



(21)申請案號：109143111

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 07 日

(51)Int. Cl. :

*A61K31/4985(2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K9/10 (2006.01)**A61P31/18 (2006.01)*

(30)優先權：2019/12/09 美國

62/945,412

2020/02/27 美國

62/982,305

(71)申請人：美商 V i i V 醫療保健公司(美國) VIIV HEALTHCARE COMPANY (US)
美國(72)發明人：艾克哈文 尼瑪 AKHAVEIN, NIMA (US)；邱 凱文 CHU, KEVIN (US)；斐堤森
埃米爾 VELTHUISEN, EMILE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：4 共 57 頁

(54)名稱

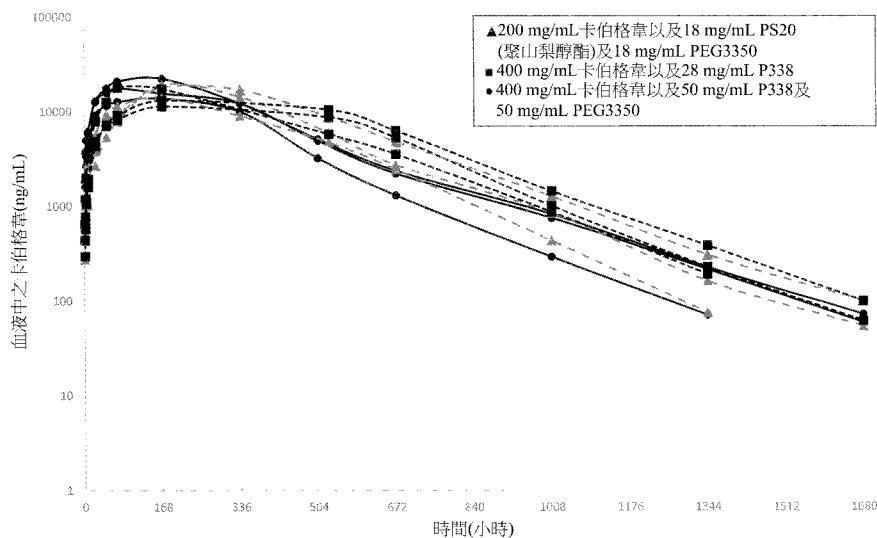
醫藥組合物

(57)摘要

本發明係關於人類免疫缺乏病毒(HIV)治療。特定而言，本發明係關於包含卡伯格韋(cabotegravir)或其醫藥學上可接受之鹽、聚乙二醇及泊洛沙姆(poloxamer)的醫藥組合物，該醫藥組合物適用作長效 HIV 治療劑。

The present invention relates to Human Immunodeficiency Virus (HIV) treatment. In particular, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising cabotegravir or a pharmaceutically acceptable salt thereof, polyethylene glycol and poloxamer useful as a long acting HIV treatment.

指定代表圖：



【圖2】



202135815

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACUETICAL COMPOSITIONS

【中文】

本發明係關於人類免疫缺乏病毒(HIV)治療。特定而言，本發明係關於包含卡伯格韋(cabotegravir)或其醫藥學上可接受之鹽、聚乙二醇及泊洛沙姆(poloxamer)的醫藥組合物，該醫藥組合物適用作長效HIV治療劑。

【英文】

The present invention relates to Human Immunodeficiency Virus (HIV) treatment. In particular, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising cabotegravir or a pharmaceutically acceptable salt thereof, polyethylene glycol and poloxamer useful as a long acting HIV treatment.

【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACUETICAL COMPOSITIONS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於人類免疫缺乏病毒(HIV)治療。特定而言，本發明係關於HIV之長效治療。

【先前技術】

【0002】 患有HIV感染之患者通常經歷複雜治療方案，其涉及每天以規則間隔服用多個丸劑。患者不順應為伴隨此等複雜HIV治療方案之已知問題，且可導致出現HIV之多重抗藥性病毒株。

【0003】 長效注射劑(parenteral)之應用已在臨床實踐中確立了數十年，尤其在避孕、抗精神病藥及鴉片劑成癮領域中。最近，已探索用於治療及預防HIV之長效注射劑。已提出長效可注射劑(injectable)作為克服在HIV治療方案之情況下之不順應問題的方法。長效可注射調配物處於臨床開發中，且臨床研究已證明注射之後的長期暴露(≥ 30 天)，使得能夠以每月一次間隔給藥。

【0004】 期望達成一種可注射懸浮液，其具有高濃度抗HIV藥物以便以較低頻率給藥且克服在HIV治療方案之情況下的不順應問題，同時保持注射體積與先前HIV治療方案相同以便維持患者體驗。高濃度懸浮液通常遭受難以再懸浮及粒度生長問題。

【0005】 此項技術中需要治療HIV之長效可注射劑，其可以較少間

隔給藥同時仍達成相同患者體驗且克服在高濃度懸浮液之情況下的已知困難。

【發明內容】

【0006】 根據本發明之第一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含卡伯格韋(cabotegravir)或其醫藥學上可接受之鹽、聚乙二醇(PEG)及泊洛沙姆(poloxamer)。

【0007】 根據本發明之第二態樣，提供一種用於治療或預防有需要之人類之人類免疫缺乏病毒(HIV)的方法，其包含向該人類投與治療有效量之如本文所定義之醫藥組合物。

【0008】 根據本發明之第三態樣，提供如本文所定義之醫藥組合物，其用於治療或預防HIV。

【0009】 根據本發明之另一態樣，提供一種套組，其包含卡伯格韋或其醫藥學上可接受之鹽、聚乙二醇及泊洛沙姆。

【0010】 本發明之組合物可能在數個方面中有利。本發明之組合物允許高濃度卡伯格韋存在於組合物中。目前不存在藥物濃度高於312 mg/mL之市售懸浮液。當考慮用於任何醫藥用途之市售懸浮液時，具有最高藥物濃度之懸浮液為阿利斯達因提奧(ARISTADA INITIO) (月桂醯阿立哌唑(aripipazole lauroxil)，用於治療患有精神分裂症之成人)及因維加特利紮(INVEGA TRINZA) (棕櫚酸帕潘立酮(paliperidone palmitate)，用於治療患有精神分裂症之成人)，其固體藥物濃度分別為281.25 mg/mL及312 mg/mL。本發明之組合物使得高達600 mg/mL卡伯格韋能夠存在於組合物中(例如約400 mg/mL)。

【0011】 與已知HIV治療相比，本發明之組合物所允許的卡伯格韋

高濃度允許濃縮物以較低頻率向患者投與。本發明之組合物亦展現粒度穩定性且能夠在儲存之後達成再懸浮。

【圖式簡單說明】

【0012】 圖1展示兩種懸浮液之再懸浮的比較，圖1A展示包含卡伯格韋、P338 (泊洛沙姆)及PEG3350之懸浮液(左側)，且圖1B展示包含卡伯格韋、P338及科利當(Kollidon) 12 (聚乙烯吡咯啉酮)之懸浮液(右側)。左側小瓶展示基本上透明之小瓶底部，表明懸浮液經再懸浮及傾析。右側小瓶展示小瓶底部，其中懸浮液黏著於小瓶底部，表明未達成再懸浮。

【0013】 圖2展示10 mg/kg肌內投與以下物質後個別大鼠血液中之卡伯格韋濃度：200 mg/mL卡伯格韋以及18 mg/mL PS20 (聚山梨醇酯)及18 mg/mL PEG3350 (▲)；400 mg/mL卡伯格韋以及28 mg/mL P338 (■)；或400 mg/mL卡伯格韋以及50 mg/mL P338及50 mg/mL PEG3350 (●)。調配物亦含有甘露糖醇(14至30 mg/mL)用於滲性調節。每種調配物使用3隻大鼠。

【0014】 圖3展示10 mg/kg皮下投與400 mg/mL卡伯格韋以及50 mg/mL P338、50 mg/mL PEG3350及30 mg/mL甘露糖醇(●)之後，個別大鼠血液中之卡伯格韋濃度。使用3隻大鼠。

【0015】 圖4展示懸浮液之顯微術影像。圖4A (左側)展示懸浮液3a，其在30°C/65% RH下直立儲存6個月之後完全再懸浮。圖4B (右側)展示懸浮液2a，其在30°C/65% RH下直立儲存6個月之後未再懸浮。

【實施方式】

【0016】

定義

如本文所用，術語『醫藥組合物』意謂適合於醫藥用途之組合物。

【0017】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之所要生物活性且展現極小非所要毒理效應的鹽。此等醫藥學上可接受之鹽可在化合物最終分離及純化期間原位製備，或藉由分開地使呈游離酸或游離鹼形式之經純化化合物分別與適合之鹼或酸反應來製備。

【0018】醫藥學上可接受之鹽包括尤其Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19中所描述之鹽，或P H Stahl及C G Wermuth編輯, *Handbook of Pharmaceutical Salts ; Properties, Selection and Use*, 第二版 Stahl/Wermuth: Wiley- VCH/VHCA, 2011 (參見 <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html>)中所列之鹽。

【0019】適合之醫藥學上可接受之鹽可包括酸或鹼加成鹽。本發明之適合之醫藥學上可接受之鹽包括鹼加成鹽。

【0020】代表性醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括但不限於鋁、2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇(TRIS, 緩血酸胺)、精胺酸、苯明(benethamine) (N-苯甲基苯乙基胺)、苜星青黴素(benzathine) (N,N'-二苯甲基乙二胺)、雙(2-羥乙基)胺、鉍、鈣、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、克立咪唑(clemizole) (1-對氯苯甲基-2-吡咯啉-1'-基甲基苯并咪唑)、環己胺、二苯甲基乙二胺、二乙胺、二乙基三胺、二甲胺、二甲基乙醇胺、多巴胺、乙醇胺、乙二胺、L-組胺酸、鐵、異喹啉、萊哌啉(lepidine)、鋰、離胺酸、鎂、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)、哌啶、哌啉、鉀、普魯卡因(procaine)、奎寧(quinine)、喹啉(quinoline)、鈉、鋇、第三丁胺及鋅。

【0021】如本文所用，術語「治療(treatment/treating)」係指減輕指定病狀，消除或減少病狀之症狀，減緩或消除病狀之進展、侵襲或擴散及減少或延遲先前患病個體之病狀復發。

【0022】如本文所用，術語「預防(prevention/preventing)」係指杜絕指定病狀或病狀之症狀。

【0023】

本發明之說明

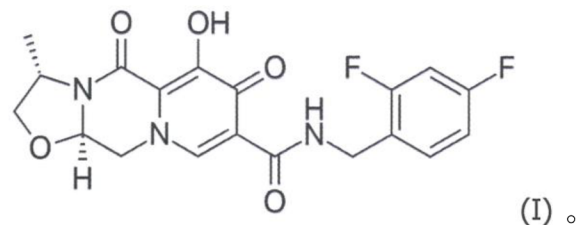
本發明提供包含卡伯格韋或其醫藥學上可接受之鹽、聚乙二醇及泊洛沙姆之醫藥組合物。

【0024】本文所描述之醫藥組合物可藉由任何適當途徑投與。在較佳實施例中，組合物非經腸投與(包括皮下、肌內、靜脈內或皮內)。在一個實施例中，組合物肌內投與。在另一實施例中，組合物皮下投與。

【0025】卡伯格韋(*N*-((2,4-二氟苯基)甲基)-6-羥基-3-甲基-5,7-二側氧基-2,3,5,7,11,11a六氫(1,3)嘔啶并(3,2-*a*)吡啶并(1,2-*d*)吡嘒-8-甲醯胺)描述於US 8,129,385中實例Z-1中，該實例以引用之方式併入本文中。卡伯格韋為對寬範圍HIV-1病毒株展現次奈莫耳效力及抗病毒活性的整合酶股轉移抑制劑(integrase strand transfer inhibitor; INSTI)。經口投與卡伯格韋已展現可接受安全性及耐受性概況、長半衰期及極少藥物-藥物相互作用。已證明卡伯格韋在口服及非經腸劑型中均有效治療及預防HIV，參見例如Margolis DA, Brinson CC, Eron JJ等人744 and Rilpivirine as Two Drug Oral Maintenance Therapy: LAI116482 (LATTE) Week 48 Results. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2014年3月3日-6日; Boston, MA, Margolis DA, Podzamczar D, Stellbrink

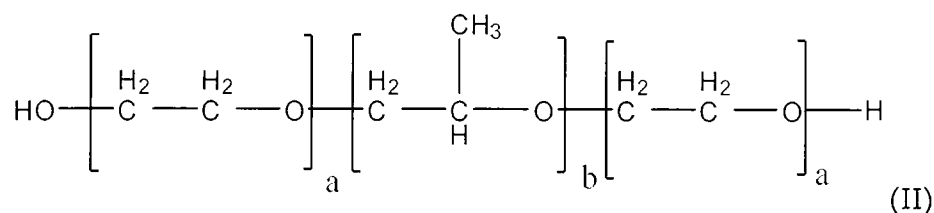
H-J等人Cabotegravir + Rilpivirine as Long-Acting Maintenance Therapy: LATTE-2 Week 48 Results. 21st International AIDS Conference ; 2016年7月18日-22日 ; Durban, South Africa, 摘要THAB0206LB. Levin: Conference reports for National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP) ; 2016, 及Markowitz M, Frank I, Grant R等人ECLAIR: Phase 2A Safety and PK Study of Cabotegravir LA in HIV-Uninfected Men. 摘要呈現於 : 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) ; 2016年2月22日-25日 ; Boston, MA 。

【0026】 卡伯格韋由式(I)表示：



【0027】 在本發明之一實施例中，卡伯格韋以游離酸形式存在於醫藥組合物中。

【0028】 本發明之組合物包含泊洛沙姆。泊洛沙姆為非離子三嵌段共聚物，由聚氧丙烯(聚環氧丙烷)中央疏水鏈與兩個聚氧乙烯(聚乙二醇)親水性鏈側接構成。泊洛沙姆由式II表示。泊洛沙姆亦以商標名辛普尼克(Synperonics)、普朗尼克(Pluronic)及科利弗(Kolliphor)為吾人所知。泊洛沙姆通常用字母「P」後接三個阿拉伯數字命名，前兩個阿拉伯數字×100給出聚氧丙烯核心之近似分子質量，且最後一個阿拉伯數字×10給出聚氧乙烯含量百分比(例如P407 =具有4,000 g/mol之聚氧丙烯分子質量及70%聚氧乙烯含量的泊洛沙姆)。



