(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0110548
(43) 공개일자 2023년07월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
A61K 38/47 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1641 (2013.01)
A61K 31/505 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7020228
(22) 출원일자(국제) 2021년11월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/072453
(87) 국제공개번호 WO 2022/109555
국제공개일자 2022년05월27일
(30) 우선권주장
63/114,997 2020년11월17일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 사이언시즈 아일랜드 언리미티드 컴퍼니
아일랜드 코 코크 링가스키디 바나헬리
(72) 발명자
베솔, 스티븐 엠.
미국 뉴 저지 08869 피오 박스 300 라리탄 루트 202 유에스 920 얀센 리서치 앤드 디벨롭먼트, 엘엘씨 내
크라우스 퀜터 칼 빌헬름
벨기에 비어세 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파마슈티카 엔브이 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

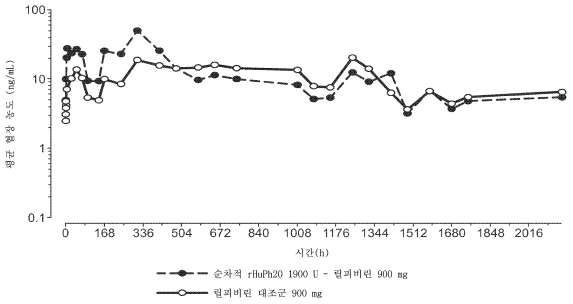
전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 발명의 명칭 **HIV 감염의 치료 또는 예방**

(57) 요 약

본 발명은 히알루로니다아제와 조합하여 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하는 HIV 감염의 치료 또는 예방에 관한 것이다. 본 발명은 또한 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 38/47 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/10 (2013.01)
A61K 9/145 (2013.01)
A61K 9/146 (2013.01)
A61P 31/18 (2018.01)
C12Y 302/01063 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
(72) 발명자
크라우웰스, 헤르타 마리아 루도비카
벨기에 비어세 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파마슈티카 엔브이 내
홀름, 르네
벨기에 비어세 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파마슈티카 엔브이 내
니마이어르, 니코 루돌프
벨기에 비어세 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파마슈티카 엔브이 내
베르부트, 아이완 캐롤라인 에프.
벨기에 비어세 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파마슈티카 엔브이 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서의 HIV 감염의 치료 또는 예방 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태로 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 대상체에 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 투여되는 히알루로니다아제와 병용 투여되고,

릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 히알루로니다아제는 예를 들어 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 인간 히알루로니다아제(예를 들어 rHuPH20)인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 1년인, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 6개월인, 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 시간 간격은 약 6개월 내지 약 1년이고, 바람직하게는 시간 간격은 약 6개월인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 표면 개질제가 그의 표면에 흡착되어 있는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 표면 개질제는 폴록사머인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 338인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 1 ㎛ 미만인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 500 ㎚ 미만인, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 100 nm 내지 약 300 nm인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 150 nm 내지 약 250 nm인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 180 nm 내지 약 220 nm인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 3 μm, 바람직하게는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm, 더욱 바람직하게는 약 2 μm 내지 약 3 μm인, 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 2.5 μm인, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 2.5 μm인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 2 μm 내지 약 7 μm인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 6 μm인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 5.5 μm인, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 5.5 μm인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 별도의 약학적 조성물로 투여되는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 히알루로니다아제를 포함하는 약학적 조성물은 용액이고, 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 50 내지 약 10,000 U/mL이며, 바람직하게는 약 2,000 U/mL인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 조합된 약학적 조성물로서 투여되는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 피하 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 현탁액은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, HIV 감염의 치료 방법인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 약 2700 mg 내지 약 5400 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 약 2700 mg 내지 약 4500 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, HIV 감염은 HIV 유형 1(HIV-1) 감염인, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린인, 방법.

청구항 34

대상체에서 HIV 감염의 치료 또는 예방에서의 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제로서,

여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고,

릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 대상체에게 투여되고,

릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여되는, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

청구항 35

근육내 주사 또는 피하 주사에 의한 HIV 감염의 치료 또는 예방에서 동시 또는 순차적 사용을 위한 조합된 제제로서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 함유하는 제품으로서,

여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고,

릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여되는, 제품.

청구항 36

근육내 주사 또는 피하 주사에 의한 HIV 감염의 치료 또는 예방에서 동시 또는 순차적 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제를 포함하는 부품 키트로서,

여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고,

릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여되는, 부품 키트.

청구항 37

근육내 주사 또는 피하 주사에 의한 HIV 감염의 치료 또는 예방에서의 사용을 위한 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 투여되는 히알루로니다아제와 병용 투여되고,

릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여되는, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도로서,

여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이며 히알루로니다아제와 병용 투여되고,

릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 대상체에게 투여되고,

릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여되는, 용도.

청구항 39

릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 포함하는 조합물로서, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태인, 조합물.

청구항 40

릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 포함하는 부품 키트로서, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태인, 부품 키트.

청구항 41

현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 42

제41항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 7 μm, 바람직하게는 약 2 μm 내지 약 7 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 43

제42항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 6 μm, 바람직하게는 약 3 μm 내지 약 5.5 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 44

제41항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1.8 μm 내지 약 7 μm이고 평균 유효 입자 크기가 약

0.2 μm 내지 약 3 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, D_v90은 약 5.5 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, 평균 유효 입자 크기는 약 2.5 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 47

제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 표면 개질제가 그의 표면에 흡착되어 있는, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 48

제47항에 있어서, 표면 개질제는 폴록사머인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 49

제48항에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 338인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 50

제41항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 현탁액은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하는, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 51

제41항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 52

제41항 내지 제51항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 53

제52항에 있어서, 피하 또는 근육내 주사에 의한 투여를 위해 제형화되는, 약학적 조성물.

청구항 54

제53항에 있어서, 피하 주사에 의한 투여를 위해 제형화되는, 약학적 조성물.

청구항 55

대상체에서 HIV 감염의 치료 또는 예방에서의 사용을 위한, 제41항 내지 제51항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 56

대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 대상체에게 제41항 내지 제51항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 57

대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한, 제41항 내지 제51항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 58

제55항, 제56항 또는 제57항에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 대상체에게 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

청구항 59

제58항에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 6개월인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

청구항 60

제58항에 있어서, 시간 간격은 약 6개월 내지 약 1년이며, 바람직하게는 시간 간격은 약 6개월인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

청구항 61

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 피하 또는 근육내 주사에 의해 대상체에게 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

청구항 62

제61항에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 피하 주사에 의해 대상체에게 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

청구항 63

제55항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, HIV 감염의 치료 또는 예방은 HIV 감염의 치료인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

청구항 64

제63항에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 약 2700 mg 내지 약 5400 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 약 2700 mg 내지 약 4500 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

청구항 65

제55항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, HIV 감염은 HIV 유형 1(HIV-1) 감염인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

청구항 66

제55항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 히알루로니다아제와 조합하여 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하는 HIV 감염의 치료 또는 예방에 관한 것이다. 본 발명은 또한 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 후천면역결핍증후군(AIDS)의 원인으로 알려진 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염의 치료에는 주요 의학적 도전

이 남아 있다. HIV는 면역학적 압력을 회피할 수 있고, 다양한 세포 유형 및 성장 조건에 적응할 수 있고, 항-HIV 약물에 대한 내성을 진전시킬 수 있다. 후자는 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTI), 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI), 뉴클레오티드 역전사효소 억제제(NtRTI), HIV-프로테아제 억제제(PI), 인테그라제 염색분체 전달 억제제(INSTI) 및 HIV 융합 억제제를 포함한다.

[0003] HIV 감염을 억제하는 데 효과적이지만, 이들 약물 각각은 단독으로 사용될 때, 저항성 돌연변이체의 출현과 마주친다. 이로 인해 일반적으로 상이한 활성 프로파일을 갖는 몇몇 항-HIV 제제의 병용 요법이 도입되었다. 특히 "HAART"(고도 활성 항-레트로바이러스 요법)의 도입으로 항 HIV 요법이 획기적으로 개선되어 HIV 관련 이환율과 사망률이 크게 감소했다. 항레트로바이러스 요법에 대한 현재 지침은 이중 또는 삼중 병용 요법을 권장한다. 그러나, 현재 이용가능한 약물 요법 중 어느 것도 HIV 감염을 완전히 박멸할 수 없다. HAART조차도 종종 항레트로바이러스 요법에 대한 비순응 및 비지속성으로 인해 내성의 출현에 직면할 수 있다. 이러한 경우, 구성성분 중 하나를 다른 부류의 것으로 교체하여 HAART를 다시 유효하게 만들 수 있다. 올바르게 적용할 경우 HAART 조합 치료는 더 이상 AIDS 발병을 유발할 수 없는 수준까지 수년, 최대 수십 년 동안 바이러스를 억제할 수 있다.

[0004] HIV 감염은 현재 완전히 근절될 수 없기 때문에 HIV에 감염된 사람은 다른 사람을 감염시킬 잠재적 위험이 있다. 사람들은 감염의 영향을 전혀 경험하지 않고 수년 동안 감염 상태로 살아갈 수 있으므로 다른 사람에게 바이러스를 추가로 옮길 위험을 인식하지 못할 수 있다. 따라서 HIV 전파를 예방하는 것이 중요하다. 예방은 현재 성적 접촉에 의한 전파를, 특히 감염 위험이 있는 집단의 콘돔 사용에 의해 회피하고, HIV 존재에 대한 혈액 샘플의 주의 깊은 모니터링, 및 감염 가능성이 있는 대상체의 혈액과의 접촉을 회피하는 것에 초점을 두고 있다.

[0005] 이러한 조치에도 불구하고 개인이 HIV 감염자와 접촉하여 감염될 위험은 언제나 임박하여 있다. 특히 의사, 간호사 또는 치과 의사와 같이 감염된 환자 또는 감염 위험이 있는 환자에게 의료 서비스를 제공하는 사람들의 경우에 그러하다. 위험에 처한 또 다른 개체 군은 특히 모유 수유 대안이 덜 분명한 개발 도상국에서, 어머니가 감염되었거나 감염될 위험이 있는 모유 수유 영아이다.

[0006] 현재 이용 가능한 경구 요법은 적어도 하루에 한 번 투약을 필요로 한다. 따라서 HIV에 걸린 살아 있는 사람들은 매일 자신의 HIV 양성 상태를 상기시키고 일일 투약으로 인해 HIV 양성 상태가 공개될 수 있다. 일일 투약은 많은 수와 많은 양의 알약의 저장 및 수송을 필요로 하고, 환자가 매일 복용하는 것을 잊고 처방된 복용법을 따르지 않을 위험이 남아 있다. 이는 치료 효과를 감소시킬 뿐만 아니라 바이러스 내성의 출현으로 이어진다.

[0007] HAART에서 자주 사용되는 한 부류의 HIV 약물은 NNRTI이다. 릴피비린은 HIV 감염 치료에 사용되는 NNRTI 부류의 항레트로바이러스제이다. 릴피비린은 이전 NNRTI에 비해 효능이 더 높고 부작용 프로파일이 감소된 2세대 NNRTI이다. 릴피비린 활성은 HIV-1 역전사효소의 비경쟁적 억제에 의해 매개된다.

[0008] 릴피비린은 야생형 HIV뿐만 아니라 많은 돌연변이 변이체에 대해서도 현저한 활성을 나타낸다. 릴피비린, 그의 약리학적 활성 및 그의 제조를 위한 다수의 절차는 WO 03/16306호에 기재되어 있다.

[0009] 릴피비린은 HIV 감염 치료용으로 승인되었으며 1일 1회 경구 투여용 정제당 25 mg의 릴피비린 염기 당량을 함유하는 단일 제제 정제(EDURANT®) 및 1일 1회 경구 투여용 단일 정제 요법(COMPLERA®, ODEFSEY®, JULUCA®)으로 상업적으로 이용가능하다.

[0010] WO2007147882호는 표면 개질제가 흡착된 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린의 치료적 유효량; 및 릴피비린 활성 성분이 현탁되어 있는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 근육내 또는 피하 주사하는 것을 개시한다. 한 달에 한 번 또는 두 달에 한 번 주사하여 HIV 감염을 치료하기 위한 릴피비린을 포함하는 제품이 현재 개발 중에 있다.

[0011] 카보테그라비르 주사용 장기간 방출 현탁액과 병용하여 투여하기 위한 릴피비린 주사용 장기간 방출 현탁액이 캐나다에서 CABENUVA®로 승인되었으며, EMA는 유럽에서 릴피비린 주사용 장기간 방출 현탁액에 대한 시판 승인을 권고했다(REKAMBYS®). 이들은 1일 초과의 간격으로 투여하기 위해 장기간 작용하는 주사가능 제형으로 제공되는 최초의 항레트로바이러스제이다.

[0012] 릴피비린과 같이 피하 또는 근육내 주사로 투여되는 약물의 경우, 환자의 내약성은 확실히 더 많은 양을 주사할 때 추가적인 문제가 된다. 예를 들어, 피하 또는 근육내 주사에 의한 투여는 주사 부위(주사 부위 반응)에 주사하는 동안 및 주사 후에 자극, 염증, 붓기, 급성 통증 및/또는 발적 및 멍이 있을 수 있다. 피하 및 근육내

주사는 확실히 많은 양을 주사할 때 주사 부위의 피부 표면에 혹이 나타나는 것과 관련이 있을 수 있다. 이러한 효과는 일반적으로 높은 주입량에 의해 확대된다. 이러한 혹은 관심 대상체가 고용량 주사를 받았음을 드러낼 수 있고 따라서 대상체의 HIV 양성 상태를 드러낼 수 있다.

[0013] 따라서, 드문 투약, 즉 몇 달에 한 번 또는 그 이상 투약을 필요로 하는 HIV 전파를 예방하거나 HIV 감염을 치료하기 위한 효과적인 방법을 제공할 필요가 있을 뿐만 아니라, 또한 환자 순응도를 향상시키는 이 방법에 대한 내약성이 우수해야 한다. 또한 이 방법이 외부 세계에 보이지 않도록 할 필요가 있다.

발명의 내용

[0014] 제1 양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서의 HIV 감염의 치료 또는 예방 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태로 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 투여되는 히알루로니다아제와 병용 투여되고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다.

[0015] 제2 양태에서, 대상체에서 HIV 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제가 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 대상체에 투여되고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다.

[0016] 제3 양태에서, 근육내 주사 또는 피하 주사에 의한 HIV 감염의 치료 또는 예방에 동시 또는 순차적 사용을 위한 복합 제제로서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 함유하는 제품이 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다.

[0017] 제4 양태에서, 근육내 주사 또는 피하 주사에 의한 HIV 감염의 치료 또는 예방에 동시 또는 순차적 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 포함하는 부품 키트가 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다.

[0018] 제5 양태에서, 근육내 주사 또는 피하 주사에 의한 HIV 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위해 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 투여되는 히알루로니다아제와 병용 투여되고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다.

[0019] 제6 양태에서, 대상체에서 HIV 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고 히알루로니다아제와 병용 투여되고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 투여되고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다.

[0020] 제7 양태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 포함하는 조합물이 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이다.

[0021] 제8 양태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 포함하는 부품 키트가 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이다.

[0022] 릴피비린을 히알루로니다아제와 병용하여 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여하면 특히 대량 주사 시 릴피비린 단독의 피하 또는 근육내 주사 투여에 비해 환자 내약성을 향상시킨다. 히알루로니다아제는 릴피비린 현탁액이 전달되는 조직의 저항성을 낮출 수 있으므로 릴피비린의 보다 신속한 투여를 촉진할 수 있다. 히알루로니다아

제는 조직 배압을 감소시켜 주사 부위에서 릴피비린의 누출을 감소시킬 수 있다. 히알루로니다아제는 또한 피하 조직이 적은(또는 체질량 지수가 낮은) 환자에서 더 많은 양을 전달할 수 있다. 히알루로니다아제는 더 짧은 바늘의 사용을 허용할 수 있다.

[0023] 또한, 놀랍게도, 릴피비린 마이크로- 또는 나노입자 현탁액의 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 달성되는 혈장으로의 릴피비린의 연장된(extended), 지속된(sustained) 또는 장기간(prolonged) 방출은 릴피비린이 본 명세서에 정의된 바와 같은 히알루로니다아제와 함께 투여될 때 유지될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 아래의 "히알루로니다아제" 섹션에서 더 상세히 논의되는 바와 같이, 히알루로니다아제는 주입된 활성 약학적 성분의 분산 및 흡수를 증가시키는 데 사용된다. 이를 고려할 때, 본 발명자들이 릴피비린과 함께 히알루로니다아제를 투여하면 혈류로의 릴피비린의 연장된, 지속된 또는 장기간의 방출을 유지한다는 것을 입증한 것은 놀라운 일이다.

[0024] 제9 양태에서, 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되며, 여기서 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm이다.

[0025] 제10 양태에서, 제9 양태에 정의된 바와 같은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0026] 제11 양태에서, 대상체에서 HIV 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제9 양태에 정의된 바와 같은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

[0027] 제12 양태에서, 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본 발명의 제9 양태에 따른 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 즉 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태로 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm이다.

[0028] 제13 양태에서, 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 제9 양태에 따른 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의, 즉 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 용도가 제공되며, 여기서 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm이다.

[0029] D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm인 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린은 놀랍게도 더 낮은 D_v90을 갖는 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린과 비교하여 릴피비린의 용해 프로파일을 낮추는 것, 즉 평탄화하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm인 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 투여는 릴피비린 노출을 조정하여 혈장으로의 릴피비린의 지속된 또는 장기간의 방출을 유지하면서 약동학 곡선을 평탄화하며, 즉 Cmax를 낮춘다. D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm인 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 투여는 더 낮은 D_v90을 갖는 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 투여와 비교하여 다중 용량에서 피크-최저 비율이 개선될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0030] 본 발명은 첨부된 도면을 참조하여 단지 예로서 설명될 것이다.

도 1: 본 발명에 따른 릴피비린 나노현탁액과 히알루로니다아제의 투여 및 릴피비린 나노현탁액 단독 투여 후 시간 경과에 따른 평균 혈장 농도.

도 2: 본 발명에 따른 릴피비린 현탁액과 히알루로니다아제의 투여 및 릴피비린 현탁액 단독 투여 후 6개월에 걸친 평균 혈장 농도.

도 3: 다양한 입자 크기의 릴피비린 현탁액을 사용한 용해 연구

도 4: 다양한 입자 크기의 릴피비린 현탁액을 사용한 추가 용해 연구

이들 도면은 "실시예" 섹션에서 추가로 설명된다.

발명의 내용

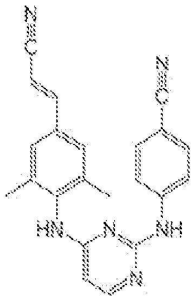
이 출원은 판독성을 돕기 위해 섹션으로 작성되었다. 그러나, 이것은 각 섹션을 따로따로 읽어야 한다는 의미는 아니다. 반대로 달리 명시되지 않는 한, 각 섹션은 다른 섹션을 상호 참조하여 읽어야 하며, 즉 전체 출원을 전체적으로 간주해야 한다. 명시적으로 언급되지 않는 한, 실시형태의 인위적 분리는 의도되지 않는다.

따라서, 본 발명의 제1 양태와 관련하여 본 명세서에 기재된 모든 실시형태는 동일하게 적용되며, 즉 본 명세서에 기재된 제2 양태 내지 제8 양태와 관련하여/조합하여 또한 개시된다. 또한, 본 발명의 제9 양태와 관련하여 본 명세서에 기재된 모든 실시형태는 동일하게 적용되며, 즉 본 발명의 제10 양태 내지 제13 양태와 관련하여/조합하여 개시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 릴피비린

[0032] 릴피비린(4-[[4-[[4-[(1E)-2-시아노에테닐]-2,6-다이메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴; TMC278)은 하기 구조식을 갖는다:

[0033] 

[0034] "릴피비린"은 상기에 나타낸 구조식, 즉 유리 염기 형태를 갖는 릴피비린을 의미한다.

[0035] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태에 사용된 바와 같은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태, 즉 현탁액 중의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마이크로- 또는 나노입자, 특히 약학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 수성 담체에 현탁된 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이다.

[0036] 릴피비린의 약학적으로 허용가능한 염은 반대이온이 약학적으로 허용가능하다는 것을 의미한다. 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린이 형성할 수 있는 치료적 활성 무독성 산부가염 형태를 포함하는 것을 의미한다. 이러한 염 형태는 릴피비린을 무기 산, 예를 들어 할로겐화수소산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산 등; 황산; 질산; 인산 등; 또는 유기 산, 예를 들어 아세트산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 2-하이드록시프로판산, 2-옥소프로판산, 옥살산, 말론산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 2-하이드록시-1,2,3-프로판트라이카르복실산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-메틸벤젠설폰산, 사이클로헥산설팜산, 2-하이드록시벤조산, 4-아미노-2-하이드록시벤조산 등과 같은 적절한 산으로 처리하여 편리하게 얻을 수 있다.

