202408516

(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 202408516 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112115225 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 24 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/495 (2006.01)* *A61K31/728 (2006.01)*
*A61K31/717 (2006.01)* *A61P31/18 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/22 美國 63/333,556
2022/05/17 歐洲專利局 22173922.0

(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：67 項 圖式數：5 共 131 頁

(54)名稱

液體組成物

(57)摘要

本發明係關於一種水性組成物，其包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；及(iii) 0.001 至 100 mg/mL 之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑：(a)纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或(b)胺基酸。本發明亦係關於其他組成物、套組、及該水性組成物在治療或預防對象中之 HIV 感染中的用途。

The invention relates to an aqueous composition comprising: (i) rilpivirine or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (ii) a hyaluronidase; and (iii) 0.001-100 mg/mL of at least one excipient selected from the group consisting of: (a) cellulose or a derivative thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and/or (b) an amino acid. The invention also relates to further compositions, kits, and the use of the aqueous composition in the treatment or prevention of a HIV infection in a subject.

202408916

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】液體組成物

【英文發明名稱】LIQUID COMPOSITIONS

【中文】

本發明係關於一種水性組成物，其包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；及(iii) 0.001至100 mg/mL之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑：(a)纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或(b)胺基酸。本發明亦係關於其他組成物、套組、及該水性組成物在治療或預防對象中之HIV感染中的用途。

【英文】

The invention relates to an aqueous composition comprising: (i) rilpivirine or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (ii) a hyaluronidase; and (iii) 0.001-100 mg/mL of at least one excipient selected from the group consisting of: (a) cellulose or a derivative thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and/or (b) an amino acid. The invention also relates to further compositions, kits, and the use of the 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】液體組成物

【英文發明名稱】LIQUID COMPOSITIONS

【技術領域】

【0001】 相關申請案之交互參照

【0002】 本申請案主張2022年4月22日提出申請之美國臨時專利申請案第63/333,556號及2022年5月17日提出申請之歐洲專利申請案第EP22173922.0號之優先權，該等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。

【0003】 本發明係關於儲存穩定的水性組成物，其等包含利匹韋林(rilpivirine)或其醫藥上可接受之鹽、玻尿酸酶、及一或多種賦形劑。本發明亦係關於穩定此類水性組成物之方法、賦形劑在此類方法中之用途、及用於治療或預防HIV感染之方法。

【先前技術】

【0004】 人類免疫缺乏病毒(HIV)感染（稱為後天性免疫缺乏症候群(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。

【0005】 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。

【0006】 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。

【0007】 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。

【0008】 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。

【0009】 WO2007/147882揭示了呈微粒或奈米粒子形式之治療有效量的利匹韋林之肌內或皮下注射，該微粒或奈米粒子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懸浮。

【0010】 注射用利匹韋林之長期釋放懸浮液與注射用卡博格韋(cabotegravir)之長期釋放懸浮液組合投與已批准為例如US及加拿大之CABENUVA®，以及EU之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。

【0011】 當利匹韋林藉由皮下或肌內注射投予時，將其與玻尿酸酶一起調配或將其與玻尿酸酶一起投予以增加利匹韋林之分散及吸收可能係合需的。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中多週、多月、或多年係一項重大挑戰。當在室溫下長時間儲存時，玻尿酸酶可迅速展開及降解。因此，提供包含利匹韋林及玻尿酸酶之組成物亦係合需的，其中玻尿酸酶特別在冷藏溫度，例如在5℃下儲存多週、多月、或多年期間係穩定的，且實質上不影響利匹韋林之粒徑分布，從而當利匹韋林特別在冷藏溫度，例如在5℃下儲存長時間段後投予時，生物可用度、功效及延長釋放特性在儲存時段內保持不變。

【0012】 PCT/US2021/072453 (WO2022/109555)揭示了使用於與玻尿酸酶組合之懸浮液中的呈微粒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】 本發明人已發現了利匹韋林粒子及玻尿酸酶之新的水性組成物，該等水性組成物出人意料地係長期貯存穩定的，特別是在隨時間推移維持利匹韋林粒子之粒徑分布及酶活性方面。

【0014】 在一第一態樣中，本發明係關於一種水性組成物，其包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；及(iii) 0.001至100 mg/mL之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑：

(a) 纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或

(b) 胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0015】 在一相關態樣（態樣1a）中，本發明係關於一種水性組成物，其包含：

(i) 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及

(ii) 0.001 至 100 mg/mL 之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑：

(a) 纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或

(b) 胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0016】 在一相關態樣（態樣1b）中，本發明係關於一種套組，其包含：

第一產物，其包含水性組成物，該水性組成物包含：

(i) 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及

(ii) 0.001 至 100 mg/mL 之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑：

(a) 纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或

(b) 胺基酸或其醫藥上可接受之鹽；及

第二產物，其包含了包含玻尿酸酶之水性組成物。

【0017】 在一相關態樣（態樣1c）中，本發明係關於一種套組，其包含：

第一產物，其包含水性組成物，該水性組成物包含：

(i) 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及

(ii) 0.001 至 100 mg/mL 之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑：

(a) 纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或

(b) 胺基酸或其醫藥上可接受之鹽；及

第二產物，其包含水性組成物，該水性組成物包含：

(i) 玻尿酸酶；及

(ii) 0.001 至 100 mg/mL 之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑：

(a) 纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或

(b) 胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0018】 在一相關態樣（態樣1d）中，本發明係關於一種水性組成物，其包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；及(iii) 0.1至100 mg/mL之至少一種糖或糖醇，可選地其中水性組成物之pH係約5至約7或約6至6.5，例如約6。此態樣（態樣1d）中之水性組成物可用以製備第一態樣中之水性組成物。

【0019】 在一相關態樣（態樣1e）中，本發明係關於一種套組，其包含態樣1b之套組的組分、1c之套組的組分、或態樣1d之水性組成物，其中該套組進一步包含有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，諸如卡博格韋之組成物。

【0020】 在一第二態樣中，本發明係關於下列在穩定水性組成物之方法中之用途：(a)纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或(b)胺基酸或其醫藥上可接受之鹽，其中該方法包含製備水性組成物之步驟，該水性組成物包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；及(iii) 0.001至100 mg/mL之(a)及/或(b)。

【0021】 在一相關態樣（態樣2a）中，本發明係關於下列在穩定水性組成物之方法中之用途：(a)纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或(b)胺基酸或其醫藥上可接受之鹽，其中該方法包含製備水性組成物之步驟，該水性組成物包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及

(ii) 0.001 至 100 mg/mL 之(a)及/或(b)。

【0022】 在一相關態樣（態樣2b）中，本發明係關於下列在穩定水性組成物之方法中之用途：(a)纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或(b)胺基酸或其醫藥上可接受之鹽，其中該方法包含製備水性組成物之步驟，該水性組成物包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；及(iii) 0.001至100 mg/mL之(a)及/或(b)。

【0023】 在一相關態樣（態樣2c）中，本發明係關於至少一種糖或糖醇在穩定水性組成物之方法中之用途，其中該方法包含製備水性組成物之步驟，該水性組成物包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；及(iii) 0.1至100 mg/mL之至少一種糖或糖醇，可選地其中水性組成物之pH係約5至約7或約6至6.5，例如約6。

【0024】 在一第三態樣中，本發明係關於一種穩定水性組成物之方法，該水性組成物包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及(ii)玻尿酸酶；

該方法包含將組分(i)及(ii)與(iii) 0.001至100 mg/mL之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑混合：(a)纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或(b)胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0025】 在一相關態樣（態樣3a）中，本發明係關於一種穩定水性組成物之方法，該水性組成物包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；

該方法包含將組分(i)與(ii) 0.001至100 mg/mL之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑混合：(a)纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或(b)胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0026】 在一相關態樣（態樣3b）中，本發明係關於一種穩定水性組成物之方法，該水性組成物包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及(ii)玻尿酸酶；

該方法包含將組分(i)及(ii)混合；及(iii) 0.001至100 mg/mL之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑：a)纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或b)胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0027】 在一第三態樣（態樣3c）中，本發明係關於一種穩定水性組成物之方法，該水性組成物包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及(ii)玻尿酸酶；該方法包含將組分(i)及(ii)與(iii) 0.1至100 mg/mL之至少一種糖或糖醇混合。

【0028】 在一第四態樣中，提供了一種用於治療或預防對象中之HIV感染之方法，該方法包含向對象投予本發明之水性組成物。

【0029】 在一相關態樣（態樣4a）中，提供了一種用於治療或預防對象中之HIV感染之方法，該方法包含向對象投予本發明之套組的產物，可選地在混合套組之兩種或更多種產物之後。

【0030】 在一第五態樣中，提供了一種本發明之水性組成物，其用於治療或預防對象中之HIV感染。在一相關態樣中，提供了一種本發明之套組，其用於治療或預防對象中之HIV感染。

【0031】 在一第六態樣中，提供了本發明之水性組成物之用途，其用於製造用於治療或預防對象中之HIV感染之藥劑。在一相關態樣中，提供了一種本發明之套組，其用於製造用於治療或預防對象中之HIV感染之藥劑。

【0032】 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，否則各章節以交叉參考其他章節來閱讀，亦即將整個應用作為一個整體。除非明確說明，否則並不意欲人為分離實施例。例如，除非另外明確說明，否則實施例係指所有態樣。

【圖式簡單說明】

【0033】 將參考附圖僅舉實例而言對本發明進行描述。

〔**圖 1**〕：不同儲存條件下之外觀、可再懸浮性及可注射性研究

〔**圖 2**〕：不同儲存條件下之玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 2A**〕：不同儲存條件下之玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 2B**〕：不同儲存條件下之玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 2C**〕：不同儲存條件—重新測量之 pH 下之玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 3**〕：玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 4**〕：不同儲存條件下之玻尿酸酶熔融溫度研究

〔**圖 4A**〕：不同儲存條件—重新測量之 pH 下之玻尿酸酶熔融溫度研究

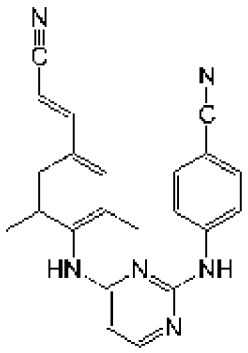
〔**圖 5**〕：玻尿酸酶熔融溫度研究及鈉 CMC 濃度

此等圖式在「實例」章節中進一步解釋。

【實施方式】

**本發明之組成物**

【0034】 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：




【0035】 「利匹韋林(rilpivirine)」意指具有上文所示之結構式，亦即游離鹼形式之利匹韋林。

【0036】 在一較佳實施例中，水性組成物包含利匹韋林。

【0037】 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。此等鹽形式可藉由用呈無機酸，例如氫鹵酸，例如鹽酸、氫溴酸及類似者；硫酸；硝酸；磷酸及類似者；或有機酸，例如乙酸、丙酸、羥乙酸、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、環己烷胺磺酸、2-羥基苯甲酸、4-胺基-2-羥基苯甲酸及類似者之此類適當酸處理利匹韋林方便地獲得。

【0038】 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中之粒子，例如懸浮於水性組成物中之微粒或奈米粒子形式。

【0039】 本文考慮了具有較佳粒徑之兩個實施例。

【0040】 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之$D_v90$。在此實施例中，粒子可具有200 nm至約2 μm之$D_v90$。在此實施例中，粒子可具有約300 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之$D_v90$或約500 nm至約1,000 nm，例如500 nm至約1,600 nm或500 nm至約1,000 nm之$D_v90$。更佳地，在此實施例中，粒子具有約500 nm至約700 nm，例如約500 nm至約650 nm，且最佳約525 nm至約644 nm之$D_v90$。

【0041】 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該直徑。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該直徑。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該直徑。

【0042】 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$D_v50$。

【0043】　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$D_v10$。

【0044】　較佳地，在此實施例中，利匹韋林粒子具有約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$D_v10$。

【0045】　替代地，利匹韋林粒子具有約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$D_v10$。

【0046】　替代地，利匹韋林粒子具有約450 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$D_v10$。

【0047】　在第二較佳粒徑實施例中，利匹韋林粒子可具有約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$D_v90$。粒子可具有約5 μm之$D_v90$。粒子可具有約6 μm之$D_v90$。

【0048】 在第二較佳粒徑實施例中，利匹韋林粒子具有小於或約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$D_v50$。

【0049】 在第二較佳粒徑實施例中，利匹韋林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$D_v10$。

【0050】 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$D_v10$。

【0051】 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$D_v10$。

【0052】 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。

【0053】 雷射繞射依賴於這樣一個原理，即粒子將取決於粒子之大小以不同的角度散射光，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。許多雷射繞射儀器可用於快速且可靠地判定粒徑分布。例如，可藉由來自Malvern Instruments之習知Malvern Mastersizer™ 3000粒徑分析儀測量粒徑分布。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。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，並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。

【0054】 所屬技術領域中常用的測量$D_v10$、$D_v50$、及$D_v90$之其他方法包括碟式離心法(disc centrifugation)、掃瞄式電子顯微鏡(SEM)、沉降式場流分離法、及光子相關光譜法。

【0055】 在一實施例中，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之利匹韋林。

【0056】 在一實施例中，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、或約900 mg至約4500 mg、或約900 mg至約3600 mg）、較佳約1200 mg至約14400 mg、較佳約1350 mg至約13200 mg、較佳約1500 mg至約12000 mg（例如約3000 mg至約12000 mg）、較佳約1800 mg至約10800 mg（例如約2700 mg至約10800 mg、或約1800 mg至約3600 mg）、最佳約1800 mg至約7200 mg、或約2700 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）之毫克數。因此，舉實例而言，1 mg利匹韋林（亦即，呈其游離鹼形式之利匹韋林）對應於1.1 mg利匹韋林鹽酸鹽。

【0057】 在一實施例中，水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與賦形劑(a)之比係約200:1 (w/w)至約400:1 (w/w)，或水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與(b)之比係約2:1 (w/w)至約30:1 (w/w)。

【0058】 在一實施例中，水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與賦形劑(a)之比係約250:1 (w/w)至約350:1 (w/w)，或水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與(b)之比係約3:1 (w/w)至約20:1 (w/w)。

【0059】 在一實施例中，水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與賦形劑(a)之比係約20:1 (w/w)至約4000:1 (w/w)，或水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與(b)之比係約10:1 (w/w)至約4000:1 (w/w)。

【0060】 在一實施例中，水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與賦形劑(a)之比係約20:1 (w/w)至約1000:1 (w/w)，或水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與(b)之比係約10:1 (w/w)至約500:1 (w/w)。

【0061】 在一較佳實施例中，水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與賦形劑(a)之比係約50:1 (w/w)至約400:1 (w/w)，或水性組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與(b)之比係約10:1 (w/w)至約20:1 (w/w)。

【0062】 在本發明之一些態樣（例如第一至第六態樣）中，水性組成物包含玻尿酸酶（在態樣1a、2a、3a中，玻尿酸酶係可選的）。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。

【0063】 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。

【0064】 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登錄號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，玻尿酸酶係具有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的rHuPH20之變體。在一些實施例中，玻尿酸酶係具有包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的rHuPH20之變體。在一些實施例中，玻尿酸酶係具有包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的rHuPH20之變體。

| | |
|---|---|
| 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 |

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

【0065】　在一實施例中，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，水性組成物中之玻尿酸酶之濃度係約1800至約2200 U/mL（例如約2000 U/mL）。

【0066】 在一實施例中，水性組成物中之玻尿酸酶之濃度係約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）。

【0067】 在一實施例中，水性組成物額外包含羧甲基纖維素(CMC)或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物中之纖維素或其衍生物係羧甲基纖維素(CMC)或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物額外包含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，水性組成物中之纖維素或其衍生物係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。在一具體較佳實施例中，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。

【0068】 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。

【0069】 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 mPas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 mPas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 mPas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。

【0070】 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。

【0071】 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90 kDa至約110 kDa，例如約90 kDa。

【0072】 本發明人出人意料地發現，向包含玻尿酸酶之本發明之水性組成物中添加纖維素或其衍生物，例如CMC或其衍生物，或其醫藥上可接受之

鹽，及/或胺基酸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6a）。此表明改進的儲存穩定性。

【0073】 本發明人出人意料地發現，向包含玻尿酸酶之本發明之水性組成物中添加纖維素或其衍生物，例如CMC或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽導致在應力測試條件下儲存後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9）。此表明改進的儲存穩定性。