【0029】 在本發明之一實施例中，泊洛沙姆可具有2000至5000 g/mol之聚氧丙烯分子質量，及60%至90%之聚氧乙烯含量。本發明之一實施例中，泊洛沙姆可為P237、P338或P407（此等泊洛沙姆之a及b值可見於表1）。P237、P338及P407可商購。

泊洛沙姆	a	b
P237	64	37
P338	141	44
P407	101	56

表1

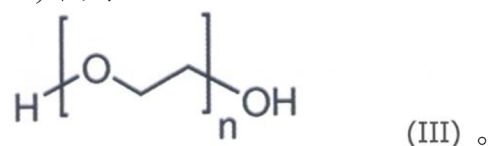
【0030】 在本發明之一實施例中，泊洛沙姆為P237。在一實施例中，泊洛沙姆為P407。在一實施例中，泊洛沙姆為P338。

【0031】 期望在組合物中具有高濃度卡伯格韋(例如約400或約500 mg/mL之卡伯格韋濃度)。諸位發明人已發現，在組合物中使用泊洛沙姆允許高濃度卡伯格韋存在於醫藥組合物中。卡伯格韋以粒子形式存在於組合物中。諸位發明人已發現，在高粒子濃度下，存在較多粒子與粒子相互作用。此等粒子與粒子相互作用可導致不穩定懸浮液。泊洛沙姆具有疏水鏈及親水鏈兩者。認為泊洛沙姆之疏水聚氧丙烯鏈吸附至卡伯格韋粒子表面上，且因此在粒子之間提供立體位阻。此提供抗粒子聚集或絮凝之穩定化。認為聚乙二醇鏈經由立體位阻提供穩定，因此允許較高濃度卡伯格韋存在於總組合物中，且使通常與高粒子濃度相關之粒子與粒子相互作用降至最低。

【0032】 諸位發明人已發現，使用泊洛沙姆P237、P407或P338為

本發明之醫藥組合物提供增強之物理穩定性。在不希望受理論束縛的情況下，認為此增強之穩定性來自以下事實：相比於其他可商購的泊洛沙姆，P237、P407及P338包含較多聚乙二醇鏈。

【0033】 本發明之醫藥組合物亦包含聚乙二醇(PEG)。PEG為環氧乙烷之聚合物且由式(III)表示：



【0034】 在本發明之實施例中， n 可為任何適合之數字。在本發明之一實施例中，PEG之數目平均分子量(M_n)為1000至8000 g/mol。在本發明之一實施例中，PEG之 M_n 為2500至5000 g/mol。在本發明之一實施例中，PEG之 M_n 為3000至4000 g/mol。在本發明之一實施例中，PEG之 M_n 為3100至3700 g/mol。在本發明之一實施例中，PEG為PEG 3350，亦即PEG之 M_n 為3350 g/mol。PEG3350可商購。

【0035】 在不希望受理論束縛的情況下，諸位發明人咸信PEG充當本發明之組合物中的穩定劑，與泊洛沙姆中所存在之PEG鏈一起進一步使卡伯格韋穩定。作為非吸附性聚合物，認為PEG經由提高黏度及在懸浮液中之粒子之間提供立體排斥來使本發明之組合物穩定。

【0036】 PEG與泊洛沙姆之組合使得上文所描述之高卡伯格韋濃度能夠達成。此使得本發明之組合物能夠治療患者之HIV長達6個月。在一實施例中，本發明之組合物可治療患者之HIV長達3個月，因此使得能夠每月、每2個月或每3個月給藥一次。在一實施例中，向患者遞送約1 mL至3 mL之醫藥組合物。與已知及所提出之卡伯格韋組合物相比，本發明允許在較不頻繁給藥之情況下向患者遞送較高劑量，同時保持注射體積與

先前產品相同。

【0037】 在本發明之一實施例中，組合物包含卡伯格韋、聚乙二醇3350及泊洛沙姆407。在本發明之替代實施例中，醫藥組合物包含卡伯格韋、聚乙二醇3350及泊洛沙姆338。在本發明之替代實施例中，醫藥組合物包含卡伯格韋、聚乙二醇3350及泊洛沙姆237。

【0038】 在本發明之一實施例中，醫藥組合物包含350至600 mg/mL卡伯格韋。在本發明之一實施例中，醫藥組合物包含350至500 mg/mL卡伯格韋。在另一實施例中，醫藥組合物包含380至420 mg/mL卡伯格韋。在另一實施例中，醫藥組合物包含約400 mg/mL卡伯格韋。在替代實施例中，醫藥組合物包含約500 mg/mL卡伯格韋。

【0039】 在一實施例中，醫藥組合物包含4至50 mg/mL之泊洛沙姆濃度。在另一實施例中，醫藥組合物包含20至50 mg/mL之泊洛沙姆濃度。在一實施例中，醫藥組合物包含30至40 mg/mL之泊洛沙姆濃度。在另一實施例中，醫藥組合物包含35至40 mg/mL之泊洛沙姆濃度。

【0040】 如上文所描述，泊洛沙姆中之PEG鏈藉由立體位阻提供穩定，因此有可能組合物中可存在0 mg/mL PEG。然而，包含泊洛沙姆及PEG之組合物為組合物提供額外穩定性，尤其粒度穩定性，且為較佳的。本文中揭示包含0至50 mg/mL之聚乙二醇濃度的醫藥組合物。

【0041】 在本發明之一實施例中，醫藥組合物包含大於0至75 mg/mL之聚乙二醇濃度。在另一實施例中，醫藥組合物包含5至50 mg/mL之PEG濃度。在另一實施例中，醫藥組合物包含20至40 mg/mL之聚乙二醇濃度。在另一實施例中，醫藥組合物包含30至40 mg/mL之聚乙二醇濃度。在另一實施例中，醫藥組合物包含32至38 mg/mL之聚乙二醇濃度。

【0042】 在一實施例中，本發明之醫藥組合物包含卡伯格韋或其醫藥學上可接受之鹽、>0至75 mg/mL PEG及4至50 mg/mL泊洛沙姆。在本發明之一實施例中，醫藥組合物如表2a中所描述：

成分	濃度(mg/mL)
卡伯格韋	約400.0
泊洛沙姆338	4 - 50
聚乙二醇3350	>0 - 75
甘露糖醇	20 (調節為在285 - 310 mOsmol/kg內等滲)

表2a

【0043】 在一實施例中，醫藥組合物如表2b中所描述：

成分	濃度(mg/mL)	較低允許濃度(mg/mL)	較高允許濃度(mg/mL)
卡伯格韋	400	320	500
泊洛沙姆338	38	30	47.5
聚乙二醇3350	35	28	43.7
甘露糖醇	20	16	25

表2b

【0044】 在另一實施例中，組合物如表2c中所描述：

成分	濃度(mg/mL)	
卡伯格韋	約500.0	約500.0
泊洛沙姆338	35 - 50	--
泊洛沙姆407	--	35 - 50
聚乙二醇3350	>0 - 75	>0 - 75
甘露糖醇	40 (調節為在285 - 310 mOsmol/kg內等滲)	40 (調節為在285 - 310 mOsmol/kg內等滲)

表2c

【0045】 本發明之醫藥組合物包含結晶卡伯格韋之粒子。在一實施例中，中值粒徑為0.1 μm 至10.0 μm 。在另一實施例中，中值粒徑在0.1 μm 與0.4 μm 之間。在另一實施例中，中值粒徑為0.15 μm 至0.25 μm 。在另一實施例中，中值粒徑為約0.2 μm 。諸位發明人已發現，相比於粒度較大之組合物，中值粒徑為0.15 μm 至0.25 μm ，例如約0.2 μm 之組合物具有

經改良之再懸浮(如此處所使用，『再懸浮』意謂將沈降產物分散至自由流動懸浮液中)。中值粒徑可藉由任何適合之方法量測，例如中值粒徑可藉由如本文實例章節中所描述之雷射繞射(Malvern Mastersizer 3000)量測。

【0046】 本發明之醫藥組合物可隨時間推移保持其粒度。此為有利的，因為粒度增加可導致不良再懸浮。不良再懸浮可例如使健康護理專業人員難以自例如小瓶或燒瓶抽取醫藥組合物。咸信粒度穩定性對於隨時間推移再懸浮組合物很重要，且降低改變藥物動力學之風險。

【0047】 在一實施例中，本發明之醫藥組合物包含卡伯格韋或其醫藥學上可接受之鹽、>0至75 mg/mL PEG及4至50 mg/mL泊洛沙姆，其中卡伯格韋之中值粒徑為0.1 μm 至10.0 μm 。

【0048】 在一實施例中，本發明之醫藥組合物包含卡伯格韋或其醫藥學上可接受之鹽、>0至75 mg/mL PEG及4至50 mg/mL泊洛沙姆，其中卡伯格韋之中值粒徑為0.15 μm 至0.25 μm 。

【0049】 在一實施例中，本發明之組合物進一步包含滲性調節劑。滲性調節劑可選自任何適合之滲性調節劑。在本發明之一實施例中，滲性調節劑將滲性調節為在250至350 mOsmol/kg內。在另一實施例中，滲性調節劑將滲性調節為在285至310 mOsmol/kg內。在一實施例中，甘露糖醇用作滲性調節劑。在本發明之一實施例中，甘露糖醇將滲性調節為在250至350 mOsmol/kg內。在另一實施例中，甘露糖醇將滲性調節為在285至310 mOsmol/kg內。在本發明之一實施例中，甘露糖醇以15至30 mg/mL之濃度存在於醫藥組合物中。

【0050】 在一實施例中，本發明之組合物之pH為約4或更大。若組合物經由注射投與，則為約4或更高之pH減少患者疼痛。

【0051】 在一實施例中，本發明之醫藥組合物進一步包含至少一種玻尿酸酶。如本文所用，術語『玻尿酸酶』係指催化玻尿酸，一種胞外基質成分之降解的玻尿酸酶家族之任何酶。玻尿酸降解引起皮下及肌內組織之滲透性變高，允許流體或藥物更快擴散至胞外基質中且由外圍組織吸收。在不希望受理論束縛的情況下，認為投與本發明之醫藥組合物與玻尿酸酶之組合可允許投與較大體積的醫藥組合物，因此允許給藥頻率降低。另外，咸信使用至少一種玻尿酸酶將在投與部位處提供對醫藥組合物之改良耐受性。

【0052】 在第二態樣中，本發明提供一種用於治療或預防有需要之人類之人類免疫缺乏病毒(HIV)的方法，其包含向該人類投與治療有效量之如本文所定義之醫藥組合物。

【0053】 在一個實施例中，方法包含非經腸投與醫藥組合物。在一實施例中，肌內投與醫藥組合物。在一實施例中，皮下投與醫藥組合物。

【0054】 在一實施例中，向人類投與約1 mL至約3 mL醫藥組合物。在一實施例中，向人類投與約1 mL醫藥組合物。在另一實施例中，向人類投與約2 mL醫藥組合物。在一實施例中，向人類投與約3 mL醫藥組合物。

【0055】 在一實施例中，每1、2或3個月向人類投與一次醫藥組合物。在一實施例中，每月向人類投與一次醫藥組合物。在一替代實施例中，每2個月投與一次醫藥組合物。在一替代實施例中，每3個月投與一次醫藥組合物。

【0056】 在一個實施例中，每月向患者遞送一次醫藥組合物。醫藥組合物可藉由任何適合手段投與。在一個實施例中，醫藥組合物由患者自

我投與。如本文所用，術語「自我投與」意謂由除健康護理專業人員外之某人投與，例如患者可向自身投與醫藥組合物，或除健康護理專業人員外之其他人可向患者投與醫藥組合物。在此實施例中，醫藥組合物可經由注射皮下投與。皮下注射可包含1至1.5 mL醫藥組合物。在本發明之一個實施例中，每月藉由皮下注射自我投與一次醫藥組合物。

【0057】 在一替代實施例中，每三個月向患者遞送一次醫藥組合物。醫藥組合物可藉由任何適合手段投與。在一個實施例中，醫藥組合物經由注射肌內投與。在一實施例中，肌內注射由健康護理專業人員投與。肌內注射可包含1至3 mL醫藥組合物。在本發明之一實施例中，每3個月經由肌內注射投與一次醫藥組合物。

【0058】 在一實施例中，將本發明之醫藥組合物與其他醫藥組合物組合投與作為多藥物治療方案之組分。在一實施例中，其他醫藥組合物為治療或預防HIV之藥物。目前可獲得用於治療HIV之市售醫藥。

【0059】 在一實施例中，本文所描述之醫藥化合物與廣泛中和抗體組合投與。在一實施例中，中和抗體為N6-LS。N6-LS為廣泛中和抗體，其包含(a)包含如SEQ ID NO: 1所闡述之重鏈可變區(VH)的重鏈互補決定區(HCDR)1、HCDR2及HCDR3的VH；(b)包含如SEQ ID NO: 2所闡述之輕鏈可變區(VL)的輕鏈互補決定區(LCDR)1、LCDR2及LCDR3的VL，或包含與SEQ ID NO: 2之胺基酸序列至少90%一致之胺基酸序列的VL；或(c) (a)與(b)之組合；該抗體進一步包含包括M428L及N434S突變之IgG1恆定域；且其中該抗體或抗原結合片段特異性結合至HIV-1 gp120且中和HIV-1感染。

【0060】 SEQ ID NO: 1為專利申請案PCT/US2016/023145中所揭

示之N6 mAb之VH的胺基酸序列。SEQ ID NO: 2為專利申請案PCT/US2016/023145中所揭示之N6 mAb之VL的胺基酸序列。SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2在以下描述：

SEQ ID NO 1:

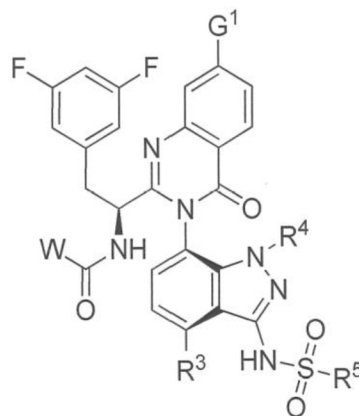
RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSQYFTAHILFWFRQAPGRGLEWVGWIKPQYGAVNFGGGFRDRVTL
TRDVYREIAYMDIRGLKPDDTAVYYCARDRSYGDSSWALDAWGQGTTVWSA

SEQ ID NO: 2:

YIHVTQSPSSLSVSIQDRVTINCQTSQGVGSDLHWYQHKPGRAPKLLIHHTSSVEDGVPSRFSGSGFHTS
FNLTISDLQADDIATYYCQVLQFFGRGSRLLHIK

【0061】 在一實施例中，本文所描述之醫藥組合物與蛋白殼抑制劑、成熟抑制劑或核苷反轉錄酶易位抑制劑(nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor；NRTTI)組合投與。