[0037] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 사용된 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린, 즉 유리 염기 형태의 릴피비린이다.

[0038] 당업자는 본 발명의 제1 양태에서 마이크로- 또는 나노입자의 크기가 피하 또는 근육내 주사에 의한 투여가 손상되거나 심지어 더 이상 가능하지 않은 최대 크기보다 작아야 한다는 것을 의미한다는 것을 이해할 것이다. 최대 크기는 예를 들어 바늘 직경 또는 큰 입자에 대한 신체의 부작용 또는 둘 모두에 의해 부과된 제한에 따라 달라진다.

[0039] 본 발명의 제1 양태의 바람직한 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 나노입자의 형태이다.

[0040] 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 20 μm 미만이다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 10 μm 미만이다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 5 μm 미만이다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 미만이다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 500 nm 미만이다.

[0041] 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 25 nm 내지 약 20 μm이다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균

유효 입자 크기가 약 25 nm 내지 약 10 μm(예를 들어, 약 200 nm 내지 약 10 μm)이다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 25 nm 내지 약 5 μm(예를 들어, 약 200 nm 내지 약 5 μm)이다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 25 nm 내지 약 1 μm이다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 25 nm 내지 약 500 nm이다.

[0042] 본 발명의 제1 양태의 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 100 nm 내지 약 300 nm이다. 본 발명의 제1 양태의 다른 바람직한 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 150 nm 내지 약 250 nm이다. 본 발명의 제1 양태의 특히 바람직한 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 180 nm 내지 약 220 nm, 예를 들어 약 200 nm이다.

[0043] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 대안적인 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm이다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.4 μm 내지 약 3 μm이다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.6 μm 내지 약 3 μm이다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.7 μm 내지 약 3 μm이다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.8 μm 내지 약 3 μm이다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.9 μm 내지 약 3 μm이다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 3 μm이다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 2.5 μm이다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 2 μm이다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 0.3 μm, 0.4 μm, 0.5 μm, 0.6μm, 0.7μm, 0.8μm, 0.9μm, 1μm, 1.1μm, 1.2μm, 1.3μm, 1.4μm, 1.5μm, 1.6μm, 1.7μm, 1.8μm, 1.9μm, 2μm, 2.1μm, 2.2μm, 2.3μm, 2.4μm, 2.5μm, 2.6μm, 2.7μm, 2.8μm, 2.9μm 또는 3μm이거나, 또는 0.2 μm와 3 μm 사이의 임의의 하위범위 또는 단일 값을 갖는다.

[0044] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1.5 μm 내지 약 3 μm이다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 2 μm 내지 약 3 μm, 예를 들어 약 2.5 μm 또는 약 2.7 μm이다.

[0045] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "평균 유효 입자 크기"는 부피 기반 중앙 입자 직경(D_v50), 즉 입자 집단의 50 부피% 미만이 발견되는 직경을 의미한다.

[0046] 본 발명의 제1 양태의 대안적인 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm이다.

[0047] 본 발명의 제9 양태의 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm이다.

[0048] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 7 μm이다. 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1.5 μm 내지 약 7 μm이다. 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 2 μm 내지 약 7 μm이다. 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 2 μm 내지 약 6 μm이다. 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 2.5 μm 내지 약 6.5 μm이다. 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 2.5 μm 내지 약 4 μm이다. 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 7 μm이다. 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 4 μm 내지 약 7 μm이다. 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 6 μm이다. 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 5.5 μm이다. 제1 양태 및 제9

양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 4.5 μm 내지 약 6.5 μm이다. 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 5 μm 내지 약 6 μm, 예를 들어 약 5.5 μm이다. 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 2μm, 2.1 μm, 2.2μm, 2.3μm, 2.4μm, 2.5μm, 2.6μm, 2.7μm, 2.8μm, 2.9μm, 3μm, 3.1μm, 3.2μm, 3.3μm, 3.4μm, 3.5μm, 3.6μm, 3.7μm, 3.8μm, 3.9μm, 4μm, 4.1μm, 4.2μm, 4.3μm, 4.4μm, 4.5μm, 4.6μm, 4.7μm, 4.8μm, 4.9μm, 5μm, 5.1μm, 5.2μm, 5.3μm, 5.4μm, 5.5μm, 5.6μm, 5.7μm, 5.8μm, 5.9μm, 6μm, 6.1μm, 6.2μm, 6.3μm, 6.4μm, 6.5μm, 6.6μm, 6.7μm, 6.8μm, 6.9μm, 또는 7μm이거나, 또는 2μm와 7μm 사이의 임의의 하위범위 또는 단일 값을 갖는다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 용어 "D_v90"은 입자 집단의 90 부피%가 발견되는 직경을 의미한다.

[0050] 제1 양태 및 제9 양태의 특정 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기(D_v50)가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm이고 D_v90이 약 1.8 μm 내지 약 7 μm이거나, 평균 유효 입자 크기(D_v50)가 약 0.6 μm 내지 약 3 μm이고 D_v90이 약 2.5 μm 내지 약 6.5 μm이고, 임의의 실시형태에 대해, 평균 유효 입자 크기는 D_v90보다 낮다. 제1 양태 및 제9 양태의 대안적인 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기(D_v50)가 약 0.6 μm 내지 약 1.5 μm이고 D_v90이 약 2.5 μm 내지 약 4 μm이고, 임의의 실시형태에 대해, 평균 유효 입자 크기는 D_v90보다 낮다. 제1 양태 및 제9 양태의 대안적인 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기(D_v50)가 약 1 μm 내지 약 2 μm이고 D_v90이 약 3.5 μm 내지 약 5.5 μm이고, 임의의 실시형태에 대해, 평균 유효 입자 크기는 D_v90보다 낮다. 제1 양태 및 제9 양태의 대안적인 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기(D_v50)가 약 2 μm 내지 약 3 μm이고 D_v90이 약 5.0 μm 내지 약 6.5 μm이고, 임의의 실시형태에 대해, 평균 유효 입자 크기는 D_v90보다 낮다.

[0051] 실시예 3에서 알 수 있는 바와 같이, D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm인 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 투여는 놀랍게도 릴피비린의 용해 프로파일을 낮추는 것, 즉 평탄화하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 이러한 범위의 입자 크기는 릴피비린 노출을 조정하여 혈장으로의 릴피비린의 지속된 또는 장기간의 방출을 유지하면서 약동학 곡선을 평탄화하며, 즉 Cmax를 낮춘다.

[0052] 본 명세서에서 사용되는 평균 유효 입자 크기, 즉 부피 기반 중앙 입자 직경(D_v50) 및 D_v90은 일상적인 레이저 회절 기술에 의해, 예를 들어 ISO 13320:2009에 따라 측정된다.

[0053] 레이저 회절은 입자가 입자 크기에 따라 달라지는 각도로 빛을 산란시키고 입자 집합이 입자 크기 분포와 상관관계가 있을 수 있는 강도와 각도로 정의되는 산란광 패턴을 생성한다는 원리에 따른다. 신속하고 신뢰할 수 있는 입자 크기 분포 결정을 위해 많은 레이저 회절 기기가 상업적으로 이용가능하다. 예를 들어, 입자 크기 분포는 Malvern Instruments의 종래 Malvern MastersizerTM 3000 입자 크기 분석기로 측정할 수 있다. Malvern MastersizerTM 3000 입자 크기 분석기는 수용액에 현탁된 대상 입자를 포함하는 투명 셀을 통해 헬륨-네온 가스 레이저 빔을 투사하여 작동한다. 입자에 부딪히는 광선은 입자 크기에 반비례하는 각도를 통해 산란되고 광검출기 어레이는 여러 미리 결정된 각도에서 빛의 강도를 측정하고, 상이한 각도에서 측정된 강도는 컴퓨터에 의해 표준 이론 원리를 사용하여 처리하여 입자 크기 분포를 결정한다. 레이저 회절 값은 증류수 중의 입자의 습식 분산을 사용하여 얻을 수 있다.

[0054] 부피 기반 중앙 입자 직경(D_v50) 및 D_v90을 측정하기 위해 당업계에서 통상 사용되는 다른 방법에는 디스크 원심분리, 주사 전자 현미경(SEM), 침강 장 흐름 분획법 및 광자 상관 분광법이 포함된다.

[0055] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 마이크로- 또는 나노입자는 표면에 흡착된 하나 이상의 표면 개질제를 갖는다.

[0056] 표면 개질제는 다양한 중합체, 저분자량 올리고머, 천연물 및 계면활성제를 포함하는 공지된 유기 및 무기 약학적 부형제로부터 선택될 수 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 특정 표면 개질제는 비이온성 및 음이온성 계면활성제를 포함한다. 표면 개질제의 대표적인 예는 젤라틴, 카제인, 레시틴, 음으로 하전된 인지질의 염 또는 이의 산 형태(예컨대 포스파티딜 글리세롤, 포스파티딜 이노사이트, 포스파티딜 세린, 인산 및 이들의 염, 예컨대 알칼리 금속염, 예를 들어 이들의 나트륨 염, 예를 들어 에그 포스파티딜 글리세롤 나트륨, 예컨대 상표명

Lipoid™ EPG로 시판되는 제품), 아카시아 검, 스테아르산, 염화벤잘코늄, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예를 들어 세토마크로골 1000과 같은 마크로골 에테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체; 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, 도데실황산나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 타우로콜산나트륨, 데속시타우로콜산나트륨, 데속시콜산나트륨 등의 담즙산염; 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 마그네슘 알루미네이트 실리케이트, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴록사머, 예컨대 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체인 Pluronic™ F68, F108 및 F127; 틸록사폴; 비타민 E-TGPS(α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트, 특히 α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트); 폴록사민, 예컨대 에틸렌다이아민에 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드를 순차적으로 첨가하여 유도된 4관능성 블록 공중합체인 Tetronic™ 908(T908); 덱스트란; 레시틴; 나트륨 설포석신산의 다이옥틸 에스테르, 예컨대 상표명 Aerosol OT™(AOT)로 판매되는 제품; 소듐 라우릴 설페이트(Duponol™ P); 상표명 Triton™ X-200으로 입수가능한 알킬 아릴 폴리에테르 설포네이트; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(Tweens™ 20, 40, 60 및 80); 지방산의 소르비탄 에스테르(Span™ 20, 40, 60 및 80 또는 Arlacel™ 20, 40, 60 및 80); 폴리에틸렌 글리콜(예컨대 Carbowax™ 3550 및 934라는 상표명으로 판매되는 것); 수크로스 스테아레이트 및 수크로스 다이스테아레이트 혼합물, 예컨대 상표명 Crodesta™ F110 또는 Crodesta™ SL-40으로 입수가능한 제품; 헥실데실 트라이메틸 암모늄 클로라이드(CTAC); 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함한다. 원하는 경우 두 개 이상의 표면 개질제를 조합하여 사용할 수 있다.

[0057] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 표면 개질제는 폴록사머, α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 및 음으로 하전된 인지질의 염 또는 이의 산 형태로부터 선택된다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 바람직한 실시형태에서, 표면 개질제는 Pluronic™ F108, Vitamin E TGPS, Tween™ 80, 및 Lipoid™ EPG로부터 선택된다.

[0058] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 표면 개질제는 폴록사머, 특히 Pluronic™ F108이다. Pluronic™ F108은 폴록사머 338에 상응하고, 일반적으로 화학식 $HO-[CH_2CH_2O]_x-[CH(CH_3)CH_2O]_y-[CH_2CH_2O]_z-H$와 일치하는 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체이며, 여기서 x, y 및 z의 평균 값은 각각 128, 54 및 128이다. 폴록사머 338의 다른 상품명은 Hodag Nonionic™ 1108-F 및 Synperonic™ PE/F108이다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 표면 개질제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르와 포스파티딜 글리세롤 염(특히 에그 포스파티딜 글리세롤 나트륨)의 조합을 포함한다.

[0059] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 표면 개질제에 대한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 상대량(w/w)은 약 1:2 내지 약 20:1, 특히 약 1:1 내지 약 10:1, 예를 들어 약 4:1 내지 약 6:1, 바람직하게는 약 6:1이다.

[0060] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 본 발명의 마이크로- 또는 나노입자는 본 명세서에 정의된 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 본 명세서에 정의된 하나 이상의 표면 개질제를 포함하고, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 마이크로- 또는 나노입자의 약 50 중량% 이상, 마이크로- 또는 나노입자의 약 80 중량% 이상, 마이크로- 또는 나노입자의 약 85 중량% 이상, 마이크로- 또는 나노입자의 약 90 중량% 이상, 마이크로- 또는 나노입자의 약 95 중량% 이상, 또는 마이크로- 또는 나노입자의 약 99 중량% 이상, 특히 마이크로- 또는 나노입자의 80 중량% 내지 90 중량%이거나 마이크로- 또는 나노입자의 85 중량% 내지 90 중량% 범위이다.

[0061] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 현탁액은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 마이크로- 또는 나노입자가 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 수성 담체는 멸균 수, 예를 들어 주사용수를, 선택적으로 다른 약학적으로 허용가능한 성분과 혼합하여 포함한다. 후자는 주사가능한 제형에 사용하기 위한 임의의 성분을 포함한다. 이들 성분은 현탁화제, 완충제, pH 조절제, 방부제, 등장화제, 표면 개질제, 킬레이트제 등의 성분 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 상기 성분은 현탁화제, 완충제, pH 조절제 및 선택적으로 방부제 및 등장화제 중 하나 이상으로부터 선택된다. 특정 성분은 이러한 작용제 중 둘 이상으로 동시에 작용할 수 있으며, 예를 들어 방부제와 완충제처럼 거동하거나 완충제와 등장화제처럼 거동한다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 상기 성분은 완충제, pH 조절제, 등장화제, 킬레이트제 및 표면 개질제 중 하나 이상으로부터 선택된다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 상기 성분은 완충제, pH 조절제, 등장화제 및 킬레이트제 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0062] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 현탁액은 완충제 및/또는 pH 조절제를 추가로 포함한다.

적합한 완충제 및 pH 조절제는 분산액을 중성 내지 매우 약간 염기성(최대 pH 8.5)으로, 바람직하게는 pH 7 내지 7.5 범위로 만들기에 충분한 양으로 사용되어야 한다. 특정 완충제는 약산의 염이다. 첨가될 수 있는 완충제 및 pH 조절제는 타르타르산, 말레산, 글리신, 락트산나트륨/락트산, 아스코르브산, 시트르산나트륨/시트르산, 아세트산나트륨/아세트산, 중탄산나트륨/탄산, 석신산나트륨/석신산, 벤조산나트륨/벤조산, 인산나트륨, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 중탄산나트륨/탄산나트륨, 수산화암모늄, 벤젠설폰산, 벤조산나트륨/산, 다이에탄올아민, 글루코노델타락톤, 염산, 브롬화수소, 리신, 메탄설폰산, 모노에탄올아민, 수산화나트륨, 트로메타민, 글루콘산, 글리세르산, 글루라트산, 글루탐산, 에틸렌 다이아민 테트라아세트산(EDTA), 트라이에탄올아민, 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 완충제는 인산나트륨 완충제, 예를 들어 인산이수소나트륨 일수화물이다. 일 실시형태에서, pH 조절제는 수산화나트륨이다.

[0063] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 현탁액은 방부제를 추가로 포함한다. 방부제는 벤조산, 벤질 알코올, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 클로르부톨, 갈레이트, 하이드록시벤조에이트, EDTA, 페놀, 클로로크레졸, 메타크레졸, 염화벤제토늄, 미리스틸-γ-피콜리늄 클로라이드, 페닐수은 아세테이트 및 티메로살로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 항균제 및 항산화제를 포함한다. 라디칼 스캐빈저는 BHA, BHT, 비타민 E 및 아스코르빌 팔미테이트, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 산소 스캐빈저는 아스코르브산나트륨, 아황산나트륨, L-시스테인, 아세틸시스테인, 메티오닌, 티오글리세롤, 아세톤 중아황산나트륨, 아이소아코르브산, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린을 포함한다. 킬레이트제는 시트르산나트륨, 나트륨 EDTA, 시트르산 및 말산을 포함한다. 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 킬레이트제는 시트르산, 예를 들어 시트르산 일수화물이다.

[0064] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 현탁액은 등장화제를 추가로 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물의 등장성을 보장하기 위해 등장화제 또는 등장제(isotonifier)가 존재할 수 있고, 이로는 글루코스, 덱스트로스, 수크로스, 프룩토스, 트레할로스, 락토스와 같은 당; 다가 당 알코올, 바람직하게는 3가 이상의 당 알코올, 예컨대 글리세린, 에리트리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨 및 만니톨을 포함한다. 대안적으로, 염화나트륨, 황산나트륨, 또는 다른 적절한 무기 염을 사용하여 용액을 등장성으로 만들 수 있다. 이들 등장제는 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 현탁액은 편리하게는 0 내지 10% (w/v), 특히 0 내지 6% (w/v)의 등장화제를 포함한다. 전해질이 콜로이드 안정성에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 비이온성 등장제, 예를 들어 글루코스, 만니톨이 관심 대상이다.

[0065] 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 각각의 투여는 본 명세서에 기재된 현탁액의 최대 약 600 mL를 포함하며, 즉, 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 현탁액의 부피는 최대 600 mL의 부피를 가질 수 있다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 각각의 투여는 약 5 mL 내지 약 600 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 5 mL 내지 약 300 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 5 mL 내지 약 150 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 5 mL 내지 약 25 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 6 mL 내지 약 20 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 6 mL 내지 약 18 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 6 mL 내지 약 15 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 6 mL 내지 약 12 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 9 mL 내지 약 18 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 9 mL 내지 약 15 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 9 mL 내지 약 12 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 6 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 9 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 12 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 15 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 18 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 현탁액은 300 mg 릴피비린/mL를 함유한다.

[0066] 일 실시형태에서, 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태임)은 히알루로니다아제와 별도의 약학적 조성물로 제공된다. 본 명세서에서 추가로 논의되는 바와 같이 (예를 들어, "본 발명에서의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제의 용도" 섹션), 별도의 약학적 조성물은 본 발명의 제1 양태의 히알루로니다아제를 포함하는 약학적 조성물

과 순차적으로 투여될 수 있거나, 별도의 약학적 조성물은 본 발명의 히알루로니다아제를 포함하는 약학적 조성물과 혼합된 후, 생성된 혼합된 약학적 조성물의 투여될 수 있다.

[0067] 다른 실시형태에서, 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태임)은 히알루로니다아제와 동일한 약학적 조성물로 제공되며, 즉, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 히알루로니다아제와 조합된 약학적 조성물로 제형화된다.

[0068] 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, HIV 감염의 치료를 위해, 투여되는 용량은 약 300 mg 내지 약 1200 mg/월, 또는 약 450 mg 내지 약 1200 mg/월, 또는 약 450 mg 내지 약 900 mg/월, 또는 약 600 mg 내지 약 900 mg/월, 또는 약 450 mg 내지 약 750 mg/월, 또는 450 mg/월, 또는 600 mg/월, 또는 750 mg/월, 또는 900 mg/월을 기준으로 계산될 수 있다. 다른 투약 요법에 대한 용량은 매월 용량에 각각의 투여 사이의 개월 수를 곱함으로써 용이하게 계산될 수 있다. 예를 들어, 450 mg/월의 용량의 경우 그리고 각각의 투여 사이의 6개월의 시간 간격의 경우, 각각의 투여에서 투여되는 용량은 2700 mg이다. 지시된 "mg"은 릴피비린(즉, 유리 염기 형태의 릴피비린)의 mg에 상응한다. 따라서, 예로서, 1 mg의 릴피비린(즉, 유리 염기 형태의 릴피비린)은 1.1 mg의 릴피비린 염산염에 상응한다.

[0069] 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, HIV 감염의 치료를 위해, 투여되는 용량은 약 300 mg 내지 약 1200 mg/4주(28일), 또는 약 450 mg 내지 약 1200 mg/4주(28일), 또는 약 450 mg 내지 약 900 mg/4주(28일), 또는 약 600 mg 내지 약 900 mg/4주(28일), 또는 약 450 mg 내지 약 750 mg/4주(28일) 또는 450 mg/4주(28일), 또는 600 mg/4주(28일) 또는 750 mg/4주(28일) 또는 900 mg/4주(28일)을 기준으로 계산될 수 있다. 다른 투약 요법에 대한 용량은 주 또는 일 용량에 각각의 투여 사이의 주수를 곱함으로써 용이하게 계산될 수 있다. 예를 들어, 450 mg/4주(28일)의 용량의 경우 그리고 각각의 투여 사이의 24주의 시간 간격의 경우, 각각의 투여에서 투여되는 용량은 2700 mg이다. 또는 예를 들어, 750 mg/4주(28일)의 용량의 경우 그리고 각각의 투여 사이의 24주의 시간 간격의 경우, 각각의 투여에서 투여되는 용량은 4500 mg이다. 지시된 "mg"은 릴피비린(즉, 유리 염기 형태의 릴피비린)의 mg에 상응한다. 따라서, 예로서, 1 mg의 릴피비린(즉, 유리 염기 형태의 릴피비린)은 1.1 mg의 릴피비린 염산염에 상응한다.

