



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116437901 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 14

(21) 申请号 202180076908.9

(22) 申请日 2021.11.17

(30) 优先权数据

63/115002 2020.11.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/082031 2021.11.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/106487 EN 2022.05.27

(71) 申请人 爱尔兰詹森科学公司

地址 爱尔兰科克郡

(72) 发明人 R·霍尔姆 S·M·威索尔

G·K·W·克劳斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 黄登高 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 9/14(2006.01)

权利要求书3页 说明书35页 附图2页

(54) 发明名称

疾病或病症的治疗或预防

(57) 摘要

本发明涉及使用呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式的药物与透明质酸酶组合来治疗或预防疾病或病症。

1. 一种用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括通过肌肉注射或皮下注射向所述受试者施用有效治疗或预防所述疾病或病症的呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式的药物,

其中所述药物与通过肌肉注射或皮下注射施用的透明质酸酶组合施用,并且其中所述药物和所述透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述透明质酸酶是重组人透明质酸酶(例如,rHuPH20),例如包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述时间间隔为约三个月至约一年。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月。

5. 根据权利要求3所述的方法,其中所述时间间隔为约六个月至约一年,优选地其中所述时间间隔为约六个月。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物和透明质酸酶同时或相继施用。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述微米或纳米颗粒具有吸附到其表面的表面改性剂。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆或聚山梨醇酯。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述表面改性剂是作为泊洛沙姆338的泊洛沙姆,或者其中所述表面改性剂是聚山梨醇酯。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约20 μm 。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约10 μm 。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约25nm至约10 μm 。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约10 μm 。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约5 μm 。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物和所述透明质酸酶相继施用。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物和所述透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中包含所述透明质酸酶的所述药物组合物是溶液,并且所述透明质酸酶在所述溶液中的浓度为约50U/mL至约10,000U/mL,优选地约2,000U/mL。

18. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述药物和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物选自:用于治疗慢性和长期疾病和病症,例如用于治疗慢性病毒感染(诸如水痘带状疱疹病毒、麻疹病毒、HIV、乙型肝炎

炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人巨细胞病毒的慢性感染)、癌症、精神疾病和病症、心境障碍(诸如双相障碍、循环性心境障碍或抑郁症)、糖尿病、高血压、胆固醇和甘油三酯水平异常、炎症性病症(诸如过敏症、哮喘、自身免疫性疾病、乳糜泻、肝炎、炎症性肠病、克罗恩病、痛风、肌炎、硬皮病、类风湿性关节炎、狼疮血管炎、强直性脊柱炎或慢性阻塞性肺病)、囊性纤维化、多发性硬化症、自身免疫性病症、神经退行性病症(诸如帕金森病或阿尔茨海默病)、慢性疼痛、遗传性代谢病症或癫痫症的药物。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物选自利匹韦林、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺和达罗鲁胺,或它们的药学上可接受的盐。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物是利匹韦林或其药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述药物是利匹韦林。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物不是抗体。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物不是生物制品。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物具有小于1000Da的分子量。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物和透明质酸酶通过皮下注射施用。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述药物悬浮在所述含水载体中。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是HIV感染。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述疾病或病症是1型HIV(HIV-1)感染。

30. 根据权利要求1-27中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是癌症。

31. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

32. 一种用于在疗法中使用的药物和透明质酸酶,
其中所述药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,

其中所述药物和透明质酸酶通过肌肉注射或皮下注射施用,并且其中所述药物和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

33. 含有通过肌肉注射或皮下注射同时或相继用于疗法中的药物和透明质酸酶作为组合制剂的产品,

其中所述药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且

其中所述药物和所述透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

34. 一种包含通过肌肉注射或皮下注射同时或相继用于疗法中的药物和透明质酸酶的药盒,

其中所述药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且

其中所述药物和所述透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

35. 一种通过肌肉注射或皮下注射用于疗法中的呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式的药物,

其中所述药物与通过肌肉注射或皮下注射施用的透明质酸酶组合施用,并且

其中所述药物和所述透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

36. 药物用于制备用于治疗受试者的疾病或病症的药剂的用途,

其中所述药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式并且与透明质酸酶组合施用，其中所述药物和所述透明质酸酶通过肌肉注射或皮下注射施用于所述受试者，并且其中所述药物和所述透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

疾病或病症的治疗或预防

技术领域

[0001] 本发明涉及使用呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式的药物与透明质酸酶组合来治疗或预防疾病或病症。

背景技术

[0002] 通常期望的是,将药物的血浆浓度保持在最低水平以上,以使药物提供对疾病或病症的有效治疗或预防。在低于最低血浆水平的血浆浓度下,药物可能不再有效。

[0003] 可以选择施用药物之间的时间间隔以改变药物及其代谢物的血浆水平。该时间间隔可以是短的(例如一天),其中药物快速到达血浆并且不在血浆中停留长时间段,或者该时间间隔可以是长的(例如六个月),其中较慢地释放到血浆中或较慢地从血浆中清除意味着药物的血浆水平在长时间段内足够高。

[0004] 由于其药代动力学性质和保持血浆水平高于最低水平的需要,许多药物需要频繁施用,通常以高剂量施用。含有需要施用的药物的剂型的数量和/或体积通常被称为“药物负担(pill burden)”。尽管高的药物负担可使血浆水平保持适当高,但出于许多原因这是不期望的。例如,高的药物负担需要高频率的摄入,并且通常需要储存和运输大量的剂型。

[0005] 对于通过皮下或肌肉注射施用的药物,当然当注射大体积时,患者耐受性是另一个问题。例如,通过皮下或肌肉注射施用可能导致在注射期间和之后在注射部位出现刺激、炎症、肿胀、急性疼痛和/或发红和瘀斑(注射部位反应)。皮下和肌肉注射也可能与注射部位的皮肤表面表现出肿块相关。此类效应通常会因注射体积高而被放大。这种肿块可揭示相关受试者接受了高体积的注射,并且因此可揭示受试者正在接受疾病或病症的干预。

[0006] 因此,需要提供药物配制物,该药物配制物允许所施用药物的血浆水平保持在用于治疗或预防的最低水平之上,因此允许在更长的时间段内间歇施用,并且该药物配制物是良好耐受的,这进而改善了患者依从性。还需要这种方法不被外界所察觉。所关注的领域包括但不限于人免疫缺陷病毒(HIV)感染的治疗和癌症的治疗。

发明内容

[0007] 在第一方面,提供了一种用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症的方法,该方法包括通过肌肉注射或皮下注射向该受试者施用有效治疗或预防该疾病或病症的呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式的药物,其中该药物与通过肌肉注射或皮下注射施用的透明质酸酶组合施用,并且其中该药物和该透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0008] 在第二方面,提供了一种用于在疗法中使用的药物和透明质酸酶,其中该药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,其中该药物和透明质酸酶通过肌肉注射或皮下注射施用,并且其中该药物和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0009] 在第三方面,提供了含有通过肌肉注射或皮下注射同时或相继用于疗法中的药物和透明质酸酶作为组合制剂的产品,其中该药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且

其中该药物和该透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0010] 在第四方面,提供了一种包含通过肌肉注射或皮下注射同时或相继用于疗法中的药物和透明质酸酶的药盒,其中该药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且其中该药物和该透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0011] 在第五方面,提供了一种通过肌肉或皮下注射用于疗法中的呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式的药物,其中该药物与通过肌肉注射或皮下注射施用的透明质酸酶组合施用,并且其中该药物和该透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0012] 在第六方面,提供了药物用于制备用于治疗受试者的疾病或病症的药剂的用途,其中该药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式并且与透明质酸酶组合施用,其中该药物和该透明质酸酶通过皮下或肌肉注射施用于该受试者,并且其中该药物和该透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0013] 与皮下或肌肉注射施用单独的药物相比,药物与透明质酸酶一起施用改善了患者对皮下或肌肉注射施用途径的耐受性,特别是当注射大体积时。透明质酸酶可促进更快速施用药物,因为它可以降低递送药物悬浮液所针对的组织的阻力。透明质酸酶可通过降低组织背压来减少药物从注射部位渗漏。透明质酸酶还可允许在皮下组织较少(或体重指数较低)的患者中递送较大体积。透明质酸酶可允许使用较短的针头。

[0014] 另外,人们惊奇地发现,当药物通过肌肉注射或皮下注射与如本文所定义的透明质酸酶一起施用时,通过肌肉注射或皮下注射微米或纳米颗粒的悬浮液所实现的药物在血浆中的延长、持续或长效释放可以得到维持。如下文在标题为“透明质酸酶”的部分中更详细地讨论的,透明质酸酶用于增加注射的活性药物成分的分散和吸收。鉴于此,令人惊奇的是,本发明人已经证明透明质酸酶与药物一起施用可以维持将药物延长、持续或长效地释放到血流中。

附图说明

[0015] 将参考附图仅通过示例的方式描述本发明。

[0016] 图1:施用根据本发明的药物纳米悬浮液和透明质酸酶以及单独施用药物纳米悬浮液后随时间变化的平均血浆浓度。

[0017] 图2:施用根据本发明的利匹韦林纳米悬浮液和透明质酸酶以及单独施用利匹韦林纳米悬浮液后六个月内的平均血浆浓度。

[0018] 这些图在“实施例”部分中进一步解释。

[0019] 发明公开内容

[0020] 本申请已按部分起草,以提高可读性。然而,这并不意味着应单独阅读每个部分。相反,除非另外指明,否则应通过交叉引用其他部分(即将整个申请作为整体)来阅读每个部分。除非明确说明,否则无意人为分离实施方案。

[0021] 因此,本文所述的涉及本发明的第一方面的所有实施方案同样适用于本文所述的其他方面,即也与本文所述的其他方面相关/组合地公开。

具体实施方式

[0022] 本发明中使用的药物

[0023] 本发明中使用的药物如本文所述是悬浮液。优选地,本发明中使用的药物呈悬浮液(即药物的悬浮液)中的微米或纳米颗粒的形式,其中药物呈微米颗粒或纳米颗粒的形式,特别是悬浮在药学上可接受的载体(诸如例如药学上可接受的含水载体)中的药物的微米颗粒或纳米颗粒。为了避免疑问,本文所述的药物不是本文所述的透明质酸酶。

[0024] 技术人员将理解,微米或纳米颗粒的尺寸应低于最大尺寸,超过该最大尺寸,通过皮下或肌内注射施用就会受到影响或甚至不再可能。最大尺寸取决于例如针头直径或身体对大颗粒的不良反应或两者所施加的限制。

[0025] 在一个优选的实施方案中,药物呈纳米颗粒的形式。

[0026] 在一个实施方案中,本文所述的微米或纳米颗粒具有小于约 $20\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。在一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有小于约 $10\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。在一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有小于约 $5\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。在一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有小于约 $1\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。在一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有小于约 500nm 的平均有效粒度。

[0027] 在另一个实施方案中,本文所述的微米或纳米颗粒具有约 25nm 至约 $20\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。在另一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约 25nm 至约 $10\mu\text{m}$ (例如,约 200nm 至约 $10\mu\text{m}$)的平均有效粒度。在另一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约 25nm 至约 $5\mu\text{m}$ (例如,约 200nm 至约 $5\mu\text{m}$)的平均有效粒度。在另一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约 25nm 至约 $1\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。在另一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约 25nm 至约 500nm (例如,约 100nm 至约 300nm)的平均有效粒度。