【0074】 在一實施例中，如本文中別處所定義的，若在冷藏溫度，例如，約2至8℃，例如5℃下儲存本文所定義之時間段中之一者，本發明之水性組成物可係儲存穩定的。在一實施例中，如本文中別處所定義的，若在約室溫，例如約25℃下儲存本文所定義之時間段中之一者，本發明之水性組成物可係儲存穩定的。在一實施例中，如本文中別處所定義的，若在約30℃下儲存本文所定義之時間段中之一者，本發明之水性組成物可係儲存穩定的。

【0075】 在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約100 mg/mL之CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約75 mg/mL之CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約50 mg/mL之CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約25 mg/mL之CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約10 mg/mL之CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約7 mg/mL之CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約5 mg/mL之CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約0.5

mg/mL至約5 mg/mL之CMC或其醫藥上可接受之鹽。在另一較佳實施例中，水性組成物包含約0.5 mg/mL至約3 mg/mL，例如約3 mg/mL之CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一較佳實施例中，水性組成物包含約0.5 mg/mL至約1.5 mg/mL之CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一更佳實施例中，水性組成物包含約1 mg/mL至約1.5 mg/mL，例如約1 mg/mL之CMC或其醫藥上可接受之鹽。

【0076】　在一較佳實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽係鈉CMC，且水性組成物包含上述段落中所指定之任何量之鈉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定之取代度、黏度及分子量中之任一者。

【0077】　在一實施例中，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。

【0078】　在一實施例中，水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.01 mg至約2 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.02 mg至約1 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.02 mg至約0.5 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.02 mg至約0.1 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一較佳實施例中，水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.03 mg至約0.07 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。在另一較佳實施例中，水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.01 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0.05 mg至約0.15 mg CMC或其醫藥上

可接受之鹽、例如每100 U玻尿酸酶0.05 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽、或例如每100 U玻尿酸酶約0.15 mg CMC或其醫藥上可接受之鹽。

【0079】 在一較佳實施例中，CMC或其醫藥上可接受之鹽係鈉CMC，且水性組成物包含上述段落中所指定之鈉CMC與玻尿酸酶之比中之任一者。

【0080】 在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約100 mg/mL之胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約1 mg/mL至約100 mg/mL之胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約100 mg/mL之胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約80 mg/mL之胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。在一較佳實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約60 mg/mL之胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。在另一較佳實施例中，水性組成物包含約15 mg/mL至約30 mg/mL或約15 mg/mL至約25 mg/mL，例如約20 mg/mL之胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0081】 在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約100 mg/mL之甘胺酸或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約1 mg/mL至約100 mg/mL之甘胺酸或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約50 mg/mL之甘胺酸或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約20 mg/mL之甘胺酸或其醫藥上可接受之鹽。在一較佳實施例中，水性組成物包含約10 mg/mL至約15 mg/mL之甘胺酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0082】 在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約100 mg/mL之精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。在一實施例中，水性組成物包含約1 mg/mL至約100 mg/mL之精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約70 mg/mL之精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約50 mg/mL之精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。在一較佳實施例中，水性組成物包含約15 mg/mL至約25 mg/mL之精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。在另一較佳實施例中，水性組成物包含約20 mg/mL之精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。

【0083】 在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約100 mg/mL之精胺酸鹽酸鹽。在一實施例中，水性組成物包含約1 mg/mL至約100 mg/mL之精胺酸鹽酸鹽。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約70 mg/mL之精胺酸鹽酸鹽。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約50 mg/mL之精胺酸鹽酸鹽。在一較佳實施例中，水性組成物包含約15 mg/mL至約25 mg/mL之精胺酸鹽酸鹽，例如約20 mg/mL之精胺酸鹽酸鹽。

【0084】 在一較佳實施例中，水性組成物包含精胺酸或精胺酸鹽酸鹽（作為胺基酸）及CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一更佳實施例中，水性組成物包含精胺酸鹽酸鹽（作為胺基酸）及鈉CMC。

【0085】 在一實施例中，水性組成物額外包含糖或糖醇。適合的糖及糖醇包括甘露醇、乳糖、葡萄糖、蔗糖、海藻糖、山梨醇、右旋糖、果糖、麥芽糖、木糖醇、及棉子糖。較佳地，糖或糖醇係選自葡萄糖及蔗糖。更佳地，糖或糖醇係蔗糖。在一實施例中，水性組成物額外包含糖或糖醇及胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。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。適合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（例如精胺酸鹽酸鹽）。在一實施例中，水性組成物額外包含糖或糖醇及CMC或其醫藥上可接受之鹽。

【0086】 在一較佳實施例中，水性組成物額外包含蔗糖（作為糖或糖醇）及CMC或其醫藥上可接受之鹽。在一更佳實施例中，水性組成物額外包含蔗糖（作為糖或糖醇）及鈉CMC。

【0087】 在一實施例中，水性組成物不包含葡萄糖，例如其不包含葡萄糖單水合物。

【0088】 在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約100 mg/mL之糖或糖醇。在一實施例中，水性組成物包含約1 mg/mL至約100 mg/mL之糖或糖醇。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約100 mg/mL之糖或糖醇。在一較佳實施例中，水性組成物包含約10 mg/mL至約100 mg/mL之糖或糖醇。在一更佳實施例中，水性組成物包含約45 mg/mL至約55 mg/mL之糖或糖醇，例如約50 mg/mL之糖或糖醇。

【0089】 在一實施例中，水性組成物包含葡萄糖及/或葡萄糖單水合物，例如作為糖或糖醇。

【0090】 在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約100 mg/mL之葡萄糖單水合物。在一實施例中，水性組成物包含約1 mg/mL至約100 mg/mL之葡萄糖單水合物。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約50 mg/mL之葡萄糖單水合物。在一較佳實施例中，水性組成物包含約10 mg/mL至約30 mg/mL之葡萄糖單水合物。

【0091】 在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約100 mg/mL之蔗糖。在一實施例中，水性組成物包含約1 mg/mL至約100 mg/mL之蔗糖。在一實施例中，水性組成物包含約10 mg/mL至約100 mg/mL之蔗糖。在一較佳實施例中，水性組成物包含約40 mg/mL至約70 mg/mL之蔗糖。在一更佳實施例中，水性組成物包含約45 mg/mL至約55 mg/mL，例如約50 mg/mL之蔗糖。在一實施例中，纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約1:2 (w/w)至約1:1000 (w/w)。在一實施例中，纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約1:2 (w/w)至約1:500 (w/w)。在一實施例中，纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約1:2 (w/w)至約1:200 (w/w)。在一實施例中，纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約1:2 (w/w)至約1:100 (w/w)。在一實施例中，纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約1:10 (w/w)至約1:100 (w/w)。在一較佳實施例中，纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約1:15 (w/w)至約1:60 (w/w)，例如1:16 (w/w)或1:50 (w/w)。

【0092】 在一實施例中，鈉CMC與蔗糖之比係約1:2 (w/w)至約1:1000 (w/w)。在一實施例中，鈉CMC與蔗糖之比係約1:2 (w/w)至約1:500 (w/w)。在

一實施例中，鈉CMC與蔗糖之比係約1:2 (w/w)至約1:200 (w/w)。在一實施例中，鈉CMC與蔗糖之比係約1:2 (w/w)至約1:100 (w/w)。在一實施例中，鈉CMC與蔗糖之比係約1:10 (w/w)至約1:100 (w/w)。在一較佳實施例中，鈉CMC與蔗糖之比係約1:15 (w/w)至約1:60 (w/w)，例如1:16 (w/w)或1:50 (w/w)。

【0093】 在一實施例中，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。

【0094】 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。

【0095】 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。

【0096】 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。

【0097】 在一實施例中，水性組成物包含約0.1 mg/mL至約100 mg/mL之泊洛沙姆。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約100 mg/mL之泊洛沙姆。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約70 mg/mL之泊洛沙姆。在一實施例中，水性組成物包含約5 mg/mL至約60 mg/mL之泊洛沙姆。

【0098】 在一實施例中，水性組成物包含約15 mg/mL至約35 mg/mL之泊洛沙姆，例如約20 mg/mL至約30 mg/mL。在一實施例中，水性組成物包含約15 mg/mL至約25 mg/mL，例如約20 mg/mL之泊洛沙姆。在一實施例中，水性組成物包含約25 mg/mL至約35 mg/mL，例如約30 mg/mL之泊洛沙姆。

【0099】 在一實施例中，水性組成物包含約20 mg/mL至約60 mg/mL之泊洛沙姆。在一實施例中，水性組成物包含約25 mg/mL至約60 mg/mL之泊洛沙姆。在一較佳實施例中，水性組成物包含約40 mg/mL至約60 mg/mL，例如約50 mg/mL之泊洛沙姆。

【0100】 在一實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的泊洛沙姆及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或約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大於或約10:1。在一實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的泊洛沙姆及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或約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10:1至約60:1。在一實施例中，水

性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的泊洛沙姆及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或約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10:1至約30:1。在一實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的泊洛沙姆及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或約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10:1至約20:1。在一實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的泊洛沙姆及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或約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10:1至約15:1。在一較佳實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的泊洛沙姆及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或約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。在一較佳實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的泊洛沙姆及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或約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10:1。比率係重量比。

【0101】 在一實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比小於約10:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係小於約10:1至約3:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係小於約10:1至約4:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係小於約10:1至約6:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，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，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，諸如約4 μm、或約5 μm、或約6 μm之Dv90。比率係重量比。

【0102】 在一實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係小於或約10:1，且利匹韋林或其醫藥上可接受之

鹽具有小於或約1600 nm之Dv90。在一實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約10:1至約3:1，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於或約1600 nm之Dv90。在一實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約10:1至約4:1，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於或約1600 nm之Dv90。在一實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約10:1至約6:1，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於或約1600 nm之Dv90。在一較佳實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，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，且利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於或約1600 nm之Dv90。比率係重量比。

【0103】 在一實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係大於或約10:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約10:1至約60:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約10:1至約30:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約10:1至約20:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約10:1至約15:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，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，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。在一較佳實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約10:1，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。比率係重量比。

【0104】 在一實施例中，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係小於或約10:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約10:1至約3:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約10:1至約4:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之比係約10:1至約6:1，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，水性組成物包含呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，以及泊洛沙姆，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，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。比率係重量比。

【0105】　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30:1。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5:1至約15:1，例如約10:1。表面改質劑較佳地係泊洛沙姆，例如泊洛沙姆338。

【0106】 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。

【0107】 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。

【0108】 在一實施例中，水性組成物包含如本文所定義的呈懸浮於水性組成物中之粒子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。

【0109】 水性組成物包含水，例如注射用無菌水。

【0110】 在一實施例中，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

葡糖酸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。

【0111】 在一實施例中，水性組成物之pH係約5至約7。在一實施例中，水性組成物之pH係約6至約7。在一實施例中，水性組成物之pH係約6至約6.5。在一較佳實施例中，水性組成物之pH係約6。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。

【0112】 在一實施例中，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。

【0113】 在一實施例中，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）。

【0114】 在一實施例中，水性組成物係等張的。

【0115】 在一實施例中，水性組成物不包含等張劑。

【0116】 在一實施例中，水性組成物不包含聚乙烯吡咯啶酮(PVP)。

【0117】 在一實施例中，水性組成物實質上不包含葡萄糖，例如小於約10% w/w葡萄糖、或小於約5% w/w葡萄糖、或較佳地小於約1% w/w葡萄糖。

【0118】 在一實施例中，本發明之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。

【0119】 在第一態樣之一具體實施例中，本發明係關於一種水性組成物，其包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；及(iii) 0.001至100 mg/mL之纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽。

【0120】 在第一態樣之一具體實施例中，本發明係關於一種水性組成物，其包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；及(iii) 0.001至100 mg/mL之纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；以及(iv)糖。

【0121】 在第一態樣之一具體實施例中，本發明係關於一種水性組成物，其包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；及(iii) 0.001至100 mg/mL的

(a) 纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及

(b) 胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【0122】 在一具體實施例中，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，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中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，水性組成物包含：

玻尿酸酶；

利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及

葡萄糖單水合物；及

CMC或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中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。

【0124】　在一具體實施例中，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

胺基酸或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中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），進一步可選地其中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。

【0125】　在一具體實施例中，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

甘胺酸，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中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。

【0126】　在一具體實施例中，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

甘胺酸或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中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。

【0127】　在一具體實施例中，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

精胺酸，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中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。

【0128】 在一具體實施例中，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

精胺酸鹽酸鹽，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中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。

【0129】 在一具體實施例中，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

精胺酸或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中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。

【0130】 在一具體實施例中，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

蔗糖；及

CMC或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分，進一步可選地其中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。

【0131】　在一具體實施例中，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

蔗糖；及

鈉CMC，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分。

【0132】　在一具體實施例中，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

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，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分。

【0133】　在一具體實施例中，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

精胺酸或其醫藥上可接受之鹽；及

鈉CMC，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分。

【0134】 在一具體實施例中，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

精胺酸鹽酸鹽；及

CMC或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分。

【0135】 在一具體實施例中，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

精胺酸鹽酸鹽；及

鈉CMC，

其中水性組成物之pH係約6至約7，

可選地其中水性組成物額外包含一或多種選自泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉之組分。

【0136】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；及

鈉CMC，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中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。

【0137】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；及

鈉CMC，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，且

其中水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.002 mg鈉CMC至每100 U rHuPH20約5 mg鈉CMC，

可選地其中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，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；及

鈉CMC，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，且

其中水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.01 mg鈉CMC至每100 U rHuPH20約0.25 mg鈉CMC，

可選地其中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。

【0139】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

糖或糖醇，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中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，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

葡萄糖單水合物及/或蔗糖，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中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。

【0141】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

蔗糖，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中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。

【0142】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

精胺酸或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中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。

【0143】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

精胺酸鹽酸鹽，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中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。

【0144】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

葡萄糖單水合物及/或蔗糖，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

其中水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.0025 mg鈉CMC至每100 U rHuPH20約5 mg鈉CMC，

可選地其中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。

【0145】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

葡萄糖單水合物及/或蔗糖，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

其中水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.01 mg鈉CMC至每100 U rHuPH20約0.25 mg鈉CMC，例如每100 U rHuPH20 0.05 mg鈉CMC或每100 U rHuPH20 0.15 mg鈉CMC，

可選地其中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。

【0146】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

蔗糖，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

其中水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.01 mg鈉CMC至每100 U rHuPH20約0.25 mg鈉CMC，例如每100 U rHuPH20 0.05 mg鈉CMC或每100 U rHuPH20 0.15 mg鈉CMC，

可選地其中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。

【0147】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

精胺酸或其醫藥上可接受之鹽，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

其中水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.01 mg鈉CMC至每100 U rHuPH20約0.25 mg鈉CMC，例如每100 U rHuPH20 0.05 mg鈉CMC或每100 U rHuPH20 0.15 mg鈉CMC，

可選地其中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。

【0148】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；

鈉CMC；及

精胺酸鹽酸鹽，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

其中水性組成物包含每100 U rHuPH20約0.01 mg鈉CMC至每100 U rHuPH20約0.25 mg鈉CMC，例如每100 U rHuPH20 0.05 mg鈉CMC或每100 U rHuPH20 0.15 mg鈉CMC，

可選地其中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。

【0149】 在一具體實施例中，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，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中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。

【0150】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

利匹韋林；及

精胺酸HCl，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中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。

【0151】 在一具體實施例中，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、及糖或糖醇，

其中水性組成物之pH係約6至約6.5，

可選地其中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。

【0152】 在一具體實施例中，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、及糖或糖醇，

其中水性組成物之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30:1 (w/w)，

可選地其中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。

【0153】 在一具體實施例中，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、及糖或糖醇，並且

其中水性組成物之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5:1 (w/w)至約16:1 (w/w)，

可選地其中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。

【0154】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

鈉CMC；

蔗糖；及

泊洛沙姆338，

可選地其中當利匹韋林具有小於或約1600 nm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之比係大於或約10:1。

【0155】 在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約0.5 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約45 mg/mL至約55 mg/mL蔗糖；及

約10 mg/mL至約60 mg/mL泊洛沙姆338，

可選地其中當水性組成物包含約40 mg/mL至約60 mg/mL，例如約50 mg/mL之泊洛沙姆338時，利匹韋林具有約3 μm至約7 μm，例如約6 μm之Dv90。在另一具體實施例中，Dv90係約5 μm。

【0156】 在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約0.5 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約45 mg/mL至約55 mg/mL蔗糖；及

