棉子糖。較佳地，糖或糖醇係選自甘露醇及蔗糖。更佳地，糖或糖醇係蔗糖。合適的胺基酸或其醫藥上可接受之鹽包括精胺酸、甘胺酸、及組胺酸、或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，胺基酸或其醫藥上可接受之鹽係選自精胺酸及甘胺酸或其醫藥上可接受之鹽。在一較佳實施例中，胺基酸或其醫藥上可接受之鹽係精胺酸（例如精胺酸HCl）。在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物額外包含兩種冷凍保護劑。在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物額外包含兩種冷凍保護劑，其中一種冷凍保護劑係糖或糖醇，且另一種冷凍保護劑係胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0068】　本發明人令人驚訝地發現，當利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽呈懸浮於水性組成物中之粒子之形式時，根據本發明之回溶水性組成物中之粒徑分布類似於在冷凍乾燥前的水性組成物中之粒徑分布（參見例如實例4）。

【0069】　在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約1 mg/mL至約200 mg/mL的冷凍保護劑。在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約1 mg/mL至約175 mg/mL的冷凍保護劑。在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約1 mg/mL至約150 mg/mL的冷凍保護劑。

【0070】　在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含約20 mg/mL至約150 mg/mL的冷凍保護劑。

【0071】　在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含冷凍保護劑，其係約25 mg/mL至約150 mg/mL之量的糖或糖醇。在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含冷凍保護劑，其係約25 mg/mL至約125 mg/mL之量的糖或糖醇。在一較佳實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含冷凍保護劑，其係約50 mg/mL至約100 mg/mL之量的糖或糖醇。在另一較佳實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含冷凍保護劑，其係約75 mg/mL至約125 mg/mL、例如約100 mg/mL之量的糖或糖醇。在一實施例中，冷凍保護劑係蔗糖。

【0072】　在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含冷凍保護劑，其係約1 mg/mL至約100 mg/mL之量的胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。在一較佳實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含冷凍保護劑，其係約25 mg/mL至約75 mg/mL、例如約50 mg/mL之量的胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。在一更佳實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含冷凍保護劑，其係約25

mg/mL至約35 mg/mL、例如約30 mg/mL之量的胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，冷凍保護劑係精胺酸、較佳地精胺酸HCl。

【0073】　在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含兩種冷凍保護劑，其中兩種冷凍保護劑之總量係約25 mg/mL至約150 mg/mL，較佳地其中兩種冷凍保護劑係糖或糖醇、及胺基酸。在一較佳實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含兩種冷凍保護劑，其中兩種冷凍保護劑之總量係約50 mg/mL至約125 mg/mL，較佳地其中兩種冷凍保護劑係糖或糖醇、及胺基酸，例如其中兩種冷凍保護劑係糖或糖醇、及胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0074】　在一較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物額外包含蔗糖、及CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一更佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物額外包含蔗糖及鈉CMC。

【0075】　在一較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物額外包含精胺酸或其醫藥上可接受之鹽、及CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一更佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物額外包含精胺酸鹽酸鹽及鈉CMC。

【0076】　在一較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物額外包含精胺酸或其醫藥上可接受之鹽。在一更佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物額外包含精胺酸鹽酸鹽。

【0077】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:10 (w/w)至約10:1 (w/w)。

【0078】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約20:1 (w/w)。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約10:1 (w/w)。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約2:1 (w/w)至約10:1 (w/w)。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約2:1 (w/w)至約7:1 (w/w)。在一較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約3:1 (w/w)至約6:1 (w/w)。

【0079】 在一較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約15:1 (w/w)。在一特別較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約5:1 (w/w)，例如約3:1 (w/w)。在另一特別較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約8:1 (w/w)至約12:1 (w/w)，例如約10:1 (w/w)。

【0080】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約1:10 (w/w)。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:2 (w/w)至約1:10 (w/w)。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:2 (w/w)至約1:7 (w/w)。在一較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:3 (w/w)至約1:6 (w/w)。

【0081】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約1:150 (w/w)。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約1:100 (w/w)。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約1:50 (w/w)。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約1:40 (w/w)。在一較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:8 (w/w)至約1:40 (w/w)。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:8 (w/w)至約1:35 (w/w)，例如約1:10 (w/w)至約1:33 (w/w)。

【0082】 在一實施例中，冷凍保護劑係精胺酸，例如精胺酸HCl，且水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約1:30 (w/w)。在一實施例中，冷凍保護劑係精胺酸，例如精胺酸HCl，且水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約1: 15 (w/w)。在一實施例中，冷凍保護劑係精胺酸，例如精胺酸HCl，且水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:2 (w/w)至約1:15 (w/w)。在一實施例中，冷凍保護劑係精胺酸，例如精胺酸HCl，且水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:4 (w/w)至約1:11 (w/w)。在一較佳實施例中，冷凍保護劑係精胺酸，例如精胺酸HCl，且水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:9 (w/w)至約1:11 (w/w)。在另一較佳實施例中，冷凍保護劑係精胺酸，例如精胺酸HCl，且水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:5 (w/w)至約1:10 (w/w)，例如約1:10 (w/w)。

【0083】 在一實施例中，冷凍保護劑係蔗糖，且水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:20 (w/w)至約1:100 (w/w)。在一實施例中，冷凍保護劑係蔗糖，且水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:20 (w/w)至約1:50 (w/w)。在一實施例中，冷凍保護劑係蔗糖，且水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性

組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:30 (w/w)至約1:40 (w/w)。在一較佳實施例中，冷凍保護劑係蔗糖，且水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物中之CMC或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:30 (w/w)至約1:35 (w/w)，例如約1:33 (w/w)。

【0084】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物額外包含一或多種表面改質劑。當利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽呈如本文所定義之粒子形式時，一或多種表面改質劑吸附至粒子之表面。

【0085】 表面改質劑可選自已知的有機及無機醫藥賦形劑，包括各種聚合物、低分子量寡聚物、天然產物、及界面活性劑。可用於本發明中之特定表面改質劑包括非離子性及陰離子界面活性劑。表面改質劑之代表性實例包括明膠、酪蛋白、卵磷脂、帶負電磷脂或其酸形式之鹽（諸如磷脂醯甘油、磷脂醯肌醇、磷脂醯絲胺酸、磷酸、及其鹽，諸如鹼金屬鹽，例如其鈉鹽，例如卵磷脂醯甘油鈉，諸如在商品名Lipoid™ EPG下購得之產品）、阿拉伯膠、硬脂酸、氯化苄烷銨、聚氧乙烯烷基醚，例如聚乙烯二醇醚，諸如鯨蠟巨醇1000，聚氧乙烯蓖麻油衍生物；聚氧乙烯硬脂酸鹽、膠態二氧化矽、十二烷基硫酸鈉、膽鹽，諸如牛磺膽酸鈉、去氧牛磺膽酸鈉、去氧膽酸鈉；甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、矽酸鋁鎂、聚乙烯醇(PVA)、泊洛沙姆（諸如Pluronic™ F68、F108、及F127），其為環氧乙烷及環氧丙烷之嵌段共聚物；泰洛沙泊(tyloxapol)；維生素E-TGPS（α-生育酚聚乙二醇琥珀酸鹽，特別是α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸鹽）；泊洛沙胺(poloxamine)，諸如Tetronic™ 908 (T908)，其係衍生自將環氧乙烷及環氧丙烷順序添加至乙二胺之四官能性嵌段共聚物；葡聚醣；卵磷脂；磺基琥珀酸鈉之

二辛酯，諸如在商品名Aerosol OT™ (AOT)下出售之產品；月桂基硫酸鈉(Duponol™ P)；可在商品名Triton™ X-200下購得之烷基芳基聚醚磺酸鹽；聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯（Tweens™ 20、40、60、及80）；脂肪酸之山梨糖醇酯（Span™ 20、40、60、及80，或Arlacel™ 20、40、60、及80）；聚乙二醇（諸如在商品名Carbowax™ 3550及934下出售之彼等聚乙二醇）；蔗糖硬脂酸鹽及蔗糖二硬脂酸鹽混合物，諸如可在商品名Crodesta™ F110或Crodesta™ SL-40購得之產品；己基癸基三甲基氯化銨(CTAC)；聚乙烯吡咯啶酮(PVP)。若需要，可組合使用兩種或更多種表面改質劑。

【0086】 在一實施例中，表面改質劑係選自泊洛沙姆、α-生育酚聚乙二醇琥珀酸鹽、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、及帶負電磷脂或其酸形式之鹽。在一實施例中，表面改質劑係選自Pluronic™ F108、維生素E TGPS（α-生育酚聚乙二醇琥珀酸鹽，尤其a-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸鹽）、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯（諸如Tween™ 80）、及磷脂醯甘油、磷脂醯肌醇、磷脂醯絲胺酸、磷酸、及其鹽，諸如鹼金屬鹽，例如其鈉鹽，例如卵磷脂醯甘油鈉，諸如在商品名Lipoid™ EPG下購得之產品。

【0087】 在一較佳實施例中，表面改質劑係泊洛沙姆，特別是Pluronic™ F108。Pluronic™ F108對應於泊洛沙姆338，且係聚氧乙烯、聚氧丙烯嵌段共聚物，該共聚物通常符合式$HO-[CH_2CH_2O]_x-[CH(CH_3)CH_2O]_y-[CH_2CH_2O]_z-H$，其中x、y、及z之平均值分別係128、54、及128。泊洛沙姆338之其他商用名稱係Hodag Nonionic™ 1108-F及Synperonic™ PE/F108。在一個實施例中，表面改質劑包含聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯及磷脂醯甘油鹽（特別是卵磷脂醯甘油鈉）之組合。

【0088】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含約0.1 mg/mL至約100 mg/mL的泊洛沙姆。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含約1 mg/mL至約100 mg/mL的泊洛沙姆。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含約5 mg/mL至約100 mg/mL的泊洛沙姆。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含約5 mg/mL至約70 mg/mL的泊洛沙姆。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含約5 mg/mL至約60 mg/mL的泊洛沙姆。

【0089】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含約5 mg/mL至約25 mg/mL的泊洛沙姆。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含約5 mg/mL至約20 mg/mL的泊洛沙姆，例如約20 mg/mL。在一較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含約5 mg/mL至約15 mg/mL的泊洛沙姆，例如約10 mg/mL。

【0090】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含約20 mg/mL至約60 mg/mL的泊洛沙姆。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含約25 mg/mL至約60 mg/mL的泊洛沙姆。在一特別較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含約40 mg/mL至約60 mg/mL的泊洛沙姆，例如約50 mg/mL。

【0091】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含泊洛沙姆及呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之

形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中當利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比小於約15:1 (w/w)。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含泊洛沙姆及呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中當利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約15:1 (w/w)至約3:1 (w/w)。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含泊洛沙姆及呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中當利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約15:1 (w/w)至約4:1 (w/w)。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含泊洛沙姆及呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中當利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約15:1 (w/w)至約6:1 (w/w)。在一較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含泊洛沙姆及呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中當利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約6:1 (w/w)。

【0092】　在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹

韋林或其醫藥上可接受之鹽及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比大於約15:1 (w/w)，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有約1 μm至約10 μm、約2 μm至約9 μm、約3 μm至約8 μm、或約3 μm至約7 μm之Dv90。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約15:1 (w/w)至約60:1 (w/w)，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有約1 μm至約10 μm、約2 μm至約9 μm、約3 μm至約8 μm、或約3 μm至約7 μm之Dv90。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約20:1 (w/w)至約60:1 (w/w)，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有約1 μm至約10 μm、約2 μm至約9 μm、約3 μm至約8 μm、或約3 μm至約7 μm之Dv90。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約30:1 (w/w)至約60:1 (w/w)，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有約1 μm至約10 μm、約2 μm至約9 μm、約3 μm至約8 μm、或約3 μm至約7 μm之Dv90。在一較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約30:1 (w/w)，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有約1 μm至約10

μm、約2 μm至約9 μm、約3 μm至約8 μm、或約3 μm至約7 μm，例如約4 μm至約6 μm之Dv90。

【0093】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比小於約15:1 (w/w)，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有約500 nm至約1600 nm之Dv90。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有約500 nm至約1600 nm之Dv90。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約4:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有約500 nm至約1600 nm之Dv90。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約6:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有約500 nm至約1600 nm之Dv90。在一較佳實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙

姆之比係約6:1 (w/w)，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有約500 nm至約1600 nm，例如約500 nm至約700 nm之Dv90。

【0094】 在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與表面改質劑之相對量(w/w)係約1:1至約40:1。在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與表面改質劑之相對量(w/w)係約1:1至約35:1。在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與表面改質劑之相對量(w/w)係約15:1至約35:1。在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與表面改質劑之相對量(w/w)係約25:1至約35:1，例如約30:1。表面改質劑較佳地係泊洛沙姆，例如泊洛沙姆338。

【0095】 在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與表面改質劑之相對量(w/w)係約5:1至約25:1。在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與表面改質劑之相對量(w/w)係約10:1至約20:1。在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與表面改質劑之相對量(w/w)係約13:1至約17:1，例如約15:1。表面改質劑較佳地係泊洛沙姆，例如泊洛沙姆338。

【0096】 在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與表面改質劑（例如泊洛沙姆）之相對量(w/w)小於約15:1。在一較佳實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與表面改質劑（例如泊洛沙姆，諸如泊洛沙姆338）之相對量(w/w)小於約12:1。

【0097】 在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與表面改質劑之相對量(w/w)係約1:2至約20:1，特別是約1:1至約10:1，諸如約4:1至約8:1，例如約4:1至約6:1，較佳約6:1。表面改質劑較佳地係泊洛沙姆，例如泊洛沙姆338。

【0098】 在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含如本文所定義的呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及如本文所定義之一或多種表面改質劑，其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽的量係粒子之至少約50重量%、粒子之至少約80重量%、粒子之至少約85重量%、粒子之至少約90重量%、粒子之至少約95重量%、或粒子之至少約99重量%，特別是在粒子之80重量%與90重量%之間的範圍內，或在粒子之85重量%與90重量%之間的範圍內。

【0099】 水性組成物或回溶水性組成物包含水，例如注射用無菌水。

【0100】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物額外包含緩衝劑及/或pH調節劑。特定緩衝劑係弱酸之鹽。可添加之緩衝劑及pH調節劑可選自酒石酸、順丁烯二酸、甘胺酸、乳酸鈉/乳酸、抗壞血酸、檸檬酸鈉/檸檬酸、乙酸鈉/乙酸、碳酸氫鈉/碳酸、琥珀酸鈉/琥珀酸、苯甲酸鈉/苯甲酸、磷酸鈉、參(羥甲基)胺基甲烷、碳酸氫鈉/碳酸鈉、氫氧化銨、苯磺酸、苯甲酸鈉/苯甲酸、二乙醇胺、葡萄糖酸δ內酯、鹽酸、溴化氫、離胺酸、甲磺酸、單乙醇胺、氫氧化鈉、胺基丁三醇(tromethamine)、葡萄糖酸、甘油酸、戊二酸、麩胺酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、三乙醇胺，包括其混合物。在一實施例中，緩衝劑係磷酸鈉緩衝劑，例如磷酸二氫鈉單水合物。在一實施例中，pH調節劑係氫氧化鈉。在一較佳實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含緩衝劑及pH調節劑，其中緩衝劑係磷酸二氫鈉單水合物，且pH調節劑係氫氧化鈉。

【0101】 在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物之pH係約5至約7。在一實施例中，水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約7。在一實施

例中，水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5。在一較佳實施例中，水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6。水性組成物或回溶水性組成物之pH可藉由例如改變水性組成物中所存在之緩衝劑及/或pH調節劑之類型及/或量。

【0102】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物額外包含螯合劑。在一實施例中，螯合劑係選自檸檬酸鈉、EDTA鈉、檸檬酸及蘋果酸。在一較佳實施例中，螯合劑係檸檬酸，例如檸檬酸單水合物。

【0103】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物額外包含抗氧化劑。在一實施例中，抗氧化劑係甲硫胺酸。在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物包含約1.0 mg/mL至約2.0 mg/mL，例如約1.5 mg/mL之抗氧化劑（例如甲硫胺酸）。

【0104】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物不包含等滲壓劑。

【0105】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物不包含葡萄糖。

【0106】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物不包含甘露醇。

【0107】 在一實施例中，水性組成物（及（因此）固體組成物）或回溶水性組成物不包含聚乙烯吡咯啶酮(PVP)。

【0108】 水性組成物及回溶水性組成物可有效地具有適合於減少皮下注射之疼痛的滲透壓。例如，在一實施例中，水性組成物及回溶水性組成物具有約280 mOsm/kg至約600 mOsm/kg之滲透壓。在一實施例中，水性組成物及回溶

水性組成物具有約280 mOsm/kg至約300 mOsm/kg之滲透壓。在一較佳實施例中，水性組成物及回溶水性組成物具有約290 mOsm/kg之滲透壓。

【0109】 在一實施例中，本發明之水性組成物或回溶水性組成物可裝入具有惰性氣體之容器中。惰性氣體可例如係氮氣。

【0110】 下列具體實施例亦係本發明之一部分。

【0111】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

玻尿酸酶；

利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及

CMC或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自界面活性劑（例如泊洛沙姆）、緩衝劑（例如磷酸二氫鈉）、螯合劑（例如檸檬酸）、及pH調節劑（例如氫氧化鈉）之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉。