[0028] 当药物为利匹韦林或其药学上可接受的盐时,微米或纳米颗粒优选地具有约 100nm 至约 300nm ,例如约 150nm 至约 250nm 或约 180nm 至约 220nm ,例如约 200nm 的平均有效粒度。

[0029] 如本文所用的术语“平均有效粒度”是指基于体积的中值粒度(D_v50),即在其以下发现按体积计50%的颗粒群体的直径。

[0030] 如本文所用的平均有效粒度(即基于体积的中值粒度)例如根据ISO 13320:2009通过常规激光衍射技术来确定。

[0031] 激光衍射依赖于这样一个原理,即颗粒将根据该颗粒的大小以不同的角度散射光,并且颗粒的集合将产生由强度和角度定义的散射光图案,该图案可以与粒度分布相关。许多激光衍射仪器可商购获得以用于快速且可靠地测定粒度分布。例如,粒度分布可通过来自Malvern Instruments的常规Malvern Mastersizer™ 3000粒度分析仪来测量。Malvern Mastersizer™ 3000粒度分析仪通过将氦气-氖气激光束投射穿过含有悬浮在含水溶液中的感兴趣的颗粒的透明池来操作。撞击颗粒的光线通过与粒度成反比的角度散射,并且光电检测器阵列在几个预定角度下测量光的强度,并且在不同角度下测量的强度由计算机使用标准理论原理处理以确定粒度分布。可使用颗粒在蒸馏水中的湿分散体获得激光衍射值。

[0032] 本领域常用于测量基于体积的中值粒度的其他方法包括圆盘离心、扫描电子显微镜(SEM)、沉降场流分馏和光子相关光谱。

[0033] 在一个实施方案中,本文所述的方法或用途或组合或产品或药盒与一种或多种其他药物组合使用。

[0034] 在一个实施方案中,所述一种或多种其他药物以与如本文所述的药物和透明质酸酶相同的间歇时间间隔施用,例如,药物、透明质酸酶和其他药物以约三个月、或约四个月、或约五个月、或约六个月、或约七个月、或约八个月、或约十个月、或约十一个月、或约一年、或约一年至约2年的时间间隔间歇施用。在一个实施方案中,药物、透明质酸酶和一种或多种其他药物通过肌内或皮下注射,特别是皮下注射同时或相继施用。在一个实施方案中,药物、透明质酸酶和一种或多种其他药物同时施用,特别是通过皮下注射。在一个实施方案中,药物、透明质酸酶和一种或多种其他药物相继施用,特别是通过皮下注射。在一个实施方案中,首先施用透明质酸酶,随后相继施用药物。

[0035] 在一个实施方案中,在本发明中使用多于一种呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式的药物。

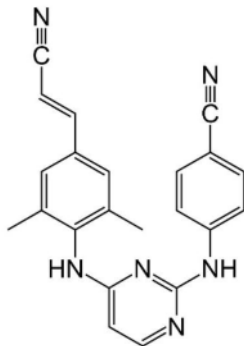
[0036] 术语“药物”包括具有生物活性的任何物质,例如游离碱形式的化合物或其药学上可接受的盐,并且还涵盖其互变异构体、溶剂化物(例如水合物)和结晶或无定形固体形式等。术语“药物”还包括前药。在一个实施方案中,该药物不是生物制品。“生物制品”意指可用于预防、治疗或治愈例如人类的疾病或病况的病毒、治疗血清、毒素、抗毒素、疫苗、血液、血液组分或衍生物、过敏产物、蛋白质或类似产物、或肿凡纳明(arsphenamine)或肿凡纳明的衍生物(或任何其他三价有机砷化合物)。在一个实施方案中,该药物不是抗体。在另一个实施方案中,该药物的分子量(MW)小于1000Da。在另一个实施方案中,该药物的分子量(MW)小于1000Da,并且不是生物制品。

[0037] 在一个实施方案中,该药物选自用于治疗慢性和长期疾病和病症,例如用于治疗慢性病毒感染(诸如水痘带状疱疹病毒、麻疹病毒、HIV、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人巨细胞病毒的慢性感染)、癌症、精神疾病和病症、心境障碍(诸如双相障碍、循环性心境障碍或抑郁症)、糖尿病、高血压、胆固醇和甘油三酯水平异常、炎症性病症(诸如过敏症、哮喘、自身免疫性疾病、乳糜泻、肝炎、炎症性肠病、克罗恩病(Crohn disease)、痛风、肌炎、硬皮病、类风湿性关节炎、狼疮血管炎、强直性脊柱炎或慢性阻塞性肺病)、囊性纤维化、多发性硬化症、自身免疫性病症、神经退行性病症(诸如帕金森病(Parkinson Disease)或阿尔茨海默病(Alzheimer disease))、慢性疼痛、遗传性代谢病症或癫痫症的药物。在一个优选的实施方案中,该药物选自利匹韦林(TMC278)、卡博特韦(Cabotegravir)、阿帕鲁胺(apalutamide)、恩杂鲁胺(enzalutamide)和达罗鲁胺(darolutamide),或它们的药学上可接受的盐。

[0038] 在一个实施方案中,该药物是利匹韦林或其药学上可接受的盐,特别是利匹韦林。

[0039] 利匹韦林(4-[[4-[[4-[(1E)-2-氰基乙烯基]-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈;TMC278)具有以下结构式:

[0040]



[0041] 所谓“利匹韦林”是指具有以上所示的结构式(即游离碱形式)的利匹韦林。

[0042] 利匹韦林的药学上可接受的盐是指其中抗衡离子是药学上可接受的那些盐。药学上可接受的盐意在包含利匹韦林能够形成的治疗活性无毒酸加成盐形式。这些盐形式可以方便地通过用诸如以下项的合适的酸处理利匹韦林而获得：诸如无机酸，例如氢卤酸，例如盐酸、氢溴酸等；硫酸；硝酸；磷酸等；或者有机酸，例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、2-羟基丙酸、2-氧代丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、2-羟基-1,2,3-丙烷三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己烷氨基磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸等。

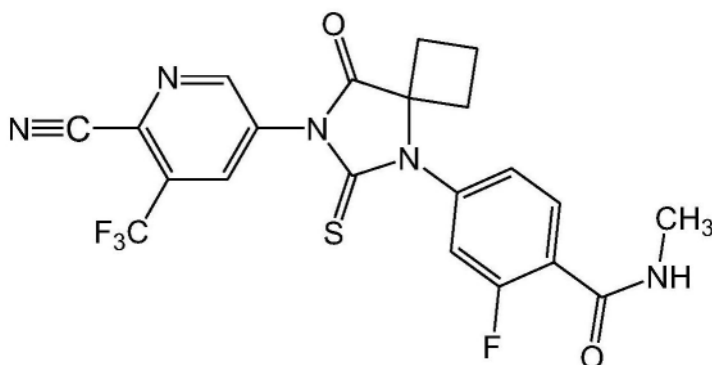
[0043] 在一个实施方案中，本文所述的药物是下一代抗雄激素。在一个实施方案中，该药物是阿帕鲁胺。

[0044] 如本文所用，术语“下一代抗雄激素”是指表现出野生型雄激素受体(AR)多肽的完全拮抗剂活性的药剂。下一代抗雄激素与第一代抗雄激素的不同之处在于第二代抗雄激素在表达升高水平的AR的细胞中诸如例如在去势难治性前列腺癌(CRPC)中，充当完全拮抗剂。

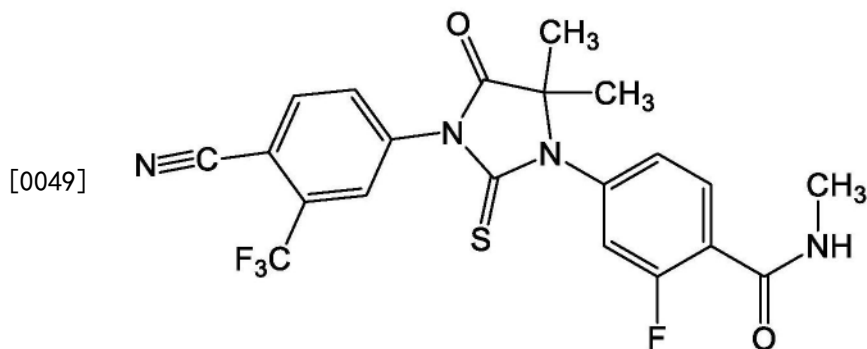
[0045] 本文所述的示例性下一代抗雄激素包括阿帕鲁胺、恩杂鲁胺(CAS号:915087-33-1)、RD162(CAS号915087-27-3)和达罗鲁胺。

[0046] 在一些实施方案中，本文所述的下一代抗雄激素在AR多肽的配体结合位点处或附近结合到AR多肽。

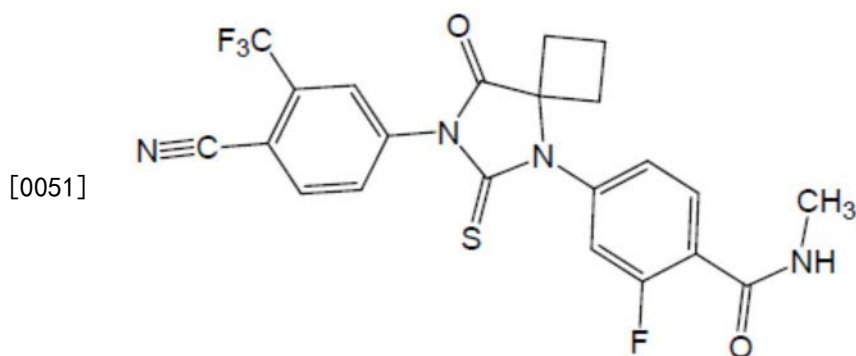
[0047]



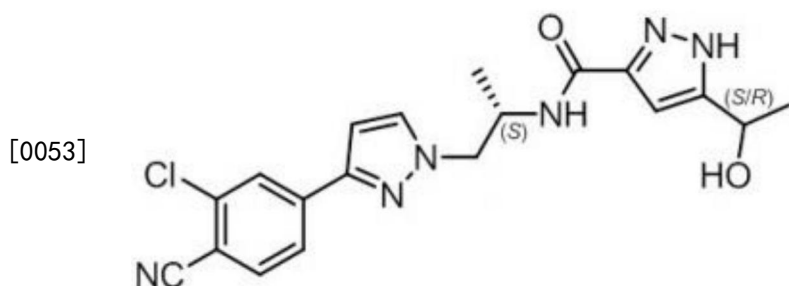
[0048] 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(阿帕鲁胺)



[0050] 4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(恩杂鲁胺)



[0052] 4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(RD162)



[0054] N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(达罗鲁胺)

[0055] 在一些实施方案中,本文所述的本发明的方面中设想的抗雄激素抑制AR核转位(诸如达罗鲁胺)、DNA与雄激素反应元件结合以及共激活因子募集。在一些实施方案中,本文所述的本发明的方面中设想的抗雄激素在AR过表达的前列腺癌细胞中不表现出激动剂活性。