約10 mg/mL至約60 mg/mL泊洛沙姆338，

可選地其中水性組成物包含約40 mg/mL至約60 mg/mL，例如約50 mg/mL之泊洛沙姆338，且利匹韋林具有約500 nm至1600 nm之Dv90。

【0157】 在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約0.5 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約45 mg/mL至約55 mg/mL蔗糖；及

約10 mg/mL至約60 mg/mL泊洛沙姆338，

可選地其中當水性組成物包含約20 mg/mL至約30 mg/mL之泊洛沙姆338時，利匹韋林具有約500 nm至1600 nm之Dv90。

【0158】 在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約50 mg/mL蔗糖；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338，

其中利匹韋林具有約4 μm至約6 μm，例如約6 μm之Dv90。在另一具體實施例中，Dv90係約5 μm。

【0159】 在一具體實施例中，水性組成物包含：

【0160】 約2000 U/mL rHuPH20；

【0161】 約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

【0162】 約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

【0163】 約50 mg/mL蔗糖；及

【0164】 約50 mg/mL泊洛沙姆338，

【0165】 其中利匹韋林具有約500 nm至約1600 μm之Dv90。

【0166】 在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約50 mg/mL蔗糖；及

約20 mg/mL至約30 mg/mL泊洛沙姆338，

其中利匹韋林具有約500 nm至約1600 μm之Dv90。

【0167】　在一具體實施例中，水性組成物包含：

rHuPH20；

呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

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或約1600 nm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之重量比係大於或約10:1。

【0168】　在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約0.5 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約15 mg/mL至約25 mg/mL精胺酸HCl；及

約10 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或約1600 nm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之重量比係大於或約10:1。

【0169】 在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約0.5 mg/mL至約5 mg/mL鈉CMC；

約15 mg/mL至約25 mg/mL精胺酸HCl；及

約10 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或約1600 nm之Dv90時，利匹韋林與泊洛沙姆338之重量比係等於或小於約10:1。

【0170】 在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約20 mg/mL精胺酸HCl；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338，

其中利匹韋林具有約4 μm至約6 μm，例如約6 μm之Dv90。在另一具體實施例中，Dv90係約5 μm。

【0171】 在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約20 mg/mL精胺酸HCl；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338，

其中利匹韋林具有約500 nm至1600 μm之Dv90。

【0172】　在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約20 mg/mL精胺酸HCl；及

約20 mg/mL至約30 mg/mL泊洛沙姆338，

其中利匹韋林具有約500 nm至1600 nm之Dv90。

【0173】　在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約20 mg/mL精胺酸HCl；及

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），

其中利匹韋林具有約4 μm至約6 μm，例如約6 μm之Dv90。在另一具體實施例中，Dv90係約5 μm。

【0174】 在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約20 mg/mL精胺酸HCl；及

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），

其中利匹韋林具有約500 nm至1600 μm之Dv90。

【0175】 在一具體實施例中，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中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約20 mg/mL精胺酸HCl；及

約20 mg/mL至約30 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），

其中利匹韋林具有約500 nm至1600 nm之Dv90。

【0176】 在此等具體實施例中之任一者中，水性組成物可額外進一步包含可選地呈約1.0 mg/mL至約2.0 mg/mL（例如1.5 mg/mL）之量的抗氧化劑（例如甲硫胺酸）。

【0177】 在一較佳實施例中，提供了一種水性組成物，其具有約5至約7（較佳地約6）之pH且包含：

(i) 呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；

(ii) 玻尿酸酶；

(iii) 0.1 至 100 mg/mL 之葡萄糖或葡萄糖單水合物（例如葡萄糖）；

(iv) 惰性氣體（例如氮氣）之圍包；及

(v) 例如約 1 mg/mL 至約 2 mg/mL，例如 1.5 mg/mL 之抗氧化劑（例如甲硫胺酸）。

【0178】 在一態樣中，提供了一種水性組成物，其具有約6至約6.5，較佳6之pH，且包含：

(i) 呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及

(ii) 玻尿酸酶。

【0179】 在一態樣中，提供了一種水性組成物，其具有約6至約6.5，較佳6之pH，且包含：

(i) 呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；

(ii) 玻尿酸酶；及

(iii) 例如約 1 mg/mL 至約 2 mg/mL，例如 1.5 mg/mL 之抗氧化劑（例如甲硫胺酸）。

【0180】 在一態樣中，提供了一種水性組成物，其具有約6至約6.5，較佳6之pH，且包含：

(i) 呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；

(ii) 玻尿酸酶；

(iii) 例如約 1 mg/mL 至約 2 mg/mL，例如 1.5 mg/mL 之抗氧化劑（例如甲硫胺酸）；及

(iv) 0.1 至 100 mg/mL 之葡萄糖或葡萄糖單水合物（例如葡萄糖）。

【0181】 在較佳實施例中，本發明之組成物減少利匹韋林微粒或奈米粒子之粒徑分布隨時間之變化。此減少可相對於組成物，其中賦形劑(a)及/或(b)未添加至組成物中。

【0182】 在較佳實施例中，本發明之組成物減少利匹韋林微粒或奈米粒子之粒徑分布隨時間之變化。此減少可相對於組成物，其中賦形劑(a)未添加至組成物中。

【0183】 在較佳實施例中，本發明之組成物減少利匹韋林微粒或奈米粒子之粒徑分布隨時間之變化。此減少可相對於組成物，其中賦形劑(b)未添加至組成物中。

【0184】 在較佳實施例中，本發明之組成物減少利匹韋林微粒或奈米粒子之粒徑分布隨時間之變化。此減少可相對於組成物，其中賦形劑(a)及(b)未添加至組成物中。

【0185】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係減少利匹韋林微粒或奈米粒子之粒徑分布隨時間之變化。此減少可相對於組成物，其中賦形劑(a)及/或(b)未添加至組成物中。

【0186】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係減少利匹韋林微粒或奈米粒子之粒徑分布隨時間之變化。此減少可相對於組成物，其中賦形劑(a)未添加至組成物中。

【0187】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係減少利匹韋林微粒或奈米粒子之粒徑分布隨時間之變化。此減少可相對於組成物，其中賦形劑(b)未添加至組成物中。

【0188】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係減少利匹韋林微粒或奈米粒子之粒徑分布隨時間之變化。此減少可相對於組成物，其中賦形劑(a)及(b)未添加至組成物中。

【0189】 例如，在將水性組成物在約5℃下儲存約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月之後，粒子之Dv10、Dv50、及Dv90值可保持在初始值之約20%內。

【0190】 作為另一實例，在將水性組成物在約5℃下儲存約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月之後，粒子之Dv10、Dv50、及Dv90值可保持在初始值之約10%內。

【0191】 例如，在將水性組成物在約5℃下儲存約1、約2、約4、約8、約16、或約32週之後，粒子之Dv10、Dv50、及Dv90值可保持在初始值之約20%內。

【0192】 作為另一實例，在將水性組成物在約5℃下儲存約1、約2、約4、約8、約16、或約32週之後，粒子之Dv10、Dv50、及Dv90值可保持在初始值之約10%內。

【0193】 例如，在將水性組成物在約25℃下儲存約1、約2、約4、約8、約16、或約32週之後，粒子之Dv10、Dv50、及Dv90值可保持在初始值之約20%內。

【0194】 作為另一實例，在將水性組成物在約25℃下儲存約1、約2、約4、約8、約16、或約32週之後，粒子之Dv10、Dv50、及Dv90值可保持在初始值之約10%內。

【0195】 例如，在將水性組成物在約25℃下儲存約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月之後，粒子之Dv10、Dv50、及Dv90值可保持在初始值之約20%內。

【0196】 作為另一實例，在將水性組成物在約25℃下儲存約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月之後，粒子之Dv10、Dv50、及Dv90值可保持在初始值之約30%內。

【0197】 在較佳實施例中，本發明之組成物在一段時間，例如約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月內維持玻尿酸酶活性。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)及/或(b)未添加至組成物中。

【0198】 在較佳實施例中，本發明之組成物在一段時間，例如約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月內維持玻尿酸酶活性。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)未添加至組成物中。

【0199】 在較佳實施例中，本發明之組成物在一段時間，例如約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月內維持玻尿酸酶活性。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(b)未添加至組成物中。

【0200】 在較佳實施例中，本發明之組成物在一段時間，例如約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月內維持玻尿酸酶活性。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)及(b)未添加至組成物中。

【0201】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係隨時間推移維持玻尿酸酶活性。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)及/或(b)未添加至組成物中。

【0202】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係隨時間推移維持玻尿酸酶活性。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)未添加至組成物中。

【0203】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係隨時間推移維持玻尿酸酶活性。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(b)未添加至組成物中。

【0204】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係隨時間推移維持玻尿酸酶活性。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)及(b)未添加至組成物中。

【0205】 例如，組成物在一段時間，例如約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月內維持玻尿酸酶活性。此可能係儲存在約5℃或約25℃下。

【0206】 作為另一實例，在將水性組成物在約5℃或約25℃下儲存約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月之後，玻尿酸酶活性可保持初始活性之至少50%。

【0207】 作為另一實例，在將水性組成物在約5℃下儲存約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月之後，玻尿酸酶活性可保持初始活性之至少50%。

【0208】 作為另一實例，在將水性組成物在約5℃或約25℃下儲存約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月之後，玻尿酸酶活性可保持初始活性之至少25%。

【0209】 在較佳實施例中，本發明之組成物在一段時間，例如約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月內維持玻尿酸酶濃度（例如，如藉由粒徑篩析層析法判定）。

【0210】 此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)及/或(b)未添加至組成物中。

【0211】 此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)未添加至組成物中。

【0212】 此維持可相對於組成物，其中賦形劑(b)未添加至組成物中。

【0213】 此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)及(b)未添加至組成物中。

【0214】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係隨時間推移維持玻尿酸酶濃度（例如，如藉由粒徑篩析層析法判定）。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)及/或(b)未添加至組成物中。

【0215】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係隨時間推移維持玻尿酸酶濃度（例如，如藉由粒徑篩析層析法判定）。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)未添加至組成物中。

【0216】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係隨時間推移維持玻尿酸酶濃度（例如，如藉由粒徑篩析層析法判定）。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(b)未添加至組成物中。

【0217】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係隨時間推移維持玻尿酸酶濃度（例如，如藉由粒徑篩析層析法判定）。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)及(b)未添加至組成物中。

【0218】 例如，組成物在一段時間，例如約1週、約2週、約1個月、約3個月、約6個月、約12個月、約18個月、或約24個月內可維持玻尿酸酶濃度（例如，如藉由粒徑篩析層析法判定）。此可能係儲存在約5℃或約25℃下。

【0219】 作為另一實例，在將水性組成物在約5℃或約25℃下儲存約1週、約2週、約6個月、約12個月、約18個月、或約24個月之後，可保持至少25%的玻尿酸酶之初始濃度。

【0220】 作為另一實例，在將水性組成物在約5℃或約25℃下儲存約6、約12、約18、或約24個月之後，可保持至少50%的玻尿酸酶濃度之初始濃度。

【0221】 作為另一實例，在將水性組成物在約5℃或約25℃下儲存約6、約12、約18、或約24個月之後，可保持至少95%的玻尿酸酶濃度之初始濃度。

【0222】 在較佳實施例中，本發明之組成物在一段時間，例如約1週、約2週、約1個月、約3個月、約6個月、約12個月、約18個月、或約24個月內維持玻尿酸酶純度。

【0223】 此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)及/或b)未添加至組成物中。

【0224】 此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)未添加至組成物中。

【0225】 此維持可相對於組成物，其中賦形劑(b)未添加至組成物中。

【0226】 此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)及b)未添加至組成物中。

【0227】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係隨時間推移維持玻尿酸酶純度。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)及/或(b)未添加至組成物中。

【0228】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係隨時間推移維持玻尿酸酶純度。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)未添加至組成物中。

【0229】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係隨時間推移維持玻尿酸酶純度。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(b)未添加至組成物中。

【0230】 在本發明之使用（用於穩定水性組成物之方法中）中，穩定可係隨時間推移維持玻尿酸酶純度。此維持可相對於組成物，其中賦形劑(a)及(b)未添加至組成物中。

【0231】 例如，組成物在一段時間，例如約1週、約2週、約1個月、約3個月、約6個月、約12個月、約18個月、或約24個月內可維持玻尿酸酶純度（亦即，減少降解物之存在）。此可能係儲存在約5℃或約25℃下。

【0232】 作為另一實例，在將水性組成物在約5℃或約25℃下儲存約1週、約2週、約6個月、約12個月、約18個月、或約24個月之後，少於50%的初始玻尿酸酶降解為降解物。

【0233】 作為另一實例，在將水性組成物在約5℃或約25℃（例如約5℃）下儲存約6、約12、約18、或約24個月之後，少於25%的初始玻尿酸酶降解為降解物。

【0234】 作為另一實例，在將水性組成物在約5℃或約25℃（例如約5℃）下儲存約6、約12、約18、或約24個月之後，少於20%的初始玻尿酸酶降解為降解物。

【0235】 作為另一實例，在將水性組成物在約5℃或約25℃（例如約5℃）下儲存約6、約12、約18、或約24個月之後，少於5%的初始玻尿酸酶降解為降解物。

【0236】 在一實施例中，所測量之降解物係玻尿酸酶之氧化物種。在一具體實施例中，所測量之降解物係具有降低的酶活性之玻尿酸酶之氧化物種。

**本發明之組成物之用途**

【0237】 水性組成物可用於治療或預防對象中之HIV感染。

【0238】 因此，在一態樣中，本發明係關於一種用於治療或預防對象中之HIV感染之方法，該方法包含向對象投予如本文所定義之水性組成物。在一

第五態樣中，本發明係關於如本文所定義之水性組成物，其用於治療或預防對象中之HIV感染。在一第六態樣中，本發明係關於如本文所定義之水性組成物之用途，其用於製造用於治療或預防對象中之HIV感染之藥劑。

【0239】 在一較佳實施例中，該對象為人類。

【0240】 在一實施例中，間歇地向對象投予水性組成物，使得投予之間的時間間隔（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，時間間隔係約四個月。在一實施例中，時間間隔係約五個月。在一實施例中，時間間隔係約六個月。在一實施例中，時間間隔係約七個月。在一實施例中，時間間隔係約八個月。在一實施例中，時間間隔係約九個月。在一實施例中，時間間隔係約10個月。在一實施例中，時間間隔係約11個月。

【0241】 在一實施例中，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，水性組成物係藉由肌內注射投予。在一較佳實施例中，水性組成物係藉由皮下注射投予。

【0242】 在另一實施例中，水性組成物係藉由手動注射過程投予。

【0243】 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，水性組成物具有約280 mOsm/kg至約600 mOsm/kg之

滲透壓。在另一實施例中，水性組成物具有約280 mOsm/kg至約300 mOsm/kg之滲透壓。在一更佳實施例中，水性組成物具有約290 mOsm/kg之滲透壓。

【0244】 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽以治療有效量存在於水性組成物中（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。

【0245】 在一實施例中，各投予包含至多約150 mL的本文所述之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約3 mL至約150 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約3 mL至約100 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約3 mL至約15 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約5 mL至約25 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約6 mL至約20 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約6 mL至約18 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約6 mL至約15 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約6 mL至約12 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約9 mL至約18 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約9 mL至約15 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約9 mL至約12 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約3 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約4 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約5 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約6 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約7 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約8 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約9 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約10 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包

含約11 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約12 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約13 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約14 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約15 mL之水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約18 mL之水性組成物。在一較佳實施例中，各投予包含約3 mL、約7 mL、或約15 mL之水性組成物。

【0246】 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個月的時間間隔之情況下，各投予中待投予的利匹韋林之劑量係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）之毫克數。因此，舉實例而言，1 mg利匹韋林（亦即，呈其游離鹼形式之利匹韋林）對應於1.1 mg利匹韋林鹽酸鹽。

【0247】 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週的時間間隔之情況下，各投予中待投予的利匹韋林之劑量係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週的時間間隔之情況下，各投予中待投予的利匹韋林之劑量係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）之毫克數。因此，舉實例而言，1 mg利匹韋林（亦即，呈其游離鹼形式之利匹韋林）對應於1.1 mg利匹韋林鹽酸鹽。

【0248】 在一實施例中，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，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。

【0249】 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。

【0250】 在一實施例中，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藥劑、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，諸如卡博格韋組合使用。在一具體實施例中，本發明係一種套組，其包含a)本發明之組成物或套組，及b)包含一或多種其他抗反轉錄病毒劑之第二組成物。