[0070] 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, HIV 감염의 치료를 위해, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 약 900 mg 내지 약 28800 mg(예를 들어, 약 900 mg 내지 약 14400 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 7200 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 3600 mg), 바람직하게는 약 1200 mg 내지 약 14400 mg, 바람직하게는 약 1350 mg 내지 약 13200 mg, 바람직하게는 약 1500 mg 내지 약 12000 mg, (예를 들어, 약 3000 mg 내지 약 12000 mg), 바람직하게는 약 1800 mg 내지 약 10800 mg(예를 들어 약 2700 mg 내지 약 10800 mg, 또는 약 1800 mg 내지 약 3600 mg), 가장 바람직하게는 약 1800 mg 내지 약 7200 mg 또는 약 2700 mg 내지 약 4500 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

[0071] 따라서, 약학적 조성물, 즉 본 발명의 제1 양태와 관련하여 본 명세서에 정의된 별도의 또는 조합된 약학적 조성물에서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 약 900 mg 내지 약 28800 mg(예를 들어, 약 900 mg 내지 약 14400 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 7200 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 3600 mg), 바람직하게는 약 1200 mg 내지 약 14400 mg, 바람직하게는 약 1350 mg 내지 13200 mg, 바람직하게는 약 1500 mg 내지 약 12000 mg, (예를 들어 약 3000 mg 내지 약 12000 mg), 바람직하게는 약 1800 mg 내지 약 10800 mg(예를 들어 약 2700 mg 내지 약 10800 mg, 또는 약 1800 mg 내지 약 3600 mg), 가장 바람직하게는 약 1800 mg 내지 약 7200 mg 또는 약 2700 mg 내지 약 4500 mg일 수 있다. 지시된 "mg"은 릴피비린(즉, 유리 염기 형태의 릴피비린)의 mg에 상응한다. 따라서, 예로서, 1 mg의 릴피비린(즉, 유리 염기 형태의 릴피비린)은 1.1 mg의 릴피비린 염산염에 상응한다.

[0072] HIV 감염의 예방의 경우, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 상기 기재된 바와 같은 치료적 응용에 대한 것과 동일한 투여를 포함할 수 있다.

[0073] 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 약학적 조성물, 즉 본 명세서에 정의된 별도의 또는 조합된 약학적 조성물에서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 대상체에서 릴피비린의 혈장 농도가 투여 후 적어도 3개월, 또는 투여 후 적어도 6개월, 또는 투여 후 적어도 9개월, 또는 투여 후 적어도 1년, 또는 각각의 투여 후 적어도 2년 동안 약 12 ng/ml 초과, 바람직하게는 약 12 ng/ml 내지 약 100 ng/ml, 더욱 바람직하게는 약 12 ng/ml 내지 약 50 ng/ml 범위의 수준으로 유지되도록 하는 양으로 사용된다. 본 발명의 제1 양태의 바람직한 실시형태에서, 약학적 조성물에서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 대상체에서 릴피비린의 혈장 농도가 적어도 6개월 동안 12 ng/ml 내지 100 ng/ml의 수준으로 유지되도록 하는 양으로 사용된다.

[0074] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 제형이 하기 성분을 포함하는 현탁액 중에 마이크로- 또는 나노입자로서 제형화되고 투여된다:

[0075] 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 릴피비린;

[0076] 본 명세서에 정의된 바와 같은 표면 개질제, 특히 폴록사머 338;

[0077] 등장화제, 특히 글루코스 일수화물;

[0078] 완충제, 특히 인산이수소나트륨;

[0079] 킬레이트제, 특히 시트르산 일수화물;

[0080] pH 조절제, 특히 수산화나트륨; 및

[0081] 물, 특히 주사용수.

[0082] 본 발명의 제1 양태의 다른 특정 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 제형이 하기 성분을 포함하는 현탁액 중에 마이크로- 또는 나노입자로서 제형화되고 투여된다:

[0083] 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 릴피비린;

[0084] 폴록사머 338;

[0085] 글루코스 일수화물;

[0086] 인산이수소나트륨;

[0087] 시트르산 일수화물

[0088] 수산화나트륨; 및

[0089] 물, 특히 주사용수.

[0090] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 수성 현탁액은 현탁액의 총 부피를 기준으로, 하기를 중량 단위로 포함할 수 있다:

[0091] (a) 3% 내지 50% (w/v), 또는 10% 내지 40% (w/v), 또는 10% 내지 30% (w/v)의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 특히 릴피비린;

[0092] (b) 0.5% 내지 10% (w/v), 또는 0.5% 내지 5% (w/v), 또는 0.5% 내지 2% (w/v)의 표면 개질제; 특히 폴록사머 338;

[0093] (c) 0% 내지 10% (w/v), 또는 0% 내지 5% (w/v), 또는 0% 내지 2% (w/v), 또는 0% 내지 1% (w/v)의 하나 이상의 완충제; 특히 인산이수소나트륨;

[0094] (d) 0% 내지 10% (w/v), 또는 0% 내지 6% (w/v), 또는 0% 내지 5% (w/v), 또는 0% 내지 3% (w/v), 또는 0% 내지 2% (w/v)의 등장화제; 특히 글루코스 일수화물;

[0095] (e) 0% 내지 2% (w/v), 또는 0% 내지 1% (w/v), 또는 0% 내지 0.5% (w/v), 또는 0% 내지 0.1% (w/v)의 pH 조절제; 특히 수산화나트륨;

[0096] (f) 0% 내지 2% (w/v), 또는 0% 내지 1% (w/v), 또는 0% 내지 0.5% (w/v), 또는 0% 내지 0.1% (w/v)의 킬레이트제; 특히 시트르산 일수화물;

[0097] (g) 0% 내지 2% (w/v)의 방부제; 및

[0098] (h) 100%가 되게 하는 적당량의 주사용수.

[0099] 본 발명의 제1 양태 및 제9 양태의 일 실시형태에서, 수성 현탁액은 현탁액의 총 부피를 기준으로, 하기를 중량 단위로 포함할 수 있다:

[0100] (a) 3% 내지 50% (w/v), 또는 10% 내지 40% (w/v), 또는 10% 내지 30% (w/v)의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 특히 릴피비린;

[0101] (b) 0.5% 내지 10% (w/v), 또는 0.5% 내지 5% (w/v), 또는 0.5% 내지 2% (w/v)의 표면 개질제; 특히 폴록사머

338;

[0102] (c) 0% 내지 10% (w/v), 또는 0% 내지 5% (w/v), 또는 0% 내지 2% (w/v), 또는 0% 내지 1% (w/v)의 하나 이상의 완충제; 특히 인산이수소나트륨;

[0103] (d) 0% 내지 10% (w/v), 또는 0% 내지 6% (w/v), 또는 0% 내지 5% (w/v), 또는 0% 내지 3% (w/v), 또는 0% 내지 2% (w/v)의 등장화제; 특히 글루코스 일수화물;

[0104] (e) 0% 내지 2% (w/v), 또는 0% 내지 1% (w/v), 또는 0% 내지 0.5% (w/v), 또는 0% 내지 0.1% (w/v)의 pH 조절제; 특히 수산화나트륨;

[0105] (f) 0% 내지 2% (w/v), 또는 0% 내지 1% (w/v), 또는 0% 내지 0.5% (w/v), 또는 0% 내지 0.1% (w/v)의 킬레이트제; 특히 시트르산 일수화물; 및

[0106] (g) 100%가 되는 적당량의 주사용수.

[0107] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 마이크로- 또는 나노입자의 현탁액으로서 제형화되고(및 투여되고), 여기서 현탁액은 하기 성분을 하기의 양으로 포함한다:

[0108] (a) 릴피비린 (300 mg);

[0109] (b) 폴록사머 338 (50 mg); 및

[0110] (c) 주사용수 (1 ml가 되게 하는 양).

[0111] 대안적으로, 이들 성분은 상이한 양으로 사용될 수 있지만 성분 사이의 중량비는 동일하고 총 부피(주사용수로 구성됨)는 동일한 값으로 조정된다.

[0112] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 마이크로- 또는 나노입자의 현탁액으로서 제형화되고(및 투여되고), 여기서 현탁액은 하기 성분을 하기의 양으로 포함한다:

[0113] a. 릴피비린 (300 mg);

[0114] b. 폴록사머 338 (50 mg);

[0115] c. 글루코스 일수화물 (19.25 mg);

[0116] d. 인산이수소나트륨 (2.00 mg);

[0117] e. 시트르산 일수화물 (1.00 mg);

[0118] f. 수산화나트륨 (0.866 mg); 및

[0119] g. 주사용수 (1 ml).

[0120] 대안적으로, 이들 성분은 상이한 양으로 사용될 수 있지만 성분 사이의 중량비는 동일하고 총 부피(주사용수로 구성됨)는 동일한 값으로 조정된다.

[0121] 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 현탁액은 수동의 주사 과정에 의해 투여된다.

[0122] 본 발명의 제9 양태의 일 실시형태에서, 본 발명의 현탁액 또는 약학적 조성물에서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 약 900 mg 내지 약 28800 mg(예를 들어, 약 900 mg 내지 약 14400 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 7200 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 3600 mg), 바람직하게는 약 1200 mg 내지 약 14400 mg, 바람직하게는 약 1350 mg 내지 약 13200 mg, 바람직하게는 약 1500 mg 내지 약 12000 mg(예를 들어 약 3000 mg 내지 약 12000 mg), 바람직하게는 약 1800 mg 내지 약 10800 mg(예를 들어 약 2700 mg 내지 약 10800 mg, 또는 약 1800 mg 내지 약 3600 mg), 가장 바람직하게는 약 1800 mg 내지 약 7200 mg, 또는 약 2700 mg 내지 약 4500 mg이다. 지시된 "mg"은 릴피비린(즉, 유리 염기 형태의 릴피비린)의 mg에 상응한다. 따라서, 예로서, 1 mg의 릴피비린(즉, 유리 염기 형태의 릴피비린)은 1.1 mg의 릴피비린 염산염에 상응한다.

[0123] 일 실시형태에서, 본 발명의 제9 양태의 현탁액은 피하 또는 근육내 주사에 의한 투여를 위해 제형화된다. 본 발명의 제9 양태의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 현탁액은 피하 주사에 의한 투여를 위해 제형화된다.

[0124] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제9 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 성분을 포함하

는 제형으로 제형화된다:

[0125] 본 명세서에 정의된 바와 같은 현탁액 중의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 릴피비린;

[0126] 본 명세서에 정의된 바와 같은 표면 개질제, 특히 폴록사머 338;

[0127] 등장화제, 특히 글루코스 일수화물;

[0128] 완충제, 특히 인산이수소나트륨;

[0129] 킬레이트제, 특히 시트르산 일수화물;

[0130] pH 조절제, 특히 수산화나트륨; 및

[0131] 물, 특히 주사용수.

[0132] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제9 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 성분을 포함하는 제형으로 제형화된다:

[0133] 본 명세서에 정의된 바와 같은 현탁액 중의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 릴피비린;

[0134] 폴록사머 338;

[0135] 글루코스 일수화물;

[0136] 인산이수소나트륨;

[0137] 시트르산 일수화물

[0138] 수산화나트륨; 및

[0139] 물, 특히 주사용수.

[0140] 본 발명의 제9 양태의 특정 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 마이크로- 또는 나노입자의 현탁액으로서 제형화되며, 여기서 현탁액은 하기 양으로 하기 성분을 포함한다:

[0141] (a) 릴피비린 (300 mg);

[0142] (b) 폴록사머 338 (50 mg); 및

[0143] (c) 주사용수 (1 ml가 되게 하는 양).

[0144] 대안적으로, 이들 성분은 상이한 양으로 사용될 수 있지만 성분 사이의 중량비는 동일하고 총 부피(주사용수로 구성됨)는 동일한 값으로 조정된다.

[0145] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제9 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 양으로 하기 성분을 포함하는 제형으로 제형화된다:

[0146] (a) 본 명세서에 정의된 바와 같은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 (300 mg);

[0147] (b) 폴록사머 338 (50 mg);

[0148] (c) 글루코스 일수화물 (19.25 mg);

[0149] (d) 인산이수소나트륨 (2.00 mg);

[0150] (e) 시트르산 일수화물 (1.00 mg);

[0151] (f) 수산화나트륨 (0.866 mg); 및

[0152] (g) 주사용수 (1 ml가 되게 하는 양).

[0153] 대안적으로, 이들 성분은 상이한 양으로 사용될 수 있지만 성분 사이의 중량비는 동일하고 총 부피(주사용수로 구성됨)는 동일한 값으로 조정된다.

[0154] 의심의 여지를 없애기 위해, 본 발명의 제1 양태와 관련하여 이 섹션에 기재된 각각의 실시형태는 동일하게 적용되며, 즉 본 발명의 제2 양태 내지 제8 양태와 조합하여 개시된다. 또한, 본 발명의 제9 양태과 관련하여 이 섹션에 기재된 각각의 실시형태들 각각은 동일하게 적용되며, 즉 본 발명의 제10 양태 내지 제13 양태와 조합하

여 개시된다.

[0155] 히알루로니다아제

[0156] 히알루로니다아제는 히알루론산(HA)을 분해하고, 세포외 기질 내의 히알루로난의 점도를 낮추는 효소이다. 이러한 특성 때문에, 주사된 활성 약학적 성분의 분산 및 흡수를 증가시키는 데 사용될 수 있다. rHuPH20을 포함한 히알루로니다아제의 효소 활성은 mL당 단위수(U/mL)에 의해 또는 특정 제형에서의 총 효소 활성(U)에 의해 정의될 수 있다.

[0157] 일반적으로 히알루로니다아제(E.C. 3.2.1.35/36)를 조직 내로 전달하는 것은 약물의 침투를 개선하는 것으로 알려져 있다. 따라서 히알루로니다아제의 투여는 약물의 분산을 증가시키고 흡수를 향상시키는 방법을 나타낸다.

[0158] 고 부피의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하면 주사 부위에 혹이 형성될 수 있다. 본 발명의 제1 양태에 따라 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 히알루로니다아제를 투여하면 이러한 혹 형성이 감소될 수 있다.

[0159] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "히알루로니다아제"는 히알루론산을 분해하고 세포외 기질에서 히알루로난의 점도를 낮추는 모든 효소를 의미한다.

[0160] 본 발명의 제1 양태의 바람직한 실시형태에서, 히알루로니다아제는 재조합 히알루로니다아제이다. 본 발명의 제1 양태의 특히 바람직한 실시형태에서, 히알루로니다아제는 재조합 인간 히알루로니다아제, 예를 들어 rHuPH20이다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, rHuPH20은 CAS 등록 번호 757971-58-7 하에 이용가능한 아미노산 서열에 의해 정의된다. rHuPH20에 관한 추가 정보는 국제 특허 출원 공개 WO 2004/078140호에 제공된다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, rHuPH20의 아미노산 서열은 서열 번호 1을 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 일부 실시형태에서, 히알루로니다아제는 서열 번호 2를 포함하는 rHuPH20의 아미노산 서열, 즉 야생형 인간 히알루로니다아제의 잔기 36-482를 갖는 rHuPH20의 변이체이다. 본 발명의 제1 양태의 일부 실시형태에서, 히알루로니다아제는 서열 번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 rHuPH20의 변이체이다. 본 발명의 제1 양태의 일부 실시형태에서, 히알루로니다아제는 서열 번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 rHuPH20의 변이체이다. 본 발명의 제1 양태의 일부 실시형태에서, 히알루로니다아제는 서열 번호 5를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 rHuPH20의 변이체이다.

서열 번호 1: rHuPH20	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEP
서열 번호 2: rHuPH20 변이체 1	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIFY
서열 번호 3: rHuPH20 변이체 2	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIF
서열 번호 4: rHuPH20 변이체 3	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQI
서열 번호 5: rHuPH20 변이체 4	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQ

[0161]

[0162] 본 발명의 제9 양태의 일 실시형태에서, 본 발명의 히알루로니다아제는 별도의 약학적 조성물로 제형화된다. 본 명세서에서 추가로 논의되는 바와 같이(예를 들어, "본 발명의 제1 양태 내지 제8 양태에서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제의 용도, 및 본 발명의 제9 양태 내지 제13 양태에서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도" 섹션), 별도의 약학적 조성물은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물과 순차적으로 투여될 수 있거나, 또는 별도의 약학적 조성물은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물과 즉석에서 혼합된 후, 생성된 혼합된 약학적 조성물을 투여할 수 있다.

[0163] 다른 실시형태에서, 본 발명의 제1 양태의 히알루로니다아제는 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 동일한 약학적 조성물로 제형화되며, 즉 히알루로니다아제는 조합된 약학적 조성물(릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유)로서 제형화된다.

[0164] 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 히알루로니다아제는 용액의 형태이며, 바람직하게는 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 50 내지 약 20,000 U/mL, 바람직하게는 약 50 내지 약 10,000 U/mL, 약 50 내지 약 5000 U/mL, 약 500 내지 약 2000 U/mL이다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 히알루로니다아제는 용액의 형태이며, 바람직하게는 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 500 U/mL이다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 히알루로니다아제는 용액의 형태이며, 바람직하게는 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 750 U/mL이다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 히알루로니다아제는 용액의 형태이며, 바람직하게는 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 1000 U/mL이다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 히알루로니다아제는 용액의 형태이며, 바람직하게는 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 1250 U/mL이다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 히알루로니다아제는 용액의 형태이며, 바람직하게는 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 1500 U/mL이다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 히알루로니다아제는 용액의 형태이며, 바람

직하게는 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 1750 U/mL이다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 히알루로니다아제는 용액의 형태이며, 바람직하게는 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 2000 U/mL이다.

[0165] 본 발명의 제1 양태의 일부 실시형태에서, 히알루로니다아제 함유 조성물은 약 1,000 U, 2,000 U, 3,000 U, 4,000 U, 약 5,000 U, 약 6,000 U, 약 7,000 U, 약 8,000 U, 약 9,000 U, 약 10,000 U, 약 11,000 U, 약 12,000 U, 약 13,000 U, 약 14,000 U, 약 15,000 U, 약 16,000 U, 약 17,000 U, 약 18,000 U, 약 19,000 U, 약 20,000 U, 약 21,000 U, 약 22,000 U, 약 23,000 U, 약 24,000 U, 약 25,000 U, 약 26,000 U, 약 27,000 U, 약 30,000 U, 약 31,000 U, 약 32,000 U, 약 33,000 U, 약 34,000 U, 약 35,000 U, 약 36,000 U, 약 37,000 U, 약 38,000 U, 약 39,000 U, 약 40,000 U, 또는 그 사이의 임의의 값의 용량으로 히알루로니다아제를 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 일부 실시형태에서, 히알루로니다아제가 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물과 순차적으로 투여되는 경우, 히알루로니다아제 함유 조성물은 약 1,000 U, 2,000 U, 3,000 U, 4,000 U, 약 5,000 U, 약 6,000 U, 약 7,000 U, 약 8,000 U, 약 9,000 U, 약 10,000 U, 또는 그 사이의 임의의 값의 용량으로 히알루로니다아제를 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 바람직한 실시형태에서, 히알루로니다아제 함유 조성물은 약 2,000 U의 용량으로 히알루로니다아제를 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 일부 실시형태에서, 히알루로니다아제는 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물과 즉석에서 혼합된 후, 생성된 혼합된 약학적 조성물을 투여하며, 혼합된 조성물은 약 11,000 U, 약 12,000 U, 약 13,000 U, 약 14,000 U, 약 15,000 U, 약 16,000 U, 약 17,000 U, 약 18,000 U, 약 19,000 U, 약 20,000 U, 약 21,000 U, 약 22,000 U, 약 23,000 U, 약 24,000 U, 약 25,000 U, 약 26,000 U, 약 27,000 U, 약 30,000 U, 약 31,000 U, 약 32,000 U, 약 33,000 U, 약 34,000 U, 약 35,000 U, 약 36,000 U, 약 37,000 U, 약 38,000 U, 약 39,000 U, 약 40,000 U, 또는 그 사이의 임의의 값의 용량으로 히알루로니다아제를 포함한다. 본 발명의 제1 양태의 바람직한 실시형태에서, 혼합된 조성물은 약 18,000 U 또는 30,000 U의 용량으로 히알루로니다아제를 포함한다.