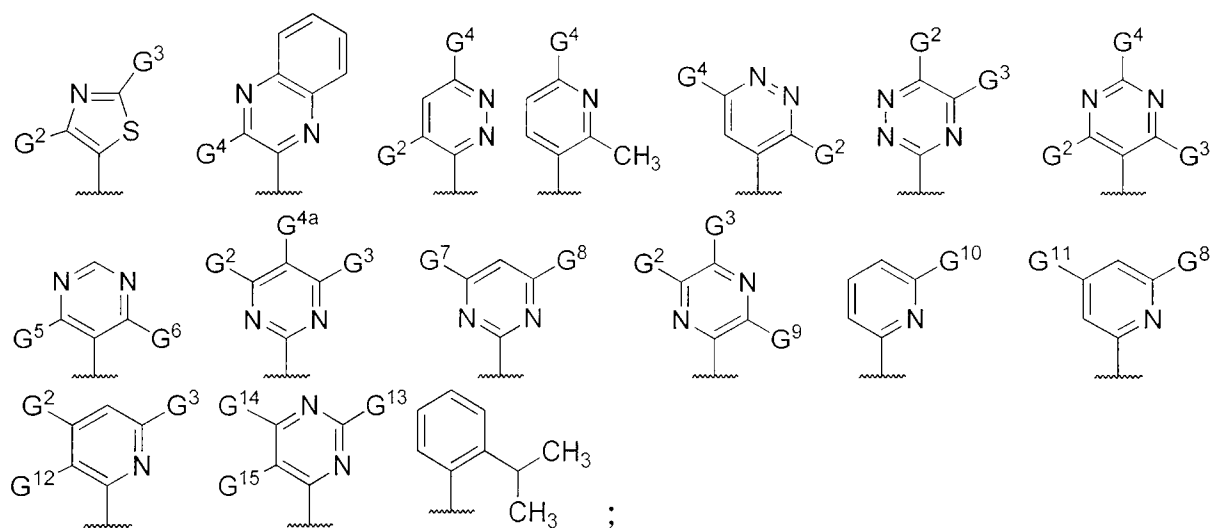
【0062】 醫藥組合物可與蛋白殼抑制劑組合投與。在一實施例中，蛋白殼抑制劑為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式I

其中：

G¹為 經-N(CH₃)S(O₂)CH₃、-S(O₂)C(CH₃)₃、-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃或-C(CH₃)₂OH取代一次之苯基，其限制條件為當G¹為-CHF₂或CF₃時，G¹不處於對位或G¹為以下之一：



G^2 及 G^3 獨立地選自H或 $-CH_3$ ；

G^4 為H、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ ；

G^{4a} 為 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ ；

G^5 為 $-CH_3$ 或 CH_2CH_3 ；

G^6 為H、 $-CH_3$ 或 CH_2CH_3 ；

G^7 為乙基、異丙基、第三丁基、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ ；

G^8 為H、甲基、乙基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ ；

G^9 為乙基、異丙基、環丙基、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ ；

G^{10} 為乙基、異丙基、環丙基、第三丁基、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ ；

G^{11} 為甲基、 $-OCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O_2)CH_3$ ；

G^{12} 為F、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O_2)CH_3$ ；

G^{13} 為 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 環烷基、 $-CH_2O(C_1-C_3$ 烷基)；

G^{14} 為H、 C_1 - C_4 烷基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O(C_1-C_3$ 烷基)；

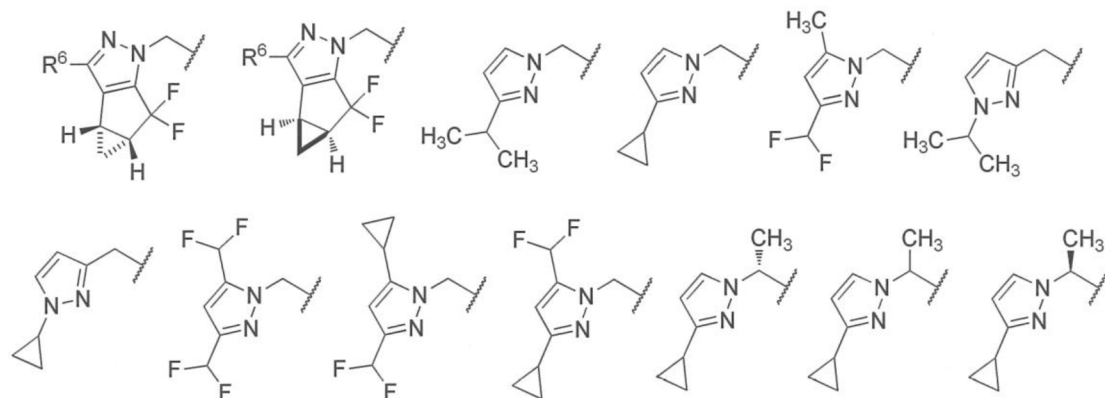
G^{15} 為H、F、 $-CH_3$ 或 OCH_3 ；

R^3 為H、F、Cl、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ ；

R^4 為H或 C_1 - C_3 烷基，其中 C_1 - C_3 烷基視情況經1至3個氟取代；

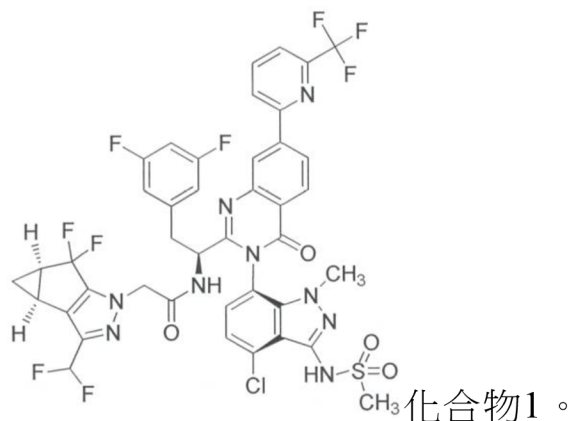
R^5 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

W選自：

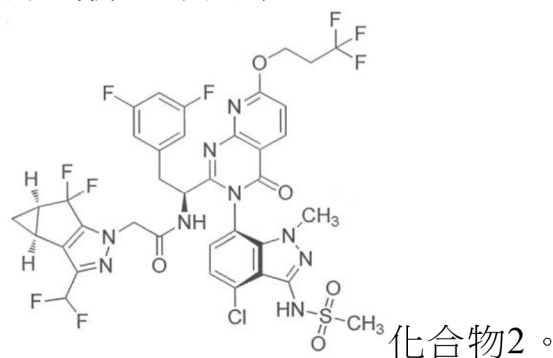


其中R⁶為視情況經1至3個氟取代之甲基。

【0063】 式I化合物描述於WO2020/084492中，該專利以引用之方式併入。在一實施例中，蛋白殼抑制劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽。化合物1作為實例59描述於WO 2020/084492中，該實例以引用之方式併入本文中。

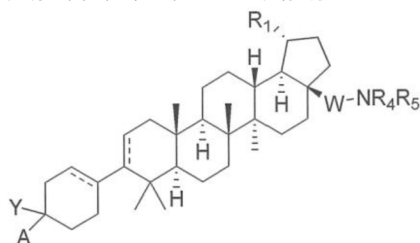


【0064】 在一實施例中，蛋白殼抑制劑為化合物2或其醫藥學上可接受之鹽。化合物2作為實例1描述於專利申請案第PCT/IB2020/055653號中，該實例以引用之方式併入本文中。



【0065】 在一替代實施例中，蛋白殼抑制劑為來那普韋 (Lenacapavir)。

【0066】 醫藥組合物可與成熟抑制劑組合投與。在一實施例中，成熟抑制劑為式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式II

其中R₁為異丙烯基或異丙基；

A為-C₁₋₆烷基-OR₀；

其中R₀為雜芳基-Q₀；

Q₀選自以下之群：-H、-CN、-C₁₋₆烷基、-COOH、-Ph、-OC₁₋₆烷基、-鹵基、-CF₃，

Y選自以下之群：-COOR₂、-C(O)NR₂SO₂R₃、-C(O)NHSO₂NR₂R₂、-SO₂NR₂C(O)R₂、-四唑及-CONHOH，

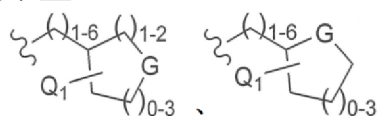
其中n=1-6；

R₂為-H、-C₁₋₆烷基、-烷基取代C₁₋₆烷基或-芳基取代C₁₋₆烷基；

W不存在，或為-CH₂-或-CO-；

R₃為-H、-C₁₋₆烷基或-烷基取代C₁₋₆烷基；

R₄選自以下之群：-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基、-C₁₋₆取代-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-Q₁、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基-Q₁、芳基、雜芳基、經取代雜芳基、-COR₆、-SO₂R₇、-SO₂NR₂R₂及



其中G選自以下之群：-O-、-SO₂-及-NR₁₂-；

其中 Q_1 選自以下之群： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 氟烷基、雜芳基、經取代雜芳基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-CONR_8R_9$ 及 $-SO_2R_7$ ；

R_5 選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基取代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- NR_8R_9 、 $-COR_3$ 、 $-SO_2R_7$ 及 $-SO_2NR_2R_2$ ；

其限制條件為當 W 為 $-CO-$ 時， R_4 或 R_5 不為 $-COR_6$ ；

進一步限制條件為 R_4 或 R_5 中僅一者選自以下之群： $-COR_6$ 、 $-COCOR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 及 $-SO_2NR_2R_2$ ；

R_6 選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-取代烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C_{3-6}$ 取代環烷基- Q_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基-取代烷基- Q_2 、 $-C_{3-6}$ 環烷基- Q_2 、芳基- Q_2 、 $-NR_{13}R_{14}$ 及 $-OR_{15}$ ；

其中 Q_2 選自以下之群：芳基、雜芳基、經取代雜芳基、 $-OR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 SO_2R_7 、 $-CONHSO_2R_3$ 及 $-CONHSO_2NR_2R_2$ ；

R_7 選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-CF_3$ 、芳基及雜芳基；

R_8 及 R_9 獨立地選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代烷基、芳基、雜芳基、經取代芳基、經取代雜芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_2 及 $-COOR_3$ ，

或 R_8 及 R_9 與相鄰 N 一起形成選自以下之群的環：

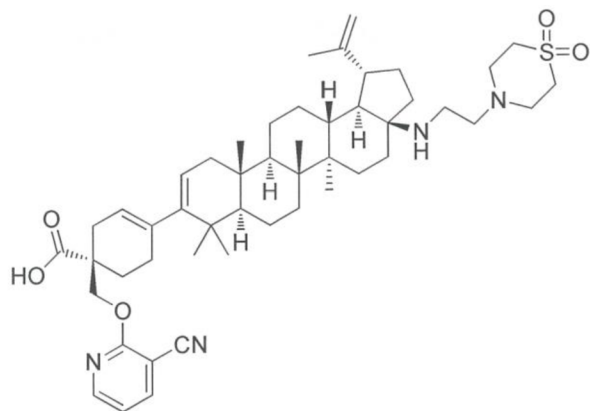
R_{15} 選自以下之群：-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₁₋₆取代烷基、-C₁₋₆烷基-Q₃、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基-Q₃及-C₁₋₆取代烷基-Q₃；

R_{16} 選自以下之群：-H、-C₁₋₆烷基、-NR₂R₂及-COOR₂；

其限制條件為當V為-NR₁₂-時； R_{16} 不為-NR₂R₂；且

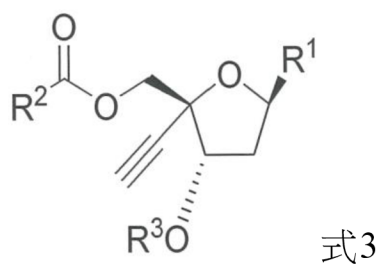
R_{17} 選自以下之群：-H、-C₁₋₆烷基、-COOR₃及芳基。

【0067】 式II化合物描述於WO 2017/134596中，該專利以引用之方式併入本文中。在一實施例中，成熟抑制劑為化合物3。化合物3作為實例25描述於WO 2017/134596中，該實例以引用之方式併入本文中。



化合物3。

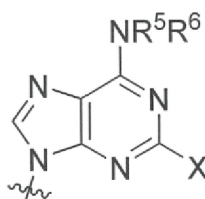
【0068】 醫藥組合物可與NRTTI組合投與。在一實施例中，NRTTI為式3化合物：



式3

其中：

R¹為：



其中：

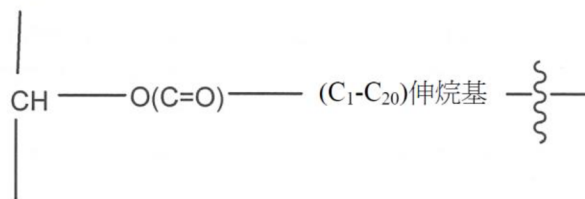
X選自由以下組成之群：NH₂、F及Cl；

R⁵選自由以下組成之群：H及(C₁-C₁₄)烷基；

R⁶選自由以下組成之群：H及-(C=O)-(C₁-C₁₄)烷基；

R²選自由以下組成之群：(C₁-C₂₄)烷基；(CH₂)_{n1}-O-(CH₂CH₂O)_{n2}-(C₁-C₁₄烷基)，其中n₁及n₂為獨立地選自1至4之整數；-R⁷-NH-(C=O)-R⁸，其中R⁷可為(C₁-C₁₄)烷基且R⁸可獨立地選自H及(C₁-C₁₄)烷基；-R⁹-(C₆-C₁₄)芳基，其中R⁹為鍵或(C₁-C₆)烷基；-R¹⁰-(C₃-C₁₄)環烷基，其中R¹⁰為鍵或(C₁-C₆)烷基；-(C₁-C₂₀)伸烷基-(C=O)-O-R¹¹，其中R¹¹可選自H及(C₁-C₂₀)烷基；