[0056] 阿帕鲁胺是直接结合到AR的配体结合域的下一代抗雄激素,它削弱核转位、AR与DNA的结合以及AR靶基因调控,从而抑制肿瘤生长并促进细胞凋亡。阿帕鲁胺以高于比卡鲁胺(bicalutamide)的亲和力结合AR,并在非去势激素敏感性和比卡鲁胺抵抗性人前列腺癌异种移植模型中诱导部分或完全的肿瘤消退(Clegg等人,Cancer Res.2012年3月15日,72;1494)。阿帕鲁胺缺乏在AR过表达的情况下比卡鲁胺所表现的部分激动剂活性。

[0057] 达罗鲁胺、BAY1841788或ODM-201是包括ORM-16497和ORM-16555两种非对映体的AR拮抗剂。它对赋予其他第二代抗雄激素抗性的已知AR突变体具有活性。达罗鲁胺以高亲

和力结合AR,并且削弱后续的AR雄激素诱导的核转位和AR基因靶标的转录(Matsubara,N., Mukai,H.,Hosono,A.等人,Cancer Chemother Pharmacol(2017)80:1063)。

[0058] 在一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有吸附到其表面的一种或多种表面改性剂。

[0059] 表面改性剂可选自己知的有机和无机药物赋形剂,包括各种聚合物、低分子量低聚物、天然产物和表面活性剂。可用于本发明的具体表面改性剂包括非离子和阴离子表面活性剂。表面改性剂的代表性示例包括明胶、酪蛋白、卵磷脂、带负电荷的磷脂的盐或其酸形式(诸如磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、磷酸以及它们的盐,诸如碱金属盐,例如它们的钠盐,例如卵磷脂酰甘油钠,诸如以商品名Lipoid™EPG获得的产品)、阿拉伯树胶、硬脂酸、苯扎氯铵、聚氧乙烯烷基醚(例如,聚乙二醇醚,诸如西土马哥1000)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物;聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钠、胆汁盐(诸如牛磺胆酸钠、脱氧牛磺胆酸钠、脱氧胆酸钠);甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、硅酸铝镁、聚乙烯醇(PVA)、泊洛沙姆(诸如Pluronic™F68、F108和F127,它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);泰洛沙泊;维生素E-TGPS(α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯,特别是 α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯);泊洛沙胺,诸如Tetronic™908(T908),它是一种四官能嵌段共聚物,衍生自将环氧乙烷和环氧丙烷相继加成到乙二胺;葡聚糖;卵磷脂;磺基琥珀酸钠的二辛基酯,诸如以商品名Aerosol OT™(AOT)销售的产品;月桂基硫酸钠(Duponol™P);以商品名Triton™X-200获得的烷基芳基聚醚磺酸酯;聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(Tweens™20、40、60和80);脂肪酸的脱水山梨糖醇酯(Span™20、40、60和80或Arlacel™20、40、60和80);聚乙二醇(诸如以商品名Carbowax™3550和934销售的那些);蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯混合物,诸如以商品名Crodesta™F110或Crodesta™SL-40获得的产品;己基癸基三甲基氯化铵(CTAC);聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可以组合使用两种或更多种表面改性剂。

[0060] 在一个实施方案中,表面改性剂选自泊洛沙姆、 α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯和带负电荷的磷脂的盐或其酸形式。在一个优选的实施方案中,表面改性剂选自Pluronic™F108、Vitamin ETGPS、Tween™80和Lipoid™EPG。

[0061] Pluronic™F108对应于泊洛沙姆338,是聚氧乙烯、聚氧丙烯嵌段共聚物,通常符合式 $\text{HO}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x-[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_y-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_z-\text{H}$,其中x、y和z的平均值分别为128、54和128。泊洛沙姆338的其他商业名称是Hodag Nonionic™1108-F和Synperonic™PE/F108。在一个实施方案中,表面改性剂包含聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯和磷脂酰甘油盐(特别是卵磷脂酰甘油钠)的组合。

[0062] 优选地,表面改性剂是泊洛沙姆诸如Pluronic™F108(泊洛沙姆338)或聚山梨醇酯(吐温,例如吐温20)。在一个特别优选的实施方案中,表面改性剂是泊洛沙姆,诸如Pluronic™F108(泊洛沙姆338)。在另一个特别优选的实施方案中,表面改性剂是聚山梨醇酯(吐温)。

[0063] 在一个实施方案中,药物与表面改性剂的相对量(w/w)为约1:2至约20:1,优选地约1:1至约20:1,或约1:1至约10:1,例如约4:1至约6:1。

[0064] 在一个实施方案中,本发明的微米或纳米颗粒包含如本文所定义的药物以及如本文所定义的一种或多种表面改性剂,其中该药物的量为按微米或纳米颗粒的重量计至少约

50%、按微米或纳米颗粒的重量计至少约80%、按微米或纳米颗粒的重量计至少约85%、按微米或纳米颗粒的重量计至少约90%、按微米或纳米颗粒的重量计至少约95%或者按微米或纳米颗粒的重量计至少约99%。

[0065] 在一个实施方案中,悬浮液包含药学上可接受的含水载体,药物微米或纳米颗粒悬浮在该含水载体中。药学上可接受的含水载体包括无菌水,例如注射用水,任选地与其他药学上可接受的成分混合。后者包含在可注射制剂中使用的任何成分。这些成分可选自悬浮剂、缓冲剂、pH调节剂、防腐剂、等渗剂、表面改性剂、螯合剂等成分中的一者或多者。在一个实施方案中,所述成分选自悬浮剂、缓冲剂、pH调节剂以及任选的防腐剂和等渗剂中的一者或多者。具体成分可同时作为这些试剂中的两者或更多者起作用,例如表现得像防腐剂和缓冲剂,或者表现得像缓冲剂和等渗剂。在一个实施方案中,所述成分选自缓冲剂、pH调节剂、等渗剂、螯合剂和表面改性剂中的一者或多者。在一个实施方案中,所述成分选自缓冲剂、pH调节剂、等渗剂和螯合剂中的一者或多者。

[0066] 在一个实施方案中,悬浮液另外包含缓冲剂和/或pH调节剂。合适的缓冲剂和pH调节剂的用量应足以产生约3.5至约9的pH,优选地产生约pH 6.5至约pH 9的pH,更优选地产生约6.5至约7.5的pH范围。具体的缓冲剂是弱酸的盐。可以添加的缓冲剂和pH调节剂可选自酒石酸、马来酸、甘氨酸、乳酸钠/乳酸、抗坏血酸、柠檬酸钠/柠檬酸、乙酸钠/乙酸、碳酸氢钠/碳酸、琥珀酸钠/琥珀酸、苯甲酸钠/苯甲酸、磷酸钠、三(羟甲基)氨基甲烷、碳酸氢钠/碳酸钠、氢氧化铵、苯磺酸、苯甲酸钠/酸、二乙醇胺、葡萄糖酸 δ 内酯、氢氯酸、溴化氢、赖氨酸、甲磺酸、单乙醇胺、氢氧化钠、氨丁三醇、葡萄糖酸、甘油酸、戊二酸、谷氨酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、三乙醇胺,包括它们的混合物。在一个实施方案中,缓冲剂是磷酸钠缓冲剂,例如磷酸二氢钠一水合物。在一个实施方案中,pH调节剂是氢氧化钠。

[0067] 在一个实施方案中,悬浮液另外包含防腐剂。防腐剂包括可以选自由以下组成的组的抗微生物剂和抗氧化剂:苯甲酸、苯醇、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、氯丁醇、没食子酸酯、羟基苯甲酸酯、EDTA、苯酚、氯甲酚、间甲酚、苜索氯铵、肉豆蔻基- γ -氯化吡啶鎓、乙酸苯汞和硫柳汞。自由基清除剂包括BHA、BHT、维生素E和棕榈酸抗坏血酸酯以及它们的混合物。氧清除剂包括抗坏血酸钠、亚硫酸钠、L-半胱氨酸、乙酰半胱氨酸、甲硫氨酸、硫代甘油、丙酮亚硫酸氢钠、异抗坏血酸、羟丙基环糊精。螯合剂包括柠檬酸钠、EDTA钠、柠檬酸和苹果酸。在一个实施方案中,螯合剂是柠檬酸,例如柠檬酸一水合物。

[0068] 在一个实施方案中,悬浮液另外包含等渗剂。可存在等渗剂或等渗物以确保本发明的药物组合物的等渗性,并且等渗剂或等渗物包括糖,诸如葡萄糖、右旋糖、蔗糖、果糖、海藻糖、乳糖;多羟基糖醇,优选三羟基或更高级的糖醇,诸如甘油、赤藓糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇和甘露糖醇。另选地,氯化钠、硫酸钠或其他合适的无机盐可用于使溶液呈等渗。这些等渗物可以单独使用或组合使用。悬浮液方便地包含0至10% (w/v)、特别是0至6% (w/v)的等渗剂。感兴趣的是非离子等渗物,例如葡萄糖、甘露糖醇,因为电解质可影响胶体稳定性。

[0069] 在一个实施方案中,每次施用包含至多约600mL的本文所述的悬浮液,即包含微米或纳米颗粒形式的药物的悬浮液的体积可具有至多600mL的体积。在一个实施方案中,每次施用包含至多约300mL的悬浮液。在另一个实施方案中,每次施用包含至多约200mL的悬浮液。在另一个实施方案中,每次施用包含至多约150mL的悬浮液。在另一个实施方案中,每次

施用包含至多约25mL的悬浮液。

[0070] 在一个实施方案中,每次施用包含至少约5mL的悬浮液。在一个实施方案中,每次施用包含至少约10mL的悬浮液。在一个优选的实施方案中,每次施用包含至少约25mL的悬浮液。

[0071] 在一个实施方案中,每次施用包含约5mL至约600mL的悬浮液。在一个优选的实施方案中,每次施用包含约25mL至约600mL的悬浮液。在另一个优选的实施方案中,每次施用包含约25mL至约300mL的悬浮液。在另一个优选的实施方案中,每次施用包含约25mL至约200mL的悬浮液。在另一个优选的实施方案中,每次施用包含约5mL至约150mL的悬浮液。在另一个优选的实施方案中,每次施用包含约5mL至约25mL的悬浮液。

[0072] 在一个实施方案中,本发明的药物(其呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式)在与透明质酸酶分开的药物组合物中提供。如本文(例如,在标题为“药物和透明质酸酶在本发明中的用途”的部分中)进一步讨论的,分开的药物组合物可与包含本发明的透明质酸酶的药物组合物相继施用,或者分开的药物组合物可与包含本发明的透明质酸酶的药物组合物混合,然后施用所得的混合药物组合物。

[0073] 在另一个实施方案中,本发明的药物(其呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式)在与透明质酸酶相同的药物组合物中提供,即药物被配制在与透明质酸酶的组合药物组合物中。