[0166] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 히알루로니다아제는 별도의 약학적 조성물의 용액으로서, 즉 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖지 않는 용액으로서 제형화되고, 상기 별도의 약학적 조성물은 하기 성분을 포함한다:

[0167] 약 50 U/mL 내지 약 10,000 U/mL rHuPH20;

[0168] 약 5 mM 내지 약 50 mM 히스티딘;

[0169] 약 50 mM 내지 약 400 mM 소르비톨;

[0170] 약 0.1 mg/mL 내지 약 2.5 mg/mL 메티오닌; 및

[0171] 약 0.01% (w/v) 내지 약 0.1% (w/v) 폴리소르베이트 20 완충제.

[0172] 의심의 여지를 없애기 위해, 본 발명의 제1 양태와 관련하여 이 섹션에 기재된 각각의 실시형태는 동일하게 적용되며, 즉 본 발명의 제2 양태 내지 제8 양태와 조합하여 개시된다.

[0173] 본 발명의 제1 양태 내지 제8 양태에서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제의 용도, 및 본 발명의 제9 양태 내지 제13 양태에서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도

[0174] 본 발명의 제1 양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서의 HIV 감염의 치료 또는 예방 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태로 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 투여되는 히알루로니다아제와 병용 투여되고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다.

[0175] 따라서, 본 명세서에 기재된 본 발명의 제1 양태의 치료 또는 예방을 위한 방법은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 다회 투여하는 단계를 포함하고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제의 투여와, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제의 후속 투여 사이의 시간 간격은 약 3개월 내지 약 2년이며, 즉 본 발명의 제1 양태에 따른 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 히알루로니다아제는 본 명세서에 기재된 바와 같이 대상체에게 투여되고, 이후 3개월 내지 2년의 기간 후에 본 발명에 따른 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 본 명세서에 정의된 바와 같이 대상체에게 다시 투여된다.

[0176] 본 발명의 제11 양태에서, 대상체에서 HIV 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본 발명의 제9 양태에 따른 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이, 즉 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태로 제공되며, 여기서 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm이다.

[0177] 본 명세서에 기재된 치료 또는 예방 방법 및 용도와 관련하여 본 명세서에 사용되는 바와 같이 용어 "투여되는(단수형)" 및 "투여되는(복수형)"은 용어 각각 "투여되어질(단수형)" 및 "투여되어질(복수형)"을 포함할 수 있다.

[0178] 본 발명의 제1 양태 또는 제11 양태의 바람직한 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0179] 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 제1 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 순차적으로, 즉 차례대로, 바람직하게는 서로 24시간 이내, 바람직하게는 서로 1시간 이내, 바람직하게는 서로 30분 이내, 바람직하게는 서로 10분 이내에, 더욱 바람직하게는 서로 5분 이내에 투여된다. 바람직하게는, 히알루로니다아제는 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 전에 투여된다. 본 발명의 제1 양태의 다른 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 동시에 투여된다.

[0180] 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제가 순차적으로 투여될 때, 이들은 별도의 약학적 조성물로 제형화된다. 이들 별도의 약학적 조성물은 본 명세서에서 "릴피비린" 및 "히알루로니다아제" 섹션에 추가로 기재되어 있다.

[0181] 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제가 순차적으로 투여될 때, 이들은 모두 동일한 방법, 즉 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 또한, 이들은 모두 동일한 부위에서 투여된다. 동일한 부위는 주사 부위가 서로 15 cm 이내, 서로 12 cm 이내, 또는 서로의 8 cm 이내임을 의미한다. 바람직하게는, 주사 부위는 서로 10 cm 이내, 더욱 바람직하게는 서로 5 cm 이내, 더욱 더 바람직하게는 서로 1 cm 이내이다. 이는 히알루로니다아제가 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 주사의 내약성을 증가시키는 데 그의 효과를 발휘할 수 있게 한다.

[0182] 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제가 동시에 투여될 때, 이는 둘 모두 동일한 부위에, 즉 동일한 주사기/바늘을 통해 동시에 투여될 수 있다. 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제가 동시에 투여될 때, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 조합된 약학적 조성물, 즉, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 포함하는 약학적 조성물로 제공될 수 있다. 이러한 조합된 약학적 조성물은 본 명세서에서 "릴피비린" 및 "히알루로니다아제" 섹션에 추가로 기재되어 있다. 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제가 동시에 투여되는 경우, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 또한 별도의 약학적 조성물로서 제공될 수 있으며 이는 혼합된다(즉, 투여 전에 즉석에서 혼합된 약학적 제형을 제공하기 위해).

[0183] 본 발명의 제1 양태의 조합된 약학적 조성물은 저장시 놀랍게도 안정하며, 즉, 히알루로니다아제는, 투여 전 즉석에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 조합된 후에도, 예를 들어, 실온에서 적어도 4시간 동안, 또는 특히 2 내지 8℃에서 저장될 때 24시간 이상 동안 활성이다.

[0184] 일 실시형태에서, 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 주사 부위, 예를 들어 피부로부터 제거되지 않은 동일한 바늘을 통해 순차적으로 동일한 주사 부위에 투여된다.

[0185] 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 투여 간 시간 간격(즉, 투약 간격)이 약 3개월 내지 약 2년이 되도록 투여된다. 즉, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 히알루로니다아제와 (예를 들어, 동시에 또는 순차적으로) 투여되고, 이어서 약 3개월 내지 약 1년의 시간 간격 후에 릴피비린 또는 약학적으로 허용가능한 염은 다시 히알루로니다아제와 (예를 들어, 동시에 또는 순차적으로) 투여된다.

[0186] 근육내 또는 피하 주사에 의해 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태로 투여될 때 릴피비린의 연장된, 지속된 또는 장기간의 방출이, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 본 명세서에 정의된 바와 같은 본 발명의 제1 양태의 히알루로니다아제와 함께 투여할 때 유지될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이러한 놀라운 효과는 실시예 1 및 실시예 2에서 상세히 논의된다.

[0187] 일 실시형태에서, 본 발명의 제11 양태의 치료 또는 예방은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 다회, 즉 간헐적으로 투여하는 것을 포함하고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여와 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 후속 투여 사이의 시간 간격(즉, 투약 간격)은 약 3개월 내지 약 2년이며, 즉 본 발명의 제11 양태에 따른 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본 명세서에 정의된 바와 같이 대상체에게 투여되고, 이후 3개월 내지 2년의 기간 후에 본 발명의 제11 양태에 따른 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본 명세서에 정의된 바와 같이 대상체에게 다시 투여된다.

[0188] 본 발명의 제1 양태 및 제11 양태의 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 시간 간격은 약 1.5년이다. 본 발명의 제1 양태 및 제11 양태의 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 시간 간격은 약 2년이다. 본 발명의 제1 양태 및 제11 양태의 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 시간 간격은 약 3개월 내지 약 1.5년이다. 본 발명의 제1 양태 및 제11 양태의 다른 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 시간 간격은 약 3개월 내지 약 1년이다. 본 발명의 제1 양태 및 제11 양태의 다른 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 시간 간격은 약 3개월 내지 약 6개월이다. 본 발명의 제1 양태 및 제11 양태의 다른 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 시간 간격은 약 6개월 내지 약 1년이다. 본 발명의 제1 양태 및 제11 양태의 다른 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 시간 간격은 약 3개월이다. 본 발명의 제1 양태 및 제11 양태의 다른 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 시간 간격은 약 6개월이다. 본 발명의 제1 양태 및 제11 양태의 다른 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 시간 간격은 약 1년이다.

[0189] 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 피하 주사 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 바람직하게는, 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 및 히알루로니다아제는 (동일한 조합된 약학적 조성물을 통해 또는 별도의 약학적 조성물을 통해) 피하 주사에 의해 투여된다.

[0190] 본 발명의 제11 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 피하 주사 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 바람직하게는, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0191] 본 발명의 제11 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 수동의 주사 과정에 의해 투여된다.

[0192] 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제 및 본 발명의 제11 양태의 릴피비린 또는 약학적으로 허용가능한 염은 대상체에서 HIV 감염의 치료 또는 예방을 위한 방법에 사용되며, 즉 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제, 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 제11 양태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 HIV 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다. 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 치료적 유효량으로 투여된다. "치료적 유효량"은 치료 효과를 제공하기에 충분한 양을 의미한다.

[0193] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제1 양태에 사용되는 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린이고, 릴피비린 및 히알루로니다아제는 본 명세서에 기재된 바와 같이 HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염의 치료 방법에 사용되며, 여기서 현탁액은 릴피비린이 마이크로- 또는 나노입자의 형태로 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하고, 릴피비린 및 히알루로니다아제는 피하 주사에 의해 투여되고, 바람직하게는 표면 개질제, 예를 들어, 폴록사머 338이 마이크로- 또는 나노입자의 표면에 흡착된다.

[0194] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제1 양태에 사용되는 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린이고, 릴피비린 및 히알루로니다아제는 본 명세서에 기재된 바와 같이 HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염의 치료 방법에 사용되며, 여기서 현탁액은 릴피비린이 마이크로- 또는 나노입자의 형태로 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하고, 릴피비린 및 히알루로니다아제는 피하 주사에 의해 투여되고, 바람직하게는 마이크로-또는 나노입자는 D_v50이 약 0.2 μm 내지 약 3 μm 범위이거나 본 명세서에 기재된 바와 같은 D_v50을 갖고, 바람직하게는 표면 개질제, 예를 들어 폴록사머 338이 마이크로- 또는 나노입자의 표면에 흡착된다.

[0195] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제1 양태에 사용되는 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린이고, 릴피비린 및 히알루로니다아제는 본 명세서에 기재된 바와 같이, HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염의 치료 방법에 사용되며, 여기서 현탁액은 릴피비린이 마이크로- 또는 나노입자의 형태로 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하고, 릴피비린 및 히알루로니다아제는 피하 주사에 의해 투여되고,

바람직하게는 마이크로-또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm 범위이거나 본 명세서에 기재된 바와 같은 D_v90을 갖고, 바람직하게는 표면 개질제, 예를 들어 폴록사머 338이 마이크로- 또는 나노입자의 표면에 흡착된다.

[0196] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제11 양태에 사용되는 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린이고, 릴피비린은 본 명세서에 기재된 바와 같이 HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염의 치료 방법에 사용되며, 여기서 현탁액은 릴피비린이 마이크로- 또는 나노입자의 형태로 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하고, 릴피비린은 피하 주사에 의해 현탁되고, 바람직하게는 마이크로-또는 나노입자는 약 0.2 μm 내지 약 3 μm 범위의 D_v50와 함께 약 1 μm 내지 약 10 μm 범위의 D_v90을 갖거나 본 명세서에 기재된 바와 같은 D_v50과 D_v90의 조합을 갖고, 바람직하게는 표면 개질제, 예를 들어 폴록사머 338이 마이크로- 또는 나노입자의 표면에 흡착된다.

[0197] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제11 양태에서의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린이고, 릴피비린은 본 명세서에 기재된 바와 같이, HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염의 치료에 사용되며, 여기서 현탁액은 릴피비린이 약 1 μm 내지 약 7 μm 범위의 D_v90을 갖는 마이크로- 또는 나노입자의 형태로 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하고, 릴피비린은 피하 주사에 의해 투여되고, 바람직하게는 표면 개질제, 예를 들어 폴록사머 338이 마이크로- 또는 나노입자의 표면에 흡착된다.

[0198] 일 실시형태에서, 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제, 및 본 발명의 제11 양태의 릴피비린 또는 약학적으로 허용가능한 염은 대상체에서 HIV 유형 1(HIV-1) 감염의 치료 또는 예방을 위한 방법에 사용되며, 즉, 본 명세서에 기재된 일 실시형태는 대상체에서 HIV 유형 1(HIV-1) 감염을 치료 또는 예방하기 위한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 본 발명의 제1 양태의 릴피비린 또는 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제의 용도, 및 본 발명의 제11 양태의 릴피비린 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.

[0199] 본 발명의 제11 양태의 일 실시형태에서, 각각의 투여는 본 명세서에 기재된 최대 약 600 mL의 현탁액을 포함하며, 즉, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 현탁액의 부피는 최대 600 mL의 부피를 가질 수 있다. 본 발명의 제11 양태의 일 실시형태에서, 각각의 투여는 약 5 mL 내지 약 600 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 5 mL 내지 약 300 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 5 mL 내지 약 150 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 5 mL 내지 약 25 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 6 mL 내지 약 20 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 6 mL 내지 약 18 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 6 mL 내지 약 15 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 6 mL 내지 약 12 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 9 mL 내지 약 18 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 9 mL 내지 약 15 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 9 mL 내지 약 12 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 6 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 9 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 12 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 15 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 다른 실시형태에서, 각각의 투여는 약 18 mL의 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제11 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 현탁액은 300 mg 릴피비린/mL를 함유한다.

[0200] 본 발명의 제11 양태의 일 실시형태에서, HIV 감염의 치료를 위해, 투여되는 용량은 약 300 mg 내지 약 1200 mg/월, 또는 약 450 mg 내지 약 1200 mg/월, 또는 약 450 mg 내지 약 900 mg/월, 또는 약 450 mg 내지 약 750 mg/월, 또는 약 600 mg 내지 약 900 mg/월, 또는 450 mg/월, 또는 600 mg/월, 또는 750 mg/월, 또는 900 mg/월을 기준으로 계산될 수 있다. 다른 투약 요법에 대한 용량은 매월 용량에 각각의 투여 사이의 개월 수를 곱함으로써 용이하게 계산될 수 있다. 예를 들어, 450 mg/월의 용량의 경우 그리고 각각의 투여 사이의 6개월의 시간 간격의 경우, 각각의 투여에서 투여되는 용량은 2700 mg이다. 또는 예를 들어, 750 mg/월의 용량의 경우 그리고 각각의 투여 사이의 6개월의 시간 간격의 경우, 각각의 투여에서 투여되는 용량은 4500 mg이다. 지시된 "mg"은 릴피비린(즉, 유리 염기 형태의 릴피비린)의 mg에 상응한다 따라서, 예로서, 1 mg의 릴피비린(즉, 유리

염기 형태의 릴피비린)은 1.1 mg의 릴피비린 염산염에 상응한다.

[0201] 본 발명의 제11 양태의 일 실시형태에서, HIV 감염의 치료를 위해, 투여되는 용량은 약 300 mg 내지 약 1200 mg/4주(28일), 또는 약 450 mg 내지 약 1200 mg/4주(28일), 또는 약 450 mg 내지 약 900 mg/4주(28일), 또는 약 450 mg 내지 약 750 mg/4주(28일), 또는 약 600 mg 내지 약 900 mg/4주(28일), 또는 450 mg/4주(28일), 또는 600 mg/4주(28일), 또는 750 mg/4주(28일), 또는 900 mg/4주(28일)을 기준으로 계산될 수 있다. 다른 투약 요법에 대한 용량은 주 또는 일 용량에 각각의 투여 사이의 주수를 곱함으로써 용이하게 계산될 수 있다. 예를 들어, 450 mg/4주(28일)의 용량의 경우 그리고 각각의 투여 사이의 24주의 시간 간격의 경우, 각각의 투여에서 투여되는 용량은 2700 mg이다. 또는 예를 들어, 750 mg/4주(28일) 의 용량의 경우 그리고 각각의 투여 사이의 24주의 시간 간격의 경우, 각각의 투여에서 투여되는 용량은 4500 mg이다. 지시된 "mg"은 릴피비린(즉, 유리 염기 형태의 릴피비린)의 mg에 상응한다. 따라서, 예로서, 1 mg의 릴피비린(즉, 유리 염기 형태의 릴피비린)은 1.1 mg의 릴피비린 염산염에 상응한다.

[0202] 본 발명의 제11 양태의 일 실시형태에서, HIV 감염의 치료를 위해, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 약 900 mg 내지 약 28800 mg(예를 들어, 약 900 mg 내지 약 14400 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 7200 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 3600 mg), 바람직하게는 약 1200 mg 내지 약 14400 mg, 바람직하게는 약 1350 mg 내지 약 13200 mg, 바람직하게는 약 1500 mg 내지 약 12000 mg, (예를 들어, 약 3000 mg 내지 약 12000 mg), 바람직하게는 약 1800 mg 내지 약 10800 mg(예를 들어 약 2700 mg 내지 약 10800 mg, 또는 약 1800 mg 내지 약 3600 mg), 가장 바람직하게는 약 1800 mg 내지 약 7200 mg 또는 약 2700 mg 내지 약 4500 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

[0203] HIV 감염의 예방의 경우, 본 발명의 제11 양태에 따른 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 상기 기재된 바와 같은 치료적 응용에 대한 것과 동일한 투여를 포함할 수 있다.

[0204] 본 발명의 제11 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 대상체에서 릴피비린의 혈장 농도가 투여 후 적어도 3개월, 또는 투여 후 적어도 6개월, 또는 투여 후 적어도 9개월, 또는 투여 후 적어도 1년, 또는 각각의 투여 후 적어도 2년 동안 약 12 ng/ml 초과, 바람직하게는 약 12 ng/ml 내지 약 100 ng/ml, 더욱 바람직하게는 약 12 ng/ml 내지 약 50 ng/ml 범위로 유지되도록 하는 양으로 사용된다. 본 발명의 제11 양태의 바람직한 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 대상체에서 릴피비린의 혈장 농도가 적어도 6개월 동안 12 ng/ml 내지 100 ng/ml의 수준으로 유지되도록 하는 양으로 사용된다.

[0205] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "HIV 감염의 치료"는 HIV로 감염된 대상체의 치료에 관한 것이다. 용어 "HIV 감염의 치료"는 또한 HIV 감염과 관련된 질환, 예를 들어 AIDS, 또는 진행성 탈수초화에 의해 특징지어지는 중추 신경계의 혈소판감소증, 카포시 육종 및 감염을 포함하는 HIV 감염과 연관된 다른 병태의 치료에 관한 것이며, 이는 치매 및 진행성 구음 장애, 운동 실조 및 방향감각상실과 같은 증상, 및 말초 신경병증, 진행성 전신 림프샘장애(PGL) 및 AIDS 관련 컴플렉스(ARC)와 같은, HIV 감염이 또한 연관되어 있는 추가적인 병태를 유발한다.

[0206] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "HIV 감염의 예방"은 HIV로 감염되어질 (HIV로 감염되지 않은) 대상체의 예방 또는 회피에 관한 것이다. 감염 공급원은 다양한, HIV를 함유하는 물질, 특히 혈액 또는 정액과 같은 HIV를 함유하는 체액, 또는 HIV로 감염된 다른 대상체일 수 있다. HIV 감염의 예방은 HIV를 함유하는 물질 또는 HIV 감염된 개체로부터 감염되지 않은 사람에게 바이러스가 전파되는 것을 방지하는 것과 관련되거나, 바이러스가 감염되지 않은 사람의 몸에 들어가는 것을 방지하는 것과 관련된다. HIV 바이러스의 전파는 성적 전파에 의해 또는 감염된 대상체의 혈액과의 접촉, 예를 들어 의료 직원이 감염된 대상체에 대한 케어를 제공하는 것에 의한 것과 같은 HIV 전달의 임의의 공지된 원인에 의한 것일 수 있다. HIV의 전달은 또한 예를 들어 혈액 샘플을 취급할 때 HIV 감염된 혈액과의 접촉에 의해 또는 수혈을 할 때 일어날 수 있다. 이는 또한, 예를 들어 HIV 감염된 세포에 의한 실험실 실험을 수행할 때 감염된 세포와의 접촉에 의한 것일 수 있다.

[0207] 용어 "HIV 감염의 치료"는 HIV의 바이러스 부하(특정 부피의 혈청 내 바이러스 RNA의 카피의 수로 나타냄)가 감소되는 치료를 지칭한다. 치료가 효과적일 수록 바이러스 부하가 낮아진다. 바람직하게는 바이러스 부하는 가능한 한 낮은 수준, 예를 들어 약 200 카피/ml 미만, 특히 약 100 카피/ml 미만, 보다 특히 50 카피/ml 미만, 가능하다면 바이러스의 검출 한계 미만으로 감소되어야 한다. 1배, 2배 또는 심지어 3배의 바이러스 부하의 감소(예를 들어, 약 10 내지 약 10^2 또는 그 이상, 예컨대 약 10^3의 감소)는 치료의 유효성을 나타내는 지표이다. HIV 치료의 유효성을 측정하기 위한 다른 파라미터는 CD4 카운트이며, 정상 성인에서 μl당 500 내지 1500개의 세포의 범위이다. 감소된 CD4 카운트는 HIV 감염의 징후이고, μl당 약 200개 미만의 세포이면, AIDS가 발생할

수 있다. CD4 카운트의 증가, 예를 들어 μl당 약 50, 100, 200개 또는 그 이상의 세포는 항-HIV 치료의 유효성을 나타내는 지표이다. 특히 CD4 카운트는 μl당 약 200개 초과, 또는 μl당 약 350개 초과의 수준으로 증가되어야 한다. 바이러스 부하 또는 CD4 카운트, 또는 둘 모두를 사용하여 HIV 감염의 정도를 진단할 수 있다.