【0251】 在一實施例中，該一或多種其他抗反轉錄病毒劑例如卡博格韋係以約三個月至約兩年之時間間隔肌內或皮下注射，特別係以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格韋係以與如本文所述之水性組成物相同的間歇性時間間隔投予，例如，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，水性組成物及一或多種其他抗反轉錄病毒劑例如卡博格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，水性組成物及一或多種其他抗反轉錄病毒劑例如卡博格韋係同時，特別是藉由皮下注射投予。在一實施例中，水性組成物及一或多種其他抗反轉錄病毒劑例如卡博格韋係依序，特別是藉由皮下注射投予。在一實施例中，首先投予水性組成物，接著進行卡博格韋注射。

【0252】 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)。

【0253】 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。

【0254】 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）。

【0255】 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、或增加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。

**一般定義**

【0256】 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。

【0257】 與數值Y相關之用語「約(about)」係可選的且意指例如Y ± 10%。

【0258】 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。

【0259】 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。

【0260】 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。

【0261】 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。

【0262】 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。

【0263】 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**

**<u>實例1 -應力測試條件下之外觀研究</u>**

【0264】 此實例比較了各種組成物之外觀，各組成物在不同條件下儲存之後具有不同的賦形劑組合。

【0265】 製備具有下列賦形劑之利匹韋林奈米粒子之水性組成物：

- 利匹韋林(300 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)
- 5N 氫氧化鈉水溶液（適量至 pH 6.0）
- 注射用水（適量加至 1 mL）

【0266】 組成物A至E係藉由添加至上文所述的如下表1中所概述組分中或調節其而製備。在組成物A至E中，使用5N氫氧化鈉水溶液將pH調節至6.0。

表1：組成物A至E

| 組成物 | （多個）額外或經調節組分 |
|---|---|
| A | 葡萄糖單水合物(19.25 mg/mL) |
| B | 葡萄糖單水合物(19.25 mg/mL)<br>鈉 CMC (1 mg/mL) |
| C | 甘胺酸(13.3 mg/mL) |
| D | 精胺酸 HCl (20.85 mg/mL) |
| E | 蔗糖(56.8 mg/mL)<br>鈉 CMC (1 mg/mL) |

【0267】 使用利匹韋林奈米粒子（Dv10 = 95 nm、Dv50 = 220 nm、及Dv90 = 494 nm）製備組成物A及組成物B。

【0268】 使用利匹韋林奈米粒子（具有Dv10 = 102 nm、Dv50 = 234 nm、及Dv90 = 512 nm）製備組成物C至E。

【0269】 結果示於圖1中。使用25G × 3/4"針頭測試可注射性。

**實例2 –粒徑**

【0270】 在5℃之儲存條件1個月、3個月、及6個月之後，此實例研究了各種組成物（各自具有不同的賦形劑組合）對懸浮液中利匹韋林之粒徑的影響。

【0271】 如實例1中製備利匹韋林奈米粒子（具有如實例1中之Dv10、Dv50、及Dv90）之組成物A至E。

【0272】 將組成物在5℃之條件下儲存1個月。在以下方法之後測量利匹韋林之粒徑。

粒徑分布測量

【0273】 使用Malvern Mastersizer 3000雷射繞射(Malvern Instruments)及Hydro MV濕法分散模組，藉助於濕法分散雷射繞射判定利匹韋林懸浮液之基於體積的粒徑分布。

【0274】 結果示於表2及表2A中。

表2：粒徑

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

表2A：粒徑

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

**實例3 –純度檢定**

【0275】 此實例比較了各種組成物之利匹韋林檢定數據，各組成物在不同條件下儲存之後具有不同的賦形劑組合。

【0276】 如實例1中製備利匹韋林奈米粒子之組成物A至E。

【0277】 接著將組成物在5℃之冰箱中儲存2天至2週。立即及在5、25、及40℃下儲存1個月後進行組成物之利匹韋林檢定測量。依照以下方法判定利匹韋林量。

利匹韋林檢定測量

【0278】 存在於組成物中之利匹韋林之量的判定係基於梯度超高效液相層析(UHPLC)法，其中在280 nm處進行UV偵測。亦使用相同方法來判定在下文稱為雜質1之組成物中之特定雜質的量。

【0279】 結果示於表3中。

表3：檢定數據

| 組成物 | | 利匹韋林/ % | 雜質 1/ % |
|---|---|---|---|
| A | $t_0$ | 99.8 | 0.09 |
| | $t_{1month}$ (5℃) | 99.2 | 0.09 |
| | $t_{1month}$ (25℃) | 99.1 | 0.09 |
| | $t_{1month}$ (40℃) | 100.1 | 0.09 |
| B | $t_0$ | 99.5 | 0.09 |
| | $t_{1month}$ (5℃) | 98.9 | 0.09 |
| | $t_{1month}$ (25℃) | 98.5 | 0.09 |
| | $t_{1month}$ (40℃) | 99.2 | 0.09 |
| C | $t_0$ | 96.5 | 0.09 |
| | $t_{1month}$ (5℃) | 96.2 | 0.08 |
| | $t_{1month}$ (25℃) | 96.8 | 0.09 |
| | $t_{1month}$ (40℃) | 96.5 | 0.08 |
| D | $t_0$ | 95.9 | 0.09 |
| | $t_{1month}$ (5℃) | 95.6 | 0.08 |
| | $t_{1month}$ (25℃) | 96.0 | 0.09 |
| | $t_{1month}$ (40℃) | 96.2 | 0.09 |
| E | $t_0$ | 97.5 | 0.09 |
| | $t_{1month}$ (5℃) | 97.2 | 0.10 |
| | $t_{1month}$ (25℃) | 97.3 | 0.09 |
| | $t_{1month}$ (40℃) | 97.7 | 0.08 |

**實例4 – pH**

【0280】 此實例比較了各種利匹韋林組成物之pH，各組成物在不同條件下儲存之後具有不同的賦形劑組合。

【0281】 如實例1中製備利匹韋林奈米粒子之組成物A至E。

【0282】 將組成物在5、25、及40℃之條件下儲存1個月。依照以下方法判定pH。

pH測量

【0283】 使用基準pH計測量組成物之pH。將pH計預先用兩點校準來校準至4.0及7.0，且針對溫度進行校正。藉由將探針浸入水性組成物中來測量pH。

【0284】 結果示於表4中。

表4：pH數據

| 組成物 | $t_0$ | $t_{1month}$ (5℃) | $t_{1month}$ (25℃) | $t_{1month}$ (40℃) |
|---|---|---|---|---|
| A | 6.1 | 6.1 | （起始：4.712，重新測量：4.441） | 5.8 |
| B | 6.4 | 6.1 | 6.0 | 6.1 |
| C | 6.1 | 6.1 | 6.1 | 6.1 |
| D | 6.0 | 6.1 | 6.0 | 6.0 |
| E | 6.1 | 6.1 | 6.2 | 6.1 |

【0285】 在25℃下儲存1個月之後，針對組成物A測量之pH值係異常的。

**實例5 -不同儲存條件下之熔融溫度研究**

【0286】 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。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。

【0287】 組成物1至21係藉由將下表5中所示之（多種）組分添加至下列組成（組成F）中製備：

- 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）

【0288】 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5：$T_m$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) | - |

| 組成物 | pH | 額外組分 1 | 額外組分 2 |
|---|---|---|---|
| 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) | - |

【0289】 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。

【0290】 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。儀器判定了熱升溫至95℃期間的蛋白質之350 nm（色胺酸）及330 nm（酪胺酸）之螢光比。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($T_m$)。

【0291】 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。

【0292】 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、及在25℃下儲存1週後、及在40℃下、在極端儲存條件

（亦即，在25℃下儲存2週及在40℃下儲存2週）儲存1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。

【0293】 結果示於圖2、圖2A、圖2B、及圖2C中。

**實例6a -熔融溫度研究**

【0294】 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。

【0295】 製備包含下列賦形劑之組成物（組成物G）：

- 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（經改變以提供所需 pH）
- 注射用水（適量加至 1 mL）

【0296】 藉由將下表6中所示之（多種）組分添加至組成物G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6：$T_m$研究

| 組成物 | 額外組分 | pH | $T_{m-1}$/℃ |
|---|---|---|---|
| 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 |

| 組成物 | 額外組分 | pH | $T_{m-1}$/℃ |
|---|---|---|---|
| 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 |

【0297】 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5中所述之方法立即測量各組成物之rHuPH20的$T_m$。

【0298】 結果示於表6及圖3中。

**實例6b -不同儲存條件下之熔融溫度研究**

【0299】 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。

【0300】 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，計算強度比350/330 nm，且相對於時間作圖。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

【0301】 將200 µl之各組成物手動分配至UV-STAR®、COC、96孔平底微盤中。

【0302】 在經由Tecan盤式讀取器(Infinite 200)壓縮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；間距= 1 nm；帶寬：280…850：20 nm；111 個測量值

- 積分：滯後時間=0 μs；積分時間=20 μs
- 讀數：閃光數目=25；靜置時間=0 ms
- 增益（手動=95）
- 標籤：名稱=標籤 1

【0303】 結果示於下表7中。

表7：350 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 |
| 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 |

| 組成物 | 額外組分 | pH | 斜率 350 nm / 330 nm |
|---|---|---|---|
| 43 | 鈉 CMC (25 mg/mL) | 6.5 | 0.001466 |
| 44 | 鈉 CMC (25 mg/mL) | 7 | 0.003267 |

**實例7 -不同儲存條件下之熔融溫度研究**

【0304】 此實例比較了不同儲存條件下各種組成中rHuPH20之熔融溫度。

【0305】 如實例5中製備組成物F。接著藉由省略葡萄糖單水合物(19.25 mg/mL)及將如表8中所示之（多種）組分添加至組成物F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8：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 |

【0306】 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5中所述之方法立即（亦即，「t=0」）及在40℃下儲存1週後測量$T_m$值。

【0307】 在測量$T_m$值之前立即重新測量水性組成物之pH。

【0308】 結果示於表8、及圖4、及圖4A中。在40℃下t=1週的$T_m$值未顯示之情況下（亦即，對於Tm及其SD為「-」），rHuPH20已分解。

**實例8 –鈉CMC濃度**

【0309】 此實例檢查了$T_m$對鈉CMC濃度之依賴性。

【0310】 製備包含下列賦形劑之組成物H：

- 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）

【0311】 接著藉由將下表9中所示之鈉CMC添加至上述組成物H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9：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) |

【0312】 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5中所述之方法測量$T_m$值。

【0313】 結果示於圖5中。

**實例9 –酶穩定性**

【0314】 此實例比較了應力測試條件下各種組成物中rHuPH20之穩定性。

【0315】 如實例1中製備包括利匹韋林奈米粒子之組成物A至E。

【0316】 將組成物在5℃或25℃/60% RH之條件下儲存6個月。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）。

【0317】 SEC係粒徑篩析層析分離方法，其中根據分子的較寬粒徑範圍，使用管柱將該等分子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。

【0318】 結果示於表10中。

表10：6個月穩定性資料比較生物檢定、SEC、及RP (Ox2)結果

| 組成物 | 溫度(℃) | 活性損失(%) | SEC (μg/mL) | RP-LC Ox2*（面積%） |
|---|---|---|---|---|
| A | 25 | NA | ND | ND |
| | 5 | 35 | 21.3 | 16.1 |
| B | 25 | NA[2] | 8.5 | 74.0 |
| | 5 | 24 | 21.6 | 12.0 |
| C | 25 | 85 | 7.9 | 77.9 |
| | 5 | -7 | 24.6 | 27.0 |
| D | 25 | 80 | 18.4 | 86.6 |
| | 5 | 26 | 24.7 | 16.8 |
| E | 25 | 26 | 15.8 | 29.4 |
| | 5 | NA[2] | 20.7 | 16 |
| NA =無來自生物檢定分析之可報告物（[2] =可報告物之有限數目）<br>ND =不可偵測 | | | | |

*Ox2係rHuPH20之氧化形式。Ox2之活性低於rHuPH20。

**實例10 -不同儲存條件下之酶穩定性研究**

【0319】 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。

【0320】 製備如實例7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

【0321】 將200 μl之各組成物手動分配至UV-STAR®、COC、96孔平底微盤中。

【0322】 在經由Tecan盤式讀取器(Infinite 200)壓縮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；間距= 1 nm；帶寬：280…850：20 nm；111 個測量值
- 積分：滯後時間=0 µs；積分時間=20 µs
- 讀數：閃光數目=25；靜置時間=0 ms
- 增益（手動=95）
- 標籤：名稱=標籤 1

【0323】 結果示於下表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 | Δ330nm | Δ350nm | Δ（350/330 之比） |

| 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 | Δ330nm | Δ350nm | 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11 -不同儲存條件下之熔融溫度研究**