【0112】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；及

鈉CMC，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可

選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0113】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；及

鈉CMC，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，且

其中水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.5 mg鈉CMC至每100 U rHuPH20約2 mg鈉CMC，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0114】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；及

鈉CMC，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，且

其中水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.05 mg鈉CMC至每100 U rHuPH20約0.25 mg鈉CMC，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可

選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0115】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

玻尿酸酶；

利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；

CMC或其醫藥上可接受之鹽；及

冷凍保護劑，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自界面活性劑（例如泊洛沙姆）、緩衝劑（例如磷酸二氫鈉）、螯合劑（例如檸檬酸）、及pH調節劑（例如氫氧化鈉）之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉。

【0116】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

糖或糖醇，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0117】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

甘露醇及/或蔗糖，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0118】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

蔗糖，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0119】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

蔗糖，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

其中水性組成物或回溶水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.05 mg鈉CMC至每100 U rHuPH20約0.25 mg鈉CMC，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0120】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

甘露醇及/或蔗糖，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

其中水性組成物或回溶水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.5 mg鈉CMC至每100 U rHuPH20約2 mg鈉CMC，

其中鈉CMC與甘露醇或蔗糖之比係約1:4 (w/w)至約1:11 (w/w)，且

其中利匹韋林與甘露醇或蔗糖之比係約2:1 (w/w)至約7:1 (w/w)，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可

選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0121】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

蔗糖，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

其中水性組成物或回溶水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.05 mg鈉CMC至每100 U rHuPH20約0.25 mg鈉CMC，

其中鈉CMC與蔗糖之比係約1:30 (w/w)至約1:35 (w/w)，且

其中利匹韋林與蔗糖之比係約2:1 (w/w)至約7:1 (w/w)，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0122】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

玻尿酸酶；

利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及

冷凍保護劑，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自界面活性劑（例如泊洛沙姆）、緩衝劑（例如磷酸二氫鈉）、螯合劑（例如檸檬酸）、及pH調節劑（例如氫氧化鈉）之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉。

【0123】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；及

胺基酸或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0124】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；及

精胺酸HCl，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0125】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

CMC或其醫藥上可接受之鹽；及

精胺酸HCl，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0126】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

精胺酸HCl，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0127】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；及

精胺酸HCl，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，且

其中利匹韋林與精胺酸HCl之比係約1:1 (w/w)至約20:1 (w/w)，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0128】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：rHuPH20；

利匹韋林；及

精胺酸HCl，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，且

其中利匹韋林與精胺酸之比係約2:1 (w/w)至約7:1 (w/w)，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0129】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：rHuPH20；

利匹韋林；及

精胺酸HCl，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，且

其中利匹韋林與精胺酸HCl之比係約2:1 (w/w)至約7:1 (w/w)，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0130】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

CMC或其醫藥上可接受之鹽；及

精胺酸HCl，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，且

其中利匹韋林與精胺酸HCl之比係約1:1 (w/w)至約20:1 (w/w)，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0131】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

CMC或其醫藥上可接受之鹽；及

精胺酸HCl，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

其中利匹韋林與精胺酸HCl之比係約1:1 (w/w)至約20:1 (w/w)，

其中CMC或其醫藥上可接受之鹽與精胺酸HCl之比係約1:5 (w/w)至約1:10 (w/w)。

【0132】 可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0133】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

CMC或其醫藥上可接受之鹽；及

精胺酸HCl，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

其中水性組成物或回溶水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.05 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽至每100 U rHuPH20約0.25 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽，

其中利匹韋林與精胺酸HCl之比係約1:1 (w/w)至約20:1 (w/w)，

其中CMC或其醫藥上可接受之鹽與精胺酸HCl之比係約1:5 (w/w)至約1:10 (w/w)。

【0134】 可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組

分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0135】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

精胺酸HCl，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，且

其中利匹韋林與精胺酸HCl之比係約1:1 (w/w)至約20:1 (w/w)，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0136】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

玻尿酸酶；

利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及

兩種冷凍保護劑，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自界面活性劑（例如泊洛沙姆）、緩衝劑（例如磷酸二氫鈉）、螯合劑（例如檸檬酸）、及pH調節劑（例如氫氧化鈉）之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉。

【0137】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：rHuPH20；

利匹韋林；及

糖或糖醇、及胺基酸或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0138】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：rHuPH20；

利匹韋林；及

糖或糖醇、及胺基酸或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，且

其中利匹韋林與糖或糖醇、及胺基酸或其醫藥上可接受之鹽之比係約2:1 (w/w)至約7:1 (w/w)，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0139】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：rHuPH20；

利匹韋林；及

糖或糖醇、及胺基酸或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物或回溶水性組成物之pH係約6至約6.5，且

其中利匹韋林與糖或糖醇、及胺基酸或其醫藥上可接受之鹽之比係約1:1 (w/w)至約20:1 (w/w)，

可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中水性組成物或回溶水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0140】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

鈉CMC；

蔗糖；及

泊洛沙姆338，

可選地其中當利匹韋林具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，例如約6:1 (w/w)。

【0141】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

鈉CMC；

蔗糖；及

泊洛沙姆338，

可選地其中當利匹韋林具有小於約1 μm至約10 μm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，例如約6:1 (w/w)。

【0142】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約1800至約2200 U/mL rHuPH20；

約250至約350 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約75 mg/mL至約125 mg/mL蔗糖；及

約5 mg/mL至約60 mg/mL泊洛沙姆338，

可選地其中當利匹韋林具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，例如約6:1 (w/w)。

【0143】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約1800至約2200 U/mL rHuPH20；

約250至約350 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約75 mg/mL至約125 mg/mL蔗糖；及

約5 mg/mL至約60 mg/mL泊洛沙姆338，

可選地其中當利匹韋林具有小於約1 μm至約10 μm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，例如約6:1 (w/w)。

【0144】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約100 mg/mL蔗糖；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338。

【0145】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約100 mg/mL蔗糖；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338；

其中粒子具有約1 μm至約10 μm之Dv90。

【0146】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約100 mg/mL蔗糖；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338；

其中粒子具有小於約1600 nm之Dv90。

【0147】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約1800至約2200 U/mL rHuPH20；

約250至約350 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約75 mg/mL至約125 mg/mL蔗糖；及

約5 mg/mL至約15 mg/mL泊洛沙姆338，

其中粒子具有約1 μm至約10 μm之Dv90。

【0148】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約100 mg/mL蔗糖；及

約10 mg/mL泊洛沙姆338，

其中粒子具有約1 μm至約10 μm之Dv90。

【0149】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約100 mg/mL蔗糖；

約10 mg/mL泊洛沙姆338，

約2 mg/mL $NaH_2PO_4$.H2O，

約1 mg/mL檸檬酸.H2O，

氫氧化鈉（適量，pH 6），及

水（適量加至1 mL），

其中粒子具有約1 μm至約10 μm之Dv90。

【0150】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約100 mg/mL蔗糖；

約50 mg/mL泊洛沙姆338，

約2 mg/mL $NaH_2PO_4$.H2O，

約1 mg/mL檸檬酸.H2O，

氫氧化鈉（適量，pH 6），及

水（適量加至1 mL）。

【0151】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

鈉CMC；

精胺酸HCl；及

泊洛沙姆338，

可選地其中當利匹韋林具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，例如約6:1 (w/w)。

【0152】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

rHuPH20；

呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

鈉CMC；

精胺酸HCl；及

泊洛沙姆338，

可選地其中當利匹韋林具有小於約1 μm至約10 μm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，例如約6:1 (w/w)。

【0153】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約1800至約2200 U/mL rHuPH20；

約250至約350 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約25 mg/mL至約35 mg/mL精胺酸HCl；及

約5 mg/mL至約60 mg/mL泊洛沙姆338，

可選地其中當利匹韋林具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，例如約6:1 (w/w)。

【0154】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約1800至約2200 U/mL rHuPH20；

約250至約350 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約25 mg/mL至約35 mg/mL精胺酸HCl；及

約5 mg/mL至約60 mg/mL泊洛沙姆338，

可選地其中當利匹韋林具有小於約1 μm至約10 μm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，例如約6:1 (w/w)。

【0155】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約30 mg/mL精胺酸HCl；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338。

【0156】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約30 mg/mL精胺酸HCl；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338；

其中粒子具有約1 μm至約10 μm之Dv90。

【0157】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約30 mg/mL精胺酸HCl；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338；

其中粒子具有小於約1600 nm之Dv90。

【0158】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約1800至約2200 U/mL rHuPH20；

約250至約350 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約25 mg/mL至約35 mg/mL精胺酸HCl；及

約5 mg/mL至約15 mg/mL泊洛沙姆338，

其中粒子具有約1 μm至約10 μm之Dv90。

【0159】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約30 mg/mL精胺酸HCl；及

約10 mg/mL泊洛沙姆338，

其中粒子具有約1 μm至約10 μm之Dv90。

【0160】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約30 mg/mL精胺酸HCl；

約10 mg/mL泊洛沙姆338，

約2 mg/mL $NaH_2PO_4$.H2O，

約1 mg/mL檸檬酸.H2O，

氫氧化鈉（適量，pH 6），及

水（適量加至1 mL），

其中粒子具有約1 μm至約10 μm之Dv90。

【0161】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約30 mg/mL精胺酸HCl；

約50 mg/mL泊洛沙姆338，

約2 mg/mL $NaH_2PO_4$.H2O，

約1 mg/mL檸檬酸.H2O，

氫氧化鈉（適量，pH 6），及

水（適量加至1 mL）。

【0162】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約1800至約2200 U/mL rHuPH20；

約250至約350 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約25 mg/mL至約35 mg/mL精胺酸HCl；及

約20 mg/mL至約75 mg/mL泊洛沙姆338，

可選地其中當利匹韋林具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，例如約6:1 (w/w)。

【0163】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約1800至約2200 U/mL rHuPH20；

約250至約350 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約25 mg/mL至約35 mg/mL精胺酸HCl；及

約20 mg/mL至約75 mg/mL泊洛沙姆338，

可選地其中當利匹韋林具有小於約1 μm至約10 μm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，例如約6:1 (w/w)。

【0164】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約30 mg/mL精胺酸HCl；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338。

【0165】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約30 mg/mL精胺酸HCl；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338；

其中粒子具有約1 μm至約10 μm之Dv90。

【0166】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約30 mg/mL精胺酸HCl；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338；

其中粒子具有小於約1600 nm之Dv90。

【0167】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約1800至約2200 U/mL rHuPH20；

約250至約350 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約75 mg/mL至約125 mg/mL蔗糖；及

約20 mg/mL至約75 mg/mL泊洛沙姆338，

可選地其中當利匹韋林具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)，例如約6:1 (w/w)。

【0168】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約100 mg/mL蔗糖；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338。

【0169】 在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約100 mg/mL蔗糖；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338；

其中粒子具有小於約1600 nm之Dv90。

【0170】　在一具體實施例中，水性組成物或回溶水性組成物包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物或回溶水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林；

約3 mg/mL鈉CMC；

約100 mg/mL蔗糖；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338；

其中粒子具有約1 μm至約10 μm之Dv90。

【0171】　本發明亦係關於對應於上述具體實施例之冷凍乾燥形式。

【0172】　在上述具體實施例中之任一者中，水性組成物或回溶水性組成物可額外進一步包含抗氧化劑（例如甲硫胺酸），可選地呈約1.0 mg/mL至約2.0 mg/mL（例如1.5 mg/mL）之量。

【0173】　除非另有指明，否則在上述具體實施例中之任一者中，粒子可具有約1 μm至約10 μm（例如約5 μm至約6 μm）之Dv90。替代地，除非另有指明，否則在上述具體實施例中之任一者中，粒子可具有約500 nm至約1600 nm（例如約500 nm至約700 nm）之Dv90。

【0174】　本發明亦係關於一種包含利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽、及玻尿酸酶之固體組成物。固體組成物可選地具有如本文中關於本發明之第一態樣的水性組成物及固體組成物所描述的特徵（例如，賦形劑、量、及pH）及特徵之組合。因此，僅舉實例而言，本發明亦係關於一種如關於本發明之第一態

樣所定義之固體組成物，其包含利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽、玻尿酸酶、及冷凍保護劑。

【0175】 本發明亦係關於一種可藉由冷凍乾燥水性組成物獲得的固體組成物，該水性組成物包含利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，可選地其中水性組成物具有如本文中關於本發明之第一態樣的水性組成物及固體組成物所描述的特徵（例如，賦形劑、量、及pH）及特徵之組合。本發明亦係關於一種包含利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽的固體組成物：該固體組成物可選地具有如本文中關於本發明之第一態樣中之水性組成物及固體組成物所描述的特徵（例如，賦形劑、量、及pH）及特徵之組合。在一實施例中，該固體組成物不包含玻尿酸酶。本發明係關於具有前述具體實施例中任一者之特徵的固體組成物，僅省略玻尿酸酶。本發明亦係關於根據前述具體實施例中之任一者的水性組成物或回溶水性組成物，僅省略玻尿酸酶。

固體組成物之回溶

【0176】 本發明之固體組成物可經回溶以提供回溶水性組成物。因此，本發明之第二態樣係關於一種可藉由回溶如本文所定義之固體組成物獲得的回溶水性組成物。

【0177】 為避免疑問，回溶水性組成物包含與本發明之第一態樣中之水性組成物相同量的相同組分，該水性組成物隨後經凍乾乾燥以提供本發明之第一態樣之固體組成物。因此，本發明之第一態樣中所描述之所有實施例係關於同樣適用於本發明之第二態樣之回溶水性組成物的水性組成物。回溶水性組成物之體積未必與本發明之第一態樣中的水性組成物之體積相同，因此此等組成

物中之組分的濃度可彼此不同。例如，本發明之第一態樣中之水性組成物可具有濃度為300 mg/mL之組分，但若在凍乾後以雙倍體積回溶，則回溶水性組成物中之該組分之濃度將係150 mg/mL。

【0178】 在一實施例中，回溶包含將水性分散介質添加至如本文所定義之固體組成物中，該水性分散介質較佳為水。

【0179】 在一實施例中，分散介質包含一或多種其他活性劑，特別是一或多種其他抗反轉錄病毒劑、特別是一或多種另一類別之其他抗反轉錄病毒劑，例如INSTI類別之抗反轉錄病毒，例如卡博特韋。

【0180】 在另一實施例中，水性分散介質係CMC或其醫藥上可接受之鹽之水溶液。在另一實施例中，水性分散介質係鈉CMC之水溶液。

凍乾

【0181】 本文所述之水性組成物可藉由使用所屬技術領域中已知的標準程序冷凍乾燥水性組成物而變換為本發明之固體組成物。實例程序提供如下：將小瓶用水性組成物填充。凍乾係在實驗室標度冷凍乾燥器(LyoStar3, SP Scientific, USA)上進行。冷凍係在-40℃（擱板入口溫度）下進行60分鐘，包括在+5℃，接著-5℃下各平衡15分鐘之步驟。在-20℃（擱板入口溫度）下實施退火步驟90分鐘。在整個程序中，自冷凍設定點至初次乾燥隔板溫度設定的擱板溫度升降溫速率係1℃/min。一級乾燥期間的擱板入口溫度設定點係約-20℃且二次乾燥係約25℃。此等步驟之保持時間（浸泡時段）分別係600分鐘及60分鐘，以允許調節樣本中之水含量。初次乾燥及二次乾燥期間的腔室壓力對於初次乾燥步驟係約100毫托及對於二次乾燥步驟係約300毫托。冷凍乾燥期間的產

物溫度係使用有線熱電偶測量。各熱電偶線定位於小瓶中心，以獲得在產物中之代表性溫度監測及冰昇華階段之準確終點偵測。

本發明之組成物之用途

【0182】 回溶水性組成物可用於治療或預防對象之HIV感染。

【0183】 因此，在第三態樣中，本發明係關於一種用於治療或預防對象之HIV感染的方法，該方法包含向該對象投予如本文所定義之回溶水性組成物。在第四態樣中，本發明係關於如本文所定義之回溶水性組成物，其用於治療或預防對象之HIV感染。在第五態樣中，本發明係關於一種如本文所定義之回溶水性組成物用於製造用於治療或預防對象之HIV感染的藥劑之用途。在第六態樣中，提供如本文所定義之固體組成物，其用於治療或預防對象之HIV感染。在第七態樣中，提供一種如本文所定義之固體組成物用於製造用於治療或預防對象之HIV感染的藥劑之用途。

【0184】 在一較佳實施例中，該對象為人類。

【0185】 在一實施例中，向對象間歇地投予回溶水性組成物，使得投予之間之時間間隔（亦即給藥間隔）係約三個月至約兩年。在一實施例中，時間間隔係約三個月至約十八個月。在一實施例中，時間間隔係約三個月至約一年。在一實施例中，時間間隔係約三個月至約六個月。在一實施例中，時間間隔係約六個月至約一年。在一實施例中，時間間隔係約一年。在一實施例中，時間間隔係約三個月。在一實施例中，時間間隔係約六個月。