[0208] 용어 "HIV 감염의 치료" 및 유사한 용어는 전술한 바와 같이 바이러스 부하를 낮추거나 CD4 카운트를 높이거나, 또는 둘 모두인 처리를 지칭한다. 용어 "HIV 감염의 예방" 및 유사한 용어는 HIV 감염 공급원, 예컨대 HIV를 함유하는 물질과 접촉하는 집단에서 새로 감염된 대상체의 상대 수의 감소, 또는 HIV 감염된 대상체가 감소하는 상황을 지칭한다. 효과적 예방은, 예를 들어, 비치료된 비감염된 개체를 본 발명의 약학적 조성물로 처리된 비감염된 개체와 비교할 때, 새로 감염된 개체의 상대 수의 감소가 있는 경우, HIV 감염된 개체와 비감염된 개체의 혼합 집단에서 측정함으로써 측정될 수 있다. 이러한 감소는 시간 경과에 따라 주어진 집단에서 감염된 개체와 비감염된 개체의 수를 통계적으로 분석하여 측정할 수 있다.

[0209] 제2 양태에서, 대상체에서 HIV 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제가 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 대상체에 투여되고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다.

[0210] 제1 양태와 관련하여 본 명세서에 기재된 모든 실시형태, 예를 들어, 본 발명의 제1 양태에서의 릴피비린, 본 발명에서의 히알루로니다아제, 및 본 발명의 제1 양태에서의 릴피비린 및 히알루로니다아제의 용도에 관한 실시형태는 동등하게 적용되며, 즉, 또한 본 발명의 제2 양태와 관련하여 본 명세서에 개시되는 것으로 이해될 것이다.

[0211] 제3 양태에서, 근육내 주사 또는 피하 주사에 의한 HIV 감염의 치료 또는 예방에 동시 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 함유하는 제품이 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다.

[0212] 제1 양태와 관련하여 본 명세서에 기재된 모든 실시형태, 예를 들어, 본 발명의 제1 양태에서의 릴피비린, 본 발명에서의 히알루로니다아제, 및 본 발명의 제1 양태에서의 릴피비린 및 히알루로니다아제의 용도에 관한 실시형태는 동등하게 적용되며, 즉, 또한 본 발명의 제3 양태와 관련하여 본 명세서에 개시되는 것으로 이해될 것이다.

[0213] 제4 양태에서, 근육내 주사 또는 피하 주사에 의한 HIV 감염의 치료 또는 예방에서 동시 또는 순차적 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 포함하는 부품 키트가 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다.

[0214] 제1 양태와 관련하여 본 명세서에 기재된 모든 실시형태, 예를 들어, 본 발명의 제1 양태에서의 릴피비린, 본 발명에서의 히알루로니다아제, 및 본 발명의 제1 양태에서의 릴피비린 및 히알루로니다아제의 용도에 관한 실시형태는 동등하게 적용되며, 즉, 또한 본 발명의 제4 양태와 관련하여 본 명세서에 개시되는 것으로 이해될 것이다.

[0215] 제5 양태에서, 근육내 주사 또는 피하 주사에 의한 HIV 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 투여되는 히알루로니다아제와 병용 투여되고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다.

[0216] 제1 양태와 관련하여 본 명세서에 기재된 모든 실시형태, 예를 들어, 본 발명의 제1 양태에서의 릴피비린, 본 발명에서의 히알루로니다아제, 및 본 발명의 제1 양태에서의 릴피비린 및 히알루로니다아제의 용도에 관한 실시형태는 동등하게 적용되며, 즉, 또한 본 발명의 제5 양태와 관련하여 본 명세서에 개시되는 것으로 이해될 것이다.

[0217] 제6 양태에서, 대상체에서 HIV 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으

로 허용가능한 염의 용도가 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고 히알루로니다아제와 병용 투여되고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 투여되고, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다.

[0218] 제1 양태에 관련하여 본 명세서에 기재된 모든 실시형태, 예를 들어 본 발명의 제1 양태에서의 릴피비린, 본 발명의 제1 양태에서의 히알루로니다아제, 및 본 발명에서의 릴피비린 및 히알루로니다아제의 용도에 관한 실시형태는 또한 본 발명의 제6 양태와 관련하여 본 명세서에 개시되는 것으로 이해될 것이다.

[0219] 제7 양태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 포함하는 조합물이 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이다.

[0220] 제1 양태와 관련하여 본 명세서에 기재된 모든 실시형태, 예를 들어 본 발명의 제1 양태에서의 릴피비린 및 본 발명의 제1 양태에서의 히알루로니다아제에 관한 실시형태는 동등하게 적용되며, 즉, 또한 본 발명의 제7 양태와 관련하여 본 명세서에 개시되는 것으로 이해될 것이다.

[0221] 일부 실시형태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 제7 양태의 조합물이 제공되며, 여기서 조합물은 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 간헐적으로 투여된다.

[0222] 제8 양태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 포함하는 부품 키트가 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이다.

[0223] 제1 양태와 관련하여 본 명세서에 기재된 모든 실시형태, 예를 들어 본 발명의 제1 양태에서의 릴피비린 및 본 발명의 제1 양태에서의 히알루로니다아제에 관한 실시형태는 동등하게 적용되며, 즉 또한 본 발명의 이러한 제8 양태와 관련하여 본 명세서에 개시되는 것으로 이해될 것이다.

[0224] 제12 양태에서, 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본 발명의 제9 양태에 따른 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 즉 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태로 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm이다.

[0225] 제11 양태와 관련하여 본 명세서에 기재된 모든 실시형태, 예를 들어 본 발명의 제11 양태에서의 릴피비린에 관한 실시형태는 동등하게 적용되며, 즉 또한 본 발명의 이러한 제12 양태와 관련하여 본 명세서에 개시되는 것으로 이해될 것이다.

[0226] 제13 양태에서, 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 제9 양태에 따른 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의, 즉 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 용도가 제공되며, 여기서 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm이다.

[0227] 제11 양태와 관련하여 본 명세서에 기재된 모든 실시형태, 예를 들어 본 발명의 제11 양태에서의 릴피비린에 관한 실시형태는 동등하게 적용되며, 즉 또한 본 발명의 이러한 제13 양태와 관련하여 본 명세서에 개시되는 것으로 이해될 것이다.

[0228] 본 발명의 제1 양태 내지 제8 양태의 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법 또는 용도 또는 조합물 또는 제품 또는 부품 키트는 하나 이상의 다른 활성제, 특히 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 특히 다른 부류의 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 예컨대 예를 들어, 카보테그라비르와 같은 INSTI 부류의 항레트로바이러스제와 조합하여 사용된다. 본 발명의 제1 양태 내지 제8 양태의 일 실시형태에서, 상기 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 예를 들어 카보테그라비르는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 근육내 또는 피하 주사로, 특히 주사가능한 마이크로- 또는 나노현탁액으로서 투여된다. 본 발명의 제1 양태 내지 제8 양태의 일 실시형태에서, 상기 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 예를 들어 카보테그라비르는 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 동일한 간헐적 시간 간격으로 투여되고, 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 제1 양태 내지 제8 양태의 히알루로니다아제, 예를 들어 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 히알루로니다아제 및 다른 항레트로바이러스제는 약 3개월 또는 약 4개월, 또는 약 5개월 또는 약 6개월 또는 약 7개월 또는 약 8개월 또는 약 10개월 또는 약 11개월 또는 약 1년 또는 약 1년 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다. 본 발명의 제1 양태 내지 제8 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 히알루로니다아제 및 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 예를 들어 카보테그라비르는 근육

내 또는 피하 주사, 특히 피하 주사에 의해 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 본 발명의 제1 양태 내지 제8 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 히알루로니다아제 및 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 예를 들어 카보테그라비르는 동시에, 특히 피하 주사에 의해 투여된다. 본 발명의 제1 양태 내지 제8 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 히알루로니다아제 및 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 예를 들어 카보테그라비르는 순차적으로, 특히 피하 주사에 의해 투여된다. 본 발명의 제1 양태 내지 제8 양태의 일 실시형태에서, 히알루로니다아제는 먼저 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이어서 카보테그라비르 주사를 투여한다. 본 발명의 제1 양태 내지 제8 양태의 일 실시형태에서, 히알루로니다아제는 먼저 카보테그라비르 주사, 이어서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한다.

[0229] 본 발명의 제11 양태 내지 제13 양태의 일 실시형태에서, 본 발명의 치료/예방은 하나 이상의 다른 활성제, 특히 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 특히 다른 부류의 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 예컨대, 예를 들어, 카보테그라비르와 같은 INSTI 부류와 같은 항레트로바이러스제와 조합하여 사용된다. 본 발명의 제11 양태 내지 제13 양태의 일 실시형태에서, 상기 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 예를 들어 카보테그라비르는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 근육내 또는 피하 주사로, 특히 주사가능한 마이크로- 또는 나노현탁액으로 투여된다. 본 발명의 제11 양태 내지 제13 양태의 일 실시형태에서, 상기 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 예를 들어 카보테그라비르는 본 명세서에 기재된 바와 같은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 동일한 간헐적 시간 간격으로 투여되며, 예를 들어 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 다른 항레트로바이러스제는 약 3개월, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월 또는 약 6개월 또는 약 7개월 또는 약 8개월 또는 약 10개월 또는 약 11개월 또는 약 1년 또는 약 1년 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여된다. 본 발명의 제11 양태 내지 제13 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 예를 들어 카보테그라비르는 근육내 또는 피하 주사, 특히 피하 주사에 의해 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 본 발명의 제11 양태 내지 제13 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 다른 항레트로바이러스제, 예를 들어 카보테그라비르는 동시에, 특히 피하 주사에 의해 투여된다. 본 발명의 제11 양태 내지 제13 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 하나 이상의 다른 항레트로바이러스, 예를 들어 카보테그라비르는 순차적으로, 특히 피하 주사에 의해 투여된다. 본 발명의 제11 양태 내지 제13 양태의 일 실시형태에서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 먼저 투여되고 이어서 카보테그라비르 주사가 투여된다. 본 발명의 제11 양태 내지 제13 양태의 일 실시형태에서, 카보테그라비르 주사가 먼저 투여되고 이어서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[0230] 의심의 여지를 없애기 위해, 본 발명의 제10 양태에 따른 약학적 조성물은 또한 본 발명의 제11 양태 내지 제13 양태에 따른 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0231] **일반적인 정의**

[0232] 용어 "포함하는"은 "로 이루어진" 뿐만 아니라 "포함하는"을 포함하며, 예를 들어 X를 "포함하는" 조성물은 X로만 이루어질 수 있거나 추가적인 것을 포함할 수 있으며, 예를 들어 X + Y일 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "포함하는"은 또한 "필수적으로 이루어진"을 포함하며, 예를 들어 X를 "포함하는" 조성물은 X 및 조성물의 본질적인 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 임의의 다른 성분으로 이루어질 수 있다.

[0233] 수치 Y와 관련하여 용어 "약"은 선택 사항이며 예를 들어 Y ± 10%를 의미한다.

[0234] 시간 간격이 명시된 개월 수로 표현되는 경우, 지정된 월의 지정된 날짜부터 이후에 지정된 개월 수에 속하는 월의 동일한 날짜까지 실행된다. 동일한 지정된 날짜가 이후에 명시된 월에 속하는 월에 존재하지 않는 경우, 시간 간격은 이후에 명시된 개월 수에 속하는 월에 동일한 날짜가 존재할 경우 실행했을 동일한 일수 동안 다음 월에 실행된다.

[0235] 시간 간격이 년수로서 표현되는 경우, 지정된 연도의 지정된 날짜부터 이후에 지정된 년수에 속하는 해의 동일한 날짜까지 실행된다. 명시된 년수 이후에 속하는 연도에 동일한 날짜가 존재하지 않는 경우, 시간 간격은 이후에 명시된 개월 수에 속하는 월에 동일한 날짜가 존재할 경우 실행했을 동일한 일수 동안 실행된다. 다시 말하면, 시간 간격이 지정된 연도의 2월 29일에 시작하지만 2월 29일이 없는 해에 끝나는 경우 시간 간격은 대신 해당 연도의 3월 1일에 종료된다.

[0236] 이러한 정의와 관련하여 용어 "약"은 시간 간격이 시간 간격의 ±10%인 날짜에 종료될 수 있음을 의미한다.

[0237] 일 실시형태에서, 시간 간격은 시간 간격의 시작 전 또는 후에 최대 7일까지 시작하고 시간 간격의 종료 전 또는 후에 최대 7일까지 종료할 수 있다.

[0238] 본 명세서에 인용된 모든 참고문헌은 전체적으로 참고로 포함된다.

[0239] 본 발명을 하기 실시예를 참고하여 이제 설명할 것이다. 의심의 여지를 없애기 위해, 이들 실시예는 본 발명의 범주를 제한하지 않는다. 본 발명의 범주 및 사상에 남아 있으면서 변형이 이루어질 수 있다.

[0240] **실시예**

[0241] **실시예 1 - 릴피비린과 히알루로니다아제의 투여**

[0242] 본 실시예는, 릴피비린의 현탁액의 투여 후 혈장 동역학과 먼저 제1 히알루로니다아제 용액 이후 릴피비린 현탁액의 순차적 투여 후 혈장 동역학을 비교한다.

[0243] 릴피비린 및 히알루로니다아제 조성물의 제조

[0244] (a) 릴피비린의 현탁액

[0245] 300 mg/mL 릴피비린 현탁액(D_v50 = 약 200nm)의 3.380mL 충전물을 하기 부형제와 함께 4R 유리 바이알에서 제조하였다:

[0246] • 폴록사머 338 (50 mg/ml)

[0247] • 글루코스 일수화물 (19.25 mg/ml)

[0248] • 인산이수소나트륨 일수화물 (2.00 mg/ml)

[0249] • 시트르산 일수화물 (1.00 mg/ml)

[0250] • 수산화나트륨 (0.866 mg/ml)

[0251] • 주사용수 (3 mL가 되게 하는 적당량)

[0252] 현탁액을 하기와 같이 제조하였다:

[0253] 시트르산 일수화물, 인산이수소나트륨 일수화물, 수산화나트륨, 및 글루코스 일수화물을 스테인리스 강 용기에서 주사용수 중에 용해시킴으로써 완충 용액을 제조하였다. 폴록사머 338을 완충 용액에 첨가하고, 용해될 때까지 혼합하였다. 폴록사머 338 완충 용액의 제1 분획을 사전-필터 및 2개의 직렬 연결된 멸균 필터를 통해 멸균된 스테인리스 강 용기 내로 순차적으로 통과시켰다. 멸균 약물 물질(미분화 조사됨)을 충전 아이솔레이터를 통해 멸균 용액 내로 무균적으로 분산시켰다. 폴록사머 338 완충 용액의 나머지 분획을 사전-필터 및 2개의 직렬 연결된 멸균 필터를 통해 밀링 용기 내로 순차적으로 통과시켜 현탁 농축물을 구성하였다. 약물 물질의 첨가 동안 및 후에, 현탁 농축물을 혼합하여 약물 물질을 습윤 및 분산시켰다.

[0254] *현탁 농축물의 밀링*

[0255] 멸균된 지르코니아 비드를 그라인딩 매체로서 사용하여, 멸균된 스테인리스 강 밀링 챔버를 통해 순환시킴으로써 밀링 용기 내 현탁 농축물을 무균적으로 밀링하였다. 밀링 공정 동안, 목표 입자 크기가 달성될 때까지 연동 펌프에 의해 밀링 챔버와 밀링 용기 사이에서 현탁액이 순환된다.

[0256] *현탁 농축물의 최종 농도로의 희석*

[0257] 유지 용기에서 현탁 농축물을 주사용수로 희석하고, 이를 밀링 챔버 및 70 μm 스테인리스 강 필터를 통해 이 용기 내로 사전-필터 및 2개의 직렬 연결된 멸균 필터를 통해 멸균 여과하였다. 최종 희석 후, 용기 헤드스페이스를 질소로 블랭킷하고, 현탁액을 균질해질 때까지 혼합하였다.

[0258] *최종 현탁액의 유지 및 충전*

[0259] 혼합하면서, 현탁액을 유지 용기로부터 시간/압력(t/p) 투약 용기로 무균적으로 옮기고, 이로부터 현탁액을 바이알에 충전하고, 이를 질소로 플러싱하고, 마개로 닫고, 플립-오프 버튼을 갖는 알루미늄 시일로 캡핑하였다.

[0260] (b) 히알루로니다아제(rHuPH20)의 용액

[0261] 10 mM 히스티딘, 300 mM 소르비톨, 1 mg/mL의 메티오닌, pH 5.6, 0.04% 폴리소르베이트 20 완충제를 첨가하여 rHuPH20 농축물($1x10^6$)을 10,000 U/mL로 희석함으로써 rHuPH20의 용액을 제조하였다.

[0262] 용액을 멸균 여과하고 2R 멸균 유리 바이알에 충전된 10,000 U/mL의 1 mL 분취액으로 제공하였다.

[0263] 절차

[0264] 연구 시작시 20 내지 25 kg 범위의 체중을 갖는 6마리의 미니피그를 사용하였다. 미니피그를 투약 전에 하룻밤 금식하였다. 3마리의 미니피그를 허리에 0.19 mL의 히알루로니다아제 용액(10,000 U/mL), 이어서 동일한 주사 부위에 900 mg/3mL의 릴피비린 나노현탁액으로 피하 투여하였다(투여군 A). 3마리의 미니피그를 900 mg/3mL의 대조군 릴피비린 현탁액으로 허리에 피하 투여하였다(투여군 B-대조군). 주사량은 두 처리군 모두에서 3mL 릴피비린 현탁액이었다.

[0265] *방법 - 순차적 투여*

[0266] 1. rHuPH20 용액 바이알 플립 캡을 플립 오프하고, 아이소프로필 알코올 와이프로 와이핑한다. 건조되게 둔다. 18G 이동 바늘을 1 mL 주사기에 부착한다.

[0267] 2. 0.35 mL를 주사기 내로 인출한다.

[0268] 3. 주사기를 프라이밍하고, 주사기 내 액체 수준을 0.25 mL로 설정한다.

[0269] 4. 이동 바늘을 제거하고 주사기 캡을 1 mL 주사기에 부착한다.

[0270] 5. 대략 10초 이내에 대략 25 cm에 걸쳐 용기를 30회 수평으로 진탕함으로써 릴피비린을 혼합한다(후방 및 전방 아암 이동 = 2회). 잘 혼합되고/완전히 재현탁되었는지 확인한다.

[0271] 6. 릴피비린 바이알 플립 캡을 플립 오프하고, 아이소프로필 알코올 와이프로 와이핑한다. 건조되게 둔다.

[0272] 7. 18G 이동 바늘을 5 mL 주사기에 부착한다.

[0273] 8. 바이알을 뒤집고 >3.2 mL를 5 mL 주사기 내로 인출한다(또는 바이알로부터 제거될 수 있는 양 만큼). 1 내지 2 mL의 공기를 주입하는 것은 인출을 용이하게 할 것이다.

[0274] 9. 바늘을 분리하고 주사기 캡을 5 mL 주사기에 부착한다.

[0275] 10. 주사기를 뒤집는다. 버블이 가라앉도록 5분을 기다린다.

[0276] 11. 날개달린 주입 세트를 rHuPH20 1 mL 주사기에 부착한다. 주사기를 뒤집고 공기를 프라이밍하여 바늘 끝에 액체가 형성되도록 한다. (0.19 mL의 rHuPH20이 라인에 있어야 함)

[0277] 12. 피부를 핀칭하고 바늘을 30-45도 각도로 삽입하여 날개달린 주입 세트를 목표 주사 부위의 피하 조직 내에 삽입한다.

[0278] 13. 핀치를 해제한다.

[0279] 14. 바늘을 피부에 유지시키는 주입 세트로부터 rHuPH20 주사기를 빼낸다. 릴피비린 주사기를 준비하는 동안 액체가 주입 라인에서 배출되지 않도록 루어 단부(개방 단부)를 위로 향하게 유지시킨다. 기술자가 rHuPH20 주입 라인을 삽입하는 동안 이 주사기를 준비하는 것이 유리하다.

[0280] 15. 릴피비린을 포함하는 5 mL 주사기로부터 주사기 캡을 제거한다. 공기를 제거하고 용량을 3.2 mL로 설정한다.

[0281] 16. 릴피비린 충전된 주사기를 주입 세트의 개방 단부에 부착한다.

[0282] 17. 주사기 플런저가 바닥을 드러낼 때까지 일정한 속도로 1분에 걸쳐 주입한다(이는 주입 라인에 대략 0.19 mL의 릴피비린을 남길 것임)

[0283] 18. 날개달린 주입 세트를 제거하고 폐기한다.