(C₁-C₂₀)烷基-(O=C)-O-(C₁-C₂₀)伸烷基



(C₁-C₂₀)烷基-(O=C)-O-(C₁-C₂₀)伸烷基

；

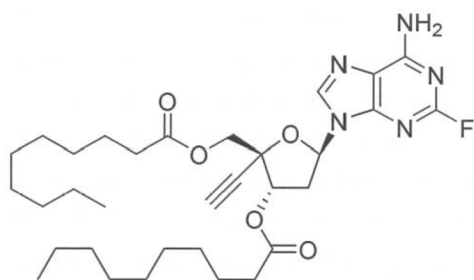
且

R³選自由以下組成之群：H、-(C=O)-(C₁-C₂₄)烷基；-(C=O)-O-(C₁-C₂₄)烷基；及C₃-C₁₄環烷基；或

R²及R³接合在一起形成C₃至C₂₈環狀結構；且

其限制條件為當R²為(C₁-C₁₄烷基)時，R³、R⁵及R⁶中之至少一者不為H。

【0069】 式3化合物揭示於WO 2020/178767中，該專利以引用之方式併入本文中。在一實施例中，本發明之醫藥組合物與化合物4組合。化合物4作為實例18描述於WO 2020/178767中，該實例以引用之方式併入本文中。



化合物4

【0070】 在一替代實施例中，NRTTI為伊司他韋(Islatravir)。

【0071】 在本發明之一實施例中，本發明之醫藥組合物與玻尿酸酶組合投與。在一個實施例中，本發明之醫藥組合物及玻尿酸酶依序投與。玻尿酸酶可經由注射皮下或肌內投與。在一個實施例中，在投與醫藥組合物之前投與玻尿酸酶。在此實施例中，醫藥組合物儘可能接近玻尿酸酶之注射部位投與。認為玻尿酸酶提高注射部位組織對於醫藥組合物之滲透性。

【0072】 在第三態樣中，本發明提供本文所定義之醫藥組合物，其用於治療或預防HIV。

【0073】 在一個實施例中，醫藥組合物適用作可注射組合物。在一個實施例中，用途包含非經腸投與醫藥組合物。在一實施例中，用途包含肌內投與醫藥組合物。在另一實施例中，用途包含皮下投與醫藥組合物。

【0074】 在一實施例中，用途包含向患者投與約1 mL至約3 mL醫藥組合物。在一實施例中，用途包含向患者投與約1 mL醫藥組合物。在另一實施例中，用途包含向患者投與約2 mL醫藥組合物。在一實施例中，用途包含向患者投與約3 mL醫藥組合物。

【0075】 在一實施例中，用途包含每1、2或3個月向患者投與一次醫藥組合物。在一實施例中，用途包含每月向患者投與一次醫藥組合物。在一替代實施例中，用途包含每2個月投與一次醫藥組合物。在一替代實施例中，用途包含投與每3個月投與一次醫藥組合物。

【0076】 在一個實施例中，用途包含每月向患者遞送一次醫藥組合物。在此實施例中，醫藥組合物可藉由任何適合手段投與。醫藥組合物可由患者自我投與。在此實施例中，醫藥組合物可經由注射皮下投與。皮下注射可包含1至1.5 mL醫藥組合物。在本發明之一個實施例中，每月藉由皮下注射自我投與一次醫藥組合物。

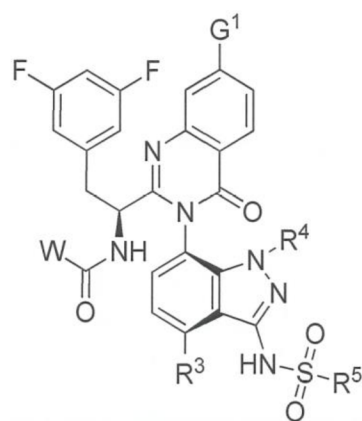
【0077】 在一替代實施例中，用途包含每三個月向患者遞送一次醫藥組合物。在此實施例中，醫藥組合物可藉由任何適合手段投與。醫藥組合物可經由注射肌內投與。在一實施例中，肌內注射由健康護理專業人員投與。肌內注射可包含2.5至3 mL醫藥組合物。在本發明之一實施例中，每3個月藉由肌內注射投與一次醫藥組合物。

【0078】 在本發明之一實施例中，用途包含將本發明之醫藥組合物與其他醫藥組合物組合投與作為多藥物治療方案之組分。在一實施例中，其他醫藥組合物為治療或預防HIV之藥物。目前可獲得用於治療HIV之市售醫藥。

【0079】 在一實施例中，用途包含投與本發明之醫藥組合物與N6-LS之組合。N6-LS在上文描述。

【0080】 在一實施例中，用途包含投與本發明之醫藥組合物與蛋白殼抑制劑、成熟抑制劑或核苷反轉錄酶易位抑制劑(NRTTI)之組合。

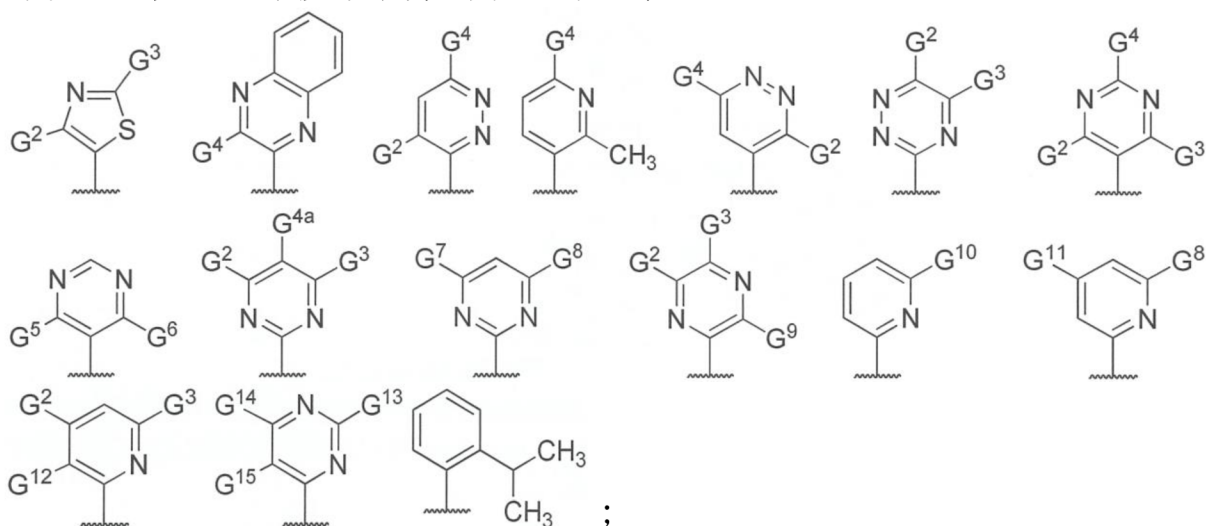
【0081】 醫藥組合物可與蛋白殼抑制劑組合投與。在一實施例中，蛋白殼抑制劑為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式I

其中：

G¹為 經-N(CH₃)S(O₂)CH₃、-S(O₂)C(CH₃)₃、-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃或-C(CH₃)₂OH取代一次之苯基，其限制條件為當G¹為-CHF₂或CF₃時，G¹不處於對位或G¹為以下之一：



G²及G³獨立地選自H或-CH₃；

G⁴為H、-CH₃或-OCH₃；

G^{4a}為-CH₃或-OCH₃；

G⁵為-CH₃或CH₂CH₃；

G⁶為H、-CH₃或CH₂CH₃；

G⁷為乙基、異丙基、第三丁基、-CHF₂或-CF₃；

G^8 為 H、甲基、乙基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ；

G^9 為乙基、異丙基、環丙基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ ；

G^{10} 為乙基、異丙基、環丙基、第三丁基、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

G^{11} 為甲基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ ；

G^{12} 為 F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ ；

G^{13} 為 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 環烷基、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1$ - C_3 烷基)；

G^{14} 為 H、 C_1 - C_4 烷基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_3 烷基)；

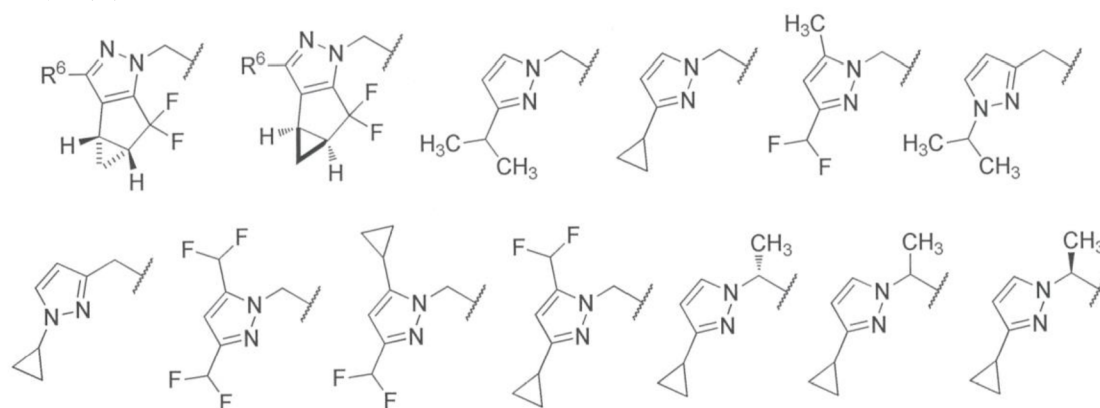
G^{15} 為 H、F、 $-\text{CH}_3$ 或 OCH_3 ；

R^3 為 H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ ；

R^4 為 H 或 C_1 - C_3 烷基，其中 C_1 - C_3 烷基視情況經 1 至 3 個氟取代；

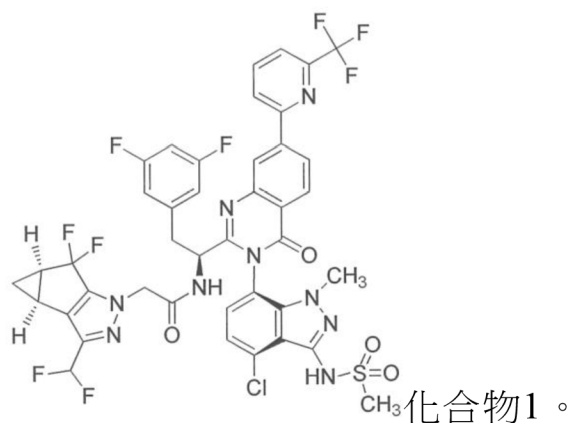
R^5 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

W 選自：

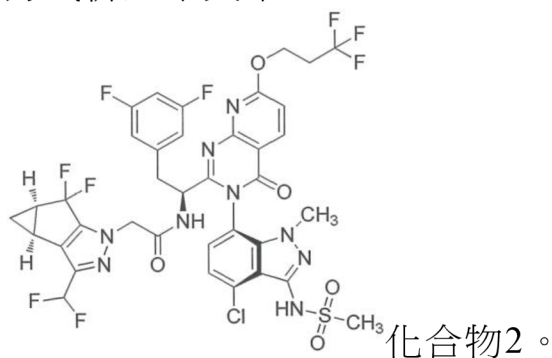


其中 R^6 為視情況經 1 至 3 個氟取代之甲基。

【0082】 式I化合物描述於WO2020/084492中，該專利以引用之方式併入。在一實施例中，蛋白殼抑制劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽。化合物1作為實例59描述於WO 2020/084492中，該實例以引用之方式併入本文中。

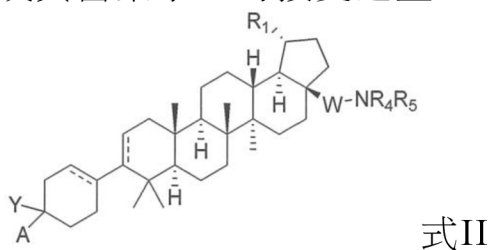


【0083】 在一實施例中，蛋白殼抑制劑為化合物2或其醫藥學上可接受之鹽。化合物2作為實例1描述於專利申請案第PCT/IB2020/055653號中，該實例以引用之方式併入本文中。



【0084】 在一替代實施例中，蛋白殼抑制劑為來那普韋。

【0085】 醫藥組合物可與成熟抑制劑組合投與。在一實施例中，成熟抑制劑為式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



其中 R_1 為異丙烯基或異丙基；

A為 $-C_{1-6}$ 烷基- OR_0 ；

其中 R_0 為雜芳基- Q_0 ；

Q_0 選自以下之群： $-H$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-COOH$ 、 $-Ph$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷

基、-鹵基、-CF₃，

Y選自以下之群： $-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、-四唑及-CONHOH，

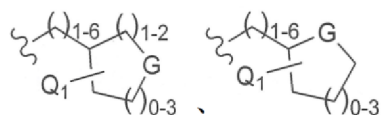
其中 $n=1-6$ ；

R_2 為-H、-C₁₋₆烷基、-烷基取代C₁₋₆烷基或-芳基取代C₁₋₆烷基；

W不存在，或為-CH₂-或-CO-；

R_3 為-H、-C₁₋₆烷基或-烷基取代C₁₋₆烷基；

R_4 選自以下之群： $-\text{H}$ 、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基、-C₁₋₆取代-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-Q₁、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基-Q₁、芳基、雜芳基、經取代雜芳基、-COR₆、-SO₂R₇、-SO₂NR₂R₂及



其中G選自以下之群： $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 及 $-\text{NR}_{12}-$ ；

其中Q₁選自以下之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、-C₁₋₆氟烷基、雜芳基、經取代雜芳基、鹵素、-CF₃、-OR₂、-COOR₂、-NR₈R₉、-CONR₈R₉及-SO₂R₇；

R_5 選自以下之群： $-\text{H}$ 、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₁₋₆烷基取代烷基、-C₁₋₆烷基-NR₈R₉、-COR₃、-SO₂R₇及-SO₂NR₂R₂；

其限制條件為當W為-CO-時， R_4 或 R_5 不為-COR₆；

進一步限制條件為 R_4 或 R_5 中僅一者選自以下之群： $-\text{COR}_6$ 、-COCOR₆、-SO₂R₇及-SO₂NR₂R₂；

R_6 選自以下之群： $-\text{H}$ 、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-取代烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₃₋₆取代環烷基-Q₂、-C₁₋₆烷基-Q₂、-C₁₋₆烷基-取代烷基-Q₂、-C₃₋₆環烷基-Q₂、芳基-Q₂、-NR₁₃R₁₄及-OR₁₅；