【0186】 在一實施例中，向對象間歇地投予回溶水性組成物，使得投予之間之時間間隔（亦即給藥間隔）係約三個月、或約四個月、或約五個月、或

約六個月、或約七個月、或約八個月、或約九個月、或約十個月、或約十一個月、或約一年、或約一年至約兩年。

【0187】 在一實施例中，回溶水性組成物係藉由皮下注射或肌內注射投予。在一實施例中，回溶水性組成物係藉由肌內注射投予。在一較佳實施例中，回溶水性組成物係藉由皮下注射投予。

【0188】 在另一實施例中，回溶水性組成物係藉由手動注射程序投予。

【0189】 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽以治療有效量存在於回溶水性組成物中（且向對象投予）。「治療有效量(therapeutically effective amount)」意指足以提供治療效果之量。

【0190】 在一實施例中，各投予包含至多約150 mL的本文所述之回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約3 mL至約150 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約3 mL至約100 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約3 mL至約25 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約3 mL至約15 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約5 mL至約25 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約6 mL至約20 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約6 mL至約18 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約6 mL至約15 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約6 mL至約12 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約9 mL至約18 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約9 mL至約15 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約9 mL至約12 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約3 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約4 mL的回溶

水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約5 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約6 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約7 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約8 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約9 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約12 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約15 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約18 mL的回溶水性組成物。在一較佳實施例中，各投予包含約3 mL、約7 mL、或約15 mL的回溶水性組成物。

【0191】　在一實施例中，對於治療HIV感染，待投予的利匹韋林之劑量可基於約300 mg至約1200 mg/個月、或約450 mg至約1200 mg/個月、或約450 mg至約900 mg/個月、或約600 mg至約900 mg/個月、或約450 mg至約750 mg/個月、或約450 mg/個月、或約600 mg/個月、或約750 mg/個月、或約900 mg/個月來計算。用於其他給藥方案之劑量可藉由將每月劑量乘以各投予之間的月數來計算。例如，在450 mg/月之劑量之情況下，且在各投予之間6個月之時間間隔之情況下，各投予中待投予之利匹韋林之劑量係2700 mg。所指示之「mg」對應於利匹韋林（亦即呈其游離鹼形式之利匹韋林）之mg。因此，舉實例而言，1 mg的利匹韋林（亦即呈其游離鹼形式之利匹韋林）對應於1.1 mg的利匹韋林鹽酸鹽。

【0192】　在一實施例中，對於治療HIV感染，待投予的利匹韋林之劑量可基於約300 mg至約1200 mg/4週（28天）、或約450 mg至約1200 mg/4週（28天）、或約450 mg至約900 mg/4週（28天）、或約600 mg至約900 mg/4週（28天）、或約450 mg至約750 mg/4週（28天）、或約450 mg/4週（28天）、或約

600 mg/4週（28天）、或約750 mg/4週（28天）、或約900 mg/4週（28天）來計算。用於其他給藥方案之劑量可藉由將每週劑量乘以各投予之間的週數來計算。例如，在450 mg/4週（28天）之劑量之情況下，且在各投予之間24週之時間間隔之情況下，各投予中待投予之利匹韋林之劑量係2700 mg。或例如，在750 mg/4週（28天）之劑量之情況下，且在各投予之間24週之時間間隔之情況下，各投予中待投予之利匹韋林之劑量係4500 mg。所指示之「mg」對應於利匹韋林（亦即呈其游離鹼形式之利匹韋林）之mg。因此，舉實例而言，1 mg的利匹韋林（亦即呈其游離鹼形式之利匹韋林）對應於1.1 mg的利匹韋林鹽酸鹽。

【0193】　在一實施例中，回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以一定量使用，使得在投予後至少3個月、或投予後至少6個月、或投予後至少9個月、或投予後至少1年、或各投予後至少2年，對象中之利匹韋林之血漿濃度保持高於約12 ng/ml、較佳在約12 ng/ml至約100 ng/ml範圍內、更佳約12 ng/ml至約50 ng/ml之水平。在一較佳實施例中，回溶水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以一定量使用，使得對象中之利匹韋林之血漿濃度保持約12 ng/ml至約100 ng/ml之水平達至少6個月。

【0194】　在預防HIV感染之情況下，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽的各投予可包含與上文所述之應用相同的劑量。

【0195】　在一實施例中，回溶水性組成物與一或多種其他活性劑，特別是一或多種其他抗反轉錄病毒劑、特別是一或多種另一類別之其他抗反轉錄病毒劑，諸如INSTI類別之抗反轉錄病毒，諸如卡博特韋組合使用。

【0196】 在一實施例中，該一或多種其他抗反轉錄病毒劑（例如卡博特韋）係以約三個月至約兩年之時間間隔作為肌內或皮下注射液、特別是作為可注射微懸浮液或奈米懸浮液投予。在一實施例中，該一或多種其他抗反轉錄病毒劑（例如卡博特韋）係以與如本文所述之回溶水性組成物相同的間歇性時間間隔投予，例如，回溶水性組成物及其他抗反轉錄病毒劑係以約三個月、或約四個月、或約五個月、或約六個月、或約七個月、或約八個月、或約十個月、或約十一個月、或約一年、或約一年至約2年之時間間隔間歇地投予。在一實施例中，回溶水性組成物及一或多種其他抗反轉錄病毒劑（例如卡博特韋）係藉由肌內或皮下注射、特別是皮下注射同時或依序投予。在一實施例中，回溶水性組成物及一或多種其他抗反轉錄病毒劑（例如卡博特韋）係同時投予，特別是藉由皮下注射。在一實施例中，回溶水性組成物及一或多種其他抗反轉錄病毒劑（例如卡博特韋）係依序投予，特別是藉由皮下注射。在一實施例中，首先投予回溶水性組成物，接著進行卡博特韋注射。

【0197】 如本文中所使用，用語「治療HIV感染(treatment of HIV infection)」係關於治療感染HIV之對象。用語「治療HIV感染」亦係關於治療與HIV感染相關之疾病，例如AIDS或與HIV感染相關之其他病況，包括血小板減少症、Kaposi氏肉瘤、及進行性脫髓鞘為特徵之中樞神經系統感染，導致失智症及諸如進行性口吃、運動失調、及定向力障礙，以及與HIV感染相關之其他病況，諸如周邊神經病變、進行性全身淋巴結腫大(PGL)、及AIDS相關併發症(ARC)。

【0198】 如本文中所使用，用語「預防HIV感染(prevention of HIV infection)」係關於預防或避免對象（其並未感染HIV）感染HIV。感染源可係

含有HIV之各種材料（特別係含有HIV之體液，諸如血液或精液），或感染HIV之另一對象。預防HIV感染係關於預防病毒自含有HIV之材料或HIV感染個體傳遞至未感染人員，或係關於預防病毒進入未感染人員體內。HIV病毒之傳遞可藉由任何已知的HIV轉移之病因，諸如藉由性傳遞或藉由與感染對象之血液接觸，例如為感染對象提供照護之醫護人員。HIV轉移亦可藉由與HIV感染之血液接觸，例如當處理血液樣本或輸血時出現。其亦可藉由與感染細胞接觸，例如當用HIV感染之細胞進行實驗室實驗時出現。

【0199】　用語「治療HIV感染」係指降低HIV病毒負荷（表示為指定體積血清中病毒RNA之複本數）之治療。治療越有效，病毒負荷越低。較佳地，應將病毒負荷降至盡可能低的水平，例如低於約200個複本/mL、特別是低於100個複本/mL、更特別地低於50個複本/mL，若可能，低於病毒之偵測極限。病毒負荷減少一、二、或甚至三個數量級（例如減少約10至約$10^2$、或更大，諸如約$10^3$的數量級）係治療有效性之指示。測量HIV治療有效性之另一參數係CD4計數，其中在正常成人中在500至1500個細胞/μL範圍內。降低的CD4計數係HIV感染之指示，且一旦低於約200個細胞/μL，則形成AIDS。CD4計數（例如，具有約50、100、200、或更多個細胞/μL之增加）亦係抗HIV治療有效性之指示。CD4計數特別應增加至高於約200個細胞/μL或高於約350個細胞/μL之水平。病毒負荷或CD4計數，或兩者可用於診斷HIV感染程度。當根據本發明進行治療時，用以測量HIV治療有效性之另一參數使HIV感染之對象保持病毒學抑制（HIV-1 RNA < 50個複本/mL）。

【0200】　如上文所描述，用語「治療HIV感染」及類似用語係指降低病毒負荷、增加CD4計數、或兩者、或使HIV感染之對象保持病毒學抑制之治

療。用語「預防HIV感染」及類似用語係指在與HIV感染源，諸如含有HIV之材料或感染HIV之對象接觸之群體中之新感染對象的相對數目減少之情況。當與用本發明之醫藥組成物治療未感染之個體及未經治療之未感染個體進行比較時，若新感染個體之相對數目減少，則可藉由例如在感染HIV及未感染個體之混合群體中測量來測量有效預防。此減少可藉由統計分析一段時間內給定群體中感染及未感染個體之數目來測量。

套組

【0201】 在第八態樣中，提供一種套組，其包含：(i)如本文所述之本發明之固體組成物，及(ii)稀釋劑，特別是用以回溶固體組成物(i)之稀釋劑。

【0202】 在第九態樣中，提供一種套組，其包含：(i)如本文所述之本發明之固體組成物，(ii)組成物，其包含一或多種其他活性劑、特別是一或多種其他抗反轉錄病毒劑、特別是一或多種另一類別之其他抗反轉錄病毒劑，諸如INSTI類別之抗反轉錄病毒，諸如卡博特韋，及可選地(iii)稀釋劑，特別是用以回溶固體組成物(i)之稀釋劑。

一般定義

【0203】 用語「包含(comprising)」涵蓋「包括(including)」以及「由……所組成(consisting)」，例如「包含」X之組成物可只由X所組成，或可包括額外某種物質，例如X+Y。本文中所使用之用語「包含」亦涵蓋「基本上由……所組成(consisting essentially of)」，例如「包含」X之組成物可由X及不實質上影響組成物之必需特徵之任何其他組分所組成。

【0204】　與數值Y相關之用語「約(about)」係可選的且意指例如Y ± 10%。

【0205】　當時間間隔表示為指定月數時，其自給定月之給定編號日期開始，直至指定月數之後的同一編號日期。若指定月數之後的月份中不存在同一編號日期，則時間間隔持續至下一月份，持續的天數與若指定月數之後的月份中存在同一編號日期時持續的天數相同。

【0206】　當時間間隔表示為年數時，其自給定年之給定日期開始，直至指定年數之後的同一日期。若指定年數之後的年份中不存在同一日期，則時間間隔持續的天數與若指定月數之後的月份中存在同一編號日期時持續的天數相同。換言之，若時間間隔自給定年份之2月29日開始，但在不存在2月29日之年份結束之情況下，則時間段將在該年的3月1日結束。

【0207】　與此類定義相關之用語「約」意指時間間隔可在時間間隔之±10%的日期時結束。

【0208】　在一實施例中，該時間間隔可在該時間間隔開始之前或之後至多7天開始，且在該時間間隔結束之前或之後至多7天結束。

【0209】　本文中所引述之全部參考文件均以引用方式全文併入本文中。

【0210】　現將參考以下實例說明本發明。為避免疑問，此等實例並不限制本發明之範疇。可在保持在本發明之範疇及精神內的同時進行修改。

**實例**

**實例 1 -不同儲存條件下之熔融溫度研究**

【0211】 此實例比較了各種組成物中之rHuPH20之$T_m$，各組成物在不同儲存條件下具有不同的賦形劑及/或pH組合。

【0212】 較高的$T_m$指示較高的熱穩定性。比預期的長期儲存條件高約25至約30℃之$T_m$旨在提供玻尿酸酶之最佳熱力學穩定性。

【0213】 組成物1至21係藉由將下表1中所示之（多種）組分添加至下列組成物A中：

- 葡萄糖單水合物(19.25 mg/mL)
- rHuPH20 (2000 U/mL)
- 磷酸二氫鈉單水合物(2 mg/mL)
- 檸檬酸單水合物(1 mg/mL)
- 泊洛沙姆 338 (50 mg/mL)
- 氫氧化鈉（經改變以提供目標 pH）
- 注射用水（適量加至 1 mL）

【0214】 視需要，藉由改變氫氧化鈉之量將組成物之pH調節至5.0、6.0、6.5、或7.0。

表 1：$T_m$研究

| 組成物 | pH | 額外組分 1 | 額外組分 2 |
|---|---|---|---|
| 1 | 5.0 | - | - |
| 2 | 5.0 | 甘露醇(50 mg/mL) | - |
| 3 | 5.0 | 蔗糖(50 mg/mL) | - |
| 4 | 5.0 | 組胺酸(25 mg/mL) | - |
| 5 | 5.0 | 甘胺酸(25 mg/mL) | - |
| 6 | 5.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) |
| 7 | 5.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 甘露醇(25 mg/mL) |
| 8 | 6.0 | - | - |
| 9 | 6.0 | 甘露醇(50 mg/mL) | - |
| 10 | 6.0 | 蔗糖(50 mg/mL) | - |
| 11 | 6.0 | 組胺酸(25 mg/mL) | - |
| 12 | 6.0 | 甘胺酸(25 mg/mL) | - |
| 13 | 6.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) |
| 14 | 6.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 甘露醇(25 mg/mL) |
| 15 | 6.5 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) |
| 16 | 7.0 | 組胺酸(25 mg/mL) | - |
| 17 | 7.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) |
| 18 | 7.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 甘露醇(25 mg/mL) |
| 19 | 7.0 | 甘胺酸(15 mg/mL) | - |
| 20 | 7.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | - |
| 21 | 7.0 | 甘胺酸(5 mg/mL) | - |

【0215】　本實例中之$T_m$值係使用奈米示差掃描螢光分析(nDSF)檢定測量。nDSF使用內在色胺酸及酪胺酸螢光以監測蛋白質展開。nDSF檢定如下。

【0216】　使用藉由PR. ThermControl-CFR軟體控制之Prometheus NT. Plex儀器以運行所有nDSF檢定。當測量樣本時，使用具有1℃/min之溫度梯度的20至95℃溫度範圍。在所有情況下均使用95%之激發功率。儀器判定在升溫至95

℃之期間蛋白質之350 nm（色胺酸）及330 nm（酪胺酸）之螢光比率。接著根據展開曲線計算當前展開轉變之展開起始溫度($T_{on}$)及轉折點($T_m$)。

【0217】 為了實現高通量樣本測試，將nanoDSF儀器與機械自動取樣器組合操作。自動取樣器執行用於nanoDSF測量之384孔盤的毛細管晶片之上樣及轉移。384孔盤之製備係使用Tecan Fluent 760液體處理系統組合定製的2R小瓶樣本保持器（通常用於樣本測試）自動製備的。

【0218】 如上文所闡述的製備組成物1至21且接著在5℃下儲存於冰箱中2天至2週。接著立即、在25℃下儲存1週後、在25℃下、在極端儲存條件（亦即，在40℃下儲存1週及在40℃下儲存2週）儲存2週測量$T_m$。在測量$T_m$值之前立即重新測量水性組成物之pH。

【0219】 結果係顯示於圖1、圖1A、圖1B、及圖1C中。

**實例 2a -熔融溫度研究**

【0220】 此實例比較了各種組成物中之rHuPH20之$T_m$，各組成物具有不同的賦形劑及/或pH組合。

【0221】 製備包含下列賦形劑之組成物B：

- 磷酸二氫鈉單水合物(2 mg/mL)
- 檸檬酸單水合物(1 mg/mL)
- rHuPH20 (2000 U/mL)
- 氫氧化鈉（經改變以提供目標 pH）
- 注射用水（適量加至 1 mL）

【0222】 藉由將下表2中所示之（多種）組分添加至組成物B中來製備組成物22至44，且藉由改變組成物中之氫氧化鈉之量來將pH調節至6.0、6.5、或7.0。

表 2：$T_m$研究

| 組成物 | 額外組分 | pH | $T_{m-}$/℃ |
|---|---|---|---|
| 22 | - | 6.5 | 48.44 |
| 23 | - | 7 | 47.6 |
| 24 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 6 | 48.79 |
| 25 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 6.5 | 47.83 |
| 26 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 7 | 46.99 |
| 27 | 甘胺酸(25 mg/mL) | 6 | 49.74 |
| 28 | 甘胺酸(25 mg/mL) | 6.5 | 47.47 |
| 29 | 甘胺酸(25 mg/mL) | 7 | 47.07 |
| 30 | 組胺酸(10 mg/mL) | 6 | 50.64 |
| 31 | 組胺酸(10 mg/mL) | 6.5 | 47.45 |
| 32 | 組胺酸(10 mg/mL) | 7 | 49.73 |
| 33 | 精胺酸(10 mg/mL) | 6 | 52.47 |
| 34 | 精胺酸(10 mg/mL) | 6.5 | 52.7 |
| 35 | 精胺酸(10 mg/mL) | 7 | 51.76 |
| 36 | 甘露醇(50 mg/mL) | 6 | 48.87 |
| 37 | 甘露醇(50 mg/mL) | 6.5 | 47.71 |
| 38 | 甘露醇(50 mg/mL) | 7 | 48.23 |
| 39 | 蔗糖(50 mg/mL) | 6 | 50.27 |
| 40 | 蔗糖(50 mg/mL) | 6.5 | 48.41 |
| 41 | 蔗糖(50 mg/mL) | 7 | 46.79 |
| 42 | 鈉 CMC (25 mg/mL) | 6 | 54.1 |
| 43 | 鈉 CMC (25 mg/mL) | 6.5 | 54.06 |
| 44 | 鈉 CMC (25 mg/mL) | 7 | 50.41 |