[0284] 19. 임의의 부위 누출을 기록한다.

[0285] *주사 부위의 촬영*

[0286] • 주입 부위 돌출부를 시각적으로 평가하였다.

[0287] *혈액 샘플링*

[0288] • 2 mL의 혈액 샘플을 다음 2160시간에 걸쳐 시간 간격으로 모든 미니피그로부터 경정맥으로부터 취하였다. EDTA에 혈액 샘플을 놓았다. 혈액 샘플링 1시간 이내에, 샘플을 ±10분 동안 약 1900x *g*에서 5℃에서 원심분리하여 혈장 분리를 허용한다. 혈장을 즉시 제2 튜브로 옮기고, 원심분리 시작 후 1시간 이내에 냉동고에 저장하였다. 혈장 샘플을 검증된 LC-MS/MS 방법에 의해 개별적으로 분석하였다.

[0289] *약동학적 데이터 분석*

[0290] • 혈장 샘플의 약동학적 프로파일을 비-구획 약동학적 분석을 사용하여 평가하였다(개별 C_p 대 시간 프로파일을 사용함). 평균 혈장 농도 및 PK 파라미터(C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$ 및 AUC 값)를 측정하였고 결과를 표 1에 제공한다.

[0291] 결과 및 토의

[0292] [표 1]

약동학적 파라미터

파라미터	본 발명에 따른 rHuPH20 + 릴피비린(처리군 A)	릴피비린(치료군 B) 대조군
N	3	3
C_{max} (ng/mL)	52.2 ± 24.1	28.5 ± 9.56
T_{max}[a] (h)	312 (24-312)	744 (312-1248)
T_{last}[a] (h)	2160 (2160-2160)	2160 (2160-2160)
AUC_{last} (ng*h/mL)	24900 ± 7840	22330 ± 2930
AUC_{∞} (ng*h/mL)	31200[b]	27000 ± 3200
λ_z (1/h)	0.0008 ± 0.0002	0.0009 ± 0.00009

a: 중위값 (Min-Max)

[0293] b: N=2, 요약 통계의 계산에 포함되지 않은 대상체 0005

[0294] 표 1 및 도 1은 본 발명에 따른 히알루로니다아제 및 릴피비린의 나노현탁액의 투여 및 릴피비린 나노현탁액 단독의 투여가 적어도 3개월의 기간에 걸쳐 릴피비린의 혈장 수준을 초래함을 보여준다. 놀랍게도, 히알루로니다아제와 함께 투여될 때 릴피비린의 장기간의, 연장된, 지속된 방출 프로파일이 유지된다.

[0295] **실시예 2 - 단일 투여 후 6개월에 걸쳐 릴피비린과 히알루로니다아제의 순차적 및 혼합 투여의 효과**

[0296] 이 실시예는, 하기 3가지 조건, 즉 (i) 릴피비린 현탁액(대조군), (ii) 제1 히알루로니다아제 용액 이어서 릴피비린 현탁액의 순차 투여 및 (iii) 히알루로니다아제 용액 및 릴피비린 현탁액의 혼합 투여에 대해, 6개월의 기간에 걸쳐 혈장 동역학을 비교한다.

[0297] 릴피비린 및 히알루로니다아제 조성물의 제조

[0298] (a) 릴피비린의 현탁액

[0299] 릴피비린의 현탁액을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0300] (b) 히알루로니다아제(rHuPH20)의 용액

[0301] 히알루로니다아제의 용액을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0302] 절차

[0303] 연구 시작시 17 내지 21 kg 범위의 체중을 갖는 9마리의 미니피그를 사용하였다. 미니피그를 투약 전에 하룻밤 금식하였다. 미니피그를 투약 전에 프로포폴로 마취시켰다. 3마리의 미니피그를 허리에 0.44 mL의 히알루로니다아제 용액(10,000 U/mL), 이어서 동일 주사 부위에 1818 mg/6.06mL의 릴피비린 나노현탁액을 피하 투여하였다(투여군 A - 순차). 3마리의 미니피그를 1816 mg/6.5mL의 혼합된 히알루로니다아제 용액(10,000 U/mL) + 릴피

비린 현탁액으로 허리에 피하 투여하였다(처리군 B - 혼합). 3마리의 미니피그를 1830 mg/6.1mL의 대조군 릴피비린 현탁액으로 허리에 피하 투여하였다(투여군 C - 대조군). Vetbond 3M 외과용 밀봉제를 사용하여 주사 부위를 밀봉하여 필요한 경우 임의의 누출을 제한하였다.

[0304] *방법 - 릴피비린 대조군*

[0305] 대조군 릴피비린 현탁액을 하기 방법에 의해 제조하고 투여하였다.

[0306] 1. 대략 10초 이내에 대략 25 cm에 걸쳐 용기를 30회 수평으로 진탕함으로써 릴피비린을 혼합한다(후방 및 전방 아암 이동 = 2회). 잘 혼합되고/완전히 재현탁되었는지 확인한다.

[0307] 2. 릴피비린 바이알 플립 캡을 플립 오프하고, 아이소프로필 알코올 와이프로 와이핑한다. 건조되게 둔다.

[0308] 3. 릴피비린의 제2 바이알로 단계 1 내지 단계 2를 반복한다. 인출 후 낮은 인출량 또는 예상치 못한 양의 공기/침강이 존재하는 경우, 적절한 용량 수준이 주사기에 충전될 수 있는 것을 보장하기 위해 제3 바이알을 제조할 필요가 있을 수 있다.

[0309] 4. 18G 이동 바늘을 10 mL 주사기에 부착한다.

[0310] 5. 바이알을 뒤집고 >3.2 mL를 10 mL 주사기 내로 인출한다(또는 바이알로부터 제거될 수 있는 양 만큼). 1 내지 2 mL의 공기를 주입하는 것은 인출을 용이하게 할 것이다.

[0311] 대략 6.5 mL의 의약품이 10 mL 주사기에 있도록 제2 바이알을 사용하여 단계 5를 반복한다. 중요: 낮은 부피 인출의 경우 제3 바이알을 제조하는 것에 관하여 (단계 3) 에서 내용을 참조한다.

[0312] 6. 바늘을 분리하고 주사기 캡을 10 mL 주사기에 부착한다

[0313] 7. 주사기를 뒤집은 채 버블이 가라앉도록 5분을 기다린다.

[0314] 8. 주사기 캡을 제거하고, 주사기를 뒤집어 공기를 프라이밍시킨다.

[0315] 9. 날개달린 주입 세트를 부착한다.

[0316] 10. 바늘 팁에서 액체가 형성될 때까지 주입 세트 라인을 충전한 후 용량을 6.1 mL에서 설정한다(0.44 mL의 전달가능하지 않은/데드 체적이 주입 세트에 있을 것임).

[0317] 11. 피부를 핀칭하고 바늘을 30-45도 각도로 삽입하여 날개달린 주입 세트를 목표 주사 부위의 피하 조직 내에 삽입한다.

[0318] 12. 핀치를 해제한다.

[0319] 13. 주사기 플런저가 바닥을 드러낼 때까지 일정한 속도로 2분에 걸쳐 주입한다

[0320] 14. 날개달린 주입 세트를 제거하고 폐기한다.

[0321] 15. 임의의 부위 누출을 기록한다.

[0322] *방법 - (i) 순차적 투여*

[0323] 히알루로니다아제 용액 및 이어서 릴피비린 현탁액의 순차적 투여를 하기 방법에 따라 수행하였다.

[0324] 1. rHuPH20 용액 바이알 플립 캡을 플립 오프하고, 아이소프로필 알코올 와이프로 와이핑한다. 바이알을 빙빙 돌린다. 바이알 마개를 건조되게 둔다. 18G 이동 바늘을 1 mL 주사기에 부착한다.

[0325] 2. 0.70 mL를 주사기 내로 인출한다.

[0326] 3. 주사기를 프라이밍하고, 주사기 내 액체 수준을 0.60 mL로 설정한다.

[0327] 4. 이동 바늘을 제거하고 주사기 캡을 1 mL 주사기에 부착한다.

[0328] 5. 대략 10초 이내에 대략 25 cm에 걸쳐 용기를 30회 수평으로 진탕함으로써 릴피비린을 혼합한다(후방 및 전방 아암 이동 = 2회). 잘 혼합되고/완전히 재현탁되었는지 확인한다.

[0329] 6. 릴피비린 바이알 플립 캡을 플립 오프하고, 아이소프로필 알코올 와이프로 와이핑한다. 건조되게 둔다.

[0330] 7. 릴피비린의 제2 바이알로 단계 5 내지 단계 6을 반복한다. 인출 후 낮은 인출량 또는 예상치 못한 양의 공

기/침강이 존재하는 경우, 적절한 용량 수준이 주사기에 충전될 수 있는 것을 보장하기 위해 제3 바이알을 제조할 필요가 있을 수 있다.

[0331] 8. 18G 이동 바늘을 10 mL 주사기에 부착한다.

[0332] 9. 바이알을 뒤집고 >3.2 mL를 10 mL 주사기 내로 인출한다(또는 바이알로부터 제거될 수 있는 양 만큼). 1 내지 2 mL의 공기를 주입하는 것은 인출을 용이하게 할 것이다.

[0333] 10. 대략 6.5 mL의 의약품이 10 mL 주사기에 있도록 제2 바이알을 사용하여 단계 9를 반복한다. 중요: 낮은 부피 인출의 경우 제3 바이알을 제조하는 것에 관하여 (단계 7) 에서 내용을 참조한다.

[0334] 11. 바늘을 분리하고 주사기 캡을 10mL 주사기에 부착한다.

[0335] 12. 주사기를 뒤집는다. 버블이 가라앉도록 5분을 기다린다.

[0336] 13. 날개달린 주입 세트를 rHuPH20 1 mL 주사기에 부착한다. 주사기를 뒤집고 공기를 프라이밍하여 바늘 끝에 액체가 형성되도록 한다. (0.44 mL의 rHuPH20이 라인에 있어야 함)

[0337] 14. 피부를 핀칭하고 바늘을 30-45도 각도로 삽입하여 날개달린 주입 세트를 목표 주사 부위의 피하 조직 내에 삽입한다.

[0338] 15. 핀치를 해제한다.

[0339] 16. 바늘을 피부에 유지시키는 주입 세트로부터 rHuPH20 주사기를 빼낸다. 릴피비린 주사기를 준비하는 동안 액체가 주입 라인에서 배출되지 않도록 개방 단부를 위로 향하게 유지시킨다. 기술자가 rHuPH20 주입 라인을 삽입하는 동안 이 주사기를 준비하는 것이 유리하다.

[0340] 17. 릴피비린을 포함하는 10 mL 주사기로부터 주사기 캡을 제거한다. 공기를 제거하고 용량을 대략 6.5 mL로 설정한다.

[0341] 18. 릴피비린 충전된 주사기를 주입 세트의 개방 단부에 부착한다.

[0342] 19. 주사기 플런저가 바닥을 드러낼 때까지 일정한 속도로 1분에 걸쳐 주입한다(이는 주입 라인에 대략 0.44 mL의 릴피비린을 남길 것임)

[0343] 20. 날개달린 주입 세트를 제거하고 폐기한다.

[0344] 21. 임의의 부위 누출을 기록한다.

[0345] *방법 - (ii) 혼합 투여*

[0346] 히알루로니다아제 용액 및 릴피비린 현탁액의 혼합 투여를 하기 방법에 따라 수행하였다.

[0347] 1. rHuPH20 용액 바이알 플립 캡을 플립 오프하고, 아이소프로필 알코올 와이프로 와이핑한다. 건조되게 둔다. 18G 이동 바늘을 1 mL 주사기에 부착한다.

[0348] 2. 0.40 mL를 주사기에 인출한다.

[0349] 3. 주사기를 프라이밍하고, 주사기 내 액체 수준을 0.35 mL로 설정한다.

[0350] 4. 이동 바늘을 제거하고 주사기 캡을 1 mL 주사기에 부착한다.

[0351] 5. 대략 10초 이내에 대략 25 cm에 걸쳐 용기를 30회 수평으로 진탕함으로써 릴피비린을 혼합한다(후방 및 전방 아암 이동 = 2회). 잘 혼합되고/완전히 재현탁되었는지 확인한다.

[0352] 6. 릴피비린 바이알 플립 캡을 플립 오프하고, 아이소프로필 알코올 와이프로 와이핑한다. 건조되게 둔다.

[0353] 7. 1 mL PH20 충전된 주사기로부터 주사기 캡을 제거하고 25G 바늘을 부착한다.

[0354] 8. 바늘 팁에서 액체 형태가 대략 0.25 mL로 설정되도록 주사기를 프라이밍한다

[0355] 9. 바늘이 액체 안에 있도록 25 G 바늘/rHuPH20 용액 주사기를 바이알에 삽입한다.

[0356] 10. 0.25 mL의 rHuPH20 용액(2500 U)을 릴피비린 바이알에 옮긴다.

[0357] 11. 바이알을 부드럽게 진탕시킨다.

[0358] 12. rHuPH20으로 릴피비린의 제2 바이알을 제조하기 위해 단계 1 내지 단계 10을 반복한다. 인출 후 낮은 인출량 또는 예상치 못한 양의 공기/침강이 존재하는 경우, 적절한 용량 수준이 주사기에 충전될 수 있는 것을 보장하기 위해 제3 바이알을 제조할 필요가 있을 수 있다.

[0359] 13. 18G 이동 바늘을 10 mL 주사기에 부착한다.

[0360] 14. 바이알을 뒤집고 >3.4 mL를 10 mL 주사기 내로 인출한다(또는 바이알로부터 제거될 수 있는 양 만큼). 1 내지 2 mL의 공기를 주입하는 것은 인출을 용이하게 할 것이다.

[0361] 15. 대략 7.0 mL의 의약품이 10 mL 주사기에 있도록 제2 제조된 바이알을 사용하여 단계 14를 반복한다. 중요: 낮은 부피 인출의 경우 제3 바이알을 제조하는 것에 관하여 (단계 12) 에서 내용을 참조한다.

[0362] 16. 바늘을 분리하고 주사기 캡을 10 mL 주사기에 부착한다

[0363] 17. 주사기를 뒤집고 버블이 가라앉도록 5분을 기다린다.

[0364] 18. 주사기 캡을 제거하고 공기를 프라이밍하여 액체 방울이 바늘에 있도록 하고 프라이밍 후 용량을 6.5 mL로 설정한다.

[0365] 19. 날개달린 주입 세트를 10 mL 주사기에 부착한다. 주사기를 뒤집고 공기를 프라이밍하여 바늘 끝에 액체가 형성되도록 한다.

[0366] 20. 피부를 핀칭하고 바늘을 30-45도 각도로 삽입하여 날개달린 주입 세트를 목표 주사 부위의 피하 조직 내에 삽입한다.

[0367] 21. 주사기 플런저가 바닥을 드러낼 때까지 일정한 속도로 1분에 걸쳐 주입한다(이는 주입 라인에 대략 0.44 mL의 릴피비린을 남길 것임)

[0368] 22. 날개달린 주입 세트를 제거하고 폐기한다.

[0369] 23. 임의의 부위 누출을 기록한다.

[0370] *주사 부위의 촬영*

[0371] • 주입 부위 돌출부를 시각적으로 평가하였다.

[0372] *혈액 샘플링*

[0373] • 2 mL의 혈액 샘플을 다음 6개월에 걸쳐 시간 간격으로 모든 미니피그로부터 경정맥으로부터 취하였다. EDTA에 혈액 샘플을 놓았다. 혈액 샘플링 1시간 이내에, 샘플을 ±10분 동안 약 1900x *g*에서 5℃에서 원심분리하여 혈장 분리를 허용한다. 혈장을 즉시 제2 튜브로 옮기고, 원심분리 시작 후 1시간 이내에 냉동고에 저장하였다. 혈장 샘플을 검증된 LC-MS/MS 방법에 의해 개별적으로 분석하였다.

[0374] *약동학적 데이터 분석*

[0375] • 혈장 샘플의 PK 프로파일을 비-구획 약동학적 분석을 사용하여 평가하였다(개별 C_p 대 시간 프로파일을 사용함). 평균 혈장 농도 및 PK 파라미터(C_{max} 및 AUC 값)를 측정하였고 결과를 표 2에 제공한다.

[0376] 결과 및 토의

[0377] rHuPH20 용액과 함께 (순차적 및 혼합 투여) 및 rHuPH20 용액 없이 6mL에서 릴피비린 나노현탁액의 단일 피하 투여 후의 PK 파라미터가 표 2에 나타나 있다.

[0378] [표 2]

약동학적 파라미터

	본 발명에 따른 rHuPH20 + 릴피비린 순차적 투여(처리군 A)	본 발명에 따른 rHuPH20 + 릴피비린 혼합 투여(처리군 B)	릴피비린(치료군 C) 대조군
N	3	3	3
평균 C_{max} (ng/mL)	146	94	49[a]
평균 $AUC_{0-1\text{개월}}$ (ng*h/mL)	38400	21000	22000
평균 $AUC_{0-6\text{개월}}$ (ng*h/mL)	136000	107000	78300

[0379]

[0380] [a] 이상치 미니피그를 제외함(투여 7시간 후 C_{max} 563 ng/mL를 가짐).

[0381] 표 2 및 도 2는 본 발명에 따른 히알루로니다아제 및 릴피비린의 나노현탁액의 순차적 및 혼합 투여 둘 모두 및 릴피비린의 나노현탁액 단독 투여가 최소 6개월에 걸쳐 측정가능한 혈장 수준의 릴피비린을 갖는 주사 부위로부터의 느린 방출을 야기하였음을 입증한다. 놀랍게도, 히알루로니다아제와 함께 투여될 때 순차적 및 혼합 투여 둘 모두 후에 릴피비린의 장기간의, 연장된, 지속된 방출 프로파일이 유지된다.

[0382] **실시예 3 - 다양한 입자 크기에 따른 용해 연구**

[0383] 본 실시예는 각각 상이한 입자 크기를 갖는 3가지의 릴피비린 현탁액의 용해 프로파일을 비교한다.

[0384] 릴피비린 현탁액의 제조 및 입자 크기의 측정

[0385] 릴피비린의 현탁액을 실시예 1에 기재된 방법(현탁액 1)에 따라 제조하였다. 실시예 1과 동일한 조성을 갖지만 상이한 입자 크기를 갖는 2개의 추가의 현탁액을 하기에 기재된 바와 같이 배합 및 밀링(현탁액 2 및 3)에 의해 제조하였다.

[0386] 현탁액 2 및 3의 제조

[0387] 1. 주사용수 586.62 g의 물을 자석 교반 막대를 포함하는 2L 유리 비커에 첨가하였다.

[0388] 2. 정확한 양의 시트르산 일수화물, 인산이수소나트륨 일수화물, 수산화나트륨을 첨가하고, 용해될 때까지 교반하였다.

[0389] 3. 정확한 양의 폴록사머 338 및 글루코스 일수화물을 첨가하고, 용해될 때까지 교반하였다.

[0390] 4. 희석제를 0.22 μm 필터를 통해 여과하고, 비커를 나머지 100 mL 주사용수로 헹구고 여과하였다.

[0391] 5. 릴피비린 초미립자를 첨가하고 균질한 현탁액이 얻어질 때까지 교반하였다.

[0392] 6. 500 mL의 현탁액을 살균된 비커에서 옮기고 자기 교반 막대를 갖는 이중 벽 냉각된 유리 비커에 넣었다.

[0393] 7. 목표 입자 크기 분포에 도달할 때까지 Netzsch Labstar, 밀에서 밀링을 시작한다. 현탁액 2의 경우, 밀링 시간은 약 180분이었다. 현탁액 3의 경우, 밀링 시간은 약 35분이었다.

[0394] 8. 밀링 동안 입자 크기 분포를 측정하였다.

[0395] 9. 각각의 현탁액을 300 mg/mL로 희석하였다.

[0396] 입자 크기 분포 측정

[0397] 릴피비린 현탁액의 부피 기반 입자 크기 분포를 Malvern Mastersizer 3000 레이저 회절(Malvern Instruments) 및 Hydro MV 습식 분산 모듈을 사용하여, 습식 분산 레이저 회절에 의해 결정하였다.

[0398] 3가지의 릴피비린 현탁액의 입자 크기는 표 3에 정의된 바와 같았다.

[0399] [표 3]

입자 크기

현탁액	D_v50 (μm)	D_v90 (μm)
1	0.29	0.69
2	0.39	1.91
3	2.46	5.55

[0400]

[0401] 시험관내 용해 측정

[0402] 5.0 ± 0.5℃에서 0.05 M 인산나트륨 완충제 pH 7.4 중 6.0% w/v 폴리소르베이트 20 900 mL에 50 rpm으로 패들 장치(USP 유형 2, Ph.Eur., JP.)를 사용하여 3가지의 릴피비린 현탁액을 물에 용해시켰다. 64.98 mg(= 0.06 mL x 1.083 g/mL(현탁액의 이론적 밀도)) ±5%의 릴피비린 균질 현탁액(18 ±0.9 mg의 릴피비린에 해당)의 양을 첨가했다.