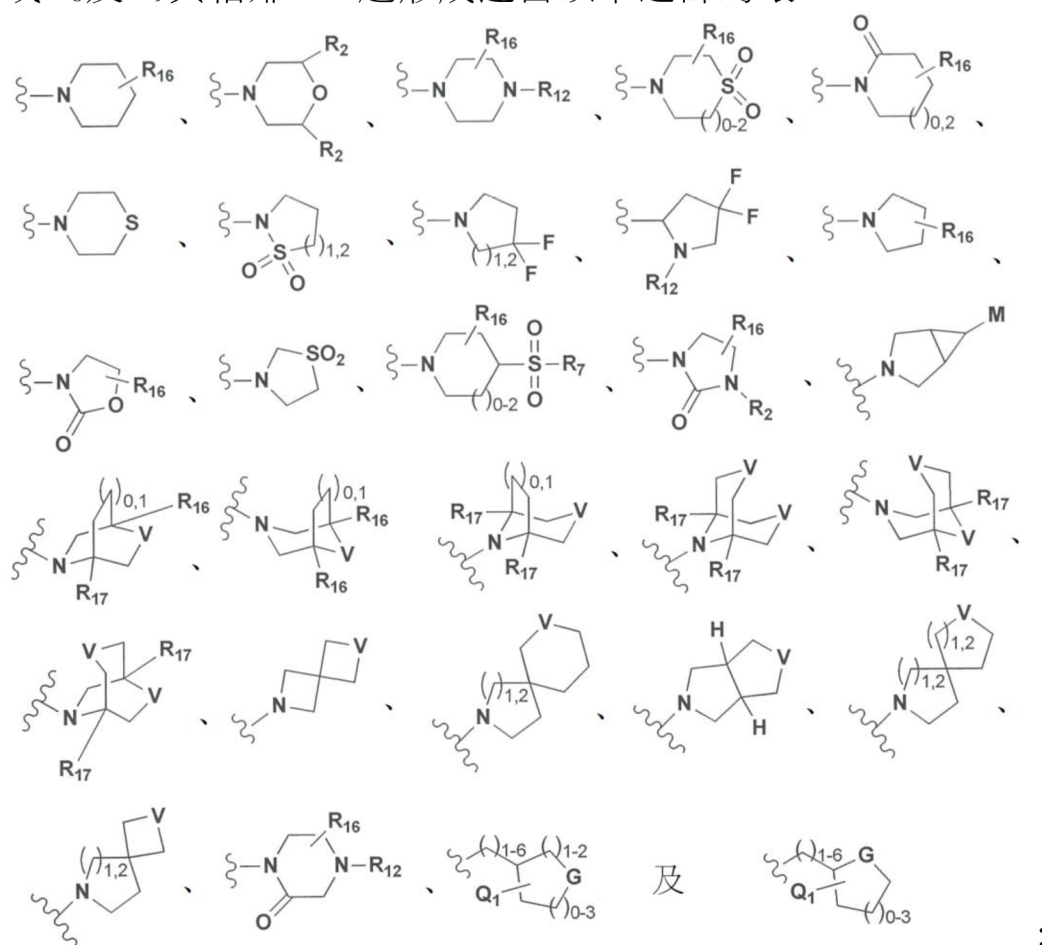
其中Q₂選自以下之群：芳基、雜芳基、經取代雜芳基、-OR₂、-

COOR_2 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 SO_2R_7 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}_3$ 及 $-\text{CONHSO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ ；

R_7 選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 取代烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{CF}_3$ 、芳基及雜芳基；

R_8 及 R_9 獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 取代烷基、芳基、雜芳基、經取代芳基、經取代雜芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- Q_2 及 $-\text{COOR}_3$ ，

或 R_8 及 R_9 與相鄰N一起形成選自以下之群的環：



M 選自以下之群： $-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{OH}$ 及 $-\text{NR}_2\text{R}_{12}$ ；

V 選自以下之群： $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 及 $-\text{NR}_{12}-$ ；

其限制條件為 R_8 或 R_9 中僅一者可為 $-\text{COOR}_3$ ；

R_{10} 及 R_{11} 獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 取代烷基及 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基；

R_{12} 選自以下之群：-H、-C₁₋₆烷基、-烷基取代C₁₋₆烷基、-CONR₂R₂、-SO₂R₃及-SO₂NR₂R₂；

R_{13} 及 R_{14} 獨立地選自以下之群：-H、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₁₋₆取代烷基、-C₁₋₆烷基-Q₃、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基-Q₃及C₁₋₆取代烷基-Q₃；

Q₃選自以下之群：雜芳基、經取代雜芳基、-NR₂R₁₂、-CONR₂R₂、-COOR₂、-OR₂及-SO₂R₃；

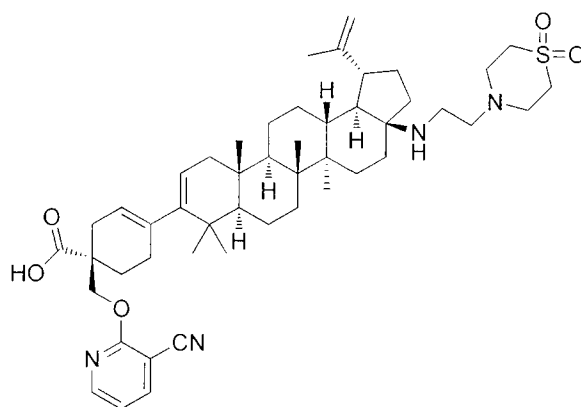
R_{15} 選自以下之群：-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₁₋₆取代烷基、-C₁₋₆烷基-Q₃、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基-Q₃及-C₁₋₆取代烷基-Q₃；

R_{16} 選自以下之群：-H、-C₁₋₆烷基、-NR₂R₂及-COOR₂；

其限制條件為當V為-NR₁₂-時； R_{16} 不為-NR₂R₂；且

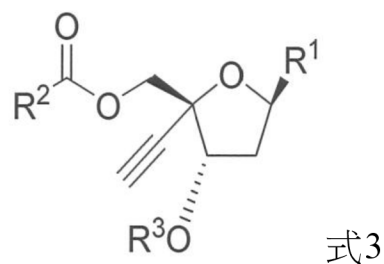
R_{17} 選自以下之群：-H、-C₁₋₆烷基、-COOR₃及芳基。

【0086】 式II化合物描述於WO 2017/134596中，該專利以引用之方式併入本文中。在一實施例中，成熟抑制劑為化合物3。化合物3作為實例25描述於WO 2017/134596中，該實例以引用之方式併入本文中。



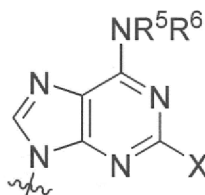
化合物3。

【0087】 醫藥組合物可與NRTTI組合投與。在一實施例中，NRTTI為式3化合物：



其中：

R¹為：



其中：

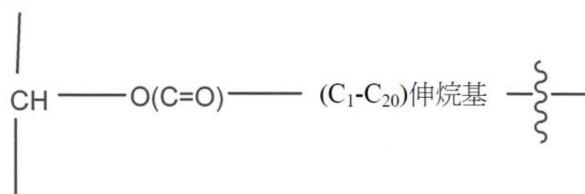
X選自由以下組成之群：NH₂、F及Cl；

R⁵選自由以下組成之群：H及(C₁-C₁₄)烷基；

R⁶選自由以下組成之群：H及-(C=O)-(C₁-C₁₄)烷基；

R²選自由以下組成之群：(C₁-C₂₄)烷基；(CH₂)_{n1}-O-(CH₂CH₂O)_{n2}-(C₁-C₁₄烷基)，其中n1及n2為獨立地選自1至4之整數；-R⁷-NH-(C=O)-R⁸，其中R⁷可為(C₁-C₁₄)烷基且R⁸可獨立地選自H及(C₁-C₁₄)烷基；-R⁹-(C₆-C₁₄)芳基，其中R⁹為鍵或(C₁-C₆)烷基；-R¹⁰-(C₃-C₁₄)環烷基，其中R¹⁰為鍵或(C₁-C₆)烷基；-(C₁-C₂₀)伸烷基-(C=O)-O-R¹¹，其中R¹¹可選自H及(C₁-C₂₀)烷基；

(C₁-C₂₀)烷基-(O=C)-O-(C₁-C₂₀)伸烷基



(C₁-C₂₀)烷基-(O=C)-O-(C₁-C₂₀)伸烷基

；

且

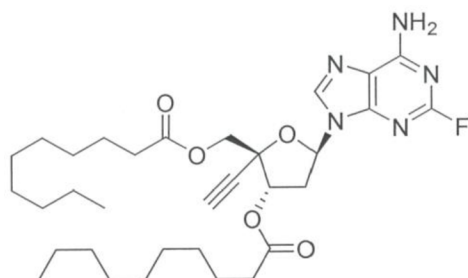
R³選自由以下組成之群：H、-(C=O)-(C₁-C₂₄)烷基；-(C=O)-O-(C₁-

C₂₄)烷基；及C₃-C₁₄環烷基；或

R²及R³接合在一起形成C₃至C₂₈環狀結構；且

其限制條件為當R²為(C₁-C₁₄烷基)時，R³、R⁵及R⁶中之至少一者不為H。

【0088】 式3化合物揭示於WO 2020/178767中，該專利以引用之方式併入本文中。在一實施例中，本發明之醫藥組合物與化合物4組合。化合物4作為實例18描述於WO 2020/178767中，該實例以引用之方式併入本文中。



化合物4

【0089】 在一替代實施例中，NRTTI為伊司他韋。

【0090】 在另一實施例中，本發明提供一種套組，其包含卡伯格韋或其醫藥學上可接受之鹽、聚乙二醇及泊洛沙姆。在一實施例中，套組包含包括本發明之組合物的注射器以及包括使用說明書之小冊。

【0091】 以下非限制性實例說明本發明。

【0092】

實例

實例1：本發明之組合物

成分	濃度(mg/mL)
卡伯格韋	400.0
泊洛沙姆338	38.0
聚乙二醇3350	35.0
甘露糖醇	20.0

表3

【0093】 表3展示本發明之例示性醫藥組合物(在此等實例中，醫藥組合物亦描述為「懸浮液」)，其使用以下方法製得。

【0094】 藉由將9.5 g 泊洛沙姆338 (BASF)、5.0 g 甘露糖醇 (Roquette Freres)及8.7 g PEG3350 (Clariant)溶解於164.2 g 注射用水 (WFI)中且經0.2 μm 過濾器過濾溶液，製備調配媒劑。將調配媒劑添加至卡伯格韋(游離酸)中以製備400 mg/ml粗懸浮液。粗懸浮液在攪拌的同時以73-145 ml/min經含有0.30 mm YTZ磨珠(Nikkato Corp)、設定在29.7 Hz下之濕珠磨機(Netzsch MiniCer)循環，直至如藉由雷射繞射所量測，達至0.2至1.0 μm 之所要中值粒徑。濕珠磨機經冷卻以維持在1°C與25°C之間的溫度。將所得懸浮液填充至第I型玻璃小瓶中，用氮氣沖洗，加塞(FM457塞)且密封。藉由 γ 照射以25 kGy之最小劑量對懸浮液進行最終滅菌。

【0095】

實例2：包含卡伯格韋、泊洛沙姆338及PEG3350之組合物的穩定性

藉由將7.5 g 泊洛沙姆338 (BASF)、5.7 g 甘露糖醇(Roquette Freres)及7.5 g PEG3350 (Clariant)溶解於166.7g 注射用水(WFI)中且經0.2 μm 過濾器過濾溶液，製備調配媒劑。將調配媒劑添加至100 g 卡伯格韋(游離酸)中以製備400 mg/ml粗粒懸浮液。粗粒懸浮液在攪拌的同時，依73-145 ml/min通過含有0.30 mm YTZ磨珠(Nikkato Corp)且設定在29.7 Hz下之濕珠磨機(Netzsch MiniCer)循環，直至達至0.25 μm 之所要中值粒徑。濕珠磨機經冷卻以維持在1°C與25°C之間的溫度。將經研磨之懸浮液填充至第I型玻璃小瓶中，用氮氣沖洗，加瓶塞(FM457瓶塞)且密封。藉由 γ 照射以25 kGy之最小劑量對所得懸浮液進行最終滅菌。表4展示製得的懸浮液。

懸浮液1	398 mg/mL卡伯格韋 (藉由HPLC量測)	30 mg/mL P338	30 mg/mL PEG3350	23 mg/mL甘露糖醇
------	-----------------------------	---------------	------------------	--------------

表4

【0096】 將懸浮液1在實驗室條件下儲存3個月，且隨後使用自動化小瓶振盪器針對再懸浮進行評估。藉由使用自動振盪器以減少振盪變化性(Glas-Col實驗台振盪器)，評估懸浮液再懸浮時所花費之時間。將包含組合物之小瓶置放於振盪器上之固持器中，且以230至350馬達轉速振盪30秒間隔，直至小瓶底部經由目視檢查評定為不含沈降/結塊懸浮液材料。圖1出示由自動化振盪器振盪30秒之後，含有懸浮液1之小瓶底部的顯微照片。依據顯微術影像，與使用上文所描述之方法製成相同調配物，但包含科利當12 (聚乙烯吡咯啉酮)而非PEG3350的懸浮液2相比，懸浮液1 (圖1中左側影像)之再懸浮性優越。懸浮液1 (圖1中左圖影像)出示基本上透明之小瓶底部，表示懸浮液經再懸浮及傾析。懸浮液2出示小瓶底部，其中懸浮液(亦即結晶卡伯格韋粒子)黏著於小瓶底部，意味著未達成再懸浮。這兩種調配物使用自動化振盪器振盪30秒，但手動振盪懸浮液2以嘗試使產物進一步再懸浮。

【0097】 在將小瓶呈直立位置在加速(40°C/75% RH)及壓力(50°C/環境)穩定性條件下儲存之後，量測懸浮液1之粒度。使用雷射繞射(Malvern Mastersizer 3000)分析懸浮液中粒子的粒度。此方法產生樣品之粒度分佈。儀器使用專用演算法，將雷射與樣品中粒子之相互作用產生的二維散射圖案換算為粒度分佈；散射圖案視樣品中粒子之大小分佈而定。表6解釋報告粒度分佈所使用之定義。

	初始粒度			1個月40°C/75% RH			1個月50°C/環境		
	x10	x50	x90	x10	x50	x90	x10	x50	x90
懸浮液1	0.07	0.15	0.37	0.07	0.16	0.39	0.08	0.18	0.45

表5

x50	中值粒徑， μm ；此處按體積使用，亦即50體積%之粒子小於此直徑且50%大於此直徑
x10	對應於累積篩下物分佈之10% (此處按體積計)之粒徑， μm
x90	對應於累積篩下物分佈之90% (此處按體積計)之粒徑， μm