[0074] 药物的每次施用可以包含约25mg/毫升悬浮液(mg/mL)至约400mg/mL、优选地约100mg/mL至约350mg/mL、更优选地约200mg/mL至约300mg/mL、或约20mg/mL至约50mg/mL的量的药物。因此,每毫升悬浮液中药物组合物(即本文定义的分开或组合的药物组合物)中药物的量可以为约25mg至约400mg、优选地约100mg至约350mg、更优选地约200mg至约300mg、或约20mg/mL至约50mg/mL。

[0075] 在一个实施方案中,待施用的剂量可基于约300mg至约70g/月计算。在另一个实施方案中,待施用的剂量可基于约1g至约50g/月计算。在另一个实施方案中,待施用的剂量可基于约10g至约50g/月计算。在另一个实施方案中,待施用的剂量可基于约5g至约20g/月计算。在另一个实施方案中,待施用的剂量可基于约1g至约5g/月计算。其他给药方案的剂量可以容易地通过将每月剂量乘以每次施用之间的月数来计算。例如,在剂量为1g/月的情况下,以及在每次施用之间的时间间隔为6个月的情况下,每次施用中待施用的剂量为6g。

[0076] 在一个实施方案中,药物是利匹韦林或其药学上可接受的盐并且用于治疗疾病或病症,例如HIV感染,待施用的剂量可基于约300mg至约1200mg/月、或约450mg至约1200mg/月、或约450mg至约900mg/月、或约600mg至约900mg/月、或约450mg至约750mg/月、或450mg/月、或600mg/月、或750mg/月、或900mg/月来计算。其他给药方案的剂量可以容易地通过将每月剂量乘以每次施用之间的月数来计算。例如,在剂量为450mg/月的情况下,以及在每次施用之间的时间间隔为6个月的情况下,每次施用中待施用的剂量为2700mg。标明的“mg”对应于利匹韦林(即游离碱形式的利匹韦林)的mg。因此,以举例的方式,1mg利匹韦林(即游离碱形式的利匹韦林)对应于1.1mg盐酸利匹韦林。

[0077] 在一个实施方案中,药物是利匹韦林或其药学上可接受的盐并且用于治疗疾病或病症,例如HIV感染,待施用的剂量可基于约300mg至约1200mg/4周(28天)、或约450mg至约1200mg/4周(28天)、或约450mg至约900mg/4周(28天)、或约600mg至约900mg/4周(28天)、或

约450mg至约750mg/4周(28天)或者450mg/4周(28天)、或600mg/4周(28天)、或750mg/4周(28天)或900mg/4周(28天)来计算。其他给药方案的剂量可以容易地通过将周或天剂量乘以每次施用之间的周数来计算。例如,在剂量为450mg/4周(28天)的情况下,以及在每次施用之间的时间间隔为24周的情况下,每次施用中待施用的剂量为2700mg。或者例如,在剂量为750mg/4周(28天)的情况下,以及在每次施用之间的时间间隔为24周的情况下,每次施用中待施用的剂量4500mg。标明的“mg”对应于利匹韦林(即游离碱形式的利匹韦林)的mg。因此,以举例的方式,1mg利匹韦林(即游离碱形式的利匹韦林)对应于1.1mg盐酸利匹韦林。

[0078] 在一个实施方案中,对于HIV感染的治疗,利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次施用可包含约900mg至约28800mg(例如,约900mg至约14400mg、或约900mg至约7200mg、或约900mg至约3600mg)、优选地约1200mg至约14400mg,优选地约1350mg至约13200mg、优选地约1500mg至约12000mg(例如,约3000mg至约12000mg)、优选地约1800mg至约10800mg(例如,约2700mg至约10800mg、或约1800mg至约3600mg)、最优选地约1800mg至约7200mg或约2700mg至约4500mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0079] 因此,药物组合物(即本文定义的分开或组合的药物组合物)中利匹韦林或其药学上可接受的盐的量可为约900mg至约28800mg(例如,约900mg至约14400mg、或约900mg至约7200mg、或约900mg至约3600mg)、优选地约1200mg至约14400mg、优选地约1350mg至约13200mg、优选地约1500mg至约12000mg(例如,约3000mg至约12000mg)、优选地约1800mg至约10800mg(例如,约2700mg至约10800mg、或约1800mg至约3600mg)、最优选地约1800mg至约7200mg或约2700mg至约4500mg。标明的“mg”对应于利匹韦林(即游离碱形式的利匹韦林)的mg。因此,以举例的方式,1mg利匹韦林(即游离碱形式的利匹韦林)对应于1.1mg盐酸利匹韦林。

[0080] 在一个优选的实施方案中,药物是利匹韦林,并且利匹韦林的剂量为约900mg至约2700mg。

[0081] 在一个实施方案中,药物是利匹韦林或其药学上可接受的盐,并且在预防HIV感染的情况下,利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次施用可包含与如上所述的治疗应用相同的剂量。

[0082] 在一个实施方案中,药物是利匹韦林或其药学上可接受的盐,并且药物组合物(即本文定义的分开或组合的药物组合物)中的药物的用量使得药物在受试者体内的血浆浓度在施用后至少三个月、或在施用后至少6个月、或在施用后至少9个月、或在施用后至少1年、或在每次施用后至少2年保持在高于约12ng/ml、优选地约12ng/ml至约100ng/ml范围内、优选地约12ng/ml至约500ng/ml的水平。在一个优选的实施方案中,药物组合物中的药物的用量使得药物在受试者体内的血浆浓度保持在12ng/ml至100ng/ml的水平至少6个月。

[0083] 在一个具体的实施方案中,药物作为悬浮液中的微米或纳米颗粒配制和施用,其中该配制物包含以下组分:

[0084] 如本文所定义的药物,特别是利匹韦林;

[0085] 如本文所定义的表面改性剂,特别是泊洛沙姆338;

[0086] 如本文所定义的等渗剂,特别是葡萄糖一水合物;

[0087] 如本文所定义的缓冲剂,特别是磷酸二氢钠;

[0088] 如本文所定义的螯合剂,特别是柠檬酸一水合物;

- [0089] 如本文所定义的pH调节剂,特别是氢氧化钠;并且
- [0090] 水,特别是注射用水。
- [0091] 在另一个具体的实施方案中,药物是利匹韦林,其作为悬浮液中的微米或纳米颗粒配制和施用,其中该配制物包含以下组分:
- [0092] 利匹韦林或其药学上可接受的盐,特别是利匹韦林;
- [0093] 泊洛沙姆338;
- [0094] 葡萄糖一水合物;
- [0095] 磷酸氢二钠;
- [0096] 柠檬酸一水合物;
- [0097] 氢氧化钠;并且
- [0098] 水,特别是注射用水。
- [0099] 在一个实施方案中,基于悬浮液的总体积,含水悬浮液可包含按重量计:
- [0100] (a) 3%至50% (w/v)、或10%至40% (w/v)、或10%至30% (w/v) 的药物,特别是利匹韦林或其药学上可接受的盐;特别是利匹韦林;或特别是阿帕鲁胺;
- [0101] (b) 0.5%至10% (w/v)、或0.5%至5% (w/v)、或0.5%至2% (w/v) 的表面改性剂;特别是泊洛沙姆338;
- [0102] (c) 0%至10% (w/v)、或0%至5% (w/v)、或0%至2% (w/v)、或0%至1% (w/v) 的一种或多种缓冲剂;特别是磷酸二氢钠;
- [0103] (d) 0%至10% (w/v)、或0%至6% (w/v)、或0%至5% (w/v)、或0%至3% (w/v)、或0%至2% (w/v) 的等渗剂;特别是葡萄糖一水合物;
- [0104] (e) 0%至2% (w/v)、或0%至1% (w/v)、或0%至0.5% (w/v)、或0%至0.1% (w/v) 的pH调节剂;特别是氢氧化钠;
- [0105] (f) 0%至2% (w/v)、或0%至1% (w/v)、或0%至0.5% (w/v)、或0%至0.1% (w/v) 的螯合剂;特别是柠檬酸一水合物;
- [0106] (g) 0%至2% (w/v) 的防腐剂;并且
- [0107] (h) 适量加至100%的注射用水。
- [0108] 在一个实施方案中,基于悬浮液的总体积,含水悬浮液可包含按重量计:
- [0109] (a) 3%至50% (w/v)、或10%至40% (w/v)、或10%至30% (w/v) 的药物,特别是利匹韦林或其药学上可接受的盐;特别是利匹韦林,或特别是阿帕鲁胺;
- [0110] (b) 0.5%至10% (w/v)、或0.5%至5% (w/v)、或0.5%至2% (w/v) 的表面改性剂;特别是泊洛沙姆338;
- [0111] (c) 0%至10% (w/v)、或0%至5% (w/v)、或0%至2% (w/v)、或0%至1% (w/v) 的一种或多种缓冲剂;特别是磷酸二氢钠;
- [0112] (d) 0%至10% (w/v)、或0%至6% (w/v)、或0%至5% (w/v)、或0%至3% (w/v)、或0%至2% (w/v) 的等渗剂;特别是葡萄糖一水合物;
- [0113] (e) 0%至2% (w/v)、或0%至1% (w/v)、或0%至0.5% (w/v)、或0%至0.1% (w/v) 的pH调节剂;特别是氢氧化钠;
- [0114] (f) 0%至2% (w/v)、或0%至1% (w/v)、或0%至0.5% (w/v)、或0%至0.1% (w/v) 的螯合剂;特别是柠檬酸一水合物;并且

[0115] (g) 适量加至100%的注射用水。

[0116] 在本发明的一个具体实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐作为微米或纳米颗粒的悬浮液配制(和施用),其中该悬浮液包含以下量的以下组分:

[0117] (a) 利匹韦林(300mg);

[0118] (b) 泊洛沙姆338(50mg);并且

[0119] (c) 注射用水(加至1ml)。

[0120] 另选地,这些组分可以不同的量使用,但组分之间的重量比相同,并且总体积(由注射用水补足)按相同的值缩放。

[0121] 在一个具体的实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐作为微米或纳米颗粒的悬浮液配制(和施用),其中该悬浮液包含以下量的以下组分:

[0122] (a) 利匹韦林(300mg);

[0123] (b) 泊洛沙姆338(50mg);

[0124] (c) 葡萄糖一水合物(19.25mg);

[0125] (d) 磷酸二氢钠(2.00mg);

[0126] (e) 柠檬酸一水合物(1.00mg);

[0127] (f) 氢氧化钠(0.866mg);并且

[0128] (g) 注射用水(加至1ml)。

[0129] 另选地,这些组分可以不同的量使用,但组分之间的重量比相同,并且总体积(由注射用水补足)按相同的值缩放。

[0130] 在一个实施方案中,通过手动注射方法施用如本文所述的药物的悬浮液。

[0131] 透明质酸酶

[0132] 透明质酸酶是一种降解透明质酸(HA)并降低细胞外基质中透明质酸的粘度的酶。由于这一特性,它可以用于增加注射的活性药物成分的分散和吸收。透明质酸酶(包括rHuPH20)的酶活性可以由每mL的单位(U/mL)或由具体制剂中的总酶活性(U)来定义。

[0133] 通常已知的是,将透明质酸酶(E.C.3.2.1.35/36)递送到组织中可改善药物的渗透。因此,施用透明质酸酶代表一种增加药物分散并改善药物吸收的方法。