【0223】 如上文所闡述的製備組成物22至44且接著在5℃下儲存於冰箱中2天至2週。接著使用實例1中所述之方法立即測量各組成物之rHuPH20的$T_m$。

【0224】 結果係顯示於表2及圖2中。

**實例 2b –不同儲存條件下之酶穩定性研究**

【0225】 此實例比較了在不同條件下儲存之後rHuPH20組成物之螢光發射光譜。螢光發射光譜法使用藉由酶（rHuPH20）吸收之光束，且激發基態中之螢光團至較高能量狀態，從而導致發射。對於諸如rHuPH20之酶，色胺酸之螢光可用以測量三級酶結構在不同條件下儲存期間或之後的變化，且因此量化rHuPH20之熱穩定性。摺疊及展開的rHuPH20之最大發射波長分別係330 nm及350 nm。

【0226】 在5℃下儲存之後及在40℃儲存之後，立即收集組成物之光譜達一週及兩週。除了峰值最大值及最小值之外，在各時間點計算強度比350/330 nm，且相對於儲存時間作圖。此曲線之斜率用以進行半定量熱穩定性評估及組成物之間的比較。

組成物製備

【0227】 將200 µl之各組成物手動分配至UV-STAR®、COC、96孔平底微盤中。

【0228】 在經由Tecan盤讀取儀(Infinite 200)加壓之前及之後測量樣本之螢光發射光譜。使用下列方法參數：

溫度：

- 參數（開啟），溫度= 25.0℃

等待溫度：

- 參數最小值=24.5℃；最大值=25.5℃

螢光強度掃描：

- 掃描選擇（發射掃描）
- 模式（頂部）
- 激發波長：開始=280 nm；帶寬：230…315: 5 nm；316…850: 9 nm
- 發射波長：開始=310 nm；至= 420 nm；步長= 1 nm；帶寬：280…850: 20 nm；111 個測量值
- 整合：滯後時間=0 µs；整合時間=20 µs
- 讀數：閃光數目=25；安定時間=0 ms
- 增益（手動=95）
- 標籤：名稱=標籤 1

【0229】 結果係顯示於下表3中。

表 3：350 nm / 330 nm 與時間之間的比值斜率

| **組成物** | **額外組分** | **pH** | **斜率 350 nm / 330 nm** |
|---|---|---|---|
| 22 | - | 6.5 | |
| 23 | - | 7 | |
| 24 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 6 | 0.004300 |
| 25 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 6.5 | 0.005389 |
| 26 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 7 | 0.006196 |
| 27 | 甘胺酸(25 mg/mL) | 6 | 0.001013 |
| 28 | 甘胺酸(25 mg/mL) | 6.5 | 0.004787 |
| 29 | 甘胺酸(25 mg/mL) | 7 | 0.002456 |

| 組成物 | 額外組分 | pH | 斜率 350 nm / 330 nm |
|---|---|---|---|
| 30 | 組胺酸(10 mg/mL) | 6 | 0.004556 |
| 31 | 組胺酸(10 mg/mL) | 6.5 | 0.005702 |
| 32 | 組胺酸(10 mg/mL) | 7 | 0.004277 |
| 33 | 精胺酸(10 mg/mL) | 6 | 0.002788 |
| 34 | 精胺酸(10 mg/mL) | 6.5 | 0.001392 |
| 35 | 精胺酸(10 mg/mL) | 7 | 0.002748 |
| 36 | 甘露醇(50 mg/mL) | 6 | 0.004070 |
| 37 | 甘露醇(50 mg/mL) | 6.5 | 0.005511 |
| 38 | 甘露醇(50 mg/mL) | 7 | 0.005598 |
| 39 | 蔗糖(50 mg/mL) | 6 | 0.001455 |
| 40 | 蔗糖(50 mg/mL) | 6.5 | 0.002963 |
| 41 | 蔗糖(50 mg/mL) | 7 | 0.006229 |
| 42 | 鈉 CMC (25 mg/mL) | 6 | –0.00035 |
| 43 | 鈉 CMC (25 mg/mL) | 6.5 | 0.001466 |
| 44 | 鈉 CMC (25 mg/mL) | 7 | 0.003267 |

**實例 3 -不同儲存條件下之熔融溫度研究**

【0230】 此實例比較了不同儲存條件下各種組成中rHuPH20之熔融溫度。

【0231】 製備包含下列賦形劑之組成物C：

- rHuPH20 (2000 U/mL)
- 磷酸二氫鈉單水合物(2 mg/mL)
- 檸檬酸單水合物(1 mg/mL)
- 泊洛沙姆 338 (50 mg/mL)
- 氫氧化鈉（適量，pH 6.0）
- 注射用水（適量加至 1 mL）

【0232】 接著藉由將如表4中所示之（多種）組分添加至組成物C中來製備組成物45至57，且藉由改變組成物中之氫氧化鈉之量來將pH調節至6.0。

表 4：不同儲存條件下之 $T_m$

| 組成物 | 額外組分 1 | 額外組分 2 | $T_m$ (t = 0). /℃ | $T_m$ (t = 0). SD (n = 3) /℃/℃ | $T_m$（在 40 ℃下 t = 1 週）. /℃ | $T_m$（在 40 ℃下 t = 1 週）. SD (n = 3) /℃ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 45 | 蔗糖(100 mg/mL) | - | 48.31 | 0.05 | - | - |
| 46 | 甘露醇(50 mg/mL) | - | 47.65 | 0.26 | - | - |
| 47 | 葡萄糖(50 mg/mL) | - | 47.65 | 0.09 | - | - |
| 48 | 精胺酸(5 mg/mL) | - | 54.99 | 0.06 | 54.93 | 0.01 |
| 49 | 精胺酸(25 mg/mL) | - | 52.74 | 0.07 | 52.91 | 0.15 |
| 50 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(1 mg/mL) | 48.62 | 0.14 | - | - |
| 51 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(5 mg/mL) | 48.86 | 0.05 | - | - |
| 52 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸(5 mg/mL) | 53.67 | 0.04 | 53.72 | 0.09 |
| 53 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) | 54.86 | 0.04 | 55.28 | 0.25 |
| 54 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(5 mg/mL) | 48.13 | 0.15 | - | - |
| 55 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸(5 mg/mL) | 53.03 | 0.09 | 53.11 | 0.16 |
| 56 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (5 mg/mL) | 54.38 | 0.05 | 54.54 | 0.12 |
| 57 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) | 54.06 | 0.05 | 54.18 | 0.07 |

【0233】 如上文所闡述的製備組成物45至57且接著在5℃下儲存於冰箱中2天至2週。使用如實例1中所述之方法立即（亦即，「t=0」）及在40℃下儲存1週之後測量$T_m$值。

【0234】 在測量$T_m$值之前立即重新測量組成物之pH。

【0235】 結果係顯示於表4、及圖3及圖3A中。在不展示在40℃下t = 1週的$T_m$值之情況下（亦即，對於Tm及其SD為「-」），rHuPH20已分解。

**實例 4 –鈉 CMC 濃度**

【0236】 此實例檢查了$T_m$對鈉CMC濃度之依賴性。

【0237】 製備包含下列賦形劑之組成物D：

- rHuPH20 (2000 U/mL)
- 磷酸二氫鈉單水合物(2 mg/mL)
- 檸檬酸單水合物(1 mg/mL)
- 泊洛沙姆 338 (50 mg/mL)
- 氫氧化鈉（適量，pH 6.0）
- 甘露醇(50 mg/mL)或蔗糖(100 mg/mL)
- 注射用水（適量加至 1 mL）

【0238】 接著藉由將下表5中所示之鈉CMC添加至組成物D中來製備組成物58至63，且藉由改變組成物中之氫氧化鈉之量來將pH調節至6.0。

表5：鈉CMC濃度

| **組成物** | **鈉 CMC 濃度/ mg/mL** | **糖/糖醇** |
|---|---|---|
| 58 | 5 | 甘露醇(50 mg/mL) |
| 59 | 5 | 蔗糖(100 mg/mL) |
| 60 | 10 | 甘露醇(50 mg/mL) |
| 61 | 10 | 蔗糖(100 mg/mL) |
| 62 | 15 | 甘露醇(50 mg/mL) |

| | | |
|---|---|---|
| 63 | 15 | 蔗糖(100 mg/mL) |

【0239】 如上文所闡述的製備組成物58至63且隨後在5℃下儲存於冰箱中2天至2週。接著使用實例1中所述之方法測量$T_m$值。

【0240】 結果係顯示於圖4中。

**實例 5 –不同儲存條件下之利匹韋林粒徑**

【0241】 此實例探索了包含於懸浮液中之利匹韋林粒子的冷凍乾燥之水性組成物對對應的回溶水性組成物中之利匹韋林之粒徑的影響。將冷凍乾燥組成物在各種條件下立即（亦即，在時間t=0時）、及在儲存1個月之後、及在儲存6個月之後回溶。

【0242】 製備了利匹韋林奈米粒子（具有約96.5 nm之Dv10、約224 nm之Dv50、及約509 nm之Dv90）與下列賦形劑之水性組成物：

- 利匹韋林(300 mg/mL)
- rHuPH20 (2000 U/mL)
- 磷酸鈉單水合物(2 mg/mL)
- 檸檬酸單水合物(1 mg/mL)
- 泊洛沙姆 338 (50 mg/mL)
- 氫氧化鈉（適量，pH 6）
- 注射用水（適量加至 1 mL）

【0243】 添加如表6中所示之（多種）額外組分，且使用氫氧化鈉將pH調節至6.0。

表 6：額外組分

| 組成物 | 額外組分 1 | 額外組分 2 |
|---|---|---|
| 64 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(1 mg/mL) |
| 65 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) |
| 66 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(1 mg/mL) |
| 67 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) |
| 68 | 精胺酸 HCl (50 mg/mL) | - |
| 69 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸 HCl (5 mg/mL) |
| 70 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸 HCl (5 mg/mL) |

【0244】 將組成物冷凍乾燥且用水回溶，以在時間t=0時提供9 mL回溶水性組成物、冷凍乾燥且用水回溶，以在25℃/60% RH及40℃/75% RH之條件下儲存1個月之後提供9 mL回溶水性組成物、及冷凍乾燥且用水回溶，以在25℃/60% RH之條件下儲存6個月之後提供9 mL回溶水性組成物。在兩種情況下均按照以下方法測量利匹韋林之粒徑。

【0245】 使用Malvern Mastersizer 3000雷射繞射(Malvern Instruments)及Hydro MV濕法分散模組，藉由濕法分散雷射繞射之手段判定利匹韋林懸浮液的基於體積之粒徑分布。

【0246】 結果係顯示於圖5中。

【0247】 在時間t=0時，亦即，在冷凍乾燥及立即回溶之後，所有組成物之粒徑均保持不變。

**實例 6 -不同儲存條件下之冷凍乾燥及酶穩定性研究**

【0248】 此實例探索了包含rHuPH20及利匹韋林的冷凍乾燥之水性組成物對對應的回溶水性組成物之酶穩定性的影響。將冷凍乾燥組成物在各種條件下立即（亦即，在時間t=0時）、在儲存1個月之後、及在儲存6個月之後回溶。

【0249】 製備如上述實例5中所述之水性組成物64至70。將此等組成物冷凍乾燥且用水回溶，以在25℃/60% RH之條件下儲存1個月及6個月之後提供9 mL回溶水性組成物。

【0250】 藉由下列中之一或多者來評估酶穩定性：(i)活性（生物檢定方法）；(ii)量化/聚集（粒徑篩析層析法/SEC）；及(iii)純度（逆相液相層析法/RP-LC）。

【0251】 SEC係粒徑篩析層析分離方法，其中使用管柱將分子根據其較寬粒徑範圍在流過的溶液內加以分布。單體、聚集體、及片段在不同時間自管柱沖提，故彼等在樣品中的相對比例可使用標準UV偵測器來定量。

【0252】 結果係顯示於表8中。

表8：酶穩定性

| 組成物 | 酶活性 | 酶量化/聚集 (SEC) (μg/mL) | RP-LC Ox2*（面積%） | | RP-LC Ox1*（面積%） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 在25℃下6個月之後%損失 | 在25℃下t6M與在5℃下t1M的%差異 | 在25℃下t=1個月 | 在25℃下t=6個月 | 在25℃下t=1個月 | 在25℃下t=6個月 |
| 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 |

* Ox1 及 Ox2 係 rHuPH20 之氧化形式。Ox1 比 Ox2 保留更多的酶活性。Ox1 及 Ox2 比 rHuPH20 活性更低。

【0253】 所有組成物之外觀皆係可接受的。冷凍乾燥組成物全部具有相對低的水含量（如藉由Karl Fisher所判定的<1%）。IR分析確認樣本係均質的。自冷凍乾燥組成物64至70之小瓶的頂部、中部、及底部獲得的樣本具有相同的IR光譜。

**實例 7 -不同儲存條件下之冷凍乾燥及塌陷溫度研究**

【0254】 此實例探索了包含rHuPH20及利匹韋林的冷凍乾燥之水性組成物對塌陷溫度($T_c$)的影響。

【0255】 製備如上述實例5中所述之水性組成物64至70。接著將組成物冷凍乾燥。判定塌陷溫度。

【0256】 結果係顯示於表9中。

表9：塌陷溫度($T_c$)

| 組成物 | $T_c$ 之近似開始 /℃ | |
|---|---|---|
| | 快速升降溫 | 具有退火之中等升降溫 |
| 64 | -25.7 | - |
| 65 | -16.0 | - |
| 66 | - | -4.7 |
| 67 | - | -7.2 |
| 68 | -24.3 | - |
| 69 | -14.5 | - |
| 70 | - | -7.9 |

「-」意指未測試

**實例 8 -不同儲存條件下冷凍乾燥、酶穩定性、及利匹韋林粒徑研究**

【0257】 此實例探索了包含rHuPH20及利匹韋林的冷凍乾燥之水性組成物對對應的回溶水性組成物之塌陷溫度、酶穩定性、黏度、及注射力的影響。將冷凍乾燥組成物在各種條件下立即（亦即，在時間t=0時）、在儲存2個月、1個月、及3個月之後回溶。

【0258】 製備具有(i)利匹韋林奈米粒子（具有約75至200 nm之Dv10、約200至500 nm之Dv50、及約500至1600 nm之Dv90，亦即「奈米級(nano)」）或(ii)利匹韋林微粒子（具有約0.2至0.6 μm之Dv10、約1.0至2.5 μm之Dv50、及約4.0至6.5 μm之Dv90，亦即「微米級(micro)」）與下列賦形劑之水性組成物：

- 利匹韋林(300 mg/mL)
- rHuPH20 (2000 U/mL)
- 磷酸鈉單水合物(2 mg/mL)
- 檸檬酸單水合物(1 mg/mL)
- 泊洛沙姆 338（參見表 10）
- 氫氧化鈉（適量，pH 6.0）
- 注射用水（適量加至 1 mL）

【0259】 添加如表10中所示之（多種）額外組分，且使用氫氧化鈉將pH調節至6.0。

表 10：組成物及 $T_c$

| 組成物 | 利匹韋林粒徑 | 泊洛沙姆 338 / mg/mL | 額外組分 1 | 額外組分 2 | $T_c$ /℃ |
|---|---|---|---|---|---|
| 68 | 奈米級 | 50 | 精胺酸 HCl (50 mg/mL) | - | - |
| 71 | 奈米級 | 50 | 精胺酸 HCl (35 mg/mL) | - | -17.0 |
| 72 | 奈米級 | 20 | 精胺酸 HCl (35 mg/mL) | 鈉 CMC (1 mg/mL) | - |
| 73 | 微米級 | 10 | 精胺酸 HCl (35 mg/mL) | 鈉 CMC (1 mg/mL) | -26.6 |
| 74 | 奈米級 | 50 | 精胺酸 HCl (35 mg/mL) | 鈉 CMC (3 mg/mL) | - |
| 75 | 微米級 | 50 | 精胺酸 HCl (35 mg/mL) | 鈉 CMC (3 mg/mL) | - |
| 76 | 奈米級 | 20 | 精胺酸 HCl (30 mg/mL) | 鈉 CMC (3 mg/mL) | - |
| 77 | 微米級 | 10 | 精胺酸 HCl (30 mg/mL) | 鈉 CMC (3 mg/mL) | -26.8 |
| 65 | 奈米級 | 50 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) | - |
| 78 | 奈米級 | 50 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (3 mg/mL) | -29.5 |
| 79 | 微米級 | 50 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (3 mg/mL) | -23.0 |
| 80 | 奈米級 | 20 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (3 mg/mL) | -30.6 |
| 81 | 微米級 | 10 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (3 mg/mL) | -27.0 |
| 82 | 奈米級 | 20 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (1 mg/mL) | -27.0 |
| 83 | 微米級 | 10 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (1 mg/mL) | -27.0 |
| 84 | 奈米級 | 50 | 精胺酸 HCl (30 mg/mL) | 鈉 CMC (3 mg/mL) | -19.0 |
| 85 | 微米級 | 50 | 精胺酸 HCl (30 mg/mL) | 鈉 CMC (3 mg/mL) | -20.4 |