【0324】 此實例比較了不同儲存條件下各種組成中rHuPH20之熔融溫度。

【0325】 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）

【0326】 接著藉由添加如表12中所示之（多種）組分來製備組成物64至149，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) /℃ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 64 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(1 mg/mL) | 48.52 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 65 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(3 mg/mL) | 48.61 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 66 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(5 mg/mL) | 48.64 | 0.01 | N/A** | N/A** |
| 67 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(7 mg/mL) | 48.75 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 68 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(9 mg/mL) | 48.98 | 0.1 | N/A** | N/A** |
| 69 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(11 mg/mL) | 48.93 | 0.1 | N/A** | N/A** |
| 70 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(13 mg/mL) | 49.14 | 0.1 | N/A** | N/A** |
| 71 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(15 mg/mL) | 49.25 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 72 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(17 mg/mL) | 49.16 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 73 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(19 mg/mL) | 49.45 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 74 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(21 mg/mL) | 49.44 | 0.06 | N/A** | N/A** |
| 75 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(23 mg/mL) | 49.71 | 0.08 | N/A** | N/A** |
| 76 | 蔗糖(100 mg/mL) | 甘胺酸(25 mg/mL) | 49.54 | 0.15 | N/A** | N/A** |
| 77 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(1 mg/mL) | 48.16 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 78 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(3 mg/mL) | 47.95 | 0.11 | N/A** | N/A** |
| 79 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(5 mg/mL) | 48.12 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 80 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(7 mg/mL) | 48.41 | 0.38 | N/A** | N/A** |
| 81 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(9 mg/mL) | 48.56 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 82 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(11 mg/mL) | 48.28 | 0.04 | N/A** | N/A** |
| 83 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(13 mg/mL) | 48.37 | 0.08 | N/A** | N/A** |
| 84 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(15 mg/mL) | 48.45 | 0.06 | N/A** | N/A** |
| 85 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(17 mg/mL) | 48.42 | 0.04 | N/A** | N/A** |
| 86 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(19 mg/mL) | 48.69 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 87 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(21 mg/mL) | 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) /℃ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 88 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(23 mg/mL) | 48.91 | 0.02 | N/A** | N/A** |
| 89 | 甘露醇(50 mg/mL) | 甘胺酸(25 mg/mL) | 48.93 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 90 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (5 mg/mL) | 53.93 | 0.04 | 54.51 | 0.23 |
| 91 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) | 53.64 | 0.07 | 54.39 | 0.42 |
| 92 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (15 mg/mL) | 53.4 | 0.02 | 54.19 | 0.29 |
| 93 | 甘露醇(50 mg/mL) | 鈉 CMC (20 mg/mL) | N/A* | N/A* | 53.49 | 0.26 |
| 94 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (5 mg/mL) | 54.71 | 0.01 | 55.28 | 0.37 |
| 95 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) | 54.25 | 0.04 | 54.94 | 0.31 |
| 96 | 蔗糖(100 mg/mL) | 鈉 CMC (15 mg/mL) | 54.01 | 0.09 | 54.52 | 0.4 |
| 97 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸(5 mg/mL) | 41.14 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 98 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸(10 mg/mL) | 40.3 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 99 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸(15 mg/mL) | 39.84 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 100 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸(20 mg/mL) | 39.51 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 101 | 甘露醇(50 mg/mL) | 精胺酸(25 mg/mL) | 39.69 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 102 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸(5 mg/mL) | 41.61 | 0.13 | N/A** | N/A** |
| 103 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸(10 mg/mL) | 40.97 | 0.12 | N/A** | N/A** |
| 104 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸(15 mg/mL) | 40.53 | 0.06 | N/A** | N/A** |
| 105 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸(20 mg/mL) | 40.38 | 0.04 | N/A** | N/A** |
| 106 | 蔗糖(100 mg/mL) | 精胺酸(25 mg/mL) | 40.15 | 0.1 | N/A** | N/A** |
| 107 | 葡萄糖(50 mg/mL) | - | 47.41 | 0.04 | N/A** | N/A** |
| 108 | 蔗糖(100 mg/mL) | - | 48.46 | 0.15 | N/A** | N/A** |
| 109 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 鈉 CMC (5 mg/mL) | 53.82 | 0.02 | 54.41 | 0.1 |
| 110 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 鈉 CMC (10 mg/mL) | 53.57 | 0.06 | 54.24 | 0.08 |
| 111 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 鈉 CMC (15 mg/mL) | 53.27 | 0.23 | 53.88 | 0.13 |
| 112 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 甘胺酸(5 mg/mL) | 48.03 | 0.11 | N/A** | N/A** |
| 113 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 甘胺酸(10 mg/mL) | 47.78 | 0.16 | N/A** | N/A** |
| 114 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 甘胺酸(15 mg/mL) | 48.81 | 0.14 | N/A** | N/A** |
| 115 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 甘胺酸(20 mg/mL) | 48.17 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 116 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 甘胺酸(25 mg/mL) | 48.3 | 0.19 | N/A** | N/A** |
| 117 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 精胺酸(5 mg/mL) | 41.61 | 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) /℃ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 118 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 精胺酸(10 mg/mL) | 41.33 | 0.1 | N/A** | N/A** |
| 119 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 精胺酸(15 mg/mL) | 41.29 | 0.04 | N/A** | N/A** |
| 120 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 精胺酸(20 mg/mL) | 41.1 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 121 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 精胺酸(25 mg/mL) | 41 | 0.13 | N/A** | N/A** |
| 122 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 組胺酸(5 mg/mL) | 46.72 | 0.06 | N/A** | N/A** |
| 123 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 組胺酸(10 mg/mL) | 46.18 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 124 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 組胺酸(15 mg/mL) | 46.15 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 125 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 組胺酸(20 mg/mL) | 45.57 | 0.08 | N/A** | N/A** |
| 126 | 葡萄糖(50 mg/mL) | 組胺酸(25 mg/mL) | 45.48 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 127 | - | 甘胺酸(1 mg/mL) | 46.94 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 128 | - | 甘胺酸(3 mg/mL) | 46.91 | 0.08 | N/A** | N/A** |
| 129 | - | 甘胺酸(5 mg/mL) | 46.99 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 130 | - | 甘胺酸(7 mg/mL) | 47.17 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 131 | - | 甘胺酸(9 mg/mL) | 47.2 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 132 | - | 甘胺酸(11 mg/mL) | 47.18 | 0.05 | N/A** | N/A** |
| 133 | - | 甘胺酸(13 mg/mL) | 47.72 | 0.11 | N/A** | N/A** |
| 134 | - | 甘胺酸(15 mg/mL) | 47.28 | 0.03 | N/A** | N/A** |
| 135 | - | 甘胺酸(17 mg/mL) | 47.34 | 0.11 | N/A** | N/A** |
| 136 | - | 甘胺酸(19 mg/mL) | 47.58 | 0.09 | N/A** | N/A** |
| 137 | - | 甘胺酸(21 mg/mL) | 47.41 | 0.04 | N/A** | N/A** |
| 138 | - | 甘胺酸(23 mg/mL) | 47.52 | 0.07 | N/A** | N/A** |
| 139 | - | 甘胺酸(25 mg/mL) | 47.61 | 0.14 | N/A** | N/A** |
| 140 | - | 鈉 CMC (1 mg/mL) | 53.87 | 0.06 | 54.2 | 0.38 |
| 141 | - | 鈉 CMC (3 mg/mL) | 53.34 | 0.03 | 53.96 | 0.35 |
| 142 | - | 鈉 CMC (5 mg/mL) | 53.15 | 0.01 | 53.58 | 0.06 |
| 143 | - | 鈉 CMC (7 mg/mL) | 53.22 | 0.04 | 53.64 | 0.3 |
| 144 | - | 鈉 CMC (9 mg/mL) | 53 | 0.06 | 53.22 | 0.07 |
| 145 | - | 鈉 CMC (11 mg/mL) | 52.84 | 0.06 | 53.04 | 0.07 |
| 146 | - | 鈉 CMC (13 mg/mL) | 52.85 | 0.08 | 52.93 | 0.11 |
| 147 | - | 鈉 CMC (15 mg/mL) | 52.45 | 0.05 | 52.76 | 0.18 |

| 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) /℃ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 148 | - | 鈉 CMC (17 mg/mL) | 52.31 | 0.02 | 52.64 | 0.07 |
| 149 | - | 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。<br>N/A**=應注意，對於此等條件，由於所施加之溫度應力，酶變性，或由於高黏度，毛細管無法上樣 | | | | | | |

【0327】 如上文所闡述的製備組成物64至149且接著在5℃下儲存於冰箱中2天至2週。使用如實例5中所述之方法立即（亦即，「t=0」）及在40℃下儲存1週後測量$T_m$值。

【0328】 結果示於表12中。

【0329】 本文亦描述了下列所編號條項。

1. 一種水性組成物，其包含：

(i) 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；

(ii) 玻尿酸酶；及

(iii) 0.001 至 100 mg/mL 之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑：

(a) 纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或

(b) 胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如條項 1 之水性組成物，其中該利匹韋林呈懸浮於該水性組成物中之粒子的形式。

3. 如條項 2 之水性組成物，其中該利匹韋林呈懸浮於該水性組成物中之微粒或奈米粒子的形式。

4. 如條項 2 或 3 之水性組成物，其中該等粒子具有約 100 nm 至約 10 μm 之 Dv90。

5. 如條項 4 之水性組成物，其中該等粒子具有約 300 nm 至約 6 μm 之 Dv90。

6. 如條項 5 之水性組成物，其中該等粒子具有約 300 nm 至約 1,600 nm 之 Dv90。

7. 如條項 6 之水性組成物，其中該等粒子具有約 450 nm 至約 700 nm 之 Dv90。

8. 如條項 7 之水性組成物，其中該等粒子具有約 475 nm 至約 650 nm，例如約 525 至約 644 nm 之 Dv90。

9. 如條項 2 至 8 中任一項之水性組成物，其中該等粒子具有約 75 nm 至約 200 nm 之 Dv10。

10. 如條項 2 至 9 中任一項之水性組成物，其中該等粒子具有約 200 nm 至約 500 nm 之 Dv50。

11. 如條項 2 至 4 中任一項之水性組成物，其中該等粒子具有約 4 μm 至約 6 μm 之 Dv90。

12. 如條項 11 之水性組成物，其中該等粒子具有約 5 μm 至約 6 μm 之 Dv90。

13. 如條項 2 至 5 或 11 或 12 中任一項之水性組成物，其中該等粒子具有約 300 nm 至約 500 nm 之 Dv10，及/或其中該等粒子具有約 1.5 μm 至約 2 μm 之 Dv50。

14. 如前述條項中任一項之水性組成物，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。

15. 如條項 14 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 250 mg/mL 至約 350 mg/mL，例如 300 mg/mL 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

16.如前述條項中任一項之水性組成物，其中該水性組成物包含利匹韋林。

17. 如前述條項中任一項之水性組成物，其中該玻尿酸酶係重組人類玻尿酸酶。

18. 如前述條項中任一項之水性組成物，其中該玻尿酸酶係 rHuPH20。

19. 如前述條項中任一項之水性組成物，其中該水性組成物包含約 1,500 U/mL 至約 2,500 U/mL 之該玻尿酸酶。

20. 如前述條項中任一項之水性組成物，其中該水性組成物包含約 1,750 U/mL 至約 2,250 U/mL 之該玻尿酸酶。

21. 如條項 20 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 2,000 U/mL 之該玻尿酸酶。

22. 如前述條項中任一項之水性組成物，其中該至少一種賦形劑包含纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽。

23. 如條項 22 之水性組成物，其中該纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽係羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

24. 如條項 23 之水性組成物，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。

25. 如條項 23 或 24 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 0.1 mg/mL 至約 50 mg/mL 羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

26. 如條項 25 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 0.1 mg/mL 至約 10 mg/mL 羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

27. 如條項 26 之水性組成物，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。

28. 如條項 27 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 1 mg/mL 至約 3 mg/mL 羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

29. 如條項 26 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 1 mg/mL 羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

30. 如條項 28 之水性組成物，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。

31. 如條項 22 至 30 中任一項之水性組成物，其中該水性組成物包含每 100 U 玻尿酸酶約 0.01 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。

32. 如條項 31 之水性組成物，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 0.15 mg 羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

33. 如條項 31 之水性組成物，其中該水性組成物包含每 100 U 玻尿酸酶約 0.02 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 0.1 mg 羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

34. 如條項 33 之水性組成物，其中該水性組成物包含每 100 U 玻尿酸酶約 0.03 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 0.07 mg 羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

35. 如前述條項中任一項之水性組成物，其中該至少一種賦形劑包含胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

36. 如條項 33 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 5 至約 60 mg/mL 胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

37. 如條項 36 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 15 至約 25 mg/mL 胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

38. 如條項 35 至 37 中任一項之水性組成物，其中該胺基酸係選自甘胺酸及精胺酸、其醫藥上可接受之鹽、及其組合。

39. 如條項 38 之水性組成物，其中該胺基酸係甘胺酸。

40. 如條項 39 中任一項之水性組成物，其中該水性組成物包含約 5 至約 20 mg/mL 甘胺酸。

41. 如條項 38 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 10 至約 15 mg/mL 甘胺酸。

42.如條項 41 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 13 mg/mL 甘胺酸。

43. 如條項 35 至 38 中任一項之水性組成物，其中該胺基酸係精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。

44. 如條項 43 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 5 至約 50 mg/mL 精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。

45. 如條項 44 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 15 至約 25 mg/mL 精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。

46. 如條項 45 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 21 mg/mL 精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。

47. 如條項 43 之水性組成物，其中該胺基酸係精胺酸鹽酸鹽。

48. 如條項 47 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 5 至約 50 mg/mL 精胺酸鹽酸鹽。

49. 如條項 48 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 15 至約 25 mg/mL 精胺酸鹽酸鹽。

50. 如條項 49 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 20 mg/mL 精胺酸鹽酸鹽。

51. 如前述請求項中任一項之水性組成物，其中該至少一種賦形劑額外包含糖或糖醇。

52. 如條項 51 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 10 至約 100 mg/mL 糖或糖醇。

53. 如條項 52 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 45 至約 55 mg/mL 糖或糖醇。

54. 如條項 53 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 50 mg/mL 糖或糖醇。

55. 如條項 51 至 54 中任一項之水性組成物，其中該糖或糖醇係選自葡萄糖、及蔗糖、及其組合。

56. 如條項 55 之水性組成物，其中該糖或糖醇係蔗糖。

57. 如條項 56 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 10 至約 100 mg/mL 蔗糖。

58. 如條項 57 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 40 至約 70 mg/mL 蔗糖。

59. 如條項 58 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 57 mg/mL 蔗糖。

60. 如條項 58 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 50 mg/mL 蔗糖。

61. 如條項 55 之水性組成物，其中該糖或糖醇係葡萄糖。

62. 如條項 61 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 1 至約 100 mg/mL 葡萄糖。

63. 如條項 62 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 10 至約 30 mg/mL 葡萄糖。

64.如條項 63 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 17 mg/mL 葡萄糖。

65. 如條項 1 至 54 及 56 至 60 中任一項之水性組成物，其中該水性組成物實質上不包含葡萄糖，例如小於 10% w/w 葡萄糖，較佳小於 1% w/w 葡萄糖。

66. 如條項 1 至 65 中任一項之水性組成物，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賦形劑(a)之比係約 50:1 (w/w)至約 400:1 (w/w)，或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(b)之比係約 10:1 (w/w)至約 20:1 (w/w)。

67. 如條項 1 至 65 中任一項之水性組成物，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賦形劑(a)之比係約 200:1 (w/w)至約 400:1 (w/w)，或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(b)之比係約 2:1 (w/w)至約 30:1 (w/w)。

68. 如條項 67 之水性組成物，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賦形劑(a)之比係約 250:1 (w/w)至約 350:1 (w/w)，或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(b)之比係約 3:1 (w/w)至約 20:1 (w/w)。

69. 如條項 1 至 65 中任一項之水性組成物，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賦形劑(a)或(b)之比係約 5:1 (w/w)至約 16:1 (w/w)。

70. 如條項 1 至 65 中任一項之水性組成物，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賦形劑(a)或(b)之比係約 10:1 (w/w)至約 400:1 (w/w)。

71. 如條項 52 至 65 中任一項之水性組成物，當依賴於條項 22 至 34 中任一項時，其中纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約 1:2 (w/w)至約 1:1000 (w/w)。

72. 如條項 52 至 65 中任一項之水性組成物，當依賴於條項 22 至 34 中任一項時，其中纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約 1:2 (w/w)至約 1:200 (w/w)。

73. 如條項 72 之水性組成物，其中纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約 1:2 (w/w)至約 1:100 (w/w)。

74. 如條項 73 之水性組成物，其中纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約 1:10 (w/w)至約 1:100 (w/w)。

75. 如條項 74 之水性組成物，其中纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約 1:15 (w/w)至約 1:60 (w/w)。

76. 如前述條項中任一項之水性組成物，其中該水性組成物額外包含泊洛沙姆，例如泊洛沙姆 338。

77. 如條項 76 之水性組成物，當依賴於條項 2 時，其中當該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於或約 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重量比係大於或約 10:1，例如約 10:1 至約 20:1。

78. 如條項 76 之水性組成物，當依賴於條項 2 時，其中當該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於或約 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重量比係約 15:1。

79. 如條項 76 之水性組成物，當依賴於條項 2 時，其中當該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於或約 1600 nm 之 Dv90，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之重量比係約 10:1。

80. 如條項 76 之水性組成物，當依賴於條項 2 時，其中當該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽具有小於或約 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重量比係小於或約 10:1。

81. 如條項 76 之水性組成物，當依賴於條項 2 時，其中當該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，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與泊洛沙姆之重量比小於約 10:1。

82. 如條項 1 至 81 中任一項之水性組成物，其中該水性組成物額外包含下列中之一或多者：泊洛沙姆、磷酸二氫鈉、檸檬酸、及氫氧化鈉。

83. 如條項 1 至 81 中任一項之水性組成物，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。

84. 如條項 1 至 81 中任一項之水性組成物，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。

85. 如條項 76 至 84 中任一項之水性組成物，其中該水性組成物包含約 15 mg/mL 至約 35 mg/mL 之泊洛沙姆。

86. 如條項 76 至 84 中任一項之水性組成物，其中該水性組成物包含約 20 mg/mL 至約 30 mg/mL 之泊洛沙姆。

87. 如條項 76 至 84 中任一項之水性組成物，其中該水性組成物包含約 40 mg/mL 至約 60 mg/mL 之泊洛沙姆。

88. 如前述條項中任一項之水性組成物，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。

89. 如條項 88 之水性組成物，其中該水性組成物包含約 1.0 mg/mL 至約 2.0 mg/mL，例如約 1.5 mg/mL 之抗氧化劑。

90.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，例如其不包含葡萄糖單水合物。

91. 如前述條項中任一項之水性組成物，其中該水性組成物之 pH 係約 5 至約 7。

92. 如條項 91 之水性組成物，其中該水性組成物之 pH 係約 6 至約 7。

93. 如條項 92 之水性組成物，其中該水性組成物之 pH 係約 6 至約 6.5。

94. 如條項 93 之水性組成物，其中該水性組成物之 pH 係約 6。

95. 如條項 2 至 94 中任一項之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 1、約 3、約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之後，該等粒子之 Dv10、Dv50、及 Dv90 增加不大於約 30%。

96.如條項 95 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 1、約 3、約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之後，該等粒子之 Dv10、Dv50、及 Dv90 增加不大於約 20%。

97.如條項 95 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 1、約 3、約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之後，該等粒子之 Dv10、Dv50、及 Dv90 增加不大於約 10%。

98. 如條項 95 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 25℃下儲存約 1、約 3、約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之後，該等粒子之 Dv10、Dv50、及 Dv90 增加不大於約 50%。

99. 如條項 95 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 25℃下儲存約 1、約 3、約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之後，該等粒子之 Dv10、Dv50、及 Dv90 增加不大於約 20%。