[0134] 如本文所用的术语“透明质酸酶”是指降解透明质酸并降低细胞外基质中透明质酸的粘度的任何酶。为了避免疑问,本文所述的透明质酸酶不是本文所述的药物。

[0135] 在一个优选的实施方案中,该透明质酸酶是重组透明质酸酶。在一个特别优选的实施方案中,该透明质酸酶是重组人透明质酸酶,例如rHuPH20。在本发明的一个实施方案中,rHuPH20由可以CAS登记号757971-58-7获得的氨基酸序列定义。关于rHuPH20的进一步信息在国际专利公开号W02004/078140中提供。在本发明的一个实施方案中,rHuPH20的氨基酸序列包含SEQ ID NO:1。在本发明的一些实施方案中,透明质酸酶是rHuPH20的变体,该变体具有rHuPH20的包含SEQ ID NO:2(即野生型人透明质酸酶的残基36-482)的氨基酸序列。在本发明的一些实施方案中,透明质酸酶是rHuPH20的变体,该变体具有包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在本发明的一些实施方案中,透明质酸酶是rHuPH20的变体,该变体具有包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。在本发明的一些实施方案中,透明质酸酶是rHuPH20的变体,该变体具有包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。

SEQ ID NO: 1: rHuPH20	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGV TIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTL SIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADV KDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEP	
SEQ ID NO: 2: rHuPH20 变体 1	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGV TIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTL SIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADV KDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIFY	
[0136]	SEQ ID NO: 3: rHuPH20 变体 2	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGV TIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTL SIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADV KDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIF
SEQ ID NO: 4: rHuPH20 变体 3	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGV TIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTL SIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADV KDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQI	
SEQ ID NO: 5: rHuPH20 变体 4	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGV TIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTL SIMRSMKSCLL	
[0137]	LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADV KDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQ	

[0138] 在一个实施方案中,本发明的透明质酸酶被配制在分开的药物组合物中。如本文(例如,在标题为“药物和透明质酸酶在本发明中的用途”的部分中)进一步讨论的,分开的药物组合物可与包含药物的药物组合物相继施用,或者分开的药物组合物可与包含药物的

药物组合物临时混合,然后施用所得的混合药物组合物。

[0139] 在另一个实施方案中,本发明的透明质酸酶被配制在与药物相同的药物组合物中,即透明质酸酶被配制为组合的药物组合物(与药物)。

[0140] 在一个实施方案中,透明质酸酶呈溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约50U/mL至约20,000U/mL,优选约50U/mL至约10,000U/mL、约50U/mL至约5000U/mL、约500U/mL至约2000U/mL。在本发明的一个实施方案中,透明质酸酶呈溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约500U/mL。在本发明的一个实施方案中,透明质酸酶呈溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约750U/mL。在本发明的一个实施方案中,透明质酸酶呈溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约1000U/mL。在本发明的一个实施方案中,透明质酸酶呈溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约1250U/mL。在本发明的一个实施方案中,透明质酸酶呈溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约1500U/mL。在本发明的一个实施方案中,透明质酸酶呈溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约1750U/mL。在本发明的一个实施方案中,透明质酸酶呈溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约2000U/mL。

[0141] 在一些实施方案中,含透明质酸酶的组合物包含剂量为约1,000U、2,000U、3,000U、4,000U、约5,000U、约6,000U、约7,000U、约8,000U、约9,000U、约10,000U、约11,000U、约12,000U、约13,000U、约14,000U、约15,000U、约16,000U、约17,000U、约18,000U、约19,000U、约20,000U、约21,000U、约22,000U、约23,000U、约24,000U、约25,000U、约26,000U、约27,000U、约30,000U、约31,000U、约32,000U、约33,000U、约34,000U、约35,000U、约36,000U、约37,000U、约38,000U、约39,000U、约40,000U或其间的任何值的透明质酸酶。在一些实施方案中,当透明质酸酶与包含药物的药物组合物相继施用时,含透明质酸酶的组合物包含剂量为约1,000U、2,000U、3,000U、4,000U、约5,000U、约6,000U、约7,000U、约8,000U、约9,000U、约10,000U或其间的任何值的透明质酸酶。在一个优选实施方案中,含透明质酸酶的组合物包含剂量为约2,000U的透明质酸酶。在一些实施方案中,当将透明质酸酶与包含药物的药物组合物临时混合然后施用所得的混合药物组合物时,混合组合物包含剂量为约11,000U、约12,000U、约13,000U、约14,000U、约15,000U、约16,000U、约17,000U、约18,000U、约19,000U、约20,000U、约21,000U、约22,000U、约23,000U、约24,000U、约25,000U、约26,000U、约27,000U、约30,000U、约31,000U、约32,000U、约33,000U、约34,000U、约35,000U、约36,000U、约37,000U、约38,000U、约39,000U、约40,000U或其间的任何值的透明质酸酶。

[0142] 在一个具体的实施方案中,透明质酸酶被配制为分开的药物组合物中的溶液,即被配制为不含药物的溶液,并且该分开的药物组合物包含以下组分:

[0143] 约50U/mL至约10,000U/mL的rHuPH20;

[0144] 约5mM至约50mM的组氨酸;

[0145] 约50mM至约400mM的山梨糖醇;

[0146] 约0.1mg/mL至约2.5mg/mL的甲硫氨酸;并且

[0147] 约0.01% (w/v) 至约0.1% (w/v) 的聚山梨醇酯20缓冲液。

[0148] 本发明中的药物和透明质酸酶的用途

[0149] 在第一方面,提供了一种用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症的方法,

该方法包括通过肌肉注射或皮下注射向该受试者施用有效治疗或预防该疾病或病症的呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式的药物,其中该药物与通过肌肉注射或皮下注射施用的透明质酸酶组合施用,并且其中该药物和该透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0150] 因此,本文所述的用于治疗或预防的方法涉及多次施用药物和透明质酸酶,并且施用药物和透明质酸酶与随后施用药物和透明质酸酶之间的时间间隔为约三个月至约两年,即如本文所述向受试者施用根据本发明的药物和透明质酸酶,然后在三个月至两年的时间段后,如本文所定义再次向受试者施用根据本发明的药物和透明质酸酶。

[0151] 如本文与本文所述的治疗或预防的方法以及用途相关使用的术语“施用”可分别涵盖术语“待施用”。

[0152] 在一个优选的实施方案中,受试者是人。

[0153] 药物和透明质酸酶可以同时或相继施用。在一个实施方案中,药物和透明质酸酶相继施用,即一个接一个,优选地彼此相差不超过24小时,优选地彼此相差不超过1小时,优选地彼此相差不超过30分钟,优选地彼此相差不超过10分钟,更优选地彼此相差不超过5分钟。优选地,在施用药物之前施用透明质酸酶。在另一个实施方案中,药物和透明质酸酶同时施用。

[0154] 当药物和透明质酸酶相继施用时,它们被配制在分开的药物组合物中。这些分开的药物组合物在本文的标题为“药物”和“透明质酸酶”的部分中进一步描述。

[0155] 当药物和透明质酸酶相继施用时,它们都通过相同的方法施用,即皮下或肌肉注射。此外,它们都在相同的部位施用。所谓相同的部位是指注射部位彼此相差不超过15cm、彼此相差不超过12cm或彼此相差不超过8cm。优选地,注射部位彼此相差不超过10cm,更优选彼此相差不超过5cm,甚至更优选彼此相差不超过1cm。这允许透明质酸酶发挥其在增加药物(特别是利匹韦林或其药学上可接受的盐或阿帕鲁胺)注射的耐受性方面的作用。

[0156] 当药物和透明质酸酶同时施用时,它们都可在相同的部位施用,即经由同一针头同时施用。当药物和透明质酸酶同时施用时,药物和透明质酸酶可以在组合的药物组合物(即包含药物和透明质酸酶两者的药物组合物)中提供。该组合的药物组合物在本文的标题为“本发明中使用的药物”和“透明质酸酶”的部分中进一步描述。当药物和透明质酸酶同时施用时,药物和透明质酸酶也可作为在施用前临时混合的分开的药物组合物提供(即提供混合的药物配制物)。

[0157] 本发明的组合的药物组合物在储存时出奇地稳定,即透明质酸酶甚至在施用前临时与药物组合之后是有活性的,例如,在室温下保持至少4小时或24小时或更长时间,特别是在2-8℃下储存时。

[0158] 在一个实施方案中,药物和透明质酸酶通过尚未从注射部位(例如,皮肤)移除的同一针头在同一注射部位相继施用。

[0159] 施用本发明的药物和透明质酸酶,使得施用(即给药间隔)之间的时间间隔为约三个月至约两年。也就是说,与透明质酸酶一起(例如,同时或相继)施用药物,然后在约三个月至约两年的时间间隔后,再次与透明质酸酶一起(例如,同时或相继)施用药物。

[0160] 已经发现,当与如本文所定义的透明质酸酶一起施用药物时,当通过肌肉或皮下注射以悬浮液中的微米或纳米颗粒形式施用时,可以维持延长、持续或长效地释放药物。这

种令人惊奇的效果在实施例1和2中详细讨论。

[0161] 在一个实施方案中,本文所述的时间间隔为约三个月至约1.5年。在一个实施方案中,本文所述的时间间隔为约两年。在一个优选的实施方案中,本文所述的时间间隔为约三个月至约一年。在另一个优选的实施方案中,本文所述的时间间隔为约三个月至约六个月。在另一个优选的实施方案中,本文所述的时间间隔为约六个月至约1年。在另一个优选的实施方案中,本文所述的时间间隔为约三个月。在另一个优选的实施方案中,本文所述的时间间隔为约六个月。在另一个优选的实施方案中,本文所述的时间间隔为约1年。

[0162] 药物和透明质酸酶通过皮下注射或肌肉注射施用。优选地,药物和透明质酸酶通过皮下注射施用(在同一组合的药物组合物中或在分开的药物组合物中)。

[0163] 本发明的药物和透明质酸酶在用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症的方法中使用,即它们用于疗法中。该药物以治疗有效量施用。所谓“治疗有效量”是指足以提供治疗效果量。

[0164] 在一个具体的实施方案中,药物和透明质酸酶在如本文所述的用于治疗有需要的受试者的疾病或病症(特别是用于治疗HIV感染或用于治疗癌症)的方法中使用,其中悬浮液包含药学上可接受的含水载体,药物以微米或纳米颗粒的形式悬浮在该含水载体中,并且药物和透明质酸酶通过皮下注射施用,并且优选地其中表面改性剂(例如泊洛沙姆338或吐温20)被吸附到微米或纳米颗粒的表面上。

[0165] 在一个实施方案中,本发明的药物和透明质酸酶在用于治疗或预防慢性和长期疾病和病症,例如用于治疗慢性病毒感染(诸如水痘带状疱疹病毒、麻疹病毒、HIV、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人巨细胞病毒的慢性感染)、癌症、精神疾病和病症、心境障碍(诸如双相障碍、循环性心境障碍或抑郁症)、糖尿病、高血压、胆固醇和甘油三酯水平异常、炎症性病症(诸如过敏症、哮喘、自身免疫性疾病、乳糜泻、肝炎、炎症性肠病、克罗恩病、痛风、肌炎、硬皮病、类风湿性关节炎、狼疮血管炎、强直性脊柱炎或慢性阻塞性肺病)、囊性纤维化、多发性硬化症、自身免疫性病症、神经退行性病症(诸如帕金森病或阿尔茨海默病)、慢性疼痛、遗传性代谢病症或癫痫症的方法中使用。