表6

【0098】 表5展示隨時間推移且在不同條件下，懸浮液1之粒度變化極小，表明懸浮液之穩定性。

【0099】

實例3：400 mg/mL卡伯格韋以及泊洛沙姆338或407

用泊洛沙姆407或338製備包含約400 mg/mL卡伯格韋之可注射懸浮液。亦添加甘露糖醇作為滲性劑。藉由以下操作製備調配媒劑：將7.0 g泊洛沙姆338及3.5 g甘露糖醇溶解於177.0 g WFI中(懸浮液4)，或將7.5 g P407 (BASF)及4.7 g甘露糖醇(Roquette Freres)溶解於175.3 g WFI中(懸浮液3)，且經0.2 μm 過濾器過濾溶液。將調配媒劑添加至100 g卡伯格韋(游離酸)中以製備400 mg/ml粗懸浮液。粗懸浮液在攪拌的同時以73-145 ml/min經含有0.30 mm YTZ磨珠(Nikkato Corp)、設定在29.7 Hz下之濕珠磨機(Netzsch MiniCer)循環，直至達至約0.2 μm 之所要平均粒徑。濕珠磨機經冷卻以維持在1°C至25°C之間的溫度。將懸浮液填充至第I型玻璃小瓶中，用氮氣沖洗，加塞(FM457塞)且密封。藉由 γ 照射以25 kGy之最小劑量對所得懸浮液進行最終滅菌。

【0100】 表7展示製得的懸浮液。各懸浮液以直立位置在40°C/75% RH下儲存。量測初始粒度及1個月後之粒度作為懸浮液穩定性之指示物。表8展示1個月後各懸浮液中之粒度。初始粒度與1個月後之粒度之間無變化。不具有粒度變化為懸浮液穩定性之指示物。

懸浮液3	389 mg/mL卡伯格韋(藉由HPLC量測)	30 mg/mL P407	19 mg/mL甘露糖醇
懸浮液4	393 mg/mL卡伯格韋(藉由HPLC量測)	28 mg/mL P338	14 mg/mL甘露糖醇

表7

懸浮液	初始			1個月		
	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)
懸浮液3	0.059	0.137	0.338	0.06	0.14	0.35
懸浮液4	0.12	0.28	0.74	0.12	0.28	0.75

表8

【0101】

實例4：包含卡伯格韋、泊洛沙姆338及PEG3350之組合物再懸浮的能力

製得十六種懸浮液，其PEG3350、p338含量及粒度不同，如表9中所展示。所有調配物使用上述方法製備，亦即藉由將泊洛沙姆338 (BASF)、甘露糖醇(Roquette Freres)及PEG3350 (Clariant)溶解於注射用水(WFI)中且經0.2 μm過濾器過濾溶液。將調配媒劑添加至卡伯格韋(游離酸)中以製備約400 mg/ml粗懸浮液。粗懸浮液在攪拌的同時以73-145 ml/min經含有0.30 mm YTZ磨珠(Nikkato Corp)、設定在29.7 Hz下之濕珠磨機(Netzsch MiniCer)循環，直至如藉由雷射繞射所量測，達至0.2、0.6或1.0 μm之所要平均粒徑。濕珠磨機經冷卻以維持在1°C至25°C之間的溫度。將懸浮液填充至第I型玻璃小瓶中，用氫氣沖洗，加塞(FM457塞)且密封。藉由γ照射以25 kGy之最小劑量對所填充之懸浮液進行最終滅菌。基於達至再懸浮之時間、粒度穩定性、黏度及注射力選擇調配物。製得的所有懸浮液包含約400 mg/mL卡伯格韋及約30 mg/mL甘露糖醇。P338及PEG338之濃度不同。製得的懸浮液列於以下表9中。

懸浮液	藉由HPLC測得的卡 伯格韋(mg/mL)	pH (重複量 測)	P338 (mg/mL)	PEG3350 (mg/mL)	目標x50 (µm)
1a	402	4.6、4.5	26	20	0.2
2a	404	4.3、4.5	26	50	0.2
3a	405	5.2、5.3	38	35	0.2
4a	396	4.4、4.1	50	0	0.2
5a	406	4.3、4.3	50	20	0.2
6a	406	4.8、4.8	50	50	0.2
7a	403	4.9、4.8	26	35	0.6
8a	397	4.8、4.7	38	20	0.6
9a	394	4.0、4.3	38	35	0.6
10a	401	5.0、4.9	38	50	0.6
11a	398	5.1、4.7	50	35	0.6
12a	401	4.4、4.6	26	20	1.0
13a	402	5.0、5.1	26	50	1.0
14a	400	4.9、4.8	38	35	1.0
15a	402	4.1、4.4	50	20	1.0
16a	402	5.0、5.2	50	50	1.0

表9

【0102】 針對再懸浮之能力測試各懸浮液。在測試之前，將小瓶以直立位置儲存。接著將小瓶插入至實驗台振盪器(Glas-Col)之固持器中，使得小瓶與地面成大致45°角(1及2個月)，其中小瓶頂部朝向下方，或與地面成0°(3及6個月)。將小瓶在230至250之馬達轉速設定下振盪30秒。振盪之後，視覺檢驗樣品以查看懸浮液是否已再懸浮。再懸浮在視覺上判定為不存在結塊至小瓶底部的產物。若小瓶底部透光，則判定懸浮液已再懸浮。若產物尚未再懸浮，則將其再振盪30秒，且再次檢查小瓶底部。持續振盪及目視檢查，直至在最大4次振盪增量(至多3個月)或在6個月時最大5次振盪增量之後，產物在視覺上呈現再懸浮。

【0103】 2個月之後，將測試之振盪角度自45°改變為0°以改良再懸浮，因為大多數懸浮液在30°C /65% RH下2個月之後不再懸浮。當遵循投與之前懸浮液再分散之使用說明書(IFU)說明時，45°角不像0°角一樣代表

人工振盪。在2個月時，若藉由目視觀測，小瓶不完全再懸浮，則將樣品用星號標註。在3個月及6個月時，使用顯微鏡影像來判定產物是否完全再懸浮；在小瓶底部上含有殘餘產物之樣品用星號標註。視為完全再懸浮(A)及未再懸浮(B)之懸浮液的一實例位於圖4中。

【0104】 表10展示在30°C/65% RH下2個月直立儲存之後的再懸浮資料。展示每種懸浮液再懸浮3個小瓶之30秒振盪間隔的數目。使用自動化振盪器以減少振盪期間小瓶所經歷之力及扭矩的變化性。

【0105】 懸浮液3a需要最低數目之振盪間隔來使小瓶再懸浮。需要最小數目振盪間隔之三種懸浮液均為0.2 μm調配物，表明此粒度允許良好再懸浮。

【0106】 表11展示在30°C/65% RH下3個月及6個月直立儲存之後的再懸浮資料。展示每種懸浮液再懸浮3個小瓶之30秒振盪間隔的數目。對於6個月之後的產物再懸浮，與大部分其他調配物相比，懸浮液3a繼續需要每小瓶實驗台振盪器上較低數目之30秒振盪增量。

懸浮液	P338 (mg/mL)	PEG3350 (mg/mL)	目標大小 (μm)	30秒振盪間隔之數目(3 次重複實驗)			總計
3a	38	35	0.2	2	2	2	6
4a	50	0	0.2	3	2	2	7
1a	26	20	0.2	2	3	3	8
6a	50	50	0.2	3	3	3	9
9a	38	35	0.6	4	4	4	12
16a	50	50	1	4	4	4	12
2a	26	50	0.2	4	4	4	*12
5a	50	20	0.2	4	4	4	*12
11a	50	35	0.6	4	4	4	*12
14a	38	35	1	4	4	4	*12
13a	26	50	1	4	4	4	*12
15a	50	20	1	4	4	4	*12
12a	26	20	1	4	4	4	*12
8a	38	20	0.6	4	4	4	*12
7a	26	35	0.6	4	4	4	*12
10a	38	50	0.6	4	4	4	*12

表10-*指示每小瓶4次振盪之後懸浮液未完全再懸浮

懸浮液	3個月30°C/65% RH		6個月30°C/65% RH	
	總計	平均/小瓶	總計	平均/小瓶
1a	5	1.7	6	2.0
2a	12	4.0*	15	5.0*
3a	5	1.7	6	2.0
4a	3	1.0	3	1.0
5a	6	2.0	6 [^]	3.0
6a	7	2.3	9	3.0
7a	6	2.0	7	2.3
8a	6	2.0	7	2.3
9a	8	2.7	15	5.0
10a	6	2.0	15	5.0
11a	6	2.0	15	5.0
12a	12	4.0*	15	5.0*
13a	9	3.0	15	5.0
14a	5	1.7	6	2.0
15a	3	1.0	6	2.0
16a	6	2.0	14	4.7

表11-*指示經由使用光學顯微鏡評估，每小瓶4或5次振盪之後懸浮液未完全再懸浮。[^]指示僅測試2個小瓶。對於所有其他條件，測試3個小瓶。

【0107】

實例5：包含卡伯格韋、泊洛沙姆338及PEG3350之組合物的粒度及黏度

實例4中表9中所製得的懸浮液中之每一者在其製得之後初始量測黏度。懸浮液之粒度亦在其製得之後初始量測，且在40°C/75% RH下儲存2、3及6個月之後量測。結果展示於表12及表13中。在所有懸浮液中，在加速條件下儲存之後粒度變化極小。懸浮液之黏度不同。具有0.2 μm之目標x50及50 mg/mL P338之懸浮液具有最高黏度。懸浮液之剪切黏度使用配備有粗糙化錐板之Malvern Kinexus Pro流變計量測。在20°C下收集資料，跨0.1 s⁻¹至10 s⁻¹剪切速率範圍每十倍10個點進行資料收集。

懸浮液			初始			2個月40°C/75%RH		
	在0.1 s ⁻¹ 下之黏度(cP)	在10 s ⁻¹ 下之黏度(cP)	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)
1a	24	18	0.09	0.2	0.5	0.11	0.23	0.54
2a	38	24	0.1	0.23	0.54	0.12	0.26	0.59
3a	116	43	0.07	0.17	0.39	0.08	0.17	0.4
4a	406	76	0.09	0.21	0.59	0.1	0.24	0.79
5a	763	95	0.1	0.22	0.55	0.73	0.24	0.58
6a	392	79	0.09	0.2	0.51	0.11	0.24	0.57
7a	83	25	0.21	0.6	1.60	0.28	0.70	2.0
8a	50	28	0.23	0.66	1.90	0.27	0.71	2.1
9a	92	31	0.18	0.61	1.7	0.26	0.68	2.0
10a	132	40	0.23	0.66	1.90	0.34	0.76	2.3
11a	124	44	0.24	0.69	2.00	0.33	0.78	2.3
12a	17	11	0.33	0.96	2.6	0.43	1.0	2.7
13a	32	16	0.57	1.3	3.0	0.6	1.4	3.1
14a	54	24	0.49	1.2	3.0	0.52	1.2	3.0
15a	37	15	0.74	1.6	3.3	0.73	1.6	3.4
16a	92	55	0.61	1.4	3.1	0.6	1.4	3.2

表12

懸浮液	3個月40°C/75%RH			6個月40°C/75%RH		
	x10 (μm)	x50 (μm)	x90 (μm)	x10 (μm)	x50 (μm)	x90 (μm)
1a	0.1	0.22	0.53	0.09	0.21	0.57
2a	0.11	0.26	0.62	0.10	0.24	0.63
3a	0.07	0.16	0.4	0.07	0.16	0.4
4a	0.08	0.22	0.83	0.09	0.23	0.8
5a	0.08	0.2	0.54	0.09	0.21	0.53
6a	0.1	0.23	0.58	0.09	0.24	0.71
7a	0.16	0.63	1.7	0.19	0.67	1.9
8a	0.15	0.67	1.8	0.21	0.67	1.9
9a	0.22	0.67	2.0	0.20	0.66	1.9
10a	0.19	0.69	2.0	0.21	0.73	2.0
11a	0.18	0.73	2.1	0.21	0.77	2.1
12a	0.41	1.0	2.7	0.35	0.99	2.6
13a	0.6	1.4	3.1	0.6	1.4	3.1
14a	0.52	1.2	3.0	0.54	1.3	3.0
15a	0.71	1.6	3.3	0.69	1.6	3.3
16a	0.6	1.4	3.2	0.6	1.4	3.2

表13-在40°C/75% RH下6個月後未觀測到粒度之重大變化。

【0108】

實例6：懸浮液6a之12個月穩定性

針對非臨床安全性研究，製造具有懸浮液6a之P338及PEG3350組成及目標大小的懸浮液，且監測其穩定性12個月。資料展示於表14中。未觀測到含量、雜質或粒度變化。觀測到pH下降，但pH仍在注射可接受之pH範圍內。

儲存條件/定向	儲存時間(月)	藉由HPLC測得的卡伯格韋含量(mg/mL)	藥物相關雜質(面積%)	pH	粒度(μm)		
					X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀
初始	初始	398.8	0.05	5.6、5.5	0.05	0.12	0.28
30°C/65% RH/倒置	2	400.0	0.05	4.8、4.8	0.05	0.14	0.36
	3	401.2	0.05	4.8、4.6	0.05	0.13	0.29
	6	398.0	0.05	4.6、4.7	0.06	0.14	0.31
	9	401.6	0.05	4.5、4.7	0.06	0.13	0.31
	12	396.0	0.05	4.5、4.7	0.05	0.12	0.29

表14

【0109】

實例7：藥物動力學

在雄性史道二氏大鼠(Sprague Dawley rat)中評估卡伯格韋懸浮液之藥物動力學。測試三種懸浮液：(i) 200 mg/mL卡伯格韋以及PS20及PEG3350；(ii) 400 mg/mL卡伯格韋以及P338；及(iii) 400 mg/mL卡伯格韋以及P338及PEG3350。所測試之懸浮液展示於表15中。

懸浮液	藉由HPLC測得的卡伯格韋(mg/mL)	賦形劑	以μm為單位之大小(x10)	以μm為單位之大小(x50)	以μm為單位之大小(x90)
i	195	18 mg/mL PS20、18 mg/mL PEG3350、31 mg/mL甘露糖醇	0.07	0.17	0.51
ii	393	28 mg/mL P338、14 mg/mL甘露糖醇	0.12	0.28	0.74
iii	399	50 mg/mL P338、50 mg/mL PEG3350、30 mg/mL甘露糖醇	0.05	0.12	0.28