[0403] 용해 샘플에 존재하는 릴피비린의 양 측정은 280 nm에서 UV 검출을 사용하는 구배 초고성능 액체 크로마토그래피(UHPLC) 방법을 기반으로 한다. 결과가 도 3에 나타나 있다.

[0404] 결과 및 토의

[0405] 도 3은 표 3에 나타낸 바와 같이 더 큰 입자 크기를 갖는 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린의 투여가 놀랍게도 릴피비린의 용해 프로파일을 낮추었음을, 즉 평탄화하였음을 입증한다.

[0406] **실시예 4 - 다양한 입자 크기를 갖는 추가의 용해 연구**

[0407] 본 실시예는 각각 상이한 입자 크기를 갖는 5가지의 릴피비린 현탁액의 용해 프로파일을 비교한다.

[0408] 릴피비린 현탁액의 제조 및 입자 크기의 측정

[0409] 실시예 3의 현탁액 2 및 3에 대해 기재된 방법에 상응하는 방법에 따라 5가지의 릴피비린 현탁액을 제조하였다. 현탁액 중의 릴피비린 마이크로- 또는 나노입자의 부피 기반 입자 크기 분포는 실시예 3에 명시된 방법에 상응하는 방법에 따라 결정되었다.

[0410] [표 4]

입자 크기

현탁액	D_v50 (μm)	D_v90 (μm)
1	0.42	2.12
2	0.63	2.85
3	1.29	3.69
4	1.99	5.00
5	2.72	6.46

[0411]

[0412] 시험관내 용해 측정

[0413] 실시예 3에 명시된 방법에 따라 5가지의 릴피비린 수중 현탁액을 용해시켰다.

[0414] 결과 및 토의

[0415] 도 4 및 표 4는 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린의 입자 크기가 증가함에 따라 릴피비린의 용해 프로파일이 낮아짐을, 즉 평탄화됨을 입증한다.

[0416] 또한, 다음의 번호가 매겨진 항목이 본 명세서에 기재된다.

[0417] 1. 대상체에서 HIV 감염의 치료 또는 예방에서의 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제로서,

[0418] 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고,

[0419] 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 피하 또는 근육내 주사에 의해 대상체에게

투여되고,

[0420] 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여되는, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0421] 2. 항목 1에 있어서, 히알루로니다아제는 예를 들어 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 인간 히알루로니다아제(예를 들어 rHuPH20 효소)인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0422] 3. 선행하는 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 1년인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0423] 4. 항목 3에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 6개월인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0424] 5. 항목 3에 있어서, 시간 간격은 약 6개월 내지 약 1년이고, 특히 시간 간격은 약 6개월인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0425] 6. 선행하는 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0426] 7. 선행하는 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 표면 개질제가 그의 표면에 흡착되어 있는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0427] 8. 항목 7에 있어서, 표면 개질제는 폴록사머인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0428] 9. 항목 8에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 338인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0429] 10. 선행하는 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 1 μm 미만인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0430] 11. 항목 10에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 500 nm 미만인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0431] 12. 항목 11에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 100 nm 내지 약 300 nm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0432] 13. 항목 12에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 150 nm 내지 약 250 nm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0433] 14. 항목 13에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 180 nm 내지 약 220 nm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0434] 15. 선행하는 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 순차적으로 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0435] 16. 선행하는 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 별도의 약학적 조성물로 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0436] 17. 항목 16에 있어서, 히알루로니다아제를 포함하는 약학적 조성물은 용액이고, 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 50 내지 약 10,000 U/mL이며, 특히 약 2,000 U/mL인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0437] 18. 항목 1 내지 항목 14 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 조합된 약학적 조성물로서 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0438] 19. 선행하는 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아

제는 피하 주사에 의해 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0439] 20. 선행하는 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 현탁액은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0440] 21. 선행하는 항목 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염의 치료 또는 예방은 HIV 감염의 치료인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0441] 22. 항목 21에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 약 2700 mg 내지 약 5400 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 약 2700 mg 내지 약 4500 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0442] 23. 선행하는 항목 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염은 HIV 유형 1(HIV-1) 감염인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0443] 24. 선행하는 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 대상체는 인간인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0444] 25. 선행하는 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0445] 26. HIV 감염의 치료 또는 예방에서의 사용을 위한 조합물로서, 조합물은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 포함하고,

[0446] 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고,

[0447] 조합물은 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 피하 또는 근육내 주사에 의해 간헐적으로 투여되는, 조합물.

[0448] 27. 항목 26에 있어서, 히알루로니다아제는 예를 들어 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 인간 히알루로니다아제(예를 들어 rHuPH20)인, 사용을 위한 조합물.

[0449] 28. 항목 26 또는 항목 27에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 1년인, 사용을 위한 조합물.

[0450] 29. 항목 28에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 6개월인, 사용을 위한 조합물.

[0451] 30. 항목 28에 있어서, 시간 간격은 약 6개월 내지 약 1년이고, 특히 시간 간격은 약 6개월인, 사용을 위한 조합물.

[0452] 31. 항목 26 내지 항목 30 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 사용을 위한 조합물.

[0453] 32. 항목 26 내지 항목 31 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 표면 개질제가 그의 표면에 흡착되어 있는, 사용을 위한 조합물.

[0454] 33. 항목 32에 있어서, 표면 개질제는 폴록사머인, 사용을 위한 조합물.

[0455] 34. 항목 33에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 338인, 사용을 위한 조합물.

[0456] 35. 항목 26 내지 항목 34 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 1 μm 미만인, 사용을 위한 조합물.

[0457] 36. 항목 35에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 500 nm 미만인, 사용을 위한 조합물.

[0458] 37. 항목 36에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 100 nm 내지 약 300 nm인, 사용을 위한 조합물.

[0459] 38. 항목 37에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 150 nm 내지 약 250 nm인, 사용을 위한 조합물.

[0460] 39. 항목 38에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 180 nm 내지 약 220 nm인, 사용을

위한 조합물.

[0461] 40. 항목 26 내지 항목 39 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 순차적으로 투여되는, 사용을 위한 조합물.

[0462] 41. 항목 26 내지 항목 40 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 별도의 약학적 조성물로 투여되는, 사용을 위한 조합물.

[0463] 42. 항목 41에 있어서, 히알루로니다아제를 포함하는 약학적 조성물은 용액이고, 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 50 내지 약 10,000 U/mL이며, 특히 약 2,000 U/mL인, 사용을 위한 조합물.

[0464] 43. 항목 26 내지 항목 39 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 조합된 약학적 조성물로서 투여되는, 사용을 위한 조합물.

[0465] 44. 항목 26 내지 항목 43 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 피하 주사에 의해 투여되는, 사용을 위한 조합물.

[0466] 45. 항목 26 내지 항목 44 중 어느 한 항목에 있어서, 현탁액은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하는, 사용을 위한 조합물.

[0467] 46. 항목 26 내지 항목 45 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염의 치료 또는 예방은 HIV 감염의 치료인, 사용을 위한 조합물.

[0468] 47. 항목 46에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 약 2700 mg 내지 약 5400 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 약 2700 mg 내지 약 4500 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 사용을 위한 조합물.

[0469] 48. 항목 26 내지 항목 47 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염은 HIV 유형 1(HIV-1) 감염인, 사용을 위한 조합물.

[0470] 49. 항목 26 내지 항목 48 중 어느 한 항목에 있어서, 대상체는 인간인, 사용을 위한 조합물.

[0471] 50. 항목 26 내지 항목 49 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린인, 사용을 위한 조합물.

[0472] 51. 피하 또는 근육내 주사에 의한 HIV 감염의 치료 또는 예방에서 동시 또는 순차적 사용을 위한 조합된 제제로서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 함유하는 제품으로서,

[0473] 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고,

[0474] 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여되는, 제품.

[0475] 52. 항목 51에 있어서, 히알루로니다아제는 예를 들어 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 인간 히알루로니다아제(예를 들어 rHuPH20)인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0476] 53. 항목 51 또는 항목 52에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 1년인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0477] 54. 항목 53에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 6개월인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0478] 55. 항목 53에 있어서, 시간 간격은 약 6개월 내지 약 1년이고, 특히 시간 간격은 약 6개월인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0479] 56. 항목 51 내지 항목 55 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 순차적으로 투여되는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0480] 57. 항목 51 내지 항목 56 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 표면 개질제가 그의 표면에 흡착되어 있는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0481] 58. 항목 57에 있어서, 표면 개질제는 폴록사머인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0482] 59. 항목 58에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 338인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0483] 60. 항목 51 내지 항목 59 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 1 μm 미만인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0484] 61. 항목 60에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 500 nm 미만인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0485] 62. 항목 61에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 100 nm 내지 약 300 nm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0486] 63. 항목 62에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 150 nm 내지 약 250 nm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0487] 64. 항목 63에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 180 nm 내지 약 220 nm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0488] 65. 항목 51 내지 항목 64 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 피하 주사에 의해 순차적으로 투여되는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0489] 66. 항목 51 내지 항목 65 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 별도의 약학적 조성물로 투여되는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0490] 67. 항목 66에 있어서, 히알루로니다아제를 포함하는 약학적 조성물은 용액이고, 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 50 내지 약 10,000 U/mL이며, 특히 약 2,000 U/mL인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0491] 68. 항목 51 내지 항목 64 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 조합된 약학적 조성물로서 투여되는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0492] 69. 항목 51 내지 항목 68 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 피하 주사에 의해 투여되는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0493] 70. 항목 51 내지 항목 69 중 어느 한 항목에 있어서, 현탁액은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0494] 71. 항목 51 내지 항목 70 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염의 치료 또는 예방은 HIV 감염의 치료인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0495] 72. 항목 71에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 약 2700 mg 내지 약 5400 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 약 2700 mg 내지 약 4500 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0496] 73. 항목 51 내지 항목 72 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염이 HIV 유형 1(HIV-1) 감염인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0497] 74. 항목 51 내지 항목 73 중 어느 한 항목에 있어서, 대상체는 인간인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0498] 75. 항목 51 내지 항목 74 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0499] 76. 피하 또는 근육내 주사에 의한 HIV 감염의 치료 또는 예방에서 동시 또는 순차적 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제를 포함하는 부품 키트로서,

[0500] 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이고,

[0501] 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여되는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0502] 77. 항목 76에 있어서, 히알루로니다아제는 예를 들어 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 인간 히알루로니다아제(예를 들어 rHuPH20)인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0503] 78. 항목 76 또는 항목 77에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 1년인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0504] 79. 항목 78에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 6개월인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0505] 80. 항목 78에 있어서, 시간 간격은 약 6개월 내지 약 1년이고, 특히 시간 간격은 약 6개월인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0506] 81. 항목 76 내지 항목 80 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 순차적으로 투여되는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0507] 82. 항목 76 내지 항목 81 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 표면 개질제가 그의 표면에 흡착되어 있는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0508] 83. 항목 82에 있어서, 표면 개질제는 폴록사머인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0509] 84. 항목 83에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 338인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0510] 85. 항목 76 내지 항목 84 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 1 μm 미만인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0511] 86. 항목 85에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 500 nm 미만인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0512] 87. 항목 86에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 100 nm 내지 약 300 nm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0513] 88. 항목 87에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 150 nm 내지 약 250 nm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0514] 89. 항목 88에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 180 nm 내지 약 220 nm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0515] 90. 항목 76 내지 항목 89 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 피하 주사에 의해 순차적으로 투여되는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0516] 91. 항목 76 내지 항목 90 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 별도의 약학적 조성물로 투여되는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0517] 92. 항목 91에 있어서, 히알루로니다아제를 포함하는 약학적 조성물은 용액이고, 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 50 내지 약 10,000 U/mL이며, 특히 약 2,000 U/mL인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0518] 93. 항목 76 내지 항목 89 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 조합된 약학적 조성물로서 투여되는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0519] 94. 항목 76 내지 항목 93 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 피하 주사에 의해 투여되는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0520] 95. 항목 76 내지 항목 94 중 어느 한 항목에 있어서, 현탁액은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0521] 96. 항목 76 내지 항목 95 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염의 치료 또는 예방은 HIV 감염의 치료인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0522] 97. 항목 96에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 약 2700 mg 내지 약 5400 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 약 2700 mg 내지 약 4500 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0523] 98. 항목 76 내지 항목 97 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염이 HIV 유형 1(HIV-1) 감염인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0524] 99. 항목 76 내지 항목 98 중 어느 한 항목에 있어서, 대상체는 인간인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0525] 100. 항목 76 내지 항목 99 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0526] 101. 피하 또는 근육내 주사에 의한 HIV 감염의 치료 또는 예방에서의 사용을 위한 현탁액 중의 마이크로- 또는

나노입자 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0527] 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여되는 히알루로니다아제와 병용 투여되고,

[0528] 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여되는, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0529] 102. 항목 101에 있어서, 히알루로니다아제는 예를 들어 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 인간 히알루로니다아제(예를 들어 rHuPH20)인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0530] 103. 항목 101 또는 항목 102에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 1년인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0531] 104. 항목 103에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 6개월이고, 특히 시간 간격은 약 6개월인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0532] 105. 항목 103에 있어서, 시간 간격은 약 6개월 내지 약 1년인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0533] 106. 항목 101 내지 항목 105 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0534] 107. 항목 101 내지 항목 106 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 표면 개질제가 그의 표면에 흡착되어 있는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0535] 108. 항목 107에 있어서, 표면 개질제는 폴록사머인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0536] 109. 항목 108에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 338인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0537] 110. 항목 101 내지 항목 109 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 1 μm 미만인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0538] 111. 항목 110에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 500 nm 미만인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0539] 112. 항목 111에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 100 nm 내지 약 300 nm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0540] 113. 항목 112에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 150 nm 내지 약 250 nm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0541] 114. 항목 113에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 180 nm 내지 약 220 nm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0542] 115. 항목 101 내지 항목 114 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 순차적으로 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0543] 116. 항목 101 내지 항목 115 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 별도의 약학적 조성물로 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0544] 117. 항목 116에 있어서, 히알루로니다아제를 포함하는 약학적 조성물은 용액이고, 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 50 내지 약 10,000 U/mL이며, 특히 약 2,000 U/mL인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0545] 118. 항목 101 내지 항목 114 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 조합된 약학적 조성물로서 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0546] 119. 항목 101 내지 항목 118 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알

루로니다아제는 피하 주사에 의해 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0547] 120. 항목 101 내지 항목 119 중 어느 한 항목에 있어서, 현탁액은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0548] 121. 항목 101 내지 항목 120 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염의 치료 또는 예방은 HIV 감염의 치료인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0549] 122. 항목 121에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 약 2700 mg 내지 약 5400 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 약 2700 mg 내지 약 4500 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0550] 123. 항목 101 내지 항목 122 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염은 HIV 유형 1(HIV-1) 감염인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0551] 124. 항목 101 내지 항목 123 중 어느 한 항목에 있어서, 대상체는 인간인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0552] 125. 항목 101 내지 항목 124 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0553] 126. 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도로서,

[0554] 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태이며 히알루로니다아제와 병용 투여되고,

[0555] 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 피하 또는 근육내 주사에 의해 대상체에게 투여되고,

[0556] 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 간헐적으로 투여되는, 용도.

[0557] 127. 항목 126에 있어서, 히알루로니다아제는 예를 들어 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 인간 히알루로니다아제(예를 들어 rHuPH20)인, 용도.

[0558] 128. 항목 126 또는 항목 127에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 1년인, 용도.

[0559] 129. 항목 128에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 6개월인, 용도.

[0560] 130. 항목 129에 있어서, 시간 간격은 약 6개월 내지 약 1년이고, 특히 시간 간격은 약 6개월인, 용도.

[0561] 131. 항목 126 내지 항목 130 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 용도.

[0562] 132. 항목 126 내지 항목 131 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 표면 개질제가 그의 표면에 흡착되어 있는, 용도.

[0563] 133. 항목 132에 있어서, 표면 개질제는 폴록사머인, 용도.

[0564] 134. 항목 133에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 338인, 용도.

[0565] 135. 항목 126 내지 항목 134 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 1 μm 미만인, 용도.

[0566] 136. 항목 135에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 500 nm 미만인, 용도.

[0567] 137. 항목 136에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 100 nm 내지 약 300 nm인, 용도.

[0568] 138. 항목 137에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 150 nm 내지 약 250 nm인, 용도.

[0569] 139. 항목 138에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 180 nm 내지 약 220 nm인, 용도.

[0570] 140. 항목 126 내지 항목 139 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 순차적으로 투여되는, 용도.

[0571] 141. 항목 126 내지 항목 140 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 별도의 약학적 조성물로 투여되는, 용도.

[0572] 142. 항목 141에 있어서, 히알루로니다아제를 포함하는 약학적 조성물은 용액이고, 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 50 내지 약 10,000 U/mL이며, 특히 약 2,000 U/mL인, 용도.

[0573] 143. 항목 126 내지 항목 139 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 조합된 약학적 조성물로서 투여되는, 용도.

[0574] 144. 항목 126 내지 항목 143 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 피하 주사에 의해 투여되는, 용도.

[0575] 145. 항목 126 내지 항목 144 중 어느 한 항목에 있어서, 현탁액은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하는, 용도.

[0576] 146. 항목 126 내지 항목 145 중 어느 한 항목에 있어서, 용도는 대상체에서 HIV 감염을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 것인, 용도.

[0577] 147. 항목 146에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 약 2700 mg 내지 약 5400 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 약 2700 mg 내지 약 4500 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 용도.

[0578] 148. 항목 126 내지 항목 147 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염은 HIV 유형 1(HIV-1) 감염인, 용도.

[0579] 149. 항목 126 내지 항목 148 중 어느 한 항목에 있어서, 대상체는 인간인, 용도.

[0580] 150. 항목 126 내지 항목 149 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린인, 용도.

[0581] 151. 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 포함하는 조합물로서, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태인, 조합물.

[0582] 152. 항목 151에 있어서, 히알루로니다아제는 예를 들어 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 인간 히알루로니다아제(예를 들어 rHuPH20)인, 조합물.

[0583] 153. 항목 151 또는 항목 152에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 동시 또는 순차적 투여를 위해 제형화되는, 조합물.

[0584] 154. 항목 151 내지 항목 153 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 표면 개질제가 그의 표면에 흡착되어 있는, 조합물.

[0585] 155. 항목 154에 있어서, 표면 개질제는 폴록사머인, 조합물.

[0586] 156. 항목 155에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 338인, 조합물.

[0587] 157. 항목 151 내지 항목 156 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 1 μm 미만인, 조합물.

[0588] 158. 항목 157에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 500 nm 미만인, 조합물.

[0589] 159. 항목 158에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 100 nm 내지 약 300 nm인, 조합물.

[0590] 160. 항목 159에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 150 nm 내지 약 250 nm인, 조합물.

[0591] 161. 항목 160에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 180 nm 내지 약 220 nm인, 조합

물.

[0592] 162. 항목 151 내지 항목 161 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제는 순차적 투여를 위해 제형화되는, 조합물.

[0593] 163. 항목 151 내지 항목 162 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 히알루로니다아제는 별도의 약학적 조성물로의 투여를 위해 제형화되는, 조합물.

[0594] 164. 항목 163에 있어서, 히알루로니다아제를 포함하는 약학적 조성물은 용액이고, 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 50 내지 약 10,000 U/mL이며, 특히 약 2,000 U/mL인, 조합물.

[0595] 165. 항목 151 내지 항목 161 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 조합된 약학적 조성물로서의 투여를 위해 제형화되는, 조합물.

[0596] 166. 항목 151 내지 항목 165 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 피하 주사에 의한 투여를 위해 제형화되는, 조합물.

[0597] 167. 항목 151 내지 항목 166 중 어느 한 항목에 있어서, 현탁액은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하는, 조합물.

[0598] 168. 항목 151 내지 항목 167 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린인, 조합물.

[0599] 169. 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제를 포함하는 부품 키트로서, 여기서 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자의 형태인, 부품 키트.

[0600] 170. 항목 169에 있어서, 히알루로니다아제는 예를 들어 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 인간 히알루로니다아제(예를 들어 rHuPH20)인, 부품 키트.

[0601] 171. 항목 169 또는 항목 170에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 동시 또는 순차적 투여를 위해 제형화되는, 부품 키트.

[0602] 172. 항목 169 내지 항목 171 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 표면 개질제가 그의 표면에 흡착되어 있는, 부품 키트.

[0603] 173. 항목 172에 있어서, 표면 개질제는 폴록사머인, 부품 키트.