[0166] 在一个实施方案中,本发明的药物和透明质酸酶用于治疗或预防受试者的HIV感染,即本文描述的实施方案涉及一种用于使用如本文所定义的药物和透明质酸酶治疗或预防受试者的HIV感染的方法。在一个实施方案中,HIV是1型HIV(HIV-1)。当疾病或病症是HIV感染时,药物优选地是利匹韦林或其药学上可接受的盐,更优选地是利匹韦林。

[0167] 如本文所用,术语“HIV感染的治疗”涉及治疗感染HIV的受试者。术语“HIV感染的治疗”还涉及治疗与HIV感染相关的疾病(例如,AIDS)或与HIV感染相关的其他病况(包括血小板减少症、卡波西肉瘤和以进行性脱髓鞘为特征的中枢神经系统感染,导致痴呆和诸如进行性构音障碍、共济失调和方向障碍的症状),以及其中HIV感染也与诸如外周神经病变、进行性全身淋巴结病(PGL)和AIDS相关复合征(ARC)相关的其他病况。

[0168] 如本文所用,术语“HIV感染的预防”涉及预防或避免受试者(其未感染HIV)感染HIV。感染源可以是多种多样的,含有HIV的物质,特别是含有HIV的体液,诸如血液或精液,或者感染HIV的其他受试者。预防HIV感染涉及防止病毒从含有HIV的物质或HIV感染个体传播给未感染的人,或者涉及防止病毒进入未感染的人的体内。HIV病毒的传播可以通过任何已知的HIV传染原因(诸如通过性传播或通过接触感染受试者的血液接触(例如,为感染受试

者提供护理的医务人员))进行。HIV的传染也可以通过与HIV感染血液接触(例如,当处理血液样本或输血时)而发生。它也可以通过与感染细胞接触(例如,在对HIV感染细胞进行实验室实验时)进行。

[0169] 术语“HIV感染的治疗”是指降低HIV的病毒载量(表示为特定体积的血清中病毒RNA的拷贝数)的治疗。治疗越有效,病毒载量越低。优选地,应将病毒载量降低至尽可能低的水平,例如低于约200个拷贝/ml,特别是低于约100个拷贝/ml,更特别是低于50个拷贝/ml,如果可能,低于病毒的检测限。病毒载量降低一个、两个或甚至三个数量级(例如,降低大约 10 至约 10^2 或更多,诸如约 10^3)是治疗的有效性的指示。测量HIV治疗的有效性的另一个参数是CD4计数,其在正常成人中在每 μ l 500至1500个细胞的范围内。CD4计数降低是HIV感染的指示,并且一旦低于每 μ l约200个细胞,可能发展为AIDS。CD4计数增加(例如,每 μ l约50、100、200个或更多个细胞)也是抗HIV治疗的有效性的指示。CD4计数特别应增加到每 μ l约200个细胞以上或每 μ l约350个细胞以上的水平。病毒载量或CD4计数或两者均可以用于诊断HIV感染的程度。

[0170] 术语“HIV感染的治疗”和类似术语是指降低病毒载量或增加CD4计数或两者的治疗,如上所述。术语“HIV感染的预防”和类似术语是指与HIV感染源(诸如含有HIV的物质)或HIV感染受试者接触的群体中新感染受试者的相对数量减少的情况。例如,当将用本发明的药物组合物治疗的未感染个体与未治疗的未感染个体进行比较时,可以例如通过在HIV感染和未感染个体的混合群体中测量新感染个体的相对数量是否减少来测量有效的预防。这种减少可以通过随时间变化对给定群体中感染和未感染个体的数量进行统计学分析来测量。

[0171] 在一个具体的实施方案中,本发明涉及一种用于治疗或预防有需要的受试者的HIV感染,优选地1型HIV(HIV-1)感染的方法,该方法包括将如本文所述的呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐与如本文所述的透明质酸酶(特别是rHuPH20)组合施用于该受试者,其中该利匹韦林或其药学上可接受的盐和该透明质酸酶通过肌内或皮下注射,优选地皮下注射施用于该受试者,并且其中该利匹韦林或其药学上可接受的盐和该透明质酸酶以约三个月至约两年,优选地约三个月至约六个月的时间间隔间歇施用。

[0172] 在第二方面,提供了一种用于在疗法中使用的药物和透明质酸酶,其中该药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,其中该药物和透明质酸酶通过肌内注射或皮下注射施用,并且其中该药物和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0173] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明中的药物、本发明中的透明质酸酶以及本发明中的药物和透明质酸酶的用途的实施方案)同样适用于本发明的该第二方面,即在本文中也与本发明的该第二方面相关公开。

[0174] 在第三方面,提供了含有通过肌内注射或皮下注射同时、分开或相继用于疗法中的药物和透明质酸酶作为组合制剂的产品,其中该药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且其中该药物和该透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0175] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明中的药物、本发明中的透明质酸酶以及本发明中的药物和透明质酸酶的用途的实施方案)同样适用于本发明的该第三方面,即在本文中也与本发明的该第三方面相关公开。

[0176] 在第四方面,提供了一种包含通过肌肉注射或皮下注射同时或相继用于疗法中的药物和透明质酸酶的药盒,其中该药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且其中该药物和该透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0177] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明中的药物、本发明中的透明质酸酶以及本发明中的药物和透明质酸酶的用途的实施方案)同样适用于本发明的该第四方面,即在本文中也与本发明的该第四方面相关公开。

[0178] 在第五方面,提供了一种通过肌肉注射或皮下注射用于疗法中的呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式的药物,其中该药物与通过肌肉注射或皮下注射施用的透明质酸酶组合施用,并且其中该药物和该透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0179] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明中的药物、本发明中的透明质酸酶以及本发明中的药物和透明质酸酶的用途的实施方案)同样适用于本发明的该第五方面,即在本文中也与本发明的该第五方面相关公开。

[0180] 在第六方面,提供了药物用于制备用于治疗受试者的疾病或病症的药剂的用途,其中该药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式并且与透明质酸酶组合施用,其中该药物和该透明质酸酶通过肌肉注射或皮下注射施用于该受试者,并且其中该药物和该透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0181] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明中的药物、本发明中的透明质酸酶以及本发明中的药物和透明质酸酶的用途的实施方案)同样适用于本发明的该第六方面,即在本文中也与本发明的该第六方面相关公开。

[0182] 在第七方面,提供了一种组合,该组合包含药物,特别是具有小于1000Da的分子量(MW)的药物,特别是并非生物制品并且具有小于1000Da的分子量(MW)的药物,和透明质酸酶,其中该药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式。

[0183] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明中的药物和本发明中的透明质酸酶的实施方案)同样适用于本发明的该第七方面,即在本文中也与本发明的该第七方面相关公开。

[0184] 在第八方面,提供了一种药盒,该药盒包含药物,特别是具有小于1000Da的分子量(MW)的药物,特别是并非生物制品并且具有小于1000Da的分子量(MW)的药物,和透明质酸酶,其中该药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式。

[0185] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明中的药物和本发明中的透明质酸酶的实施方案)同样适用于本发明的该第八方面,即在本文中也与本发明的该第八方面相关公开。

[0186] 一般定义

[0187] 术语“包含”涵盖“包括”以及“由……组成”,例如“包含”X的组合物可仅由X组成或可包括另外的东西,例如X+Y。本文所用的术语“包含”还涵盖“基本上由……组成”,例如“包含”X的组合物可由X和不会实质性影响组合物的基本特性的任何其他组分组成。

[0188] 与数值Y相关的术语“约”是任选的,并且意指例如 $Y \pm 10\%$ 。

[0189] 当时间间隔表示为指定的月数时,它从给定月份的给定编号日期运行到指定的月数之后的月份的相同编号日期。在相同编号日期不存在于指定的月数之后的月份的情况下,如果相同编号日期将存在于指定的月数之后的月份中,则时间间隔运行到下一个月中

持续与其原本将运行的天数相同的天数。

[0190] 当时间间隔表示为年数时,它从给定年份的给定日期运行到指定的年数之后的年份中的相同日期。在相同日期不存在于指定的年数之后的年份的情况下,如果相同编号日期将存在于指定的月数之后的月份中,则时间间隔运行与其原本将运行的天数相同的天数。换句话说,如果时间间隔在给定年份的2月29日开始,但在没有2月29日的年份结束,则时间周期改为在该年份的3月1日结束。

[0191] 与这种定义相关的术语“约”意味着时间间隔可在该时间间隔的 $\pm 10\%$ 的日期结束。

[0192] 在一个实施方案中,时间间隔可在该时间间隔开始之前或之后至多7天开始并且在该时间间隔结束之前或之后至多7天结束。

[0193] 本文引用的所有参考文献全文以引用方式并入。

[0194] 现在将参考以下实施例描述本发明。为了避免疑义,本实施例不限制本发明的范围。可在保持在本发明的范围和精神内的同时进行修改。

[0195] 实施例

[0196] 实施例1—药物和透明质酸酶的施用

[0197] 本实施例比较了施用药物悬浮液后的血浆动力学与相继施用第一透明质酸酶溶液和药物悬浮液后的血浆动力学。

[0198] 药物和透明质酸酶组合物的制备

[0199] (a) 药物的悬浮液

[0200] 在4R玻璃小瓶中用以下赋形剂制备300mg/mL利匹韦林悬浮液($D_v 50 = \sim 200\text{nm}$)的3.380mL填充物:

[0201] (a) 泊洛沙姆338 (50mg/ml)

[0202] (b) 葡萄糖一水合物 (19.25mg/ml)

[0203] (c) 磷酸二氢钠一水合物 (2.00mg/ml)

[0204] (d) 柠檬酸一水合物 (1.00mg/ml)

[0205] (e) 氢氧化钠 (0.866mg/ml)

[0206] (f) 注射用水 (适量加至3mL)

[0207] 如下制备悬浮液:

[0208] 通过在不锈钢容器中将柠檬酸一水合物、磷酸二氢钠一水合物、氢氧化钠和葡萄糖一水合物溶解在注射用水中来制备缓冲溶液。将泊洛沙姆338添加到缓冲溶液中并混合直到溶解。使泊洛沙姆338缓冲溶液的第一部分相继通过预过滤器和2个串联连接的无菌过滤器进入灭菌的不锈钢容器中。经由装料隔离器将无菌药物物质(经过微粉化照射)无菌分散到无菌溶液中。使泊洛沙姆338缓冲溶液的剩余部分相继通过预过滤器和2个串联连接的无菌过滤器进入研磨容器中,以构成悬浮液浓缩物。在添加药物物质期间和之后,混合悬浮液浓缩物以润湿和分散药物物质。