表15

【0110】 藉由以200或400 mL/kg (大鼠緊接在給藥之前稱量)在右側

腓腸肌中肌內注射或皮下注射將卡伯格韋懸浮液投與大鼠，以達成10 mg/kg/劑之目標劑量。每種懸浮液使用總計三隻大鼠。經由側尾部靜脈或尾尖端切除術將血液樣品收集至500 μ L K₂EDTA管中。接著將75 μ L全血轉移至新基質管中，與75 μ L無菌水合併，渦旋且儲存於乾冰上。將樣品儲存在-80°C下以供藥物濃度分析。使用基於蛋白質沈澱之分析方法後接UHPLC/MS/MS分析，測定卡伯格韋之血液濃度。使用25 μ L等分試樣之樣品，卡伯格韋之定量下限(LLQ)為50 ng/mL。此研究中用於獲取且定量資料之電腦系統包括Analyst 1.6.1版及SMS2000 3.1版。

【0111】 圖2展示肌內投與懸浮液i、ii或iii之後，個別大鼠血液中之卡伯格韋濃度。總體而言，發現所有三種懸浮液之藥物動力學概況相似。特定而言，對於所測試之所有調配物，在『翻轉動力學(flip-flop kinetics)』假設下表示長效調配物之吸收率的末期斜率重疊。此表明與200 mg/mL懸浮液相比，對於400 mg/mL懸浮液，卡伯格韋之長效概況得到維持。

【0112】 圖3展示10 mg/kg皮下投與400 mg/mL卡伯格韋以及50 mg/mL P338、50 mg/mL PEG3350及30 mg/mL甘露糖醇之後，血液中之卡伯格韋濃度。使用3隻大鼠。各線表示單獨大鼠之血液濃度。皮下投與引起可偵測血液卡伯格韋濃度達12週。

【0113】

實例8：與包含400 mg/mL卡伯格韋以及聚山梨醇酯20 (PS20)及聚乙二醇3350 (PEG3350)之懸浮液的比較

研究包含200 mg/mL卡伯格韋、20 mg/mL PS20及20 mg/mL PEG3350之長效懸浮液，以測試卡伯格韋濃度提高至400 mg/mL時之穩定

性。

【0114】 使用Netzsch miniCer及0.3 mm YTZ磨珠以250 mL批量製備懸浮液。探索一系列賦形劑濃度。

【0115】 藉由將聚山梨醇酯20 (Croda)、聚乙二醇3350 (Clariant)及甘露糖醇(Roquette Freres)溶解於注射用水(WFI)中且經0.2 μm 過濾器過濾溶液，製備調配媒劑。接著將調配媒劑添加至卡伯格韋(游離酸)中以製備400 mg/ml粗懸浮液。粗懸浮液在攪拌的同時以73-145 ml/min經含有0.30 mm YTZ磨珠(Nikkato Corp)、設定在29.7 Hz下之濕珠磨機(Netzsch MiniCer)循環，直至如藉由雷射繞射所量測，到達小於0.25 μm 之所要中值粒徑。濕珠磨機經冷卻以維持在1°C與25°C之間的溫度。接著將懸浮液填充至第I型玻璃小瓶中，用氮氣沖洗，加塞(FM457塞)且密封。藉由 γ 照射以25 kGy之最小劑量對所填充之懸浮液進行最終滅菌。

【0116】 製備30 mg/mL PS20、30 mg/mL PEG3350及19 mg/mL甘露糖醇以及400 mg/mL卡伯格韋。小瓶中之經 γ 照射之懸浮液以直立位置放下且在40°C/75% RH下儲存。1個月及3個月儲存之後，針對穩定性測試懸浮液。表16展示對於含30 mg/mL PS20、30 mg/mL PEG3350、19 mg/mL甘露糖醇之400 mg/mL卡伯格韋調配物，調配之後及在40°C/75% RH下儲存1個月之後的粒度。與初始時間點相比，在1個月時，粒度增加(表13及圖3)。在3個月時，懸浮液變為不可回收凝膠，無法用注射器將其自小瓶取出。

時間	x10	x50	x90
初始	0.07	0.17	0.61
1個月	0.14	0.41	3.2

表16

【0117】 以表17中所展示之濃度製備包含卡伯格韋、PS20及

第 42 頁(發明說明書)

PEG3350的其他懸浮液。使用上文針對20 mg/mL PS20及PEG3350描述之方法製備實驗1、2及5。在實驗3中，懸浮液首先與PS20 (無PEG3350)一起研磨，且隨後添加PEG3350，此處400 mg/mL卡伯格韋與30 mg/mL PS20一起研磨。研磨之後，添加PEG3350濃縮溶液(400 mg/mL)以將400 mg/mL懸浮液稀釋為360 mg/mL卡伯格韋、27 mg/mL PS20、27 mg/mL 甘露糖醇。組合物均使用Netzsch miniCer以及0.3 mm YTZ磨珠以250 mL 批量規模製備。

實驗編號	PS20 (mg/mL)	PEG3350 (mg/mL)
1	40.0	40.0
2	30.0	40.0
3	27*	40.0
4	20	20.0
5	20	0

表17

*400 mg/mL稀釋10%，得到360 mg/mL卡伯格韋及27 mg/mL PS20

【0118】 在實驗1、2、4及5中，在miniCer上濕珠磨期間，懸浮液增稠成糊狀物且不可回收。在實驗3中，在添加400 mg/mL PEG3350溶液之5分鐘內，懸浮液增稠且不再能攪拌。PS20及PEG3350與400 mg/mL卡伯格韋之組合未產生物理穩定懸浮液。

【0119】

實例9：500 mg/mL卡伯格韋以及泊洛沙姆338或407

用泊洛沙姆407或泊洛沙姆338製備包含約500 mg/mL卡伯格韋之可注射懸浮液。亦添加甘露糖醇作為滲性劑。藉由以下操作製備調配媒劑：將8.8 g泊洛沙姆338及7.0 g甘露糖醇溶解於159.3 g WFI中(懸浮液4)；將9.7 g P338 (BASF)及11.1 g甘露糖醇(Roquette Freres)溶解於159.3 g WFI中(懸浮液5)；及將9.7 g P407 (BASF)及11.1 g甘露糖醇(Roquette Freres)

溶解於159.3 g WFI中(懸浮液6)，且經0.2 μm 過濾器過濾溶液。將調配媒劑添加至125 g卡伯格韋(游離酸)中以製備500 mg/ml粗懸浮液(懸浮液4)，或添加至138.8g卡伯格韋(游離酸)中以製備555 mg/mL粗懸浮液(懸浮液5及懸浮液6)。粗懸浮液在攪拌的同時以73-145 ml/min經含有0.30 mm YTZ磨珠(Nikkato Corp)、設定在29.7 Hz下之濕珠磨機(Netzsch MiniCer)循環，直至達至約0.2 μm 之所要平均粒徑。濕珠磨機經冷卻以維持在1°C至25°C之間的溫度。在懸浮液5及懸浮液6之情況下，經研磨之懸浮液用濃縮PEG3350溶液稀釋，以產生500 mg/mL卡伯格韋、35 mg/mL P338或P407、40 mg/mL甘露糖醇及0-40 mg/mL PEG3350之最終懸浮液組合物。將懸浮液填充至第I型玻璃小瓶中，用氮氣沖洗，加塞(FM457塞)且密封。藉由 γ 照射以25 kGy之最小劑量對所得懸浮液進行最終滅菌。

【0120】 表18展示製得的懸浮液。各懸浮液以直立位置在40°C/75% RH下儲存。量測初始粒度及1個月後之粒度作為懸浮液穩定性之指示物。表19展示1個月後各懸浮液中之粒度。初始粒度與1個月後之粒度之間無變化。不具有粒度變化為懸浮液穩定性之指示物。

【0121】 表18中所製得的懸浮液中之每一者在其製得之後初始量測黏度。懸浮液之粒度亦在其製得之後初始量測，且在50°C下儲存1個月之後量測。結果展示於表19中。在所有懸浮液中，在加速條件下儲存之後粒度變化極小。懸浮液4之黏度在卡伯格韋400 mg/mL組成DoE中所觀測到之黏度範圍內，且略高於具有相似P338組成及相似的0.2 μm 大小目標x50之懸浮液3a (上文所論述)的黏度。懸浮液之剪切黏度使用配備有粗糙化錐板之Malvern Kinexus Pro流變計量測。在20°C下收集資料，跨0.1 s^{-1} 至10 s^{-1} 剪切速率範圍每十倍10個點進行資料收集。

懸浮液4	497 mg/mL卡伯格韋(藉由HPLC量測)	35 mg/mL P338	40 mg/mL甘露糖醇	0 mg/mL PEG
懸浮液5	500 mg/mL卡伯格韋(理論)	35 mg/mL P338	40 mg/mL甘露糖醇	0-40 mg/mL PEG3350
懸浮液6	500 mg/mL卡伯格韋(理論)	35 mg/mL P407	40 mg/mL甘露糖醇	0-40 mg/mL PEG3350

表18

懸浮液	在0.1 s ⁻¹ 下之黏度(cP)	在10 s ⁻¹ 下之黏度(cP)	初始			在50°C/環境RH下1個月		
			X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)
懸浮液4	197.016	61.419	0.07	0.22	0.72	0.09	0.24	0.69
懸浮液5	NT	NT	0.07	0.17	0.42	-		
懸浮液6	NT	NT	0.09	0.21	0.51	-		

表19

【0122】

實例10：界定卡伯格韋懸浮液強度之極限的可濕性研究

評定卡伯格韋在38 mg/mL P338、35 mg/mL PEG3350及20 mg/mL甘露糖醇中之可濕性，以估算此媒劑中卡伯格韋懸浮液之近似濃度極限。此藉由以下進行：向5 g媒劑中添加逐漸增加量之卡伯格韋，直至觀測到粗懸浮液特性之總體變化。結果概述於表20中，且展示此媒劑中卡伯格韋固體懸浮液濃度之上界為600 mg/mL或更低。

mg/mL卡伯格韋	卡伯格韋(g)	媒劑* (g)	總體黏度
396	2.63	5	類似於水
500	3.57	5	類似於水
565†	4.33	5	類似於水
580†	4.50	5	增稠之邊界
600†	4.81	5	較濃稠，但可流動
635†	5.28	5	略微糊狀

表20

*38 mg/mL P338、35 mg/mL PEG3350、20 mg/mL甘露糖醇

†此等值使用由較低濃度近似之密度計算

【0123】 應理解，上文僅藉助於實例描述本發明，且可在本發明之範疇內進行細節修改。本說明書中所揭示之各特徵，及適當時申請專利範圍及圖式可獨立或以任何適當組合提供。

【序列表】

<110> 美商 ViiV 醫療保健公司(ViiV Healthcare Company)

<120> 醫藥組合物

<150> US62/945412

<151> 2019-12-19

<150> US62/982305

<151> 2020-02-27

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 121

<212> PRT

<213> 人類

<400> 1

Arg Ala His Leu Val Gln Ser Gly Thr Ala Met Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Val Ser Cys Gln Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala His
20 25 30

Ile Leu Phe Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Gln Tyr Gly Ala Val Asn Phe Gly Gly Gly Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Val Tyr Arg Glu Ile Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Ile Arg Gly Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ser Tyr Gly Asp Ser Ser Trp Ala Leu Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Trp Ser Ala
 115 120

<210> 2

<211> 103

<212> PRT

<213> 人類

<400> 2

Tyr Ile His Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Ile Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Thr Ser Gln Gly Val Gly Ser Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

His His Thr Ser Ser Val Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Phe His Thr Ser Phe Asn Leu Thr Ile Ser Asp Leu Gln Ala
 65 70 75 80

Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Leu Gln Phe Phe Gly Arg
 85 90 95

Gly Ser Arg Leu His Ile Lys
 100

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組合物，其包含卡伯格韋(cabotegravir)或其醫藥學上可接受之鹽、聚乙二醇及泊洛沙姆(poloxamer)。

【請求項2】

如請求項1之醫藥組合物，其中該聚乙二醇係聚乙二醇3350。

【請求項3】

如請求項1或請求項2之醫藥組合物，其中該泊洛沙姆係泊洛沙姆407、泊洛沙姆237或泊洛沙姆338。

【請求項4】

如請求項3之醫藥組合物，其中該泊洛沙姆係泊洛沙姆407或泊洛沙姆338。

【請求項5】

如請求項1或請求項2之醫藥組合物，其中該聚乙二醇係聚乙二醇3350且該泊洛沙姆係泊洛沙姆407。

【請求項6】

如請求項1或請求項2之醫藥組合物，其中該聚乙二醇係聚乙二醇3350且該泊洛沙姆係泊洛沙姆338。

【請求項7】

如請求項1或請求項2之醫藥組合物，其中該卡伯格韋以中值粒徑為約0.1 μm 至10 μm 之粒子形式存在。

【請求項8】

如請求項7之醫藥組合物，其中該卡伯格韋以中值粒徑大於0.15 μm

至0.25 μm 之粒子形式存在。

【請求項9】

如請求項1或請求項2之醫藥組合物，其中該醫藥組合物進一步包含甘露糖醇。

【請求項10】

如請求項1或請求項2之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含350 mg/mL至600 mg/mL之卡伯格韋濃度。

【請求項11】

如請求項10之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含350 mg/mL至500 mg/mL之卡伯格韋濃度。

【請求項12】

如請求項11之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含380 mg/mL至420 mg/mL之卡伯格韋濃度。

【請求項13】

如請求項12之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約400 mg/mL之卡伯格韋濃度。

【請求項14】

如請求項1或請求項2之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含4 mg/mL至50 mg/mL之泊洛沙姆濃度。

【請求項15】

如請求項1或請求項2之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含5 mg/mL至50 mg/mL之聚乙二醇濃度。

【請求項16】

如請求項1或請求項2之醫藥組合物，其中組合物係非經腸醫藥組合物。

【請求項17】

如請求項1或請求項2之醫藥組合物，其中該組合物適用作可注射組合物。

【請求項18】

一種如請求項1至17中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或預防人類之人類免疫缺乏病毒(HIV)的藥劑。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該藥劑係用於皮下或肌內投與。