100. 如前述條項中任一項之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 1、約 3、約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之後，玻尿酸酶活性保持初始活性之至少 25%。

101. 如條項 100 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 24 個月之後，玻尿酸酶活性保持初始活性之至少 25%。

102. 如條項 100 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 18 個月之後，玻尿酸酶活性保持初始活性之至少 25%。

103. 如前述條項中任一項之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃或約 25℃下儲存約 1、約 3、約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之後，玻尿酸酶活性保持初始活性之至少 50%。

104. 如條項 103 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃或約 25℃下儲存約 24 個月之後，玻尿酸酶活性保持初始活性之至少 50%。

105. 如條項 104 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 24 個月之後，玻尿酸酶活性保持初始活性之至少 50%。

106. 如條項 103 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 18 個月之後，玻尿酸酶活性保持初始活性之至少 50%。

107. 如條項 103 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 1、約 3、約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之後，玻尿酸酶活性保持初始活性之至少 75%。

108. 如條項 103 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 24 個月之後，玻尿酸酶活性保持初始活性之至少 75%。

109. 如條項 103 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 18 個月之後，玻尿酸酶活性保持初始活性之至少 75%。

110. 如前述條項中任一項之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 1、約 3、約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之後，玻尿酸酶濃度保持初始濃度之至少 25%，其中該濃度係藉由粒徑篩析層析法判定。

111. 如條項 110 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 1、約 3、約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之後，玻尿酸酶濃度保持初始濃度之至少 50%，其中該濃度係藉由粒徑篩析層析法判定。

112. 如前述條項中任一項之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 1、約 3、約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之後，少於 50%的初始玻尿酸酶降解為降解物。

113. 如條項 112 之水性組成物，其中在將該水性組成物在約 5℃下儲存約 1、約 3、約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之後，少於 20%的初始玻尿酸酶降解為降解物。

114. 一種下列在穩定水性組成物之方法中之用途：

(a) 纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或

(b) 胺基酸或其醫藥上可接受之鹽，

其中該方法包含製備水性組成物之步驟，該水性組成物包含：

(i) 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；

(ii) 玻尿酸酶；及

(iii) 0.001 至 100 mg/mL 之(a)及/或(b)。

115. 如條項 114 之用途，其中該水性組成物係如條項 1 至 113 中任一項所定義。

116.如條項 114 或條項 115 之用途，其中該穩定係隨時間推移，例如約 6、約 12、約 18、或約 24 個月，維持玻尿酸酶活性。

117.如條項 114 或條項 115 之用途，其中該穩定係隨時間推移，例如約 6、約 12、約 18、或約 24 個月，維持玻尿酸酶濃度。

118. 如條項 114 或條項 115 之用途，其中該穩定係減少玻尿酸酶降解物之存在，例如約 6、約 12、約 18、或約 24 個月。

119. 如條項 114 至 118 中一項之用途，其中該穩定係減少利匹韋林微粒或奈米粒子之粒徑分布隨時間，例如約 6、約 12、約 18、或約 24 個月之變化。

120. 一種穩定水性組成物之方法，該水性組成物包含：

(i) 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；及

(ii) 玻尿酸酶，

該方法包含將組分(i)及(ii)與0.001至100 mg/mL之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑混合：(a)纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或(b)胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

121. 一種方法，其用於治療或預防對象中之 HIV 感染，特別是用於治療對象中之 HIV 感染，該方法包含向該對象投予如條項 1 至 113 中任一項之水性組成物。

122. 如條項 1 至 113 中任一項之水性組成物，其用於治療或預防對象中之 HIV 感染，特別是用於治療對象中之 HIV 感染。

123. 一種如條項 1 至 113 中任一項之水性組成物之用途，其用於製造用於治療或預防對象中之 HIV 感染，特別是用於治療對象中之 HIV 感染的藥劑。

124. 如條項 121、122、或 123 所使用之方法、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水性組成物。

125. 如條項 124 所使用之方法、水性組成物、或用途，其中藉由肌內注射向該對象投予該水性組成物。

126. 如條項 124 所使用之方法、水性組成物、或用途，其中藉由皮下注射向該對象投予該水性組成物。

127. 如條項 121 至 126 中任一項所使用之方法、水性組成物、或用途，其中以約三個月至約兩年的時間間隔間歇地向該對象投予該水性組成物。

128. 如條項 127 所使用之方法、水性組成物、或用途，其中該時間間隔係約三個月至約一年。

129. 如條項 110 所使用之方法、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。

130. 如條項 113 所使用之方法、水性組成物、或用途，其中該時間間隔係約六個月至約一年。

131. 如條項 129 或 130 所使用之方法、水性組成物、或用途，其中該時間間隔係約六個月。

132. 如條項 121 至 131 中任一項所使用之方法、水性組成物、或用途，其中該 HIV 感染係 1 型 HIV (HIV-1)感染。

133. 如條項 121 至 132 中任一項所使用之方法、水性組成物、或用途，其中該對象係人類。

【符號說明】無

【生物材料寄存】無

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種水性組成物，其包含：(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；及(iii) 0.001至100 mg/mL之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑：

(a) 纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或

(b) 胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】如請求項1所述之水性組成物，其中該利匹韋林呈懸浮於該水性組成物中之粒子的形式。

【請求項3】如請求項2所述之水性組成物，其中該利匹韋林呈懸浮於該水性組成物中之微粒或奈米粒子的形式。

【請求項4】如請求項1至3中任一項所述之水性組成物，其中該玻尿酸酶係rHuPH20。

【請求項5】如前述請求項中任一項所述之水性組成物，其中該至少一種賦形劑包含纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項6】如請求項5所述之水性組成物，其中該纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽係羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項7】如請求項6所述之水性組成物，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8】如請求項5至7中任一項所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約0.1 mg/mL至約50 mg/mL羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項9】如請求項8所述之水性組成物，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。

【請求項10】如請求項5至9中任一項所述之水性組成物，其中該水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.01 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。

【請求項11】如請求項10所述之水性組成物，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0.15 mg羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項12】如請求項10所述之水性組成物，其中該水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.02 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0.1 mg羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項13】如請求項12所述之水性組成物，其中該水性組成物包含每100 U玻尿酸酶約0.03 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0.07 mg羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項14】如請求項8至13中任一項所述之水性組成物，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15】如前述請求項中任一項所述之水性組成物，其中該至少一種賦形劑包含胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項16】如請求項15所述之水性組成物，其中該胺基酸係選自甘胺酸、精胺酸、其醫藥上可接受之鹽、及其組合。

【請求項17】如請求項16所述之水性組成物，其中該胺基酸係甘胺酸。

【請求項18】如前述請求項中任一項所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約5至約60 mg/mL胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項19】如請求項15至18中任一項所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約5至約20 mg/mL甘胺酸。

【請求項20】如請求項19所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約10至約15 mg/mL甘胺酸。

【請求項21】如請求項20所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約13 mg/mL甘胺酸。

【請求項22】如請求項16所述之水性組成物，其中該胺基酸係精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。

【請求項23】如請求項16及22中任一項所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約5至約50 mg/mL精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。

【請求項24】如請求項23所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約15至約25 mg/mL精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。

【請求項25】如請求項24所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約20 mg/mL精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。

【請求項26】如請求項24所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約21 mg/mL精胺酸或精胺酸鹽酸鹽。

【請求項27】如請求項22至26中任一項所述之水性組成物，其中該胺基酸係精胺酸鹽酸鹽。

【請求項28】如前述請求項中任一項所述之水性組成物，其中該至少一種賦形劑額外包含糖或糖醇。

【請求項29】如請求項28所述之水性組成物，其中該糖或糖醇係選自葡萄糖例如葡萄糖單水合物、及蔗糖、及其組合。

【請求項30】如請求項28所述之水性組成物，其中該糖或糖醇係蔗糖。

【請求項31】如請求項30所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約10至約100 mg/mL蔗糖。

【請求項32】如請求項31所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約40至約70 mg/mL蔗糖。

【請求項33】如請求項32所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約57 mg/mL蔗糖。

【請求項34】如請求項32所述之水性組成物，其中該水性組成物包含約50 mg/mL蔗糖。

【請求項35】如請求項28至34中任一項所述之水性組成物，其中纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約1:2 (w/w)至約1:200 (w/w)。

【請求項36】如請求項35所述之水性組成物，其中纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約1:2 (w/w)至約1:100 (w/w)。

【請求項37】如請求項36所述之水性組成物，其中纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約1:10 (w/w)至約1:100 (w/w)。

【請求項38】如請求項37所述之水性組成物，其中纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽與糖或糖醇之比係約1:15 (w/w)至約1:60 (w/w)。

【請求項39】如前述請求項中任一項所述之水性組成物，其中該水性組成物額外包含抗氧化劑。

【請求項40】如前述請求項中任一項所述之水性組成物，其中該水性組成物之pH係約6。

【請求項41】如前述請求項中任一項所述之水性組成物，其中在將該水性組成物在約5℃下儲存約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月之後，該等粒子之Dv10、Dv50、及Dv90值保持在初始值之約20%內。

【請求項42】如請求項41所述之水性組成物，其中在將該水性組成物在約5℃下儲存約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月之後，該等粒子之Dv10、Dv50、及Dv90值保持在初始值之約10%內。

【請求項43】如前述請求項中任一項所述之水性組成物，其在一段時間，例如約1、約3、約6、約12、約18、或約24個月內維持玻尿酸酶活性。

【請求項44】如請求項43所述之水性組成物，其中該儲存係在約5℃或約25℃下。

【請求項45】如請求項43或44所述之水性組成物，其中在將該水性組成物在約5℃或約25℃下儲存約6、約12、約18、或約24個月之後，玻尿酸酶活性保持初始活性之至少50%。

【請求項46】一種水性組成物，其包含：利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽、蔗糖、及羧甲基纖維素鈉。

【請求項47】如請求項46所述之水性組成物，其進一步包含泊洛沙姆(poloxamer)。

【請求項48】一種水性組成物，其包含：利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽、精胺酸鹽酸鹽、及羧甲基纖維素鈉。

【請求項49】如請求項48所述之水性組成物，其進一步包含泊洛沙姆。

【請求項50】如前述請求項中任一項所述之水性組成物，其包含：

rHuPH20；

呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

鈉CMC；及

蔗糖。

【請求項51】如前述請求項中任一項所述之水性組成物，其包含：

rHuPH20；

呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

鈉CMC；

蔗糖；及

泊洛沙姆338。

【請求項52】如前述請求項中任一項所述之水性組成物，其包含：

rHuPH20；

呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

鈉CMC；及

精胺酸HCl。

【請求項53】如前述請求項中任一項所述之水性組成物，其包含：

rHuPH20；

呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

鈉CMC；

精胺酸HCl；及

泊洛沙姆338。

【請求項54】如請求項1至32或34至53中任一項所述之水性組成物，其包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約50 mg/mL蔗糖；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338，

其中該利匹韋林呈懸浮於該水性組成物中之粒子的形式，且具有約4 μm至約6 μm之Dv90。

【請求項55】如請求項1至32或34至53中任一項所述之水性組成物，其包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約50 mg/mL蔗糖；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338，

其中該利匹韋林呈懸浮於該水性組成物中之粒子的形式，且具有約500 nm至1 μm之Dv90。

【請求項56】如請求項1至32或34至53中任一項所述之水性組成物，其包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約50 mg/mL蔗糖；及

約20 mg/mL至約30 mg/mL泊洛沙姆338，

其中該利匹韋林呈懸浮於該水性組成物中之粒子的形式，且具有約500 nm至1 μm之Dv90。

【請求項57】如請求項1至53中任一項所述之水性組成物，其包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約20 mg/mL精胺酸HCl；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338，

其中該利匹韋林呈懸浮於該水性組成物中之粒子的形式，且具有約4 μm至約6 μm，例如約6 μm之Dv90。

【請求項58】如請求項1至53中任一項所述之水性組成物，其包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約20 mg/mL精胺酸HCl；及

約50 mg/mL泊洛沙姆338，

其中該利匹韋林呈懸浮於該水性組成物中之粒子的形式，且具有約500 nm至1 μm之Dv90。

【請求項59】如請求項1至53中任一項所述之水性組成物，其包含：

約2000 U/mL rHuPH20；

約300 mg/mL呈懸浮於水性組成物中之粒子形式的利匹韋林；

約1 mg/mL至約3 mg/mL鈉CMC；

約20 mg/mL精胺酸HCl；及

約20 mg/mL至約30 mg/mL泊洛沙姆338，

其中該利匹韋林呈懸浮於該水性組成物中之粒子的形式，且具有約500 nm至1 μm之Dv90。

【請求項60】一種下列在穩定水性組成物之方法中之用途：(a)纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或(b)胺基酸或其醫藥上可接受之鹽，其中該方法包含製備水性組成物之步驟，該水性組成物包含：

(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；及(iii) 0.001至100 mg/mL之(a)及/或(b)。

【請求項61】如請求項60所述之用途，其中該水性組成物係如請求項1至59中任一項所定義。

【請求項62】如請求項60或請求項61所述之用途，其中該穩定係隨時間推移維持玻尿酸酶活性。

【請求項63】如請求項60或請求項61所述之用途，其中該穩定係隨時間推移維持至少10%之初始玻尿酸酶濃度，如藉由粒徑篩析層析法所判定的。

【請求項64】如請求項60或請求項61所述之用途，其中該穩定係小於20%之初始玻尿酸酶隨時間降解。

【請求項65】如請求項60至63中一項所述之用途，其中該穩定係減少利匹韋林微粒或奈米粒子之粒徑分布隨時間之變化。

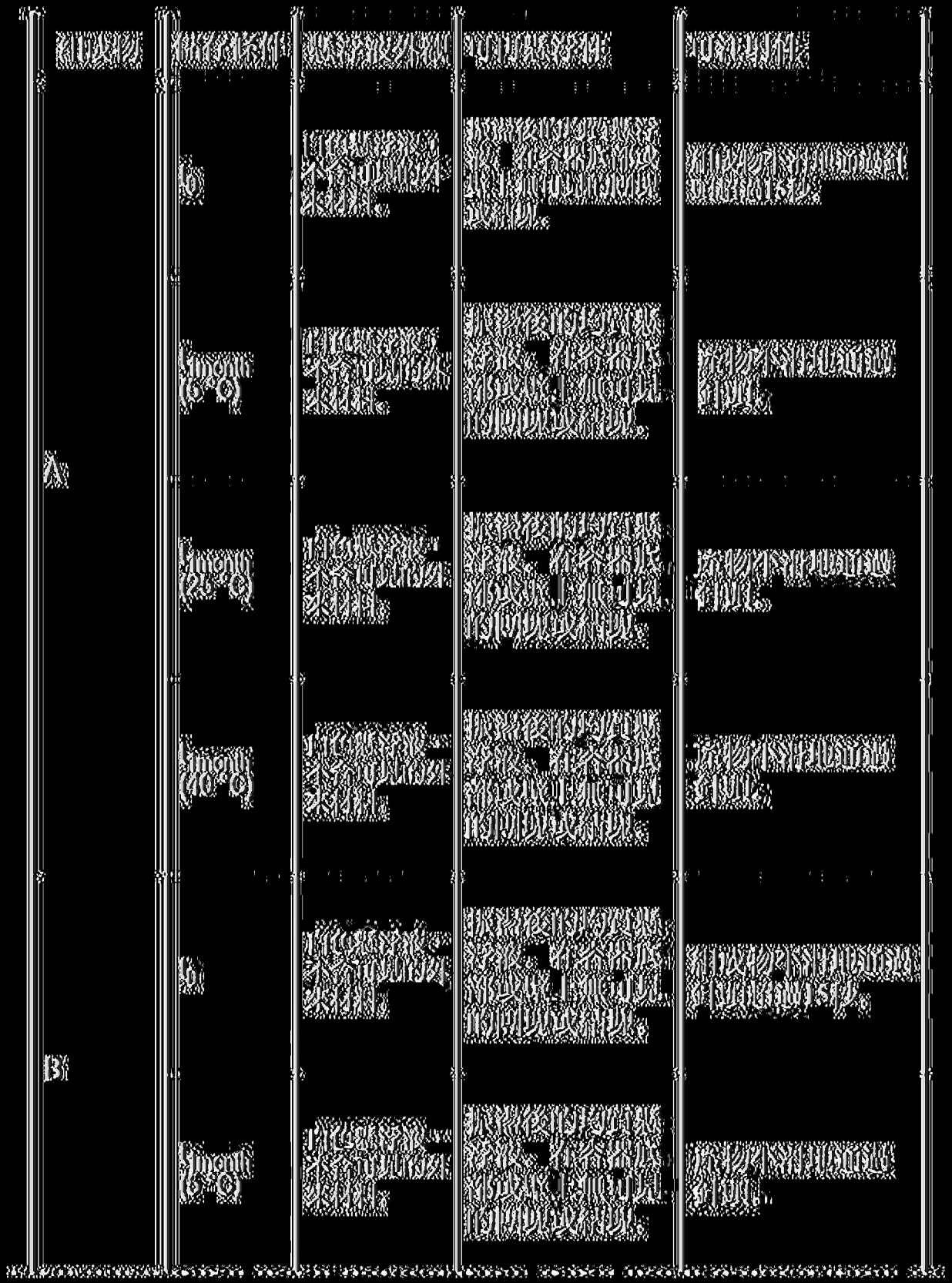
【請求項66】一種穩定水性組成物之方法，該水性組成物包含：

(i)利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；(ii)玻尿酸酶；

該方法包含將組分(i)及(ii)與(iii) 0.001至100 mg/mL之至少一種選自由下列所組成的群組的賦形劑混合：(a)纖維素或其衍生物，或其醫藥上可接受之鹽；及/或(b)胺基酸或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項67】一種用於治療或預防對象中之HIV感染之方法，該方法包含向該對象投予如請求項1至59中任一項所述之水性組成物。