[0209] 悬浮液浓缩物的研磨

[0210] 使用灭菌的氧化锆珠作为研磨介质,通过循环通过灭菌的不锈钢研磨室对研磨容器中的悬浮液浓缩物进行无菌研磨。在研磨过程期间,借助于蠕动泵使悬浮液在研磨室与研磨容器之间循环,直到获得目标粒度。

[0211] 将悬浮液浓缩物稀释至最终浓度

[0212] 用注射用水稀释保持容器中的悬浮液浓缩物,通过预过滤器和2个串联连接的无菌过滤器经由研磨室和70 μ m不锈钢过滤器将其无菌过滤到该容器中。在最终稀释后,用氮气覆盖容器顶部空间,并混合悬浮液直到均匀。

[0213] 最终悬浮液的保持和填充

[0214] 在混合时,将悬浮液从保持容器无菌转移到时间/压力(t/p)计量容器中,从该计量容器中将悬浮液填充到用氮气冲洗的小瓶中,塞上塞子并用带有翻开按钮的铝密封件盖住。

[0215] (b)透明质酸酶(rHuPH20)的溶液

[0216] 通过添加10mM组氨酸、300mM山梨糖醇、1mg/mL甲硫氨酸(pH5.6)、0.04%聚山梨醇酯20缓冲液将rHuPH20浓缩液(1×10^6)稀释至10,000U/mL来制备rHuPH20的溶液。

[0217] 将溶液无菌,过滤,并以填充到2R无菌玻璃小瓶中的1mL等分试样(10,000U/mL)提供。

[0218] 规程

[0219] 在研究开始时使用体重在20kg至25kg范围内的六只小型猪。在给药前使小型猪禁食过夜。在三只小型猪的腰部皮下给药0.19mL透明质酸酶溶液(10,000U/mL),随后在同一注射部位给药900mg/3mL的药物纳米悬浮液(治疗组A)。在三只小型猪的腰部皮下给药900mg/3mL的对照药物悬浮液(治疗组B—对照)。在两个治疗组中注射体积均为3mL药物悬浮液。

[0220] 方法一相继施用

[0221] 1. 翻开rHuPH20溶液小瓶翻盖并用异丙醇纸巾擦拭。使其干燥。将18G转移针附接到1mL注射器。

[0222] 2. 将0.35mL抽吸到注射器中。

[0223] 3. 灌注注射器并将注射器中的液位设置为0.25mL。

[0224] 4. 移除转移针并将注射器盖附接到1mL注射器。

[0225] 5. 通过在大约10秒内在大约25cm内水平摇动容器30次来混合利匹韦林(前后臂运动=2次)。确保充分混合/完全再悬浮。

[0226] 6. 翻开利匹韦林小瓶翻盖并用异丙醇纸巾擦拭。使其干燥。

[0227] 7. 将18G转移针附接到5mL注射器。

[0228] 8. 倒置小瓶并将>3.2mL抽吸到5mL注射器中(或尽可能多地从小瓶中取出)。注入1-2mL空气将有利于抽吸。

[0229] 9. 拆下针头并将注射器盖附接到5mL注射器

[0230] 10. 倒置注射器。等待5分钟以使气泡沉降。

[0231] 11. 将带翼输液器附接到rHuPH20 1mL注射器。倒置注射器并抽空空气,使得在针尖处形成液体。(管线中应有0.19mL rHuPH20)

[0232] 12. 通过捏住皮肤并以30-45度角插入针头,将带翼输液器插入目标注射部位的皮下组织中。

[0233] 13. 松开不捏。

[0234] 14. 从输液器上拧下rHuPH20注射器,使针头保持在皮肤中。保持鲁尔端(开口端)

朝上,以便在准备利匹韦林注射器时液体不会从输液管线中流出。建议在技术人员插入 rHuPH20 输液管线时准备该注射器。

[0235] 15. 从含有利匹韦林的5mL注射器中移除注射器盖。除去空气并将剂量设置为3.2mL。

[0236] 16. 将填充利匹韦林的注射器附接到输液器的开口端。

[0237] 17. 在1分钟内以恒定速率注射,直到注射器柱塞触底(这将在输液管线中留下大约0.19mL的利匹韦林)

[0238] 18. 移除带翼输液器并进行处理。

[0239] 19. 记录任何部位泄漏。

[0240] 注射部位的摄影

[0241] ●视觉评估注射部位突起。

[0242] 取血样

[0243] ●在接下来的2160小时内,每隔一定时间从所有小型猪的颈静脉采集2mL血样。将血样置于EDTA上。在采血后1小时内,将样本在5°C下以约1900x g离心±10分钟以分离血浆。立即将血浆转移到第二个管中,并在离心开始后1小时内储存在冰箱中。借助于经过验证的LC-MS/MS方法对血浆样本进行单独分析。

[0244] 药代动力学数据分析

[0245] ●使用非隔室药代动力学分析评价血浆样本的药代动力学特征(使用个体 C_p 与时间的关系特征)。测量平均血浆浓度和PK参数(C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 和AUC值),结果在表1中提供。

[0246] 结果与讨论

参数	根据本发明的 rHuPH20 + 利匹韦林 (治疗组 A)	利匹韦林(治疗组 B)对照
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)
$T_{最后}^a$ (h)	2160(2160-2160)	2160(2160-2160)
AUC _{最后} (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

[0248] a: 中值 (Min-Max);

[0249] b: N=2, 受试者0005不包括在汇总统计的计算中

[0250] 表1: 药代动力学参数

[0251] 表1和图1表明,根据本发明施用透明质酸酶和药物的纳米悬浮液在至少3个月内产生药物血浆水平。令人惊奇地,当与透明质酸酶一起施用时可维持药物的延长、持续或长效释放特征。

[0252] 实施例2—在单次施用后6个月内相继和混合施用利匹韦林与透明质酸酶的效果

[0253] 本实施例比较了以下三种条件在6个月内的血浆药代动力学:(i)施用利匹韦林的悬浮液(对照),(ii)相继施用透明质酸酶溶液和利匹韦林悬浮液,以及(iii)混合施用透明质酸酶溶液和利匹韦林悬浮液。

[0254] 利匹韦林和透明质酸酶组合物的制备

[0255] (a)利匹韦林的悬浮液

[0256] 如实施例1中所述制备利匹韦林的悬浮液。

[0257] (b)透明质酸酶(rHuPH20)的溶液

[0258] 如实施例1中所述制备透明质酸酶的溶液。

[0259] 规程

[0260] 在研究开始时使用体重在17kg至21kg范围内的九只小型猪。在给药前使小型猪禁食过夜。在给药前用丙泊酚麻醉小型猪。在三只小型猪的腰部皮下给药0.44mL透明质酸酶溶液(10,000U/mL),随后在同一注射部位给药1818mg/6.06mL的利匹韦林纳米悬浮液(治疗组A—相继)。在三只小型猪的腰部皮下给药1816mg/6.5mL混合透明质酸酶溶液(10,000U/mL)+利匹韦林悬浮液(治疗组B—混合)。在三只小型猪的腰部皮下给药1830mg/6.1mL的对照利匹韦林悬浮液(治疗组C—对照)。使用Vetbond3M手术密封剂来密封注射部位,以在必要时限制任何泄漏。

[0261] 方法—利匹韦林对照

[0262] 通过以下方法制备和施用对照利匹韦林悬浮液。

[0263] 1. 通过在大约10秒内在大约25cm内水平摇动容器30次来混合利匹韦林(前后臂运动=2次)。确保充分混合/完全再悬浮。

[0264] 2. 翻开利匹韦林小瓶翻盖并用异丙醇纸巾擦拭。使其干燥。

[0265] 3. 对第2个小瓶利匹韦林重复步骤1-2。如果抽吸量低,或抽吸后出现意外量的空气/沉降,则可能需要准备第3个小瓶,以确保可以将适当的剂量水平填充到注射器中。

[0266] 4. 将18G转移针附接到10mL注射器。

[0267] 5. 倒置小瓶并将>3.2mL抽吸到10mL注射器中(或尽可能多地从小瓶中取出)。注入1-2mL空气将有利于抽吸。对第2小瓶重复步骤5,使得大约6.5mL药物产品在10mL注射器中。
重要提示:请参见(步骤3中)关于准备第3个小瓶以防抽取体积低的注意事项。

[0268] 6. 拆下针头并将注射器盖附接到10mL注射器

[0269] 7. 倒置注射器,等待5分钟以使气泡沉降。

[0270] 8. 移除注射器盖,倒置注射器,抽空空气。

[0271] 9. 附接带翼输液器。

[0272] 10. 在填充输液器管线后将剂量设置为6.1mL,直到针尖处形成液体(输液器中将有0.44mL无法递送/死体积)。

[0273] 11. 通过捏住皮肤并以30-45度角插入针头,将带翼输液器插入目标注射部位的皮下组织中。

[0274] 12. 松开不捏。

[0275] 13. 在2分钟内以恒定速率注射,直到注射器柱塞触底。

[0276] 14. 移除带翼输液器并进行处理。

[0277] 15. 记录任何部位泄漏。

[0278] 方法—(i)相继施用

[0279] 根据以下方法进行透明质酸酶溶液和利匹韦林悬浮液的相继施用。

[0280] 1. 翻开rHuPH20溶液小瓶翻盖并用异丙醇纸巾擦拭。涡旋小瓶。使小瓶塞子干燥。将18G转移针附接到1mL注射器。

- [0281] 2. 将0.70mL抽吸到注射器中。
- [0282] 3. 灌注注射器并将注射器中的液位设置为0.60mL。
- [0283] 4. 移除转移针并将注射器盖附接到1mL注射器。
- [0284] 5. 通过在大约10秒内在大约25cm内水平摇动容器30次来混合利匹韦林(前后臂运动=2次)。确保充分混合/完全再悬浮。
- [0285] 6. 翻开利匹韦林小瓶翻盖并用异丙醇纸巾擦拭。使其干燥。
- [0286] 7. 对第2个小瓶利匹韦林重复步骤5-6。如果抽吸量低,或抽吸后出现意外量的空气/沉降,则可能需要准备第3个小瓶,以确保可以将适当的剂量水平填充到注射器中。
- [0287] 8. 将18G转移针附接到10mL注射器。
- [0288] 9. 倒置小瓶并将>3.2mL抽吸到10mL注射器中(或尽可能多地从小瓶中取出)。注入1-2mL空气将有利于抽吸。
- [0289] 10. 对第2小瓶重复步骤9,使得大约6.5mL药物产品在10mL注射器中。重要提示:请参见(步骤7中)关于准备第3个小瓶以防抽取体积低的注意事项。
- [0290] 11. 拆下针头并将注射器盖附接到10mL注射器12. 倒置注射器。等待5分钟以使气泡沉降。
- [0291] 13. 将带翼输液器附接到rHuPH20 1mL注射器。倒置注射器并抽空空气,使得在针尖处形成液体。(管线中应有0.44mL rHuPH20)
- [0292] 14. 通过捏住皮肤并以30-45度角插入针头,将带翼输液器插入目标注射部位的皮下组织中。
- [0293] 15. 松开不捏。
- [0294] 16. 从输液器上拧下rHuPH20注射器,使针头保持在皮肤中。保持开口端朝上,以便在准备利匹韦林注射器时液体不会从输液管线中流出。建议在技术人员插入rHuPH20输液管线时准备该注射器。
- [0295] 17. 从含有利匹韦林的10mL注射器中移除注射器盖。除去空气并将剂量设置为大约6.5mL。
- [0296] 18. 将填充利匹韦林的注射器附接到输液器的开口端。
- [0297] 19. 在1分钟内以恒定速率注射,直到注射器柱塞触底(这将在输液管线中留下大约0.44mL的利匹韦林)
- [0298] 20. 移除带翼输液器并进行处理。
- [0299] 21. 记录任何部位泄漏。
- [0300] 方法一(ii)混合施用
- [0301] 根据以下方法进行透明质酸酶溶液和利匹韦林悬浮液的混合施用。
- [0302] 1. 翻开rHuPH20溶液小瓶翻盖并用异丙醇纸巾擦拭。使其干燥。将18G转移针附接到1mL注射器。
- [0303] 2. 将0.40mL抽吸到注射器中。
- [0304] 3. 灌注注射器并将注射器中的液位设置为0.35mL。
- [0305] 4. 移除转移针并将注射器盖附接到1mL注射器。
- [0306] 5. 通过在大约10秒内在大约25cm内水平摇动容器30次来混合利匹韦林(前后臂运动=2次)。确保充分混合/完全再悬浮。