【請求項20】

如請求項18或19之用途，其中該藥劑係用於向該人類投與約1 mL至約3 mL之該醫藥組合物。

【請求項21】

如請求項18或19之用途，其中該藥劑係用於每月一次、每2個月一次或每3個月一次向該人類投與該醫藥組合物。

【請求項22】

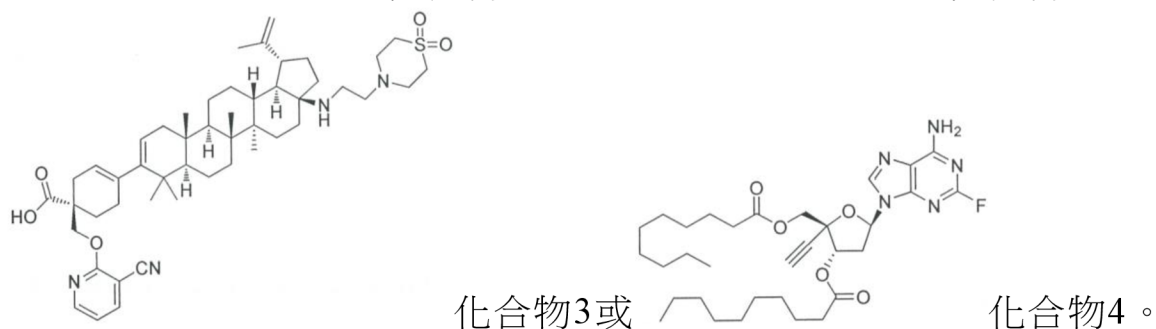
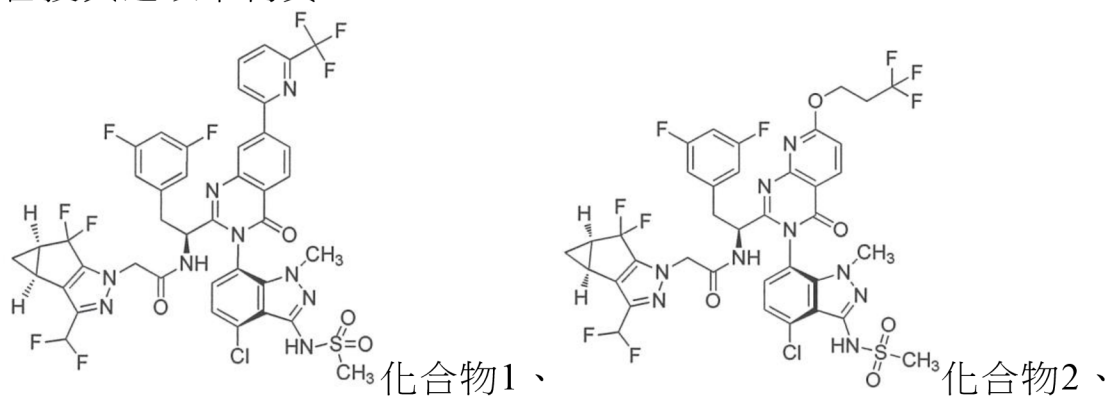
如請求項18或19之用途，其中該藥劑係用於每月一次向該人類皮下投與1 mL至1.5 mL之該醫藥組合物。

【請求項23】

如請求項18或19之用途，其中該藥劑係用於每3個月一次向該人類肌內投與2.5 mL至3 mL之該醫藥組合物。

【請求項24】

如請求項18或19之用途，其中該藥劑進一步包含以下物質或與N6-LS組合投與之以下物質：



【請求項25】

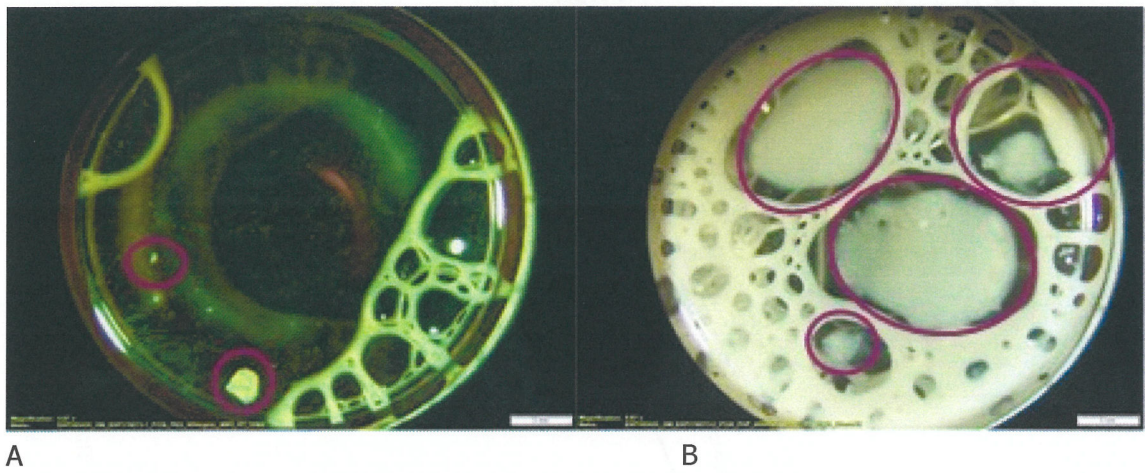
一種製造如請求項1至17中任一項之醫藥組合物之方法，其中該方法包含使卡伯格韋或其醫藥學上可接受之鹽與聚乙二醇及泊洛沙姆接觸。

【請求項26】

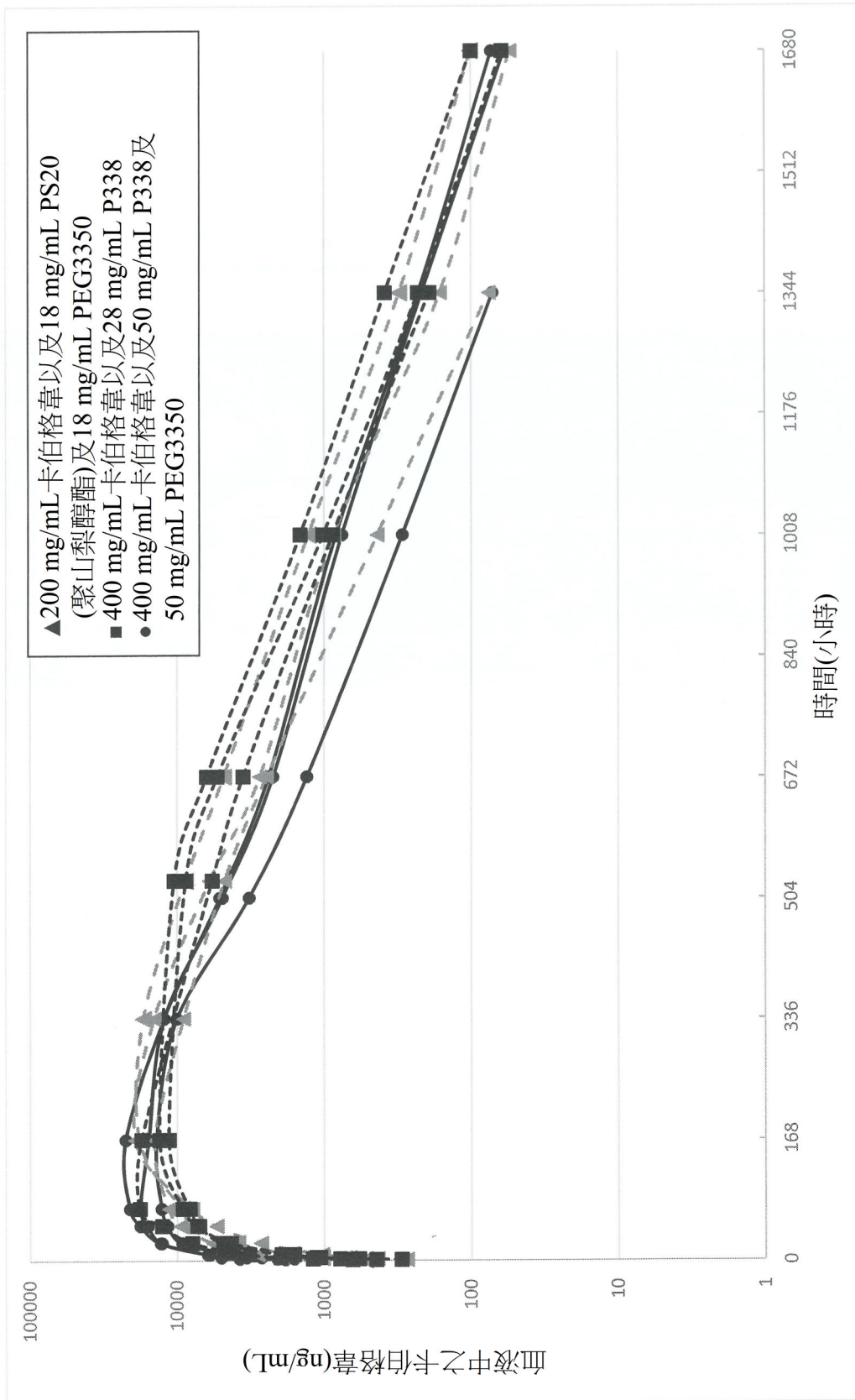
一種套組，其包含卡伯格韋或其醫藥學上可接受之鹽、聚乙二醇及泊洛沙姆。

【發明圖式】

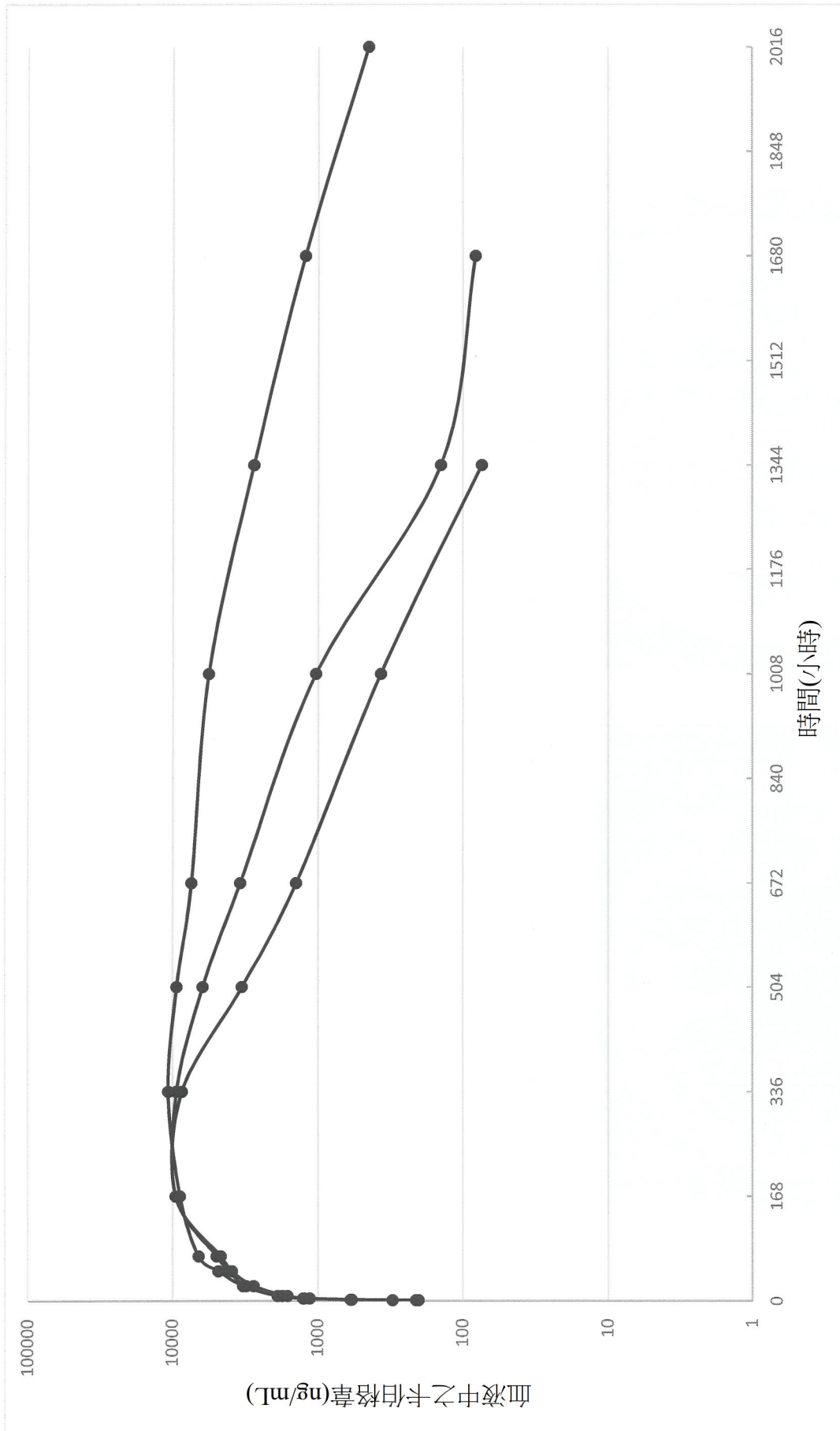
A -卡伯格韋、P338及PEG3350
B -卡伯格韋、P338及科利當12



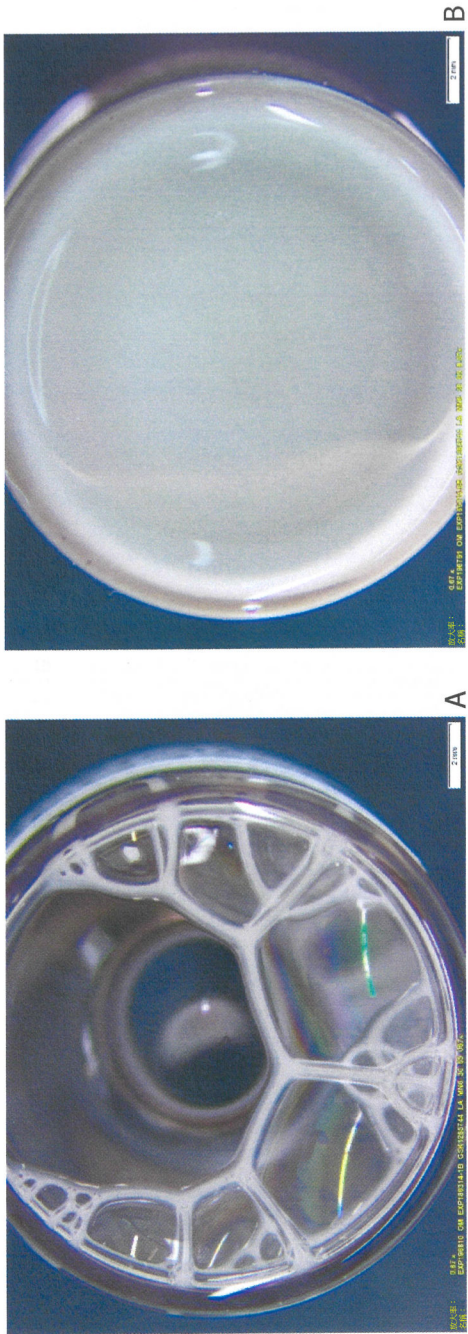
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】