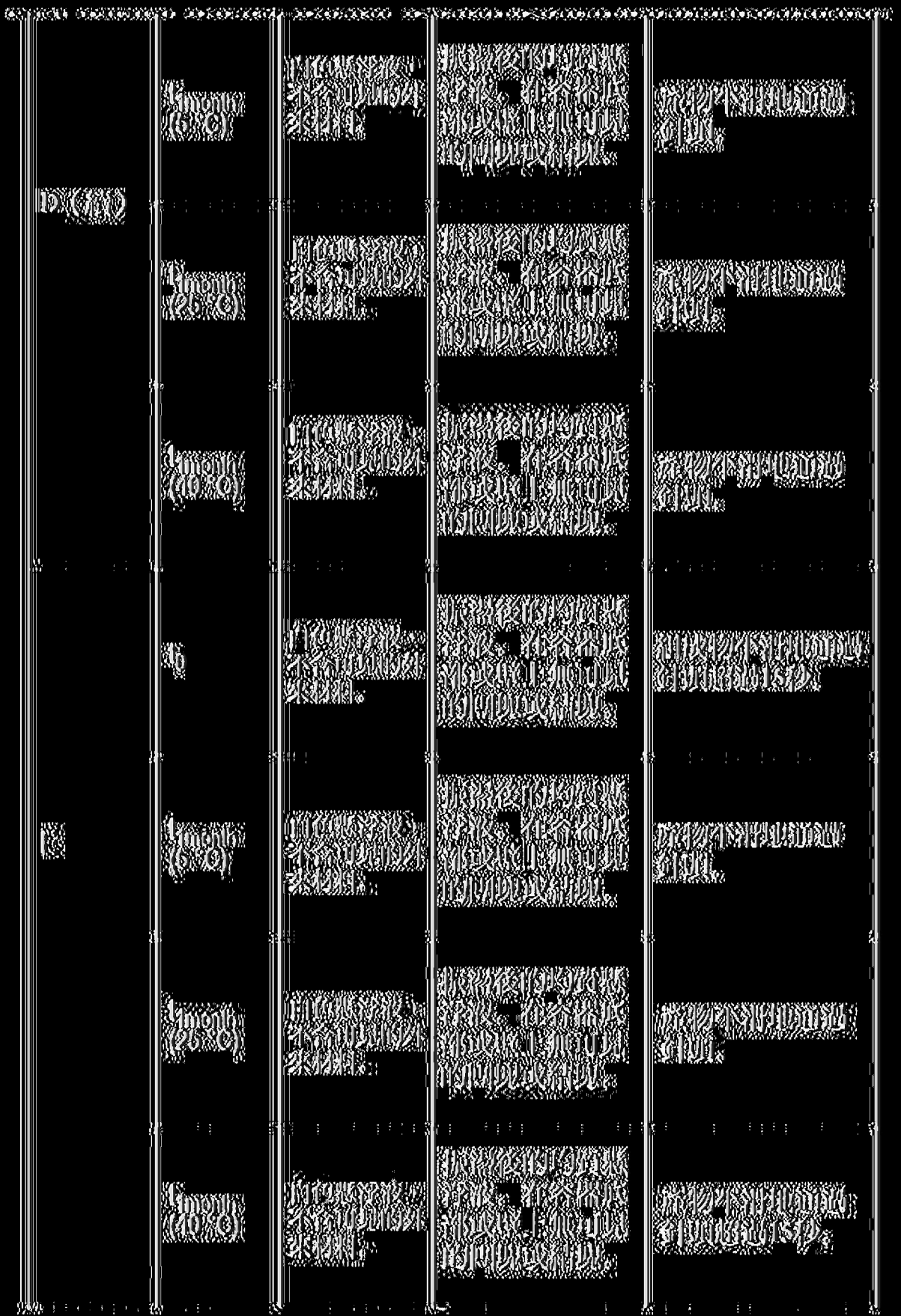
# 【發明圖式】


組成物
製程條件
感光度(S)
解析度(R)
圖案外觀
b
1 month (6°C)
A
1 month (25°C)
1 month (40°C)
b
B
1 month (5°C)

【圖1】

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 month (25°C) | 白色粉末，不含可見外來材料 | 非常後的粉末，在容器底部及壁上無可見的刮痕或結塊 | 流動不明顯的白色粉末 |
| B（本發明） | | | | |
| | 1 month (40°C) | 白色粉末，不含可見外來材料 | 非常後的粉末，在容器底部及壁上無可見的刮痕或結塊 | 流動不明顯的白色粉末 |
| | 6 | 白色粉末，不含可見外來材料 | 非常後的粉末，在容器底部及壁上無可見的刮痕或結塊 | 結塊但容易破碎的白色粉末 |
| | 1 month (6°C) | 白色粉末，不含可見外來材料 | 非常後的粉末，在容器底部及壁上無可見的刮痕或結塊 | 流動不明顯的白色粉末 |
| C | | | | |
| | 1 month (25°C) | 白色粉末，不含可見外來材料 | 非常後的粉末，在容器底部及壁上無可見的刮痕或結塊 | 流動不明顯的白色粉末 |
| | 1 month (40°C) | 白色粉末，不含可見外來材料 | 非常後的粉末，在容器底部及壁上無可見的刮痕或結塊 | 流動不明顯的白色粉末 |
| D | 6 | 白色粉末，不含可見外來材料 | 非常後的粉末，在容器底部及壁上無可見的刮痕或結塊 | 流動不明顯的白色粉末 |

[圖1（續）]



[圖1（續）]