$T_c$ 列中之「-」意指未測試

【0260】 將組成物冷凍乾燥，且判定塌陷溫度。結果係顯示於表10中。

【0261】 冷凍乾燥組成物全部具有相對低的水含量（如藉由Karl Fisher所判定的<1%）。所有組成物之外觀皆係可接受的。

【0262】 接著將組成物用水回溶，以在下列條件下儲存之後提供9 mL回溶水性組成物：

- 2 週：50℃/75% RH
- 1 個月：30℃/75% RH 及 40℃/75% RH
- 3 個月：30℃/75% RH 及 40℃/75% RH

【0263】 藉由下列中之一或多者來評估酶穩定性：(i)活性（生物檢定方法）；(ii)量化/聚集（粒徑篩析層析法/SEC）；及(iii)純度（逆相液相層析法/RP-LC）。

【0264】 如下測量利匹韋林粒徑。使用Malvern Mastersizer 3000雷射繞射(Malvern Instruments)及Hydro MV濕法分散模組，藉由濕法分散雷射繞射之手段判定利匹韋林懸浮液的基於體積之粒徑分布。

【0265】 使用HAAKE Mars 60流變儀測量組成物之黏度。使用配備有18G針頭之2 mL注射器自小瓶抽取1.5 mL水性回溶組成物。將樣本逐滴添加至盤中（不存在氣泡）。剪切速率掃測係以錐形60/1°及盤自0.1至1000 sec-1進行。

【0266】 使用配備有23 G x ¾吋蝴蝶注射針(winged infusion set)之20 mL魯爾鎖注射器測量注射力。

【0267】 結果係顯示於圖6、圖7、及圖8中（注意：Ox1及Ox2係rHuPH20之氧化形式。Ox1比Ox2保留更多的酶活性。Ox1及Ox2比rHuPH20活性更低）。

**實例 9 -不同儲存條件下之酶穩定性研究**

【0268】 此實例比較了在不同條件下儲存之後rHuPH20組成物之螢光發射光譜。

【0269】 製備如上述實例3中所述之水性組成物45至57。在5℃下儲存之後及在50℃儲存之後，立即收集組成物之光譜達一天。除了峰值最大值及最小值之外，在各時間點計算強度比350/330 nm，且相對於儲存時間作圖。此曲線之斜率用以進行半定量熱穩定性評估及組成物之間的比較。

組成物製備

【0270】 將200 µl之各組成物手動分配至UV-STAR®、COC、96孔平底微盤中。

【0271】 在經由Tecan盤讀取儀(Infinite 200)加壓之前及之後測量樣本之螢光發射光譜。使用下列方法參數：

溫度：

- 參數（開啟），溫度= 25.0℃

等待溫度：

- 參數最小值=24.5℃；最大值=25.5℃

螢光強度掃描：

- 掃描選擇（發射掃描）
- 模式（頂部）
- 激發波長：開始=280 nm；帶寬：230…315: 5 nm；316…850: 9 nm
- 發射波長：開始=310 nm；至= 420 nm；步長= 1 nm；帶寬：280…850: 20 nm；111 個測量值
- 整合：滯後時間=0 μs；整合時間=20 μs
- 讀數：閃光數目=25；安定時間=0 ms
- 增益（手動=95）
- 標籤：名稱=標籤 1

【0272】 結果係顯示於下表11中。

表11：350 nm / 330 nm與時間之間的比值斜率

| 組成物 | $t_0$ | | | 在 50℃下 $t_1$ =第 1 天 | | | 差異 $t_1$ - $t_0$ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 330 nm | 350 nm | 350/330 | 330 nm | 350 nm | 350/330 | Δ330 nm | Δ350 nm | Δ（350/330 之比） |
| 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 |

**實例 10 -不同儲存條件下之熔融溫度研究**

【0273】 此實例比較了不同儲存條件下各種組成中rHuPH20之熔融溫度。

【0274】 製備了利匹韋林奈米粒子（具有75至200 nm之Dv10、200至500 nm之Dv50、及500至1600 nm之Dv90）與下列賦形劑之水性組成物：

- rHuPH20 (2000 U/mL)
- 磷酸二氫鈉單水合物(2 mg/mL)
- 檸檬酸單水合物(1 mg/mL)
- 泊洛沙姆 338 (50 mg/mL)
- 氫氧化鈉（適量，pH 6）
- 注射用水（適量加至 1 mL）

【0275】 接著藉由添加如表12中所示之（多種）組分來製備組成物86至171，且藉由改變組成物中之氫氧化鈉之量來將pH調節至6.0。

表 12：不同儲存條件下之 $T_m$

| **組成物** | **額外組分 1** | **額外組分 2** | **$T_m$ (t = 0). /℃** | **$T_m$ (t = 0) SD (n = 3). /℃** | **$T_m$（在 40℃下 t = 1 週）. /℃** | **$T_m$（在 40℃下 t = 1 週）. SD (n = 3) /℃** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 86 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(1 mg/mL) | 48.52 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 87 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(3 mg/mL) | 48.61 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 88 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(5 mg/mL) | 48.64 | 0.01 | N/A** | N/A** |
| 89 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(7 mg/mL) | 48.75 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 90 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(9 mg/mL) | 48.98 | 0.1 | N/A** | N/A** |

| 組成物 | 額外組分 1 | 額外組分 2 | $T_m$ (t = 0). /℃ | $T_m$ (t = 0) SD (n = 3). /℃ | $T_m$（在 40℃下 t = 1 週）. /℃ | $T_m$（在 40℃下 t = 1 週）. SD (n = 3) /℃ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 91 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(11 mg/mL) | 48.93 | 0.1 | N/A** | N/A** |
| 92 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(13 mg/mL) | 49.14 | 0.1 | N/A** | N/A** |
| 93 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(15 mg/mL) | 49.25 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 94 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(17 mg/mL) | 49.16 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 95 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(19 mg/mL) | 49.45 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 96 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(21 mg/mL) | 49.44 | 0.06 | N/A** | N/A** |
| 97 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(23 mg/mL) | 49.71 | 0.08 | N/A** | N/A** |
| 98 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(25 mg/mL) | 49.54 | 0.15 | N/A** | N/A** |
| 99 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(1 mg/mL) | 48.16 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 100 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(3 mg/mL) | 47.95 | 0.11 | N/A** | N/A** |
| 101 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(5 mg/mL) | 48.12 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 102 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(7 mg/mL) | 48.41 | 0.38 | N/A** | N/A** |
| 103 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(9 mg/mL) | 48.56 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 104 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(11 mg/mL) | 48.28 | 0.04 | N/A** | N/A** |
| 105 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(13 mg/mL) | 48.37 | 0.08 | N/A** | N/A** |
| 106 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(15 mg/mL) | 48.45 | 0.06 | N/A** | N/A** |
| 107 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(17 mg/mL) | 48.42 | 0.04 | N/A** | N/A** |
| 108 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(19 mg/mL) | 48.69 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 109 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(21 | 48.83 | 0.02 | N/A** | N/A** |

| 組成物 | 額外組分 1 | 額外組分 2 | $T_m$ (t = 0). /℃ | $T_m$ (t = 0) SD (n = 3). /℃ | $T_m$（在 40 ℃下 t = 1 週）. /℃ | $T_m$（在 40℃下 t = 1 週）. SD (n = 3) /℃ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | mg/mL) | | | | |
| 110 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(23 mg/mL) | 48.91 | 0.02 | N/A** | N/A** |
| 111 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(25 mg/mL) | 48.93 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 112 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (5 mg/mL) | 53.93 | 0.04 | 54.51 | 0.23 |
| 113 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) | 53.64 | 0.07 | 54.39 | 0.42 |
| 114 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (15 mg/mL) | 53.4 | 0.02 | 54.19 | 0.29 |
| 115 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (20 mg/mL) | N/A* | N/A* | 53.49 | 0.26 |
| 116 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (5 mg/mL) | 54.71 | 0.01 | 55.28 | 0.37 |
| 117 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) | 54.25 | 0.04 | 54.94 | 0.31 |
| 118 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (15 mg/mL) | 54.01 | 0.09 | 54.52 | 0.4 |
| 119 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸(5 mg/mL) | 41.14 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 120 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸(10 mg/mL) | 40.3 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 121 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸(15 mg/mL) | 39.84 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 122 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸(20 mg/mL) | 39.51 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 123 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸(25 mg/mL) | 39.69 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 124 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸(5 mg/mL) | 41.61 | 0.13 | N/A** | N/A** |
| 125 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸(10 mg/mL) | 40.97 | 0.12 | N/A** | N/A** |
| 126 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸(15 mg/mL) | 40.53 | 0.06 | N/A** | N/A** |
| 127 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸(20 mg/mL) | 40.38 | 0.04 | N/A** | N/A** |

| 組成物 | 額外組分 1 | 額外組分 2 | $T_m$ (t = 0). /℃ | $T_m$ (t = 0) SD (n = 3). /℃ | $T_m$（在 40℃下 t = 1 週）. /℃ | $T_m$（在 40℃下 t = 1 週）. SD (n = 3) /℃ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 128 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸(25 mg/mL) | 40.15 | 0.1 | N/A** | N/A** |
| 129 | 葡萄糖(50 mg/mL) | - | 47.41 | 0.04 | N/A** | N/A** |
| 130 | 蔗糖(100 mg/mL) | - | 48.46 | 0.15 | N/A** | N/A** |
| 131 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 鈉 CMC (5 mg/mL) | 53.82 | 0.02 | 54.41 | 0.1 |
| 132 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) | 53.57 | 0.06 | 54.24 | 0.08 |
| 133 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 鈉 CMC (15 mg/mL) | 53.27 | 0.23 | 53.88 | 0.13 |
| 134 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 甘胺酸(5 mg/mL) | 48.03 | 0.11 | N/A** | N/A** |
| 135 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 甘胺酸(10 mg/mL) | 47.78 | 0.16 | N/A** | N/A** |
| 136 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 甘胺酸(15 mg/mL) | 48.81 | 0.14 | N/A** | N/A** |
| 137 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 甘胺酸(20 mg/mL) | 48.17 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 138 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 甘胺酸(25 mg/mL) | 48.3 | 0.19 | N/A** | N/A** |
| 139 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 精胺酸(5 mg/mL) | 41.61 | 0.1 | N/A** | N/A** |
| 140 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 精胺酸(10 mg/mL) | 41.33 | 0.1 | N/A** | N/A** |
| 141 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 精胺酸(15 mg/mL) | 41.29 | 0.04 | N/A** | N/A** |
| 142 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 精胺酸(20 mg/mL) | 41.1 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 143 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 精胺酸(25 mg/mL) | 41 | 0.13 | N/A** | N/A** |
| 144 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 組胺酸(5 mg/mL) | 46.72 | 0.06 | N/A** | N/A** |
| 145 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 組胺酸(10 mg/mL) | 46.18 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 146 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 組胺酸(15 mg/mL) | 46.15 | 0.05 | N/A** | N/A** |

| 組成物 | 額外組分 1 | 額外組分 2 | $T_m$ (t = 0). /℃ | $T_m$ (t = 0) SD (n = 3). /℃ | $T_m$（在 40℃下 t = 1 週）. /℃ | $T_m$（在 40℃下 t = 1 週）. SD (n = 3) /℃ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 147 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 組胺酸(20 mg/mL) | 45.57 | 0.08 | N/A** | N/A** |
| 148 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 組胺酸(25 mg/mL) | 45.48 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 149 | - | 甘胺酸(1 mg/mL) | 46.94 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 150 | - | 甘胺酸(3 mg/mL) | 46.91 | 0.08 | N/A** | N/A** |
| 151 | - | 甘胺酸(5 mg/mL) | 46.99 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 152 | - | 甘胺酸(7 mg/mL) | 47.17 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 153 | - | 甘胺酸(9 mg/mL) | 47.2 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 154 | - | 甘胺酸(11 mg/mL) | 47.18 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 155 | - | 甘胺酸(13 mg/mL) | 47.72 | 0.11 | N/A** | N/A** |
| 156 | - | 甘胺酸(15 mg/mL) | 47.28 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 157 | - | 甘胺酸(17 mg/mL) | 47.34 | 0.11 | N/A** | N/A** |
| 158 | - | 甘胺酸(19 mg/mL) | 47.58 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 159 | - | 甘胺酸(21 mg/mL) | 47.41 | 0.04 | N/A** | N/A** |
| 160 | - | 甘胺酸(23 mg/mL) | 47.52 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 161 | - | 甘胺酸(25 mg/mL) | 47.61 | 0.14 | N/A** | N/A** |
| 162 | - | 鈉 CMC (1 mg/mL) | 53.87 | 0.06 | 54.2 | 0.38 |
| 163 | - | 鈉 CMC (3 mg/mL) | 53.34 | 0.03 | 53.96 | 0.35 |
| 164 | - | 鈉 CMC (5 mg/mL) | 53.15 | 0.01 | 53.58 | 0.06 |
| 165 | - | 鈉 CMC (7 | 53.22 | 0.04 | 53.64 | 0.3 |

| 組成物 | 額外組分 1 | 額外組分 2 | $T_m$ (t = 0). /℃ | $T_m$ (t = 0) SD (n = 3). /℃ | $T_m$（在 40℃下 t = 1 週）. /℃ | $T_m$（在 40℃下 t = 1 週）. SD (n = 3) /℃ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | mg/mL) | | | | |
| 166 | - | 鈉 CMC (9 mg/mL) | 53 | 0.06 | 53.22 | 0.07 |
| 167 | - | 鈉 CMC (11 mg/mL) | 52.84 | 0.06 | 53.04 | 0.07 |
| 168 | - | 鈉 CMC (13 mg/mL) | 52.85 | 0.08 | 52.93 | 0.11 |
| 169 | - | 鈉 CMC (15 mg/mL) | 52.45 | 0.05 | 52.76 | 0.18 |
| 170 | - | 鈉 CMC (17 mg/mL) | 52.31 | 0.02 | 52.64 | 0.07 |
| 171 | - | 鈉 CMC (19 mg/mL) | N/A* | N/A* | 52.61 | 0.09 |

N/A*=應注意，對於高鈉 CMC 濃度(>17 mg/mL)，可能由於高溶液黏度，nanoDSF 儀器之毛細管晶片無法上樣。

N/A** =應注意，對於此等條件，酶由於所施加之溫度壓力變性，或毛細管由於高黏度無法裝載

【0276】 如上文所闡述的製備組成物86至171且接著在5℃下儲存於冰箱中2天至2週。使用如實例1中所述之方法立即（亦即，「t=0」）及在40℃下儲存1週之後測量$T_m$值。

【0277】 結果係顯示於表12中。

【0278】 本文亦描述了下列所編號條項。

【0279】 1.一種固體組成物，其可藉由將水性組成物冷凍乾燥獲得，該水性組成物包含利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0280】 2.如條項1之固體組成物，其中該水性組成物額外包含玻尿酸酶。

【0281】 3.如條項2之固體組成物，其中該玻尿酸酶係重組人類玻尿酸酶

【0282】 4.如條項3之固體組成物，其中該重組人類玻尿酸酶係rHuPH20。

【0283】 5.如條項2至4中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約1,500 U/mL至約2,500 U/mL的該玻尿酸酶。

【0284】 6.如條項5之固體組成物，其中該水性組成物包含約1,800 U/mL至約2,200 U/mL的該玻尿酸酶。

【0285】 7.如條項6之固體組成物，其中該水性組成物包含約2,000 U/mL的該玻尿酸酶。

【0286】 8.如前述條項中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含呈懸浮於該水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0287】 9.如條項8之固體組成物，其中該水性組成物包含呈懸浮於該水性組成物中之微粒子或奈米粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0288】 10.如條項8或9之固體組成物，其中該等粒子具有約100 nm至約10 μm之Dv90。

【0289】 11.如條項10之固體組成物，其中該等粒子具有約500 nm至約6 μm之Dv90，可選地其中該等粒子具有約500 nm至約1,600 nm之Dv90。

【0290】 12.如條項10之固體組成物，其中該等粒子具有約500 nm至約700 nm之Dv90。

【0291】 13.如條項8至12中任一項之固體組成物，其中該等粒子具有約75 nm至約200 nm之Dv10。

【0292】 14.如條項8至13中任一項之固體組成物，其中該等粒子具有約200 nm至約500 nm之Dv50。

【0293】 15.如條項8至10中任一項之固體組成物，其中該等粒子具有約4 μm至約6 μm之Dv90。

【0294】 16.如條項15之固體組成物，其中該等粒子具有約5 μm至約6 μm之Dv90。

【0295】 17.如條項8至10或15或16中任一項之固體組成物，其中該等粒子具有約300 nm至約500 nm之Dv10，且/或其中該等粒子具有約1.5 μm至約2 μm之Dv50。

【0296】 18.如前述條項中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約200 mg/mL至約400 mg/mL利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0297】 19.如條項18之固體組成物，其中該水性組成物包含約250 mg/mL至約350 mg/mL利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0298】 20.如條項19之固體組成物，其中該水性組成物包含約300 mg/mL利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0299】 21.如前述條項中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含利匹韋林，亦即呈游離鹼形式之利匹韋林。