[0604] 174. 항목 173에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 338인, 부품 키트.

[0605] 175. 항목 169 내지 항목 174 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 1 μm 미만인, 부품 키트.

[0606] 176. 항목 175에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 500 nm 미만인, 부품 키트.

[0607] 177. 항목 176에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 100 nm 내지 약 300 nm인, 부품 키트.

[0608] 178. 항목 177에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 150 nm 내지 약 250 nm인, 부품 키트.

[0609] 179. 항목 178에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기는 약 180 nm 내지 약 220 nm인, 부품 키트.

[0610] 180. 항목 169 내지 항목 179 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 순차적 투여를 위해 제형화되는, 부품 키트.

[0611] 181. 항목 169 내지 항목 180 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 히알루로니다아제는 별도의 약학적 조성물로의 투여를 위해 제형화되는, 부품 키트.

[0612] 182. 항목 181에 있어서, 히알루로니다아제를 포함하는 약학적 조성물은 용액이고, 용액 중의 히알루로니다아제의 농도는 약 50 내지 약 10,000 U/mL이며, 특히 약 2,000 U/mL인, 부품 키트.

[0613] 183. 항목 169 내지 항목 179 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알

루로니다아제는 조합된 약학적 조성물로서의 투여를 위해 제형화되는, 부품 키트.

[0614] 184. 항목 169 내지 항목 183 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 히알루로니다아제는 피하 주사에 의한 투여를 위해 제형화되는, 부품 키트.

[0615] 185. 항목 169 내지 항목 184 중 어느 한 항목에 있어서, 현탁액은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하는, 부품 키트.

[0616] 186. 항목 169 내지 항목 185 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린인, 부품 키트.

[0617] 187. 항목 1 내지 항목 9 및 항목 15 내지 항목 25 중 어느 한 항목(항목 10 내지 항목 14 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0618] 188. 항목 187에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 3 μm, 바람직하게는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm, 더욱 바람직하게는 약 2 μm 내지 약 3 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0619] 189. 항목 187에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 2.5 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0620] 190. 항목 189에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 2.5 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0621] 191. 항목 1 내지 항목 9 및 항목 15 내지 항목 25 중 어느 한 항목(항목 10 내지 항목 14 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 2 μm 내지 약 7 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0622] 192. 항목 191에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 6 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0623] 193. 항목 192에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 5.5 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0624] 194. 항목 193에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 5.5 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0625] 195. 항목 1 내지 항목 9 및 항목 15 내지 항목 25 중 어느 한 항목(항목 10 내지 항목 14 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm이고 D_v90이 약 1.8 μm 내지 약 7 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 히알루로니다아제.

[0626] 196. 항목 26 내지 항목 34 및 항목 40 내지 항목 50 중 어느 한 항목(항목 35 내지 항목 39 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm인, 사용을 위한 조합물.

[0627] 197. 항목 196에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 3 μm, 바람직하게는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm, 더욱 바람직하게는 약 2 μm 내지 약 3 μm인, 사용을 위한 조합물.

[0628] 198. 항목 196에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 2.5 μm인, 사용을 위한 조합물.

[0629] 199. 항목 198에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 2.5 μm인, 사용을 위한 조합물.

[0630] 200. 항목 26 내지 항목 34 및 항목 40 내지 항목 50 중 어느 한 항목(항목 35 내지 항목 39 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 2 μm 내지 약 7 μm인, 사용을 위한 조합물.

[0631] 201. 항목 200에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 6 μm인, 사용을 위한 조합물.

[0632] 202. 항목 201에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 5.5 μm인, 사용을 위한 조합물.

[0633] 203. 항목 202에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 5.5 μm인, 사용을 위한 조합물.

[0634] 204. 항목 26 내지 항목 34 및 항목 40 내지 항목 50 중 어느 한 항목(항목 35 내지 항목 39 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm이고 D_v90이 약 1.8 μm 내지 약 7 μm인, 사용을 위한 조합물.

[0635] 205. 항목 51 내지 항목 59 및 항목 65 내지 항목 75 중 어느 한 항목(항목 60 내지 항목 64 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0636] 206. 항목 205에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 3 μm, 바람직하게는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm, 더 바람직하게는 약 2 μm 내지 약 3 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0637] 207. 항목 205에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 2.5 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0638] 208. 항목 207에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 2.5 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0639] 209. 항목 51 내지 항목 59 및 항목 65 내지 항목 75 중 어느 한 항목(항목 60 내지 항목 64 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 2 μm 내지 약 7 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0640] 210. 항목 209에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 6 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0641] 211. 항목 210에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 5.5 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0642] 212. 항목 211에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 5.5 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0643] 213. 항목 51 내지 항목 59 및 항목 65 내지 항목 75 중 어느 한 항목(항목 60 내지 항목 64 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm이고 D_v90이 약 1.8 μm 내지 약 7 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 제품.

[0644] 214. 항목 76 내지 항목 84 및 항목 90 내지 항목 100 중 어느 한 항목(항목 85 내지 항목 89 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0645] 215. 항목 214에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 3 μm, 바람직하게는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm, 더욱 바람직하게는 약 2 μm 내지 약 3 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0646] 216. 항목 214에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 2.5 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0647] 217. 항목 216에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 2.5 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0648] 218. 항목 76 내지 항목 84 및 항목 90 내지 항목 100 중 어느 한 항목(항목 85 내지 항목 89 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 2 μm 내지 약 7 μm인, 동시 또는 순차적

사용을 위한 부품 키트.

[0649] 219. 항목 218에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 6 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0650] 220. 항목 219에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 5.5 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0651] 221. 항목 210에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 5.5 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0652] 222. 항목 76 내지 항목 84 및 항목 90 내지 항목 100 중 어느 한 항목(항목 85 내지 항목 89 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm이고 D_v90이 약 1.8 μm 내지 약 7 μm인, 동시 또는 순차적 사용을 위한 부품 키트.

[0653] 223. 항목 101 내지 항목 109 및 항목 115 내지 항목 125 중 어느 한 항목(항목 110 내지 항목 114 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0654] 224. 항목 223에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 3 μm, 바람직하게는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm, 더욱 바람직하게는 약 2 μm 내지 약 3 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0655] 225. 항목 223에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 2.5 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0656] 226. 항목 225에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 2.5 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0657] 227. 항목 101 내지 항목 109 및 항목 115 내지 항목 125 중 어느 한 항목(항목 110 내지 항목 114 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 2 μm 내지 약 7 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0658] 228. 항목 227에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 6 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0659] 229. 항목 228에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 5.5 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0660] 230. 항목 229에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 5.5 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0661] 231. 항목 101 내지 항목 109 및 항목 115 내지 항목 125 중 어느 한 항목(항목 110 내지 항목 114 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm이고 D_v90이 약 1.8 μm 내지 약 7 μm인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0662] 232. 항목 126 내지 항목 134 및 항목 140 내지 항목 150 중 어느 한 항목(항목 135 내지 항목 139 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm인, 용도.

[0663] 233. 항목 232에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 3 μm, 바람직하게는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm, 더욱 바람직하게는 약 2 μm 내지 약 3 μm인, 용도.

[0664] 234. 항목 232에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 2.5 μm인, 용도.

[0665] 235. 항목 234에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 2.5 μm인, 용도.

[0666] 236. 항목 126 내지 항목 134 및 항목 140 내지 항목 150 중 어느 한 항목(항목 135 내지 항목 139 중 어느 한

항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 2 μm 내지 약 7 μm인, 용도.

[0667] 237. 항목 236에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 6 μm인, 용도.

[0668] 238. 항목 237에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 5.5 μm인, 용도.

[0669] 239. 항목 238에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 5.5 μm인, 용도.

[0670] 240. 항목 126 내지 항목 134 및 항목 140 내지 항목 150 중 어느 한 항목(항목 135 내지 항목 139 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm이고 D_v90이 약 1.8 μm 내지 약 7 μm인, 용도.

[0671] 241. 항목 151 내지 항목 156 및 항목 162 내지 항목 169 중 어느 한 항목(항목 157 내지 항목 161 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm인, 용도.

[0672] 242. 항목 241에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 3 μm, 바람직하게는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm, 더욱 바람직하게는 약 2 μm 내지 약 3 μm인, 조합물.

[0673] 243. 항목 241에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 2.5 μm인, 조합물.

[0674] 244. 항목 243에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 2.5 μm인, 조합물.

[0675] 245. 항목 151 내지 항목 156 및 항목 162 내지 항목 168 중 어느 한 항목(항목 157 내지 항목 161 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 Dv90이 약 2 μm 내지 약 7 μm인, 조합물.

[0676] 246. 항목 245에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 6 μm인, 조합물.

[0677] 247. 항목 246에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 5.5 μm인, 조합물.

[0678] 248. 항목 247에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 5.5 μm인, 조합물.

[0679] 249. 항목 151 내지 항목 156 및 항목 162 내지 항목 168 중 어느 한 항목(항목 157 내지 항목 161 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm이고 D_v90이 약 1.8 μm 내지 약 7 μm인, 조합물.

[0680] 250. 항목 169 내지 항목 174 및 항목 180 내지 항목 186 중 어느 한 항목(항목 175 내지 항목 179 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm인, 부품 키트.

[0681] 251. 항목 250에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 3 μm, 바람직하게는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm, 더욱 바람직하게는 약 2 μm 내지 약 3 μm인, 부품 키트.

[0682] 252. 항목 250에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 2.5 μm인, 부품 키트.

[0683] 253. 항목 252에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 2.5 μm인, 부품 키트.

[0684] 254. 항목 169 내지 항목 174 및 항목 180 내지 항목 86 중 어느 한 항목(항목 175 내지 항목 179 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 2 μm 내지 약 7 μm인, 부품 키트.

[0685] 255. 항목 254에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 6 μm인, 부품 키트.

[0686] 256. 항목 255에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 5.5 μm인, 부품 키트.

[0687] 257. 항목 256에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 5.5 μm인, 부품 키트.

[0688] 258. 항목 169 내지 항목 174 및 항목 180 내지 항목 186 중 어느 한 항목(항목 175 내지 항목 179 중 어느 한 항목은 인용하지 않음)에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 평균 유효 입자 크기가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm

이고 D_v90이 약 1.8 μm 내지 약 7 μm인, 부품 키트.

[0689] 259. 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 10 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0690] 260. 항목 259에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1 μm 내지 약 7 μm, 바람직하게는 약 2 μm 내지 약 7 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0691] 261. 항목 260에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 6 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0692] 262. 항목 261에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 3 μm 내지 약 5.5 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0693] 263. 항목 259에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 D_v90이 약 1.8 μm 내지 약 7 μm이고 평균 유효 입자 크기(D_v50)가 약 0.2 μm 내지 약 3 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0694] 264. 항목 262 또는 항목 263에 있어서, D_v90이 약 5.5 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0695] 265. 항목 263 또는 항목 264에 있어서, 평균 유효 입자 크기(D_v50)가 약 2.5 μm인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0696] 266. 항목 259 내지 항목 265 중 어느 한 항목에 있어서, 마이크로- 또는 나노입자는 표면 개질제가 그의 표면에 흡착되어 있는, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0697] 267. 항목 266에 있어서, 표면 개질제는 폴록사머인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0698] 268. 항목 267에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 338인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0699] 269. 항목 259 내지 항목 268 중 어느 한 항목에 있어서, 현탁액은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 현탁되는 약학적으로 허용가능한 수성 담체를 포함하는, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0700] 270. 항목 259 내지 항목 269 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 릴피비린(즉, 릴피비린 유리 염기)인, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0701] 271. 항목 259 내지 항목 270 중 어느 한 항목에 정의된 바와 같은 현탁액 중의 마이크로- 또는 나노입자 형태의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.

[0702] 272. 항목 271에 있어서, 약학적 조성물은 피하 또는 근육내 주사에 의한 투여를 위해 제형화되는, 약학적 조성물.

[0703] 273. 항목 271에 있어서, 약학적 조성물은 피하 주사에 의한 투여를 위해 제형화되는, 약학적 조성물.

[0704] 274. 대상체에서 HIV 감염의 치료 또는 예방에서의 사용을 위한, 항목 259 내지 항목 270 중 어느 한 항목에 정의된 바와 같은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0705] 275. 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 대상체에게 항목 259 내지 항목 270 중 어느 한 항목에 정의된 바와 같은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0706] 276. 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한, 항목 259 내지 항목 270 중 어느 한 항목에 정의된 바와 같은 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

[0707] 277. 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 약 3개월 내지 약 2년의 시간 간격으로 대상체에게 투여되는, 항목 274에 따른 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 항목 275에 따른 방법 또는 항목 276에 따른 용도.

[0708] 278. 항목 277에 있어서, 시간 간격은 약 3개월 내지 약 6개월인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

[0709] 279. 항목 277에 있어서, 시간 간격은 약 6개월 내지 약 2년인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

[0710] 280. 항목 279에 있어서, 시간 간격은 약 6개월 내지 약 1년이며, 특히 약 6개월인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

[0711] 281. 항목 274 내지 항목 280 중 어느 한 항목에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 피하 또는 근육내 주사에 의해 대상체에게 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

[0712] 282. 항목 281에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 피하 주사에 의해 대상체에게 투여되는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

[0713] 283. 항목 274 내지 항목 282 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염의 치료 또는 예방은 HIV 감염의 치료인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

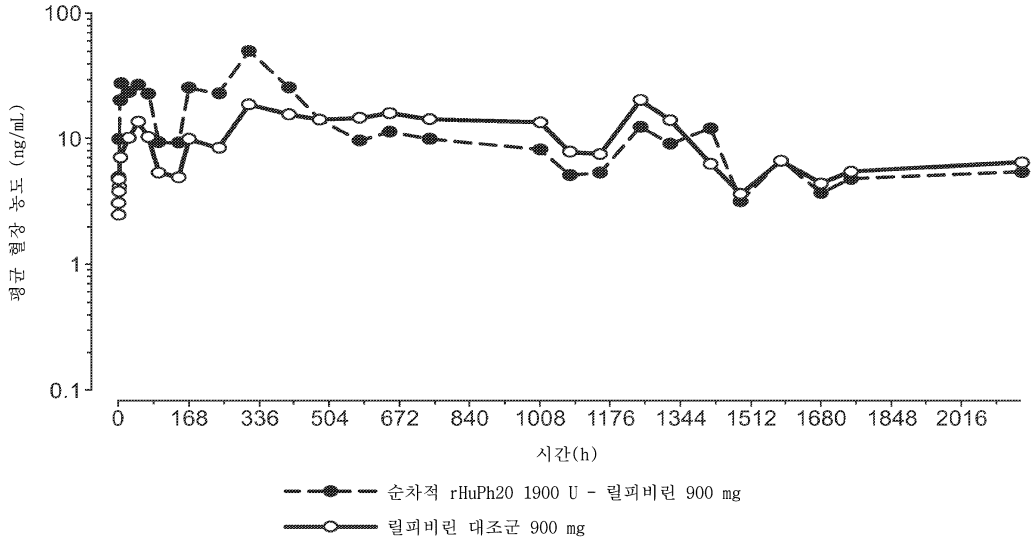
[0714] 284. 항목 283에 있어서, 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 각각의 투여는 약 2700 mg 내지 약 5400 mg의 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

[0715] 285. 항목 274 내지 항목 284 중 어느 한 항목에 있어서, HIV 감염은 HIV 유형 1(HIV-1) 감염인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

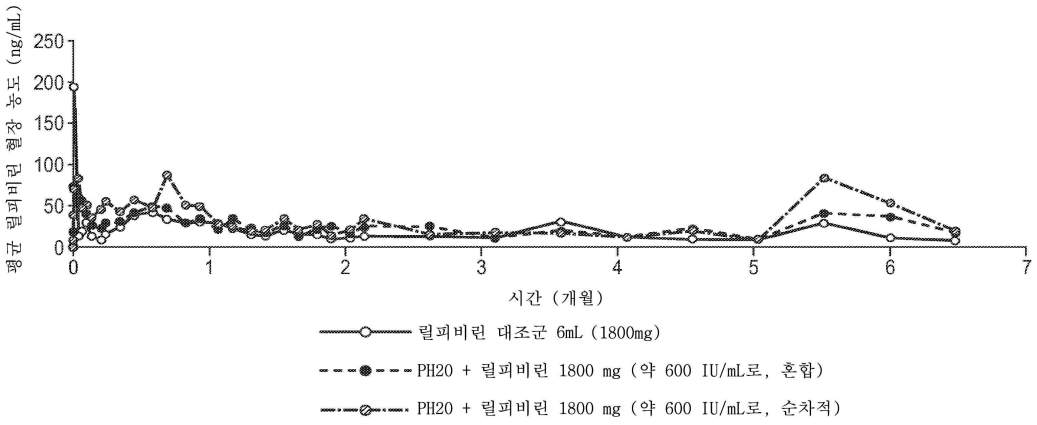
[0716] 286. 항목 274 내지 항목 285 중 어느 한 항목에 있어서, 대상체는 인간인, 사용을 위한 릴피비린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 방법 또는 용도.

도면

도면1

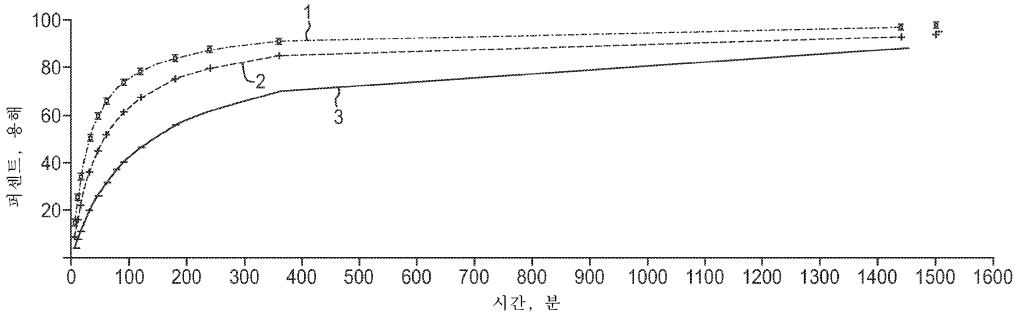


도면2



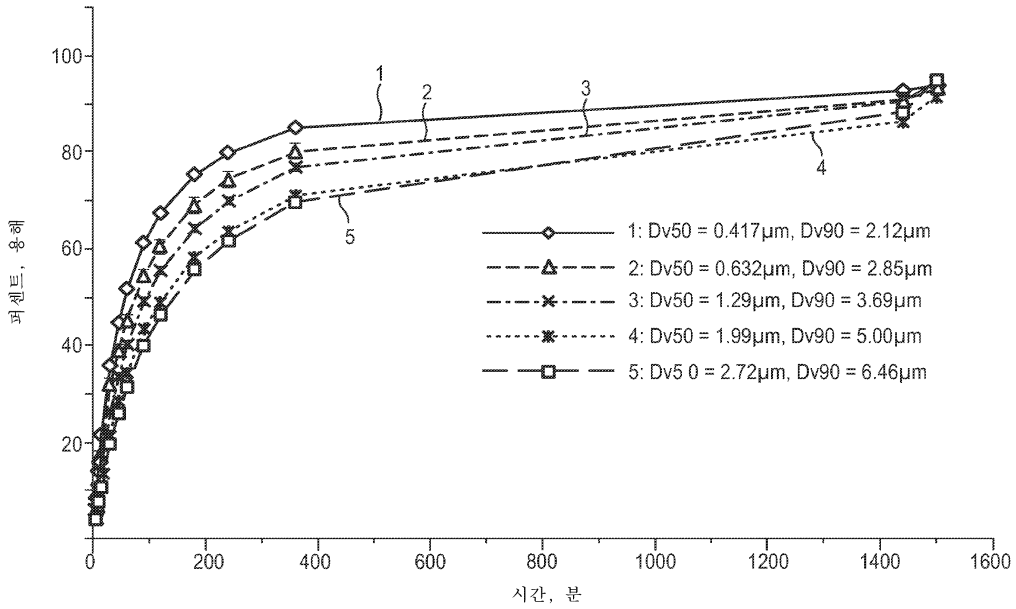
도면3

다양한 입자 크기를 갖는 릴피비린 용해 곡선



1: Dv50 = 285 nm; Dv90 = 685 nm
2: Dv50 = 0.394μm ; Dv90 = 1.91μm
3: Dv50 = 2.46μm; Dv90 = 5.55μm

도면4


100
80
60
40
20
퍼센트, 용해
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
시간, 분
1
2
3
4
5
1: Dv50 = 0.417μm, Dv90 = 2.12μm
2: Dv50 = 0.632μm, Dv90 = 2.85μm
3: Dv50 = 1.29μm, Dv90 = 3.69μm
4: Dv50 = 1.99μm, Dv90 = 5.00μm
5: Dv5 0 = 2.72μm, Dv90 = 6.46μm