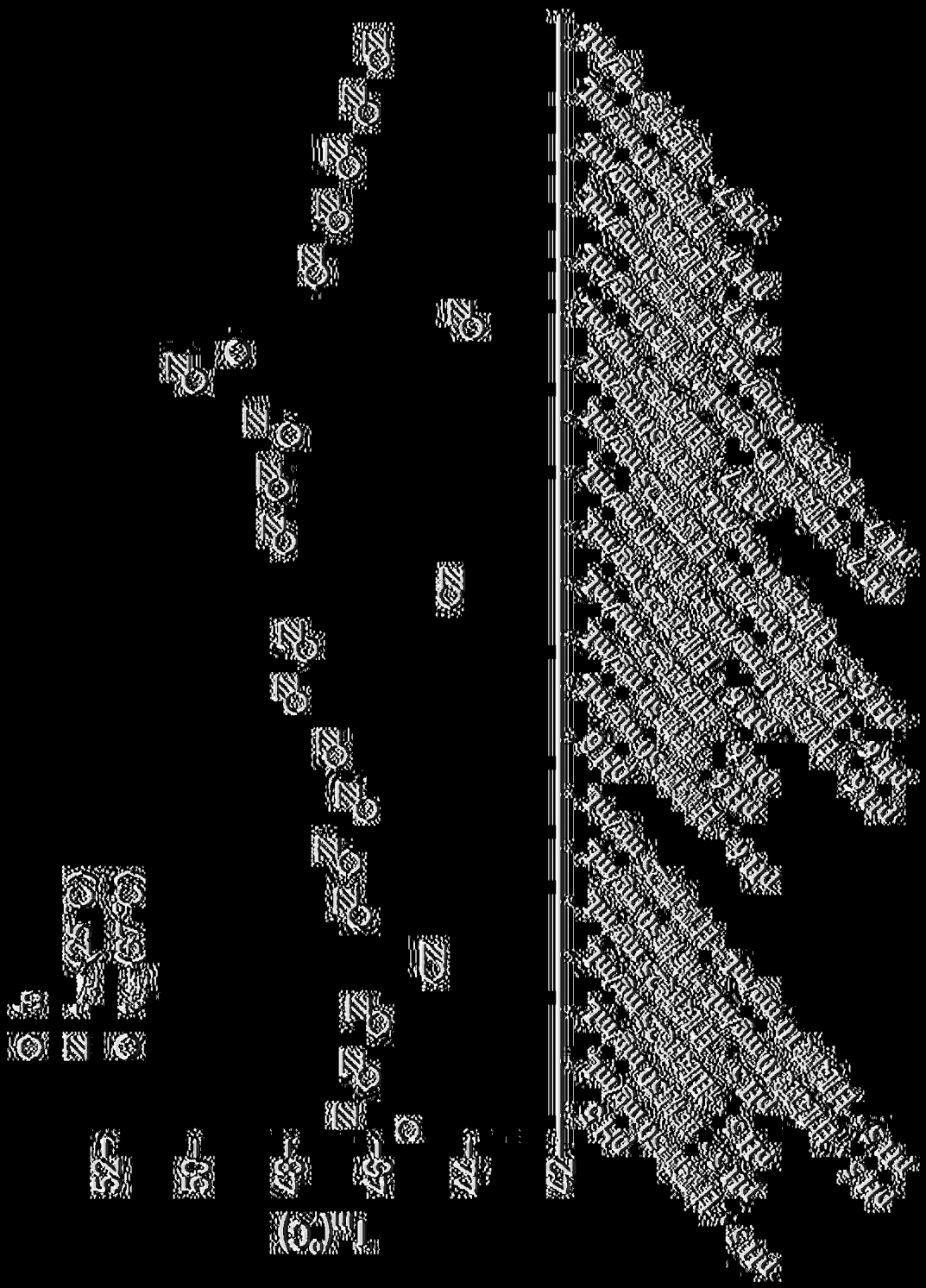


圖2

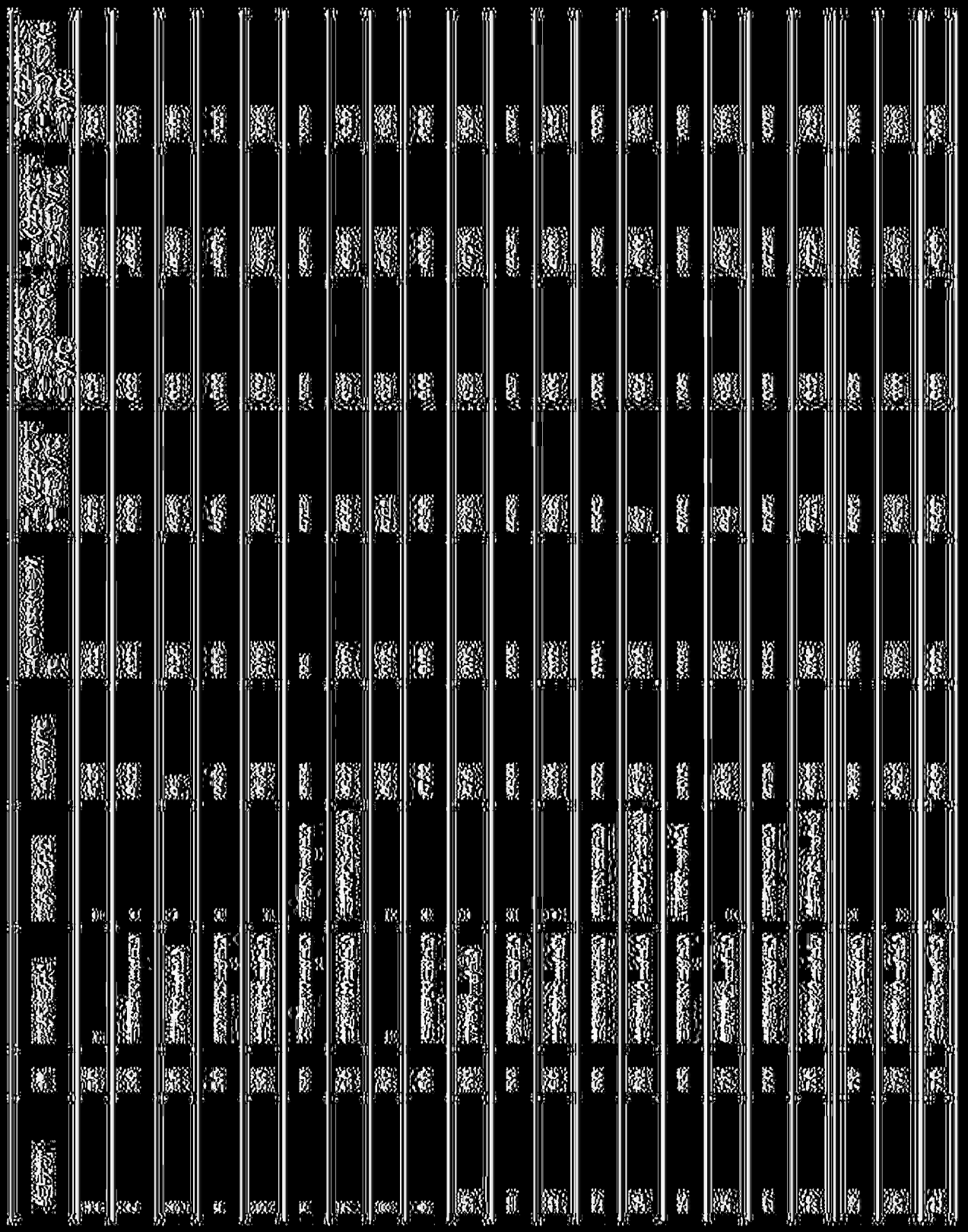


圖2A



圖2B

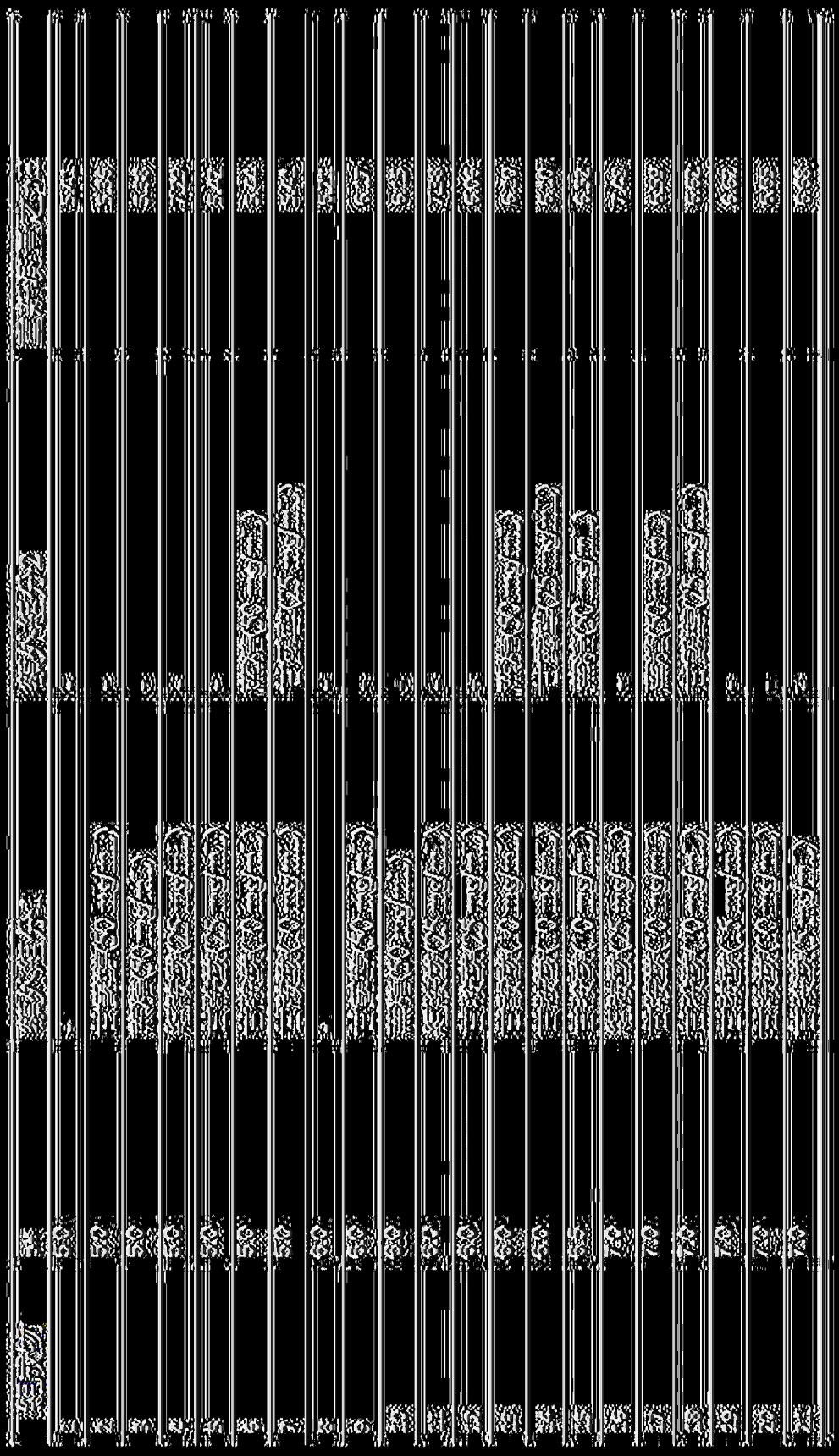


圖2C

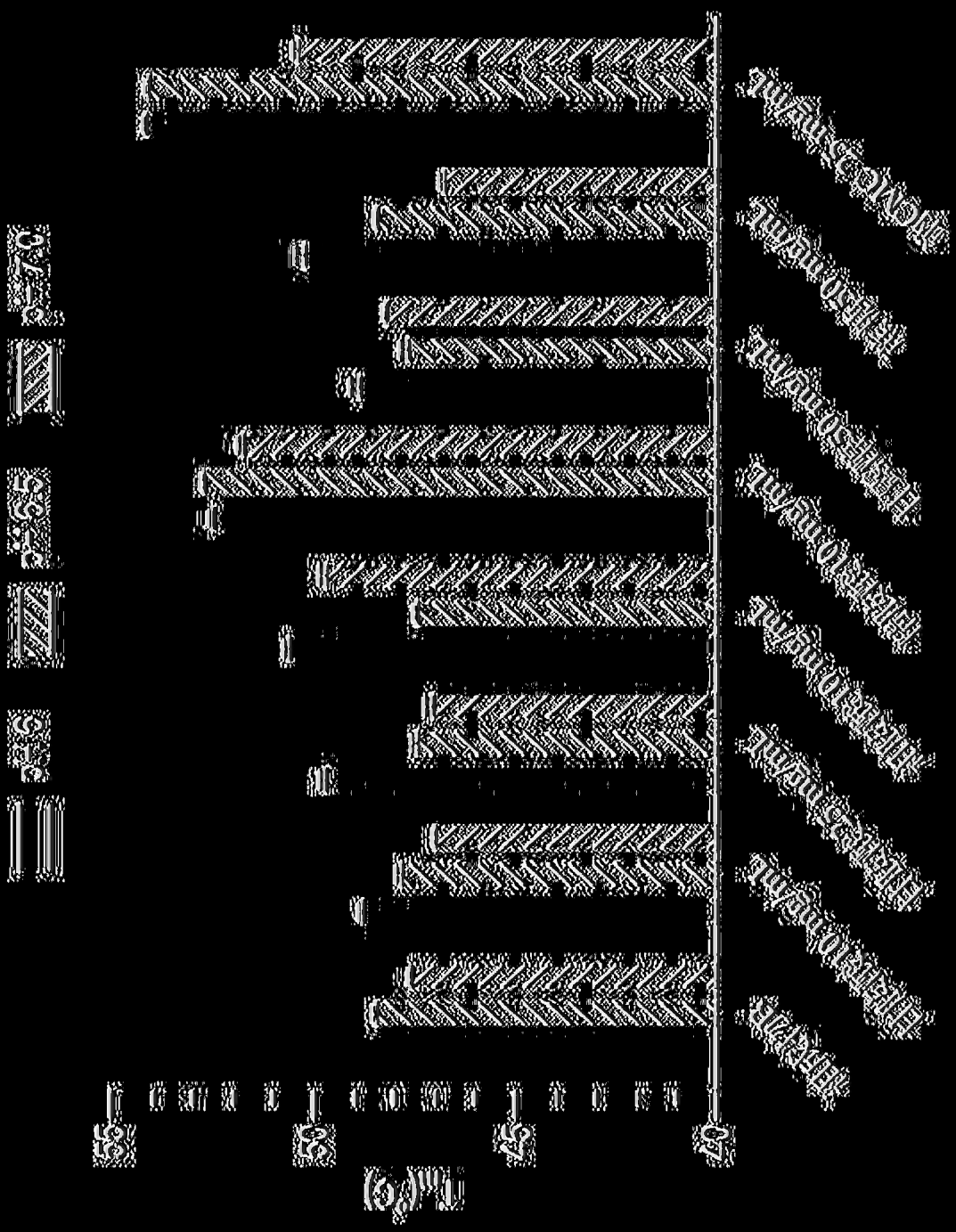


圖3

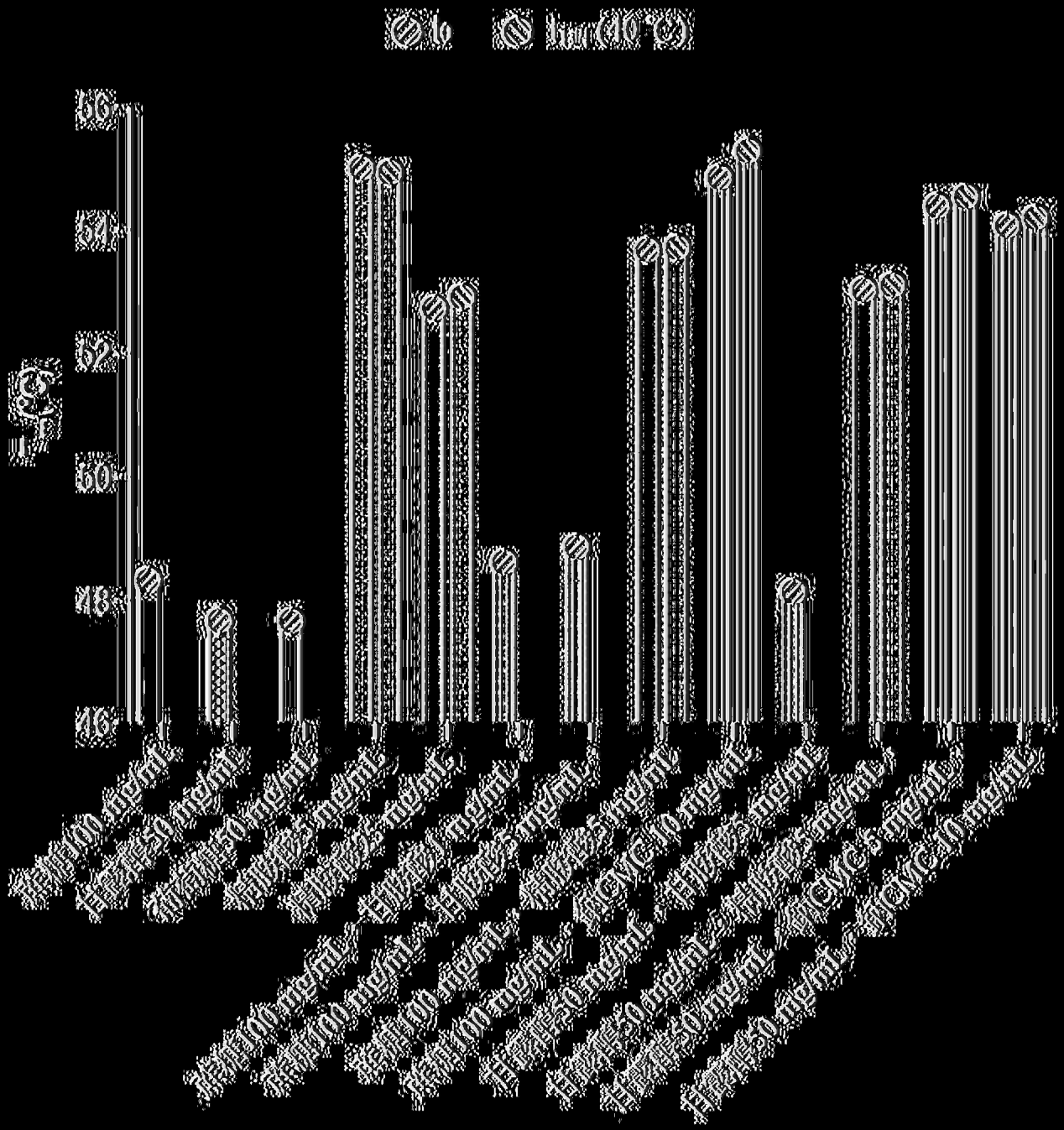

56
54
52
50
48
46
Test 100 mg/mL
Test 50 mg/mL
Test 25 mg/mL
Test 10 mg/mL
Test 5 mg/mL
EMC 10 mg/mL
EMC 5 mg/mL

圖4

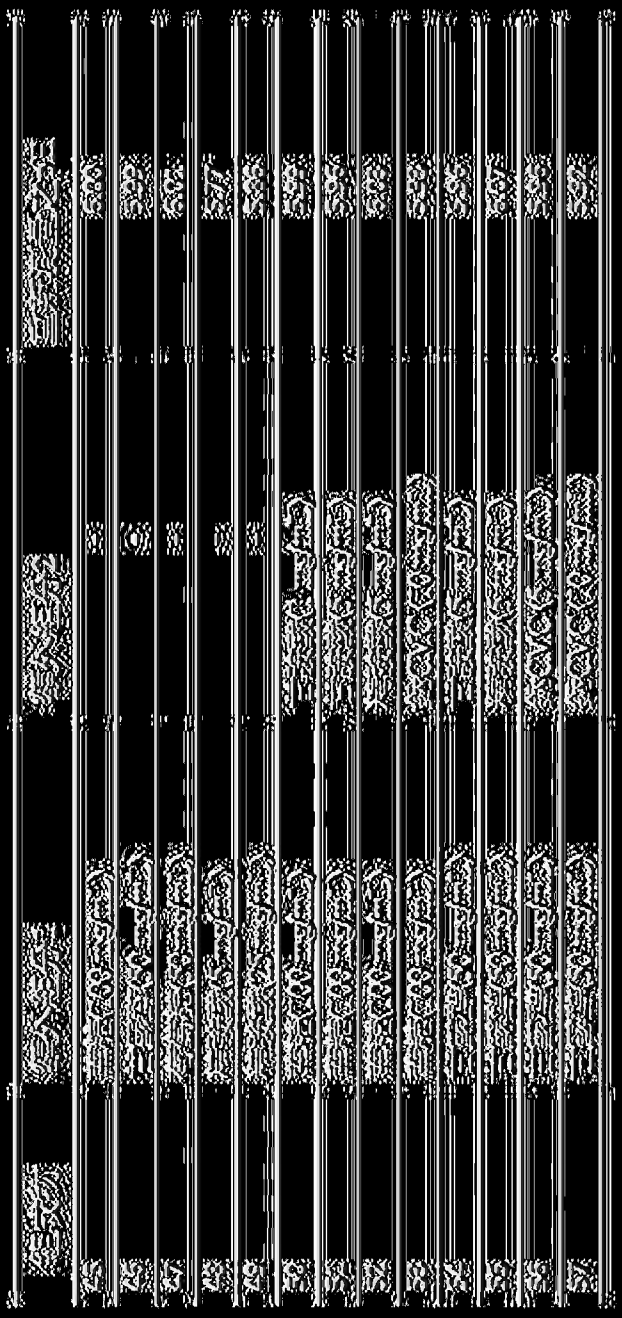


圖4A

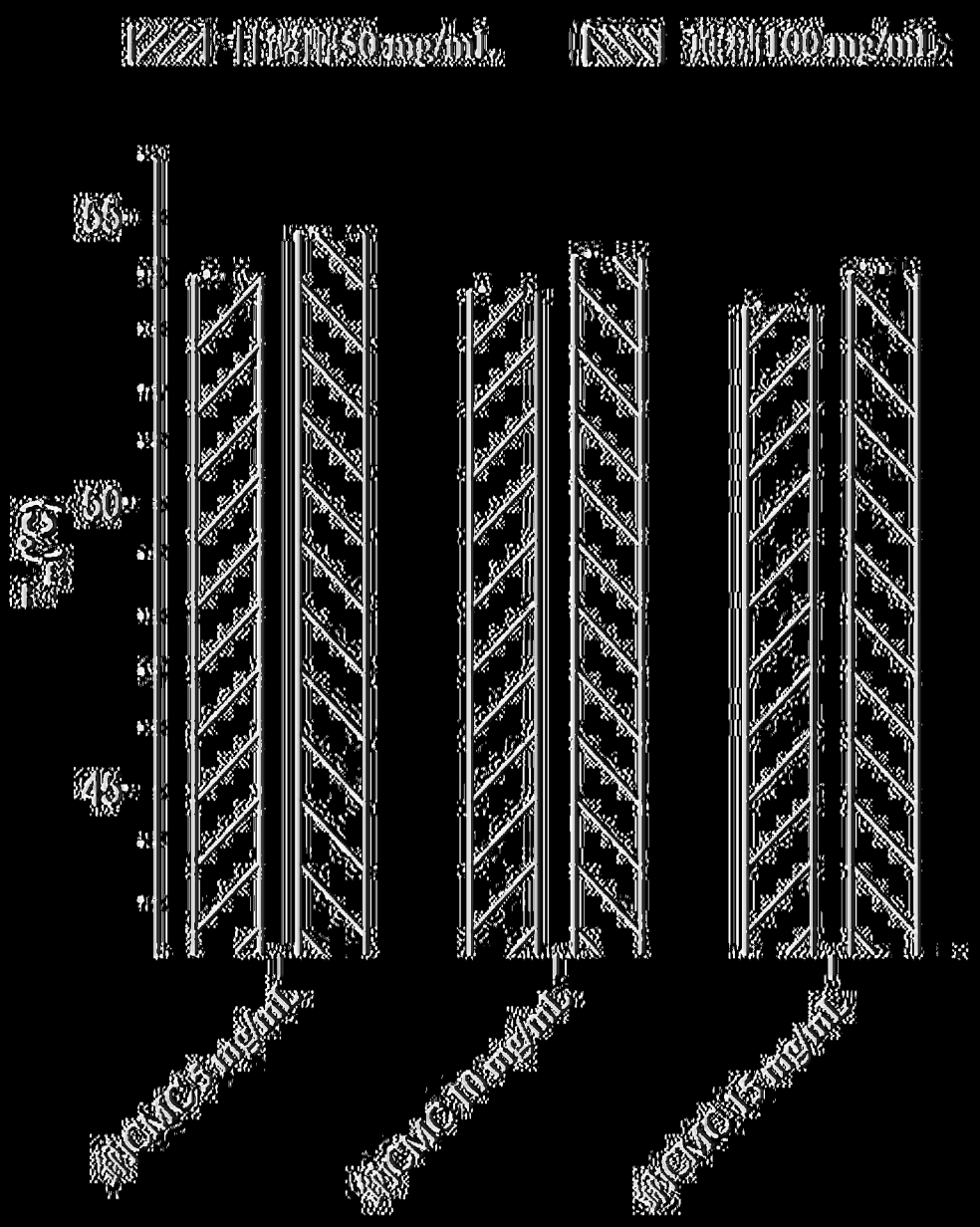



圖5

```
<?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="112130_202310-
ANX1-SeqList.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-10-14">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>TW112115225</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-04-24</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>TIP1225TWNP1</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/333556</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>
 <InventionTitle languageCode="en">Liquid compositions</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">液體組成物</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>
```