【0300】 22.如前述條項中任一項之固體組成物，其中該水性組成物額外包含羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0301】 23.如條項22之固體組成物，其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽係羧甲基纖維素鈉。

【0302】 24.如條項22或23之固體組成物，其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽未交聯。

【0303】 25.如條項22至24中任一項之固體組成物，其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有約0.5至約1之取代度（羧甲基對纖維素）。

【0304】 26.如條項22至25中任一項之固體組成物，其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有約90 kDa至約750 kDa之分子量，且/或其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有約30 mPa.s至約50 mPa.s之黏度，

【0305】 27.如條項22或26之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約100 mg/mL羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0306】 28.如條項27之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約50 mg/mL羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0307】 29.如條項27之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約5 mg/mL羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0308】 30.如條項29之固體組成物，其中該水性組成物包含約3 mg/mL羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0309】 31.如條項27之固體組成物，其中該水性組成物包含約10 mg/mL至約25 mg/mL羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0310】 32.如條項22或31之固體組成物，其中該水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.05 mg羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽至每100 U玻尿酸酶約2.5 mg羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0311】 33.如條項32之固體組成物，其中該水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.5 mg羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽至每100 U玻尿酸酶約2 mg羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0312】 34.如條項32之固體組成物，其中該水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.05 mg羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽至每100 U玻尿酸酶約0.25 mg羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0313】 35.如條項34之固體組成物，其中該水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.15 mg羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0314】 36.如前述條項中任一項之固體組成物，其中該水性組成物額外包含冷凍保護劑。

【0315】 37.如條項36之固體組成物，其中該冷凍保護劑係糖、糖醇、或胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0316】 38.如條項37之固體組成物，其中該冷凍保護劑係糖或糖醇。

【0317】 39.如條項38之固體組成物，其中該糖或糖醇係選自甘露醇及蔗糖。

【0318】 40.如條項38之固體組成物，其中該糖或糖醇係蔗糖。

【0319】 41.如條項37之固體組成物，其中該冷凍保護劑係胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0320】 42.如條項41之固體組成物，其中該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽係選自精胺酸、甘胺酸、及組胺酸，可選地其中該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽係選自精胺酸及甘胺酸。

【0321】 43.如條項42之固體組成物，其中該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽係精胺酸，例如精胺酸HCl。

【0322】 44.如條項36至43中任一項之固體組成物，其中該冷凍保護劑至少95%係結晶的。

【0323】 45.如條項36至45中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約200 mg/mL的該冷凍保護劑。

【0324】 46.如條項44之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約150 mg/mL的該冷凍保護劑。

【0325】 47.如條項37至39中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約25 mg/mL至約125 mg/mL的該糖或糖醇。

【0326】 48.如條項47之固體組成物，其中該水性組成物包含約75 mg/mL至約125 mg/mL的該糖或糖醇。

【0327】 49.如條項48之固體組成物，其中該水性組成物包含約100 mg/mL的該糖或糖醇。

【0328】 50.如條項47之固體組成物，其中該水性組成物包含約50 mg/mL至約100 mg/mL的該糖或糖醇。

【0329】 51.如條項37及41至43中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約75 mg/mL的該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0330】 52.如條項51之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約50 mg/mL的該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0331】 53.如條項52之固體組成物，其中該水性組成物包含約25 mg/mL至約35 mg/mL的該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0332】 54.如條項53之固體組成物，其中該水性組成物包含約30 mg/mL的該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0333】 55.如條項36至54中任一項之固體組成物，其中該水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約20:1 (w/w)。

【0334】 56.如條項55之固體組成物，其中該水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約2:1 (w/w)至約10:1 (w/w)。

【0335】 57.如條項56之固體組成物，其中該水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約3:1 (w/w)至約10:1 (w/w)。

【0336】 58.如條項56之固體組成物，其中該水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約2:1 (w/w)至約7:1 (w/w)。

【0337】 59.如條項58之固體組成物，其中該水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約3:1 (w/w)至約6:1 (w/w)。

【0338】 60.如條項36至59中任一項之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約1:100 (w/w)，可選地約1:1 (w/w)至約1:50 (w/w)。

【0339】 61.如條項60之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:8 (w/w)至約1:40 (w/w)。

【0340】 62.如條項36至59中任一項之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:2 (w/w)至約1:15 (w/w)。

【0341】 63.如條項62之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:4 (w/w)至約1:11 (w/w)。

【0342】 64.如條項63之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:5 (w/w)至約1:10 (w/w)。

【0343】 65.如條項36至59中任一項之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:9 (w/w)至約1:11 (w/w)。

【0344】 66.如條項36至59中任一項之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:30 (w/w)至約1:35 (w/w)。

【0345】 67.如前述條項中任一項之固體組成物，其中該水性組成物額外包含泊洛沙姆，例如泊洛沙姆338。

【0346】 68.如條項67之固體組成物，當附屬於條項8時，其中當該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)。

【0347】 69.如條項68之固體組成物，其中當該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約6:1 (w/w)至約15:1 (w/w)。

【0348】 70.如條項69之固體組成物，其中當該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約6:1 (w/w)。

【0349】 71.如條項67之固體組成物，其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之相對量(w/w)小於約12:1 (w/w)。

【0350】 72.如前述條項中任一項之固體組成物，其中該水性組成物額外包含泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉。

【0351】 73.如條項72之固體組成物，其中該水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0352】 74.如條項67至73中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約5 mg/mL至約15 mg/mL的該泊洛沙姆。

【0353】 75.如條項67至73中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約40 mg/mL至約60 mg/mL的該泊洛沙姆。

【0354】 76.如前述條項中任一項之固體組成物，其中該水性組成物額外包含抗氧化劑，可選地其中該抗氧化劑係甲硫胺酸。

【0355】 77.如條項76之固體組成物，其中該水性組成物包含約1.0 mg/mL至約2.0 mg/mL的該抗氧化劑，例如約1.5 mg/mL。

【0356】 78.如前述條項中任一項之固體組成物，其中該水性組成物不包含葡萄糖。

【0357】 79.如前述條項中任一項之固體組成物，其中該水性組成物具有約5至約7之pH。

【0358】 80.如條項79之固體組成物，其中該水性組成物具有約6至約7之pH。

【0359】 81.如條項80之固體組成物，其中該水性組成物具有約6至約6.5之pH。

【0360】 82.如條項81之固體組成物，其中該水性組成物具有約6之pH。

【0361】 83.一種回溶水性組成物，其可藉由將如條項1至82中任一項所定義之固體組成物回溶獲得。

【0362】 84.如條項83之回溶水性組成物，其中該回溶包含將水性分散介質添加至該固體組成物中。

【0363】 85.如條項84之回溶水性組成物，其中該水性分散介質係水。

【0364】 86.一種用於治療或預防對象之HIV感染、特別是用於治療對象之HIV感染的方法，該方法包含向該對象投予如條項83至85中任一項所定義之回溶水性組成物。

【0365】 87.如條項83至85中任一項所定義之回溶水性組成物，其用於治療或預防對象之HIV感染、特別是用於治療對象之HIV感染。

【0366】 88.一種如條項83至85中任一項所定義之回溶水性組成物用於製造用於治療或預防對象之HIV感染、特別是用於治療對象之HIV感染的藥劑之用途。

【0367】 89.如條項86、87、或88之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中藉由肌內注射或皮下注射向該對象投予該回溶水性組成物。

【0368】 90.如條項89之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中藉由肌內注射向該對象投予該回溶水性組成物。

【0369】 91.如條項89之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中藉由皮下注射向該對象投予該回溶水性組成物。

【0370】 92.如條項86至91中任一項之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中以約三個月至約兩年之時間間隔向該對象間歇地投予該回溶水性組成物。

【0371】 93.如條項92之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中該時間間隔係約三個月至約一年。

【0372】 94.如條項93之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中該時間間隔係約三個月至約六個月。

【0373】 95.如條項93之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中該時間間隔係約六個月至約一年。

【0374】 96.如條項94或95之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中該時間間隔係約六個月。

【0375】 97.如條項86至96中任一項之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中該HIV感染係1型HIV (HIV-1)感染。

【0376】 98.如條項86至97中任一項之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中該對象係人類。

【0377】 99.如條項1至82中任一項之固體組成物，其用於治療或預防對象之HIV感染、特別是用於治療對象之HIV感染。

【0378】 100.一種如條項1至82中任一項之固體組成物用於製造用於治療或預防對象之HIV感染、特別是用於治療對象之HIV感染的藥劑之用途。

【0379】 101.一種固體組成物，其可藉由將水性組成物冷凍乾燥獲得，該水性組成物包含利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0380】 102.如條項101之固體組成物，其中該水性組成物包含呈懸浮於該水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0381】 103.如條項102之固體組成物，其中該水性組成物包含呈懸浮於該水性組成物中之微粒子或奈米粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0382】 104.如條項102或103之固體組成物，其中該等粒子具有約100 nm至約10 μm之Dv90。

【0383】 105.如條項104之固體組成物，其中該等粒子具有約500 nm至約6 μm之Dv90，可選地其中該等粒子具有約500 nm至約1,600 nm之Dv90。

【0384】 106.如條項105之固體組成物，其中該等粒子具有約500 nm至約700 nm之Dv90。

【0385】 107.如條項102至106中任一項之固體組成物，其中該等粒子具有約75 nm至約200 nm之Dv10。

【0386】 108.如條項102至107中任一項之固體組成物，其中該等粒子具有約200 nm至約500 nm之Dv50。

【0387】 109.如條項102至104之固體組成物，其中該等粒子具有約4 μm至約6 μm之Dv90。

【0388】 110.如條項109之固體組成物，其中該等粒子具有約5 μm至約6 μm之Dv90。

【0389】 111.如條項102至104或109中任一項之固體組成物，其中該等粒子具有約300 nm至約500 nm之Dv10，且/或其中該等粒子具有約1.5 μm至約2 μm之Dv50。

【0390】 112.如條項101至111中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約200 mg/mL至約400 mg/mL利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0391】 113.如條項112之固體組成物，其中該水性組成物包含約250 mg/mL至約350 mg/mL利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0392】 114.如條項113之固體組成物，其中該水性組成物包含約300 mg/mL利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0393】 115.如條項101至114中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含利匹韋林，亦即呈游離鹼形式之利匹韋林。

【0394】 116.如條項101至115中任一項之固體組成物，其中該水性組成物額外包含羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0395】 117.如條項116之固體組成物，其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽係羧甲基纖維素鈉。

【0396】 118.如條項116或117之固體組成物，其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽未交聯。

【0397】 119.如條項116至118中任一項之固體組成物，其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有約0.5至1之羧甲基對纖維素的飽和度。

【0398】 120.如條項116至119中任一項之固體組成物，其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有約90 kDa至約750 kDa之分子量，且/或其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有約30 mPa.s至約50 mPa.s之黏度。

【0399】 121.如條項116或120之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約100 mg/mL羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0400】 122.如條項121之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約50 mg/mL羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0401】 123.如條項122之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約5 mg/mL羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0402】 124.如條項123之固體組成物，其中該水性組成物包含約3 mg/mL羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0403】 125.如條項122之固體組成物，其中該水性組成物包含約10 mg/mL至約25 mg/mL羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0404】 126.如條項101至125中任一項之固體組成物，其中該水性組成物額外包含冷凍保護劑。

【0405】 127.如條項126之固體組成物，其中該冷凍保護劑係糖、糖醇、或胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0406】 128.如條項127之固體組成物，其中該冷凍保護劑係糖或糖醇。

【0407】 129.如條項128之固體組成物，其中該糖或糖醇係選自甘露醇及蔗糖。

【0408】 130.如條項129之固體組成物，其中該糖或糖醇係蔗糖。

【0409】 131.如條項127之固體組成物，其中該冷凍保護劑係胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0410】 132.如條項131之固體組成物，其中該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽係選自精胺酸、甘胺酸、及組胺酸、或其醫藥上可接受之鹽，可選地其中該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽係選自精胺酸及甘胺酸、或其醫藥上可接受之鹽。

【0411】 133.如條項132之固體組成物，其中該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽係精胺酸或其醫藥上可接受之鹽，例如精胺酸HCl。

【0412】 134.如條項126至133中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約200 mg/mL的該冷凍保護劑。

【0413】 135.如條項134之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約150 mg/mL的該冷凍保護劑。

【0414】 136.如條項135之固體組成物，其中該水性組成物包含約30 mg/mL至約100 mg/mL的該冷凍保護劑。

【0415】 137.如條項127至130中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約25 mg/mL至約125 mg/mL的該糖或糖醇。

【0416】 138.如條項137之固體組成物，其中該水性組成物包含約75 mg/mL至約125 mg/mL的該糖或糖醇。

【0417】 139.如條項138之固體組成物，其中該水性組成物包含約50 mg/mL至約100 mg/mL的該糖或糖醇。

【0418】 140.如條項139之固體組成物，其中該水性組成物包含約100 mg/mL的該糖或糖醇。

【0419】 141.如條項127及131至133中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約75 mg/mL的該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0420】 142.如條項141之固體組成物，其中該水性組成物包含約1 mg/mL至約50 mg/mL的該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0421】 143.如條項142之固體組成物，其中該水性組成物包含約25 mg/mL至約35 mg/mL的該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽，可選地其中該水性組成物包含約30 mg/mL的該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0422】 144.如條項126至143中任一項之固體組成物，其中該水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約20:1 (w/w)。

【0423】 145.如條項144之固體組成物，其中該水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約2:1 (w/w)至約10:1 (w/w)，可選地其中該水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約3:1 (w/w)至約10:1 (w/w)。

【0424】 146.如條項144之固體組成物，其中該水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約2:1 (w/w)至約7:1 (w/w)。

【0425】 147.如條項146之固體組成物，其中該水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約3:1 (w/w)至約6:1 (w/w)。

【0426】 148.如條項126至147中任一項之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約1:100 (w/w)，可選地約1:1 (w/w)至約1:50 (w/w)。

【0427】 149.如條項148之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:8 (w/w)至約1:40 (w/w)。

【0428】 150.如條項至148中任一項之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:2 (w/w)至約1:15 (w/w)。

【0429】 151.如條項150之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:4 (w/w)至約1:11 (w/w)。

【0430】 152.如條項151之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:5 (w/w)至約1:10 (w/w)。

【0431】 153.如條項151之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:9 (w/w)至約1:11 (w/w)。

【0432】 154.如條項149之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:30 (w/w)至約1:35 (w/w)。

【0433】 155.如條項101至154中任一項之固體組成物，其中該水性組成物額外包含泊洛沙姆，例如泊洛沙姆338。

【0434】 156.如條項155之固體組成物，當附屬於條項102時，其中當該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約3:1 (w/w)至約15:1 (w/w)。

【0435】 157.如條項156之固體組成物，其中當該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約6:1 (w/w)至約15:1 (w/w)。

【0436】 158.如條項157之固體組成物，其中當該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於約1600 nm之Dv90時，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約6:1 (w/w)。

【0437】 159.如條項155至158中任一項之固體組成物，其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之相對量(w/w)小於約12:1 (w/w)。

【0438】 160.如條項101至159中任一項之固體組成物，其中該水性組成物額外包含泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉。

【0439】 161.如條項- 160之固體組成物，其中該水性組成物額外包含泊洛沙姆338、磷酸二氫鈉單水合物、檸檬酸單水合物、及氫氧化鈉。

【0440】 162.如條項160至161中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約5 mg/mL至約15 mg/mL的該泊洛沙姆。

【0441】 163.如條項160至161中任一項之固體組成物，其中該水性組成物包含約40 mg/mL至約60 mg/mL的該泊洛沙姆。

【0442】 164.如條項101至163中任一項之固體組成物，其中該水性組成物額外包含抗氧化劑，可選地其中該抗氧化劑係甲硫胺酸。

【0443】 165.如條項164之固體組成物，其中該水性組成物包含約1.0 mg/mL至約2.0 mg/mL的該抗氧化劑，例如約1.5 mg/mL。

【0444】 166.如條項101至165中任一項之固體組成物，其中該水性組成物不包含葡萄糖。

【0445】 167.如條項101至166中任一項之固體組成物，其中該水性組成物具有約5至約7之pH。

【0446】 168.如條項167之固體組成物，其中該水性組成物具有約6至約7之pH。

【0447】 169.如條項168之固體組成物，其中該水性組成物具有約6至約6.5之pH。

【0448】 170.如條項169之固體組成物，其中該水性組成物具有約6之pH。

【0449】 171.如條項101至170中任一項之固體組成物，其中該水性組成物不包含玻尿酸酶。

【0450】 172.一種回溶水性組成物，其可藉由將如條項101至171中任一項所定義之固體組成物回溶獲得。

【0451】 173.如條項172之回溶水性組成物，其中該回溶包含將水性分散介質添加至該固體組成物中。

【0452】 174.如條項173之回溶水性組成物，其中該水性分散介質係水。

【0453】 175.一種用於治療或預防對象之HIV感染、特別是用於治療對象之HIV感染的方法，該方法包含向該對象投予如條項172至174中任一項所定義之回溶水性組成物。

【0454】 176.如條項172至174中任一項所定義之回溶水性組成物，其用於治療或預防對象之HIV感染、特別是用於治療對象之HIV感染。

【0455】 177.一種如條項172至174中任一項所定義之回溶水性組成物用於製造用於治療或預防對象之HIV感染、特別是用於治療對象之HIV感染的藥劑之用途。

【0456】 178.如條項175至177之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中藉由肌內注射或皮下注射向該對象投予該回溶水性組成物。

【0457】 179.如條項178之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中藉由肌內注射向該對象投予該回溶水性組成物。

【0458】 180.如條項178之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中藉由皮下注射向該對象投予該回溶水性組成物。

【0459】 181.如條項175至180中任一項之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中以約三個月至約兩年之時間間隔向該對象間歇地投予該回溶水性組成物。

【0460】 182.如條項181之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中該時間間隔係約三個月至約一年。

【0461】 183.如條項182之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中該時間間隔係約三個月至約六個月。

【0462】 184.如條項182之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中該時間間隔係約六個月至約一年。

【0463】 185.如條項183或184之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中該時間間隔係約六個月。

【0464】 186.如條項175至185中任一項之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中該HIV感染係1型HIV (HIV-1)感染。

【0465】 187.如條項175至186中任一項之方法、所使用之回溶水性組成物、或用途，其中該對象係人類。

【0466】 188.如條項101至171中任一項之固體組成物，其用於治療或預防對象之HIV感染、特別是用於治療對象之HIV感染。

【0467】 189.一種如條項101至171中任一項之固體組成物用於製造用於治療或預防對象之HIV感染、特別是用於治療對象之HIV感染的藥劑之用途。

【0468】 本文亦描述下列編號實施例：

【0469】 1.一種固體組成物，其可藉由將水性組成物冷凍乾燥獲得，該水性組成物包含利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽、及玻尿酸酶。

【0470】 2.如實施例1之固體組成物，其中該玻尿酸酶係rHuPH20。

【0471】 3.如前述實施例中任一者之固體組成物，其中該水性組成物包含呈懸浮於該水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，可選地其中該等粒子係懸浮於該水性組成物中之微粒子或奈米粒子。

【0472】 4.如前述實施例中任一者之固體組成物，其中該水性組成物額外包含羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0473】 5.如實施例4之固體組成物，其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽係羧甲基纖維素鈉。

【0474】 6.如實施例4或5之固體組成物，其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽未交聯。

【0475】 7.如實施例4至6中任一者之固體組成物，其中該水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.5 mg至約2 mg羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【0476】 8.如前述實施例中任一者之固體組成物，其中該水性組成物額外包含冷凍保護劑。

【0477】 9.如實施例8之固體組成物，其中該冷凍保護劑係糖、糖醇、或胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0478】 10.如實施例9之固體組成物，其中該糖或糖醇係甘露醇或蔗糖，且該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽係精胺酸或甘胺酸。

【0479】 11.如實施例8至10中任一者之固體組成物，其中該水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約2:1 (w/w)至約7:1 (w/w)。

【0480】 12.如實施例8至11中任一者之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:4 (w/w)至約1:11 (w/w)。

【0481】 13.如前述實施例中任一者之固體組成物，其中該水性組成物具有約6至約6.5之pH。

【0482】 14.一種回溶水性組成物，其可藉由將如實施例1至13中任一者所定義之固體組成物用水性分散介質回溶獲得。

【0483】 15.一種用於治療或預防對象之HIV感染的方法，該方法包含向該對象投予如實施例14所定義之回溶水性組成物。

【符號說明】無

【生物材料寄存】無

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種固體組成物，其可藉由將水性組成物冷凍乾燥獲得，該水性組成物包含利匹韋林(rilpivirine)或其醫藥上可接受之鹽、及玻尿酸酶。

【請求項2】 如請求項1所述之固體組成物，其中該玻尿酸酶係rHuPH20。

【請求項3】 如前述請求項中任一項所述之固體組成物，其中該水性組成物包含呈懸浮於該水性組成物中之粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，可選地其中該等粒子係懸浮於該水性組成物中之微粒子或奈米粒子。

【請求項4】 如前述請求項中任一項所述之固體組成物，其中該水性組成物額外包含羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項5】 如請求項4所述之固體組成物，其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽係羧甲基纖維素鈉。

【請求項6】 如請求項4或5所述之固體組成物，其中該羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽未交聯。

【請求項7】 如請求項4至6中任一項所述之固體組成物，其中該水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.05 mg至約0.25 mg羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項8】 如前述請求項中任一項所述之固體組成物，其中該水性組成物額外包含冷凍保護劑。

【請求項9】 如請求項8所述之固體組成物，其中該冷凍保護劑係糖、糖醇、或胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項10】如請求項9所述之固體組成物，其中該糖或糖醇係蔗糖，且該胺基酸或其醫藥上可接受之鹽係精胺酸、較佳地精胺酸HCl。

【請求項11】如請求項8至10中任一項所述之固體組成物，其中該水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:1 (w/w)至約20:1 (w/w)。

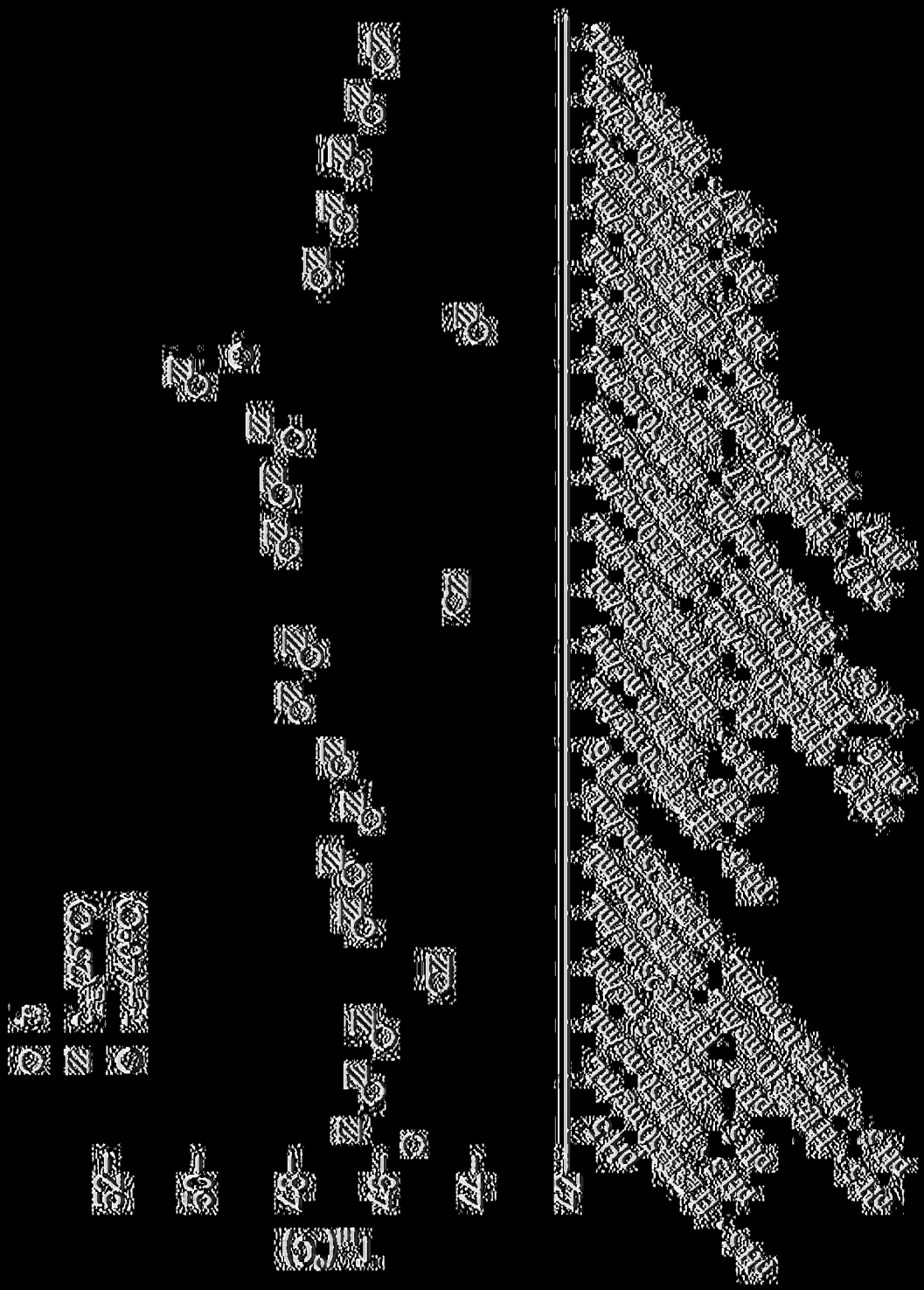
【請求項12】如請求項8至11中任一項所述之固體組成物，其中羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽與冷凍保護劑之比係約1:8 (w/w)至約1:40 (w/w)。

【請求項13】如前述請求項中任一項所述之固體組成物，其中該水性組成物具有約6至約6.5之pH。

【請求項14】一種回溶水性組成物，其可藉由將如請求項1至13中任一項所定義之固體組成物用水性分散介質回溶獲得。

【請求項15】一種用於治療或預防對象之HIV感染的方法，該方法包含向該對象投予如請求項14所定義之回溶水性組成物。

# 【發明圖式】



【圖1】

| 組成物 | pH | 額外組分 1 | 額外組分 2 | $T_m$ (t = 0) / ℃ | $T_m$ (t = 0) SD (n = 3) / ℃ | $T_m$（在 25 ℃下 t = 1 週）/ ℃ | $T_m$（在 25 ℃下 t = 1 週）SD (n = 3) / ℃ | $T_m$（在 25 ℃下 t = 2 週）/ ℃ | $T_m$（在 25 ℃下 t = 2 週）SD (n = 3) / ℃ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5.0 | - | - | 45.35 | 0.11 | 46.73 | 0.14 | 46.50 | 0.10 |
| 2 | 5.0 | 甘露醇(50 mg/mL) | - | 46.22 | 0.12 | 46.59 | 0.32 | 46.44 | 0.20 |
| 3 | 5.0 | 蔗糖(50 mg/mL) | - | 46 | 0.14 | 46.43 | 0.11 | 46.18 | 0.05 |
| 4 | 5.0 | 組胺酸(25 mg/mL) | - | 44.8 | 0.06 | 44.78 | 0.05 | 44.70 | 0.10 |
| 5 | 5.0 | 甘胺酸(25 mg/mL) | - | 46.42 | 0.09 | 46.72 | 0.19 | 46.61 | 0.48 |
| 6 | 5.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) | 46.64 | 0.1 | 47.13 | 0.31 | 46.56 | 0.05 |
| 7 | 5.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 甘露醇(25 mg/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(50 mg/mL) | - | 47.82 | 0.05 | 48.36 | 0.06 | 48.08 | 0.26 |
| 10 | 6.0 | 蔗糖(50 mg/mL) | - | 47.6 | 0.05 | 47.93 | 0.33 | 47.79 | 0.34 |
| 11 | 6.0 | 組胺酸(25 mg/mL) | - | 44.44 | 0.04 | 44.38 | 0.17 | 44.34 | 0.24 |
| 12 | 6.0 | 甘胺酸(25 mg/mL) | - | 48.06 | 0.02 | 48.32 | 0.06 | 48.08 | 0.15 |
| 13 | 6.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) | 48.22 | 0.04 | 48.41 | 0.20 | 48.25 | 0.20 |
| 14 | 6.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 甘露醇(25 mg/mL) | 47.95 | 0.04 | 48.7 | 0.14 | 48.04 | 0.31 |
| 15 | 6.5 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) | 50.05 | 0.03 | 50.41 | 0.46 | 51.02 | 0.33 |

【圖1A】

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

| 組成物 | pH | 額外組分 1 | 額外組分 2 | $T_m$ (t = 0) / ℃ | $T_m$ (t = 0) SD (n = 3) / ℃ | $T_m$（在 40 ℃下 t = 1 週）/ ℃ | $T_m$（在 40 ℃下 t = 1 週）SD (n = 3) / ℃ | $T_m$（在 40 ℃下 t = 2 週）/ ℃ | $T_m$（在 40 ℃下 t = 2 週）SD (n = 3) / ℃ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5.0 | - | - | 45.35 | 0.11 | N/A* | N/A* | N/A* | N/A* |
| 2 | 5.0 | 甘露醇(50 mg/mL) | - | 46.22 | 0.12 | N/A* | N/A* | N/A* | N/A* |
| 3 | 5.0 | 蔗糖(50 mg/mL) | - | 46 | 0.14 | N/A* | N/A* | N/A* | N/A* |
| 4 | 5.0 | 組胺酸(25 mg/mL) | - | 44.8 | 0.06 | N/A* | N/A* | N/A* | N/A* |
| 5 | 5.0 | 甘胺酸(25 mg/mL) | - | 46.42 | 0.09 | N/A* | N/A* | N/A* | N/A* |
| 6 | 5.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) | 46.64 | 0.1 | N/A* | N/A* | N/A* | N/A* |
| 7 | 5.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 甘露醇(25 mg/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(50 mg/mL) | - | 47.82 | 0.05 | N/A* | N/A* | N/A* | N/A* |
| 10 | 6.0 | 蔗糖(50 mg/mL) | - | 47.6 | 0.05 | N/A* | N/A* | N/A* | N/A* |
| 11 | 6.0 | 組胺酸(25 mg/mL) | - | 44.44 | 0.04 | N/A* | N/A* | N/A* | N/A* |
| 12 | 6.0 | 甘胺酸(25 mg/mL) | - | 48.06 | 0.02 | N/A* | N/A* | N/A* | N/A* |
| 13 | 6.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) | 48.22 | 0.04 | N/A* | N/A* | N/A* | N/A* |
| 14 | 6.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 甘露醇(25 mg/mL) | 47.95 | 0.04 | N/A* | N/A* | N/A* | N/A* |
| 15 | 6.5 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) | 50.05 | 0.03 | 49.11 | 0.11 | 49.34 | 0.18 |

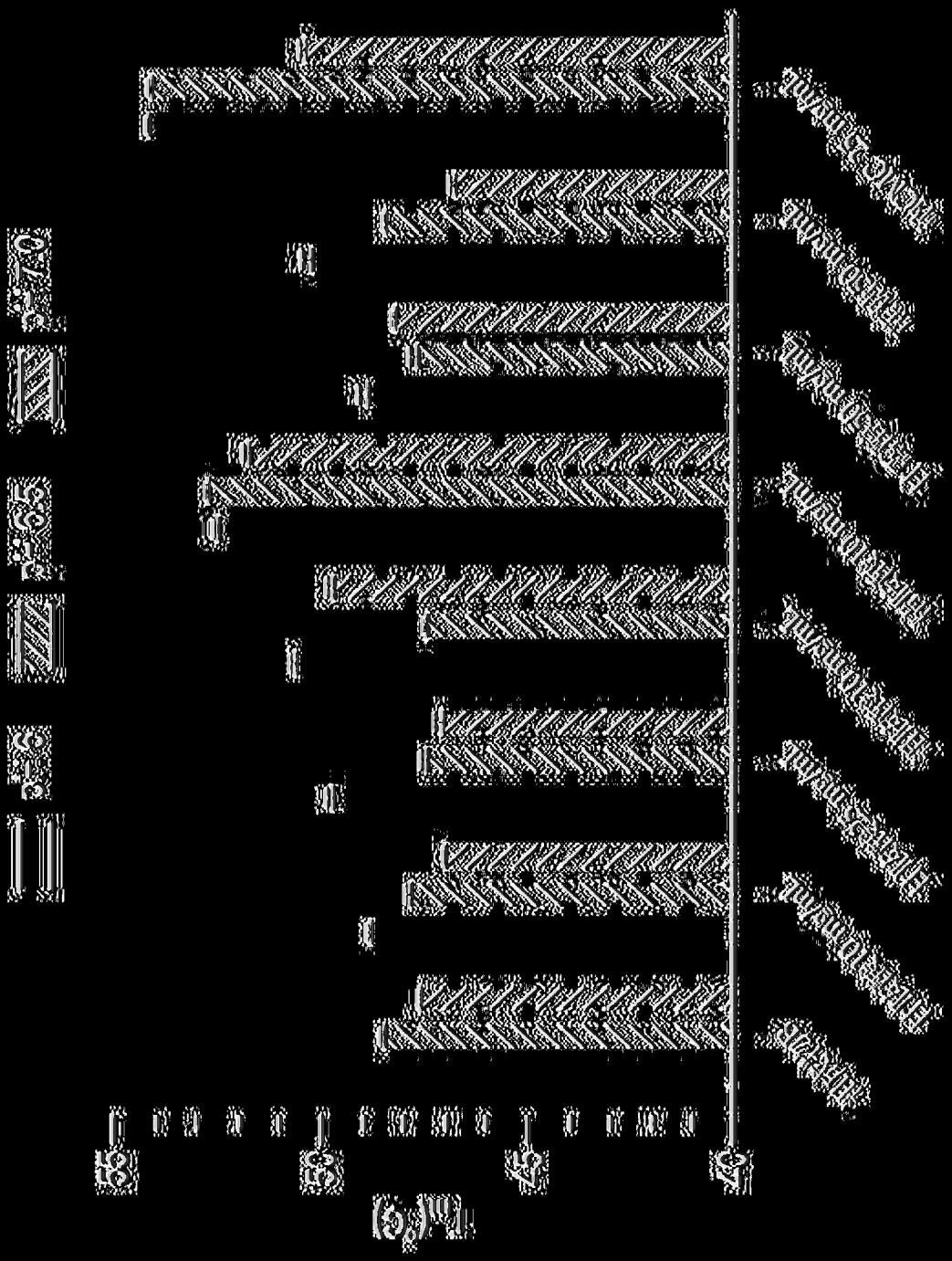
【圖1B】

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

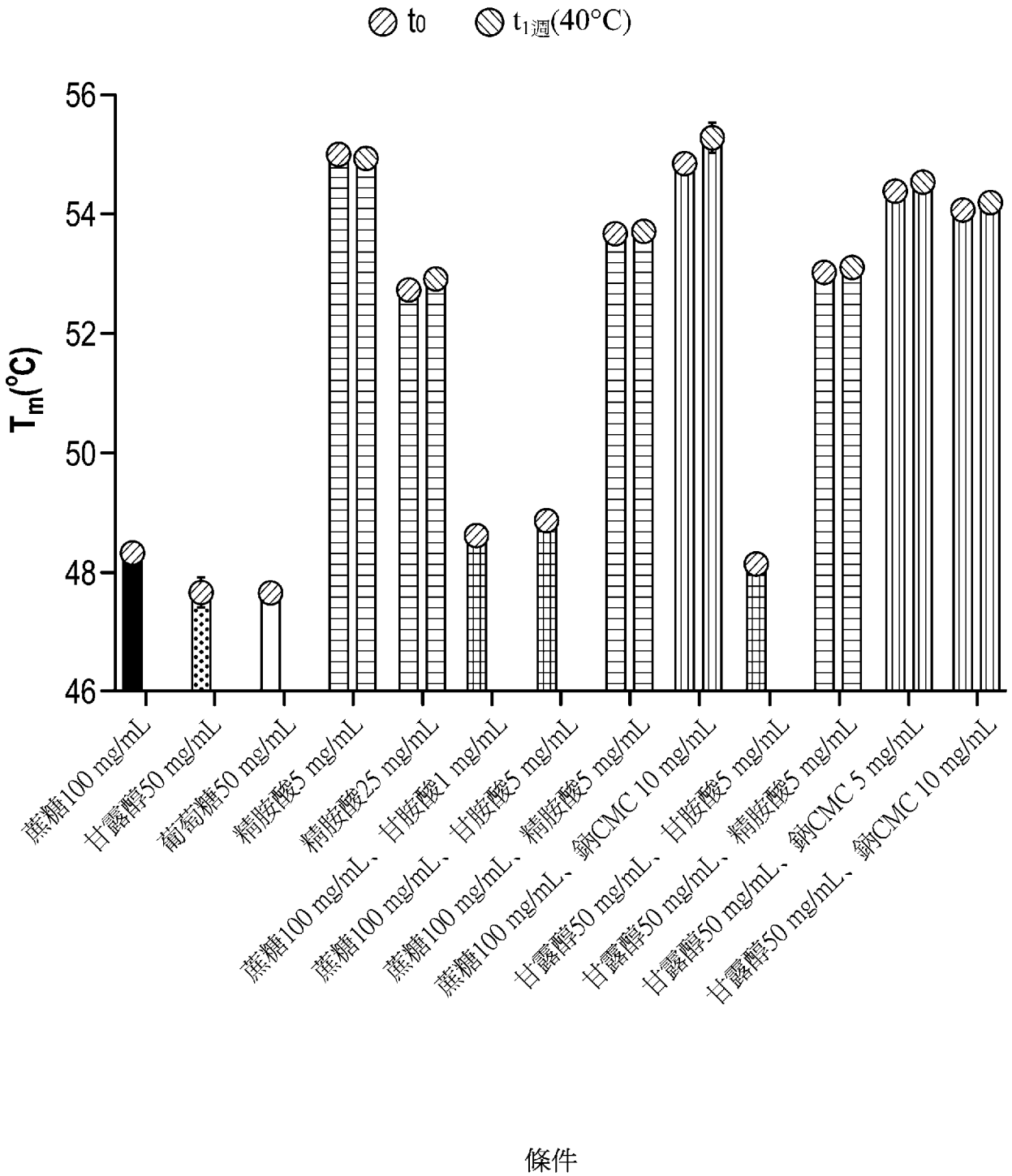
N/A*=注意到未觀測到螢光比率之轉變。

| 組成物 | pH | 額外組分 1 | 額外組分 2 | 重新測量之 pH |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 5.0 | - | - | 5.41 |
| 2 | 5.0 | 甘露醇(50 mg/mL) | - | 5.36 |
| 3 | 5.0 | 蔗糖(50 mg/mL) | - | 5.38 |
| 4 | 5.0 | 組胺酸(25 mg/mL) | - | 7.29 |
| 5 | 5.0 | 甘胺酸(25 mg/mL) | - | 5.42 |
| 6 | 5.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) | 5.44 |
| 7 | 5.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 甘露醇(25 mg/mL) | 5.41 |
| 8 | 6.0 | - | - | 6.21 |
| 9 | 6.0 | 甘露醇(50 mg/mL) | - | 6.17 |
| 10 | 6.0 | 蔗糖(50 mg/mL) | - | 6.15 |
| 11 | 6.0 | 組胺酸(25 mg/mL) | - | 7.38 |
| 12 | 6.0 | 甘胺酸(25 mg/mL) | - | 6.06 |
| 13 | 6.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) | 6.10 |
| 14 | 6.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 甘露醇(25 mg/mL) | 6.10 |
| 15 | 6.5 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) | 6.52 |
| 16 | 7.0 | 組胺酸(25 mg/mL) | - | 7.48 |
| 17 | 7.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 蔗糖(50 mg/mL) | 6.59 |
| 18 | 7.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | 甘露醇(25 mg/mL) | 6.62 |
| 19 | 7.0 | 甘胺酸(15 mg/mL) | - | 6.62 |
| 20 | 7.0 | 甘胺酸(10 mg/mL) | - | 6.65 |
| 21 | 7.0 | 甘胺酸(5 mg/mL) | - | 6.68 |

【圖1C】



圖(2)

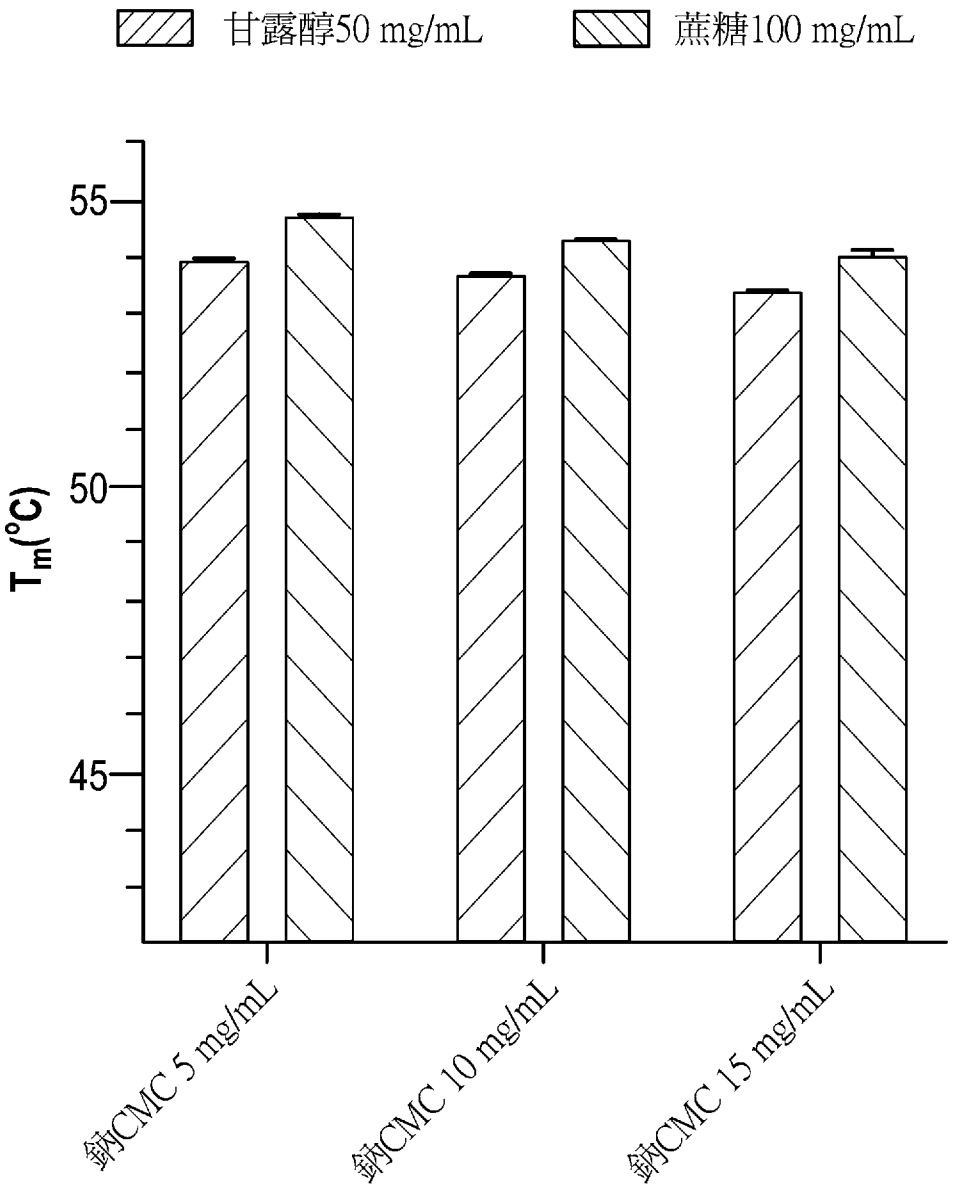

t0
t1週(40°C)
Tm(°C)
56
54
52
50
48
46
蔗糖100 mg/mL
甘露醇50 mg/mL
葡萄糖50 mg/mL
精胺酸5 mg/mL
精胺酸25 mg/mL
甘胺酸1 mg/mL
甘胺酸5 mg/mL
蔗糖100 mg/mL、精胺酸5 mg/mL
蔗糖100 mg/mL、鈉CMC 10 mg/mL
蔗糖100 mg/mL、甘胺酸5 mg/mL
甘露醇50 mg/mL、精胺酸5 mg/mL
甘露醇50 mg/mL、鈉CMC 5 mg/mL
甘露醇50 mg/mL、鈉CMC 10 mg/mL

條件

【圖3】

| 組成物 | 額外組分 1 | 額外組分 2 | 重新測量之 pH |
|---|---|---|---|
| 45 | 蔗糖(100 mg/mL) | - | 6.00 |
| 46 | 甘露醇(50 mg/mL) | - | 5.99 |
| 47 | 葡萄糖(50 mg/mL) | - | 6.01 |
| 48 | 精胺酸(5 mg/mL) | - | 5.77 |
| 49 | 精胺酸(25 mg/mL) | - | 5.86 |
| 50 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(1 mg/mL) | 5.99 |
| 51 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(5 mg/mL) | 5.96 |
| 52 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸(5 mg/mL) | 6.03 |
| 53 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) | 5.93 |
| 54 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(5 mg/mL) | 5.96 |
| 55 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸(5 mg/mL) | 6.07 |
| 56 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (5 mg/mL) | 5.96 |
| 57 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) | 5.92 |

【圖3A】


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

【圖4】

圖5

| 組成物 | 儲存條件 | Dv90 / μm | 相對於 t = 0 之 D,90 增加/ % | SEC (μg/mL) | RP-LC /面積% | | | 酶活性損失% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 主峰 | Ox1 | Ox2 | |
| 68 | t= 0，5°C | 0.651 | - | 22.56 | 79.94 | 19.47 | 0.59 | - |
| 68 | t= 1 個月，30°C/75% RH | 0.738 | 13.36 | 22.23 | 70.55 | 27.56 | 1.89 | 8.28 |
| 68 | t= 3 個月，30°C/75% RH | 0.738 | 13.36 | 22.84 | 62.55 | 34.49 | 2.96 | 11.03 |
| 68 | t= 1 個月，40°C/75% RH | 0.896 | 37.63 | 20.23 | 59.21 | 36.76 | 4.03 | 24.76 |
| 68 | t= 3 個月，40°C/75% RH | 1.286 | 97.54 | 20.24 | 45.16 | 46.23 | 8.62 | 21.10 |
| 68 | t= 2 週，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 個月，30°C/75% RH | 0.703 | 1.74 | 20.11 | 66.94 | 30.53 | 2.53 | 11.16 |
| 71 | t= 3 個月，30°C/75% RH | 0.759 | 9.84 | 22.03 | 58.31 | 37.39 | 4.3 | 34.62 |
| 71 | t= 1 個月，40°C/75% RH | 0.892 | 29.09 | 19.99 | 53.26 | 41.07 | 5.67 | 21.13 |
| 71 | t= 3 個月，40°C/75% RH | 1.070 | 54.85 | 20.09 | 39.59 | 49.32 | 11.09 | 29.02 |
| 71 | t= 2 週，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 個月，30°C/75% RH | 6.698 | 307.92 | 21.11 | 65.05 | 32.06 | 2.90 | - |
| 72 | t= 3 個月，30°C/75% RH | - | - | - | - | - | - | - |
| 72 | t= 1 個月，40°C/75% RH | - | - | - | - | - | - | - |

【圖6】



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

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 78 | t=3 個月，30°C/75% RH | 0.665 | 8.13 | 17.51 | 58.45 | 38.34 | 3.21 | 8.44 |
| 78 | t=1 個月，40°C/75% RH | 0.736 | 19.67 | 17.77 | 55.24 | 41.02 | 3.74 | 4.70 |
| 78 | t=3 個月，40°C/75% RH | 0.789 | 28.29 | 17.17 | 42.46 | 51.55 | 5.99 | 9.71 |
| 78 | t=2 週，50°C/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 個月，30°C/75% RH | 3.758 | 0.35 | 20.01 | 83.3 | 16.06 | 0.64 | 4.52 |
| 79 | t=3 個月，30°C/75% RH | 3.767 | 0.59 | 19.93 | 81.19 | 17.8 | 1.02 | 15.94 |
| 79 | t=1 個月，40°C/75% RH | 3.868 | 3.28 | 19.4 | 79.15 | 19.86 | 0.99 | 13.99 |
| 79 | t=3 個月，40°C/75% RH | 3.992 | 6.60 | 19.29 | 73.98 | 24.69 | 1.33 | 17.73 |
| 79 | t=2 週，50°C/75% RH | 4.262 | 13.81 | - | - | - | - | 33.56 |
| 80 | t=0，5°C | 1.456 | - | 21.06 | 7.59 | 82.7 | 9.71 | - |
| 80 | t=1 個月，30°C/75% RH | 1.246 | 初始粒徑不符合目標，因此不重要 | 20.22 | 68.74 | 29.52 | 1.74 | - |
| 80 | t=3 個月，30°C/75% RH | - | - | - | - | - | - | - |
| 80 | t=1 個月，40°C/75% RH | 3.382 | 初始粒徑不符合目標，因此不重要 | 19.83 | 58.45 | 38.59 | 2.96 | - |
| 80 | t=3 個月，40°C/75% RH | - | - | - | - | - | - | - |
| 80 | t=2 週，50°C/75% RH | 30.288 | - | - | - | - | - | - |
| 81 | t=0，5°C | 3.825 | - | 21.05 | 78.44 | 20.59 | 0.97 | - |

【圖8】

| 組成物 | 注射力/ N | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **t = 0** | **t = 1 個月，40℃ /75% RH** | **t = 1 個月，30℃ /75% RH** | **t = 3 個月，40℃ /75% RH** | **t = 3 個月，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 |

「-」=未測試。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="112128_202310-
ANX1-SeqList.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-10-17">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>TW112115224</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-04-24</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>TIP1192TWNP1</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/333,557</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-04-22</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">愛爾蘭商健生科學愛爾蘭無限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Janssen Sciences Ireland Unlimited
Company</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">維奇,賽門</InventorName>
 <InventorNameLatin>VECCHI, Simone</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">Freeze dried compositions</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">冷凍乾燥組成物(一)</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>5</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>443</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..443</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>rHuPH20</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>rHuPH20</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..443</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q2">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTIFYVDRLG
YYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNV
QLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNEST
ALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV
IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTV
RGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q3">

<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>rHuPH20 variant 1</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>rHuPH20變體1</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q4">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTIFYVDRLG
YYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNV
QLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNEST
ALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV
IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTV
RGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIFY</INSDSeq_seque
nce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q5">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>rHuPH20 variant 2</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>rHuPH20變體2</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q6">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTIFYVDRLG
YYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNV
QLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNEST
ALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV
IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTV
RGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIF</INSDSeq_sequen
ce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>445</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..445</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>rHuPH20 variant 3</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>rHuPH20變體3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..445</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTIFYVDRLG
YYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNV
QLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNEST
ALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV
IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTV
RGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQI</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>444</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..444</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q9">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>rHuPH20 variant 4</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>rHuPH20變體4</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..444</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q10">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTIFYVDRLG
YYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNV
QLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNEST
ALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV
IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTV
RGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQ</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
```

</SequenceData>
</ST26SequenceListing>