- [0307] 6. 翻开利匹韦林小瓶翻盖并用异丙醇纸巾擦拭。使其干燥。
- [0308] 7. 从填充1mL PH20的注射器上移除注射器盖并附接25G针头。
- [0309] 8. 灌注注射器,使得在针尖处形成液体,并将注射器设置为大约0.25mL。
- [0310] 9. 将25G针头/rHuPH20溶液注射器插入小瓶中,使得针头在液体中。
- [0311] 10. 将0.25mL rHuPH20溶液(2500U)转移到利匹韦林小瓶中。
- [0312] 11. 轻轻摇动小瓶。
- [0313] 12. 重复步骤1-10以准备具有rHuPH20的利匹韦林的第二个小瓶。如果抽吸量低,或抽吸后出现意外量的空气/沉降,则可能需要准备第3个小瓶,以确保可以将适当的剂量水平填充到注射器中。
- [0314] 13. 将18G转移针附接到10mL注射器。
- [0315] 14. 倒置小瓶并将>3.4mL抽吸到10mL注射器中(或尽可能多地从小瓶中取出)。注入1-2mL空气将有利于抽吸。
- [0316] 15. 对第2个准备的小瓶重复步骤14,使得大约7.0mL药物产品在10mL注射器中。重要提示:请参见(步骤12中)关于准备第3个小瓶以防抽取体积低的注意事项。
- [0317] 16. 拆下针头并将注射器盖附接到10mL注射器17. 倒置注射器并等待5分钟以使气泡沉降。
- [0318] 18. 移除注射器盖并抽空空气,使得一滴液体位于针头处,在灌注后将剂量设置为6.5mL。
- [0319] 19. 将带翼输液器附接到10mL注射器。倒置注射器并抽空空气,使得在针尖处形成液体。
- [0320] 20. 通过捏住皮肤并以30-45度角插入针头,将带翼输液器插入目标注射部位的皮下组织中。
- [0321] 21. 在1分钟内以恒定速率注射,直到注射器柱塞触底(这将在输液管线中留下大约0.44mL的利匹韦林)
- [0322] 22. 移除带翼输液器并进行处理。
- [0323] 23. 记录任何部位泄漏。
- [0324] 注射部位的摄影
- [0325] ●视觉评估注射部位突起。
- [0326] 取血样
- [0327] ●在接下来的6个月内,每隔一定时间从所有小型猪的颈静脉采集2mL血样。将血样置于EDTA上。在采血后1小时内,将样本在5°C下以约1900x g离心±10分钟以分离血浆。立即将血浆转移到第二个管中,并在离心开始后1小时内储存在冰箱中。借助于经过验证的LC-MS/MS方法对血浆样本进行单独分析。
- [0328] 药代动力学数据分析
- [0329] ●使用非隔室药代动力学分析评价血浆样本的PK特征(使用个体 C_p 与时间的关系特征)。测量平均血浆浓度和PK参数(C_{max} 和AUC值),结果在表2中提供。
- [0330] 结果与讨论
- [0331] 在与(相继和混合施用)和与rHuPH20溶液一起单次皮下施用6mL利匹韦林纳米悬浮液后的PK参数在表2中示出。

	根据本发明相继施用 rHuPH20+利匹韦林(治疗 组 A)	根据本发明混合施 用 rHuPH20+利匹 韦林(治疗组 B)	利匹韦林(治疗组 C)对照
N	3	3	3
[0332] 平均 C _{max} (ng/mL)	146	94	49 ^a
平均 AUC _{0-1 个月} (ng*h/mL)	38400	21000	22000
平均 AUC _{0-6 个月} (ng*h/mL)	136000	107000	78300

[0333] 表2:药代动力学参数

[0334] ^a排除异常小型猪(施用后7小时的C_{max}为563ng/mL)。

[0335] 表2和图2表明,根据本发明相继和混合施用透明质酸酶和利匹韦林的纳米悬浮液以及单独施用利匹韦林的纳米悬浮液使得从注射部位缓慢释放,在至少6个月内产生可测量的利匹韦林血浆水平。令人惊奇地,当与透明质酸酶相继施用和在混合施用后可维持利匹韦林的延长、持续或长效释放特征。

[0336] 本文还描述了以下编号的条款。

[0337] 1.一种用于在疗法中使用的药物和透明质酸酶,

[0338] 其中所述药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,

[0339] 其中所述药物和透明质酸酶通过皮下或肌内注射施用,并且

[0340] 其中所述药物和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0341] 2.根据条款1所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述透明质酸酶是重组人透明质酸酶(例如,rHuPH20),例如包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

[0342] 3.根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述时间间隔为约三个月至约一年,特别是其中所述时间间隔为约六个月。

[0343] 4.根据条款3所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月。

[0344] 5.根据条款4所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述时间间隔为约六个月至约一年。

[0345] 6.根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述药物和透明质酸酶同时或相继施用。

[0346] 7.根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒具有吸附到其表面的表面改性剂。

[0347] 8.根据条款7所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆或聚山梨醇酯。

[0348] 9.根据条款8所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述表面改性剂是作为泊洛沙姆338的泊洛沙姆,或者其中所述表面改性剂是聚山梨醇酯。

[0349] 10.根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约20μm。

[0350] 11.根据条款10所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约10μm。

- [0351] 12. 根据条款11所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约25nm至约10 μ m。
- [0352] 13. 根据条款12所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约10 μ m。
- [0353] 14. 根据条款13所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约5 μ m。
- [0354] 15. 根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述药物和所述透明质酸酶相继施用。
- [0355] 16. 根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述药物和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。
- [0356] 17. 根据条款16所述使用的药物和透明质酸酶,其中包含所述透明质酸酶的所述药物组合物是溶液,并且所述透明质酸酶在所述溶液中的浓度为约50U/mL至约10,000U/mL,特别是约2,000U/mL。
- [0357] 18. 根据条款1-14中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述药物和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。
- [0358] 19. 根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述药物选自:用于治疗慢性和长期疾病和病症,例如用于治疗慢性病毒感染(诸如水痘带状疱疹病毒、麻疹病毒、HIV、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人巨细胞病毒的慢性感染)、癌症、精神疾病和病症、心境障碍(诸如双相障碍、循环性心境障碍或抑郁症)、糖尿病、高血压、胆固醇和甘油三酯水平异常、炎症性病症(诸如过敏症、哮喘、自身免疫性疾病、乳糜泻、肝炎、炎症性肠病、克罗恩病、痛风、肌炎、硬皮病、类风湿性关节炎、狼疮血管炎、强直性脊柱炎或慢性阻塞性肺病)、囊性纤维化、多发性硬化症、自身免疫性病症、神经退行性病症(诸如帕金森病或阿尔茨海默病)、慢性疼痛、遗传性代谢病症或癫痫症的药物。
- [0359] 20. 根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述药物选自利匹韦林(TMC278)、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺和达罗鲁胺,或它们的药学上可接受的盐。
- [0360] 21. 根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述药物是利匹韦林或其药学上可接受的盐。
- [0361] 22. 根据条款21所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述药物是利匹韦林。
- [0362] 23. 根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述药物不是抗体。
- [0363] 24. 根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述药物不是生物制品。
- [0364] 25. 根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述药物具有小于1000Da的分子量。
- [0365] 26. 根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述药物和透明质酸酶通过皮下注射施用。
- [0366] 27. 根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述药物悬浮在所述含水载体中。
- [0367] 28. 根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述疾病或病症

是HIV感染。

[0368] 29. 根据条款28所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述疾病或病症是1型HIV (HIV-1)感染。

[0369] 30. 根据条款1-27中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述疾病或病症是癌症。

[0370] 31. 根据前述条款中任一项所述使用的药物和透明质酸酶,其中所述受试者是人。

[0371] 32. 一种用于在疗法中使用的组合,其中所述组合包含药物和透明质酸酶,

[0372] 其中所述药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且

[0373] 其中所述组合通过皮下或肌内注射以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0374] 33. 根据条款32所述使用的组合,其中所述透明质酸酶是重组人透明质酸酶(例如,rHuPH20),例如包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

[0375] 34. 根据条款32-33中任一项所述使用的组合,其中所述时间间隔为约三个月至约一年。

[0376] 35. 根据条款34所述使用的组合,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月。

[0377] 36. 根据条款35所述使用的组合,其中所述时间间隔为约六个月至约一年,特别是其中所述时间间隔为约六个月。

[0378] 37. 根据条款32-36中任一项所述使用的组合,其中所述药物和透明质酸酶同时或相继施用。

[0379] 38. 根据条款32-37中任一项所述使用的组合,其中所述微米或纳米颗粒具有吸附到其表面的表面改性剂。

[0380] 39. 根据条款38所述使用的组合,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆或聚山梨醇酯。

[0381] 40. 根据条款39所述使用的组合,其中所述表面改性剂是作为泊洛沙姆338的泊洛沙姆,或者其中所述表面改性剂是聚山梨醇酯。

[0382] 41. 根据条款32-40中任一项所述使用的组合,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约20 μm 。

[0383] 42. 根据条款41所述使用的组合,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约10 μm 。

[0384] 43. 根据条款42所述使用的组合,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约25nm至约10 μm 。

[0385] 44. 根据条款43所述使用的组合,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约10 μm 。

[0386] 45. 根据条款44所述使用的组合,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约5 μm 。

[0387] 46. 根据条款32-45中任一项所述使用的组合,其中所述药物和所述透明质酸酶相继施用。

[0388] 47. 根据条款32-46中任一项所述使用的组合,其中所述药物和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。

[0389] 48. 根据条款47所述使用的组合,其中包含所述透明质酸酶的所述药物组合物是溶液,并且所述透明质酸酶在所述溶液中的浓度为约50U/mL至约10,000U/mL,特别是约2,

000U/mL。

[0390] 49. 根据条款32-45中任一项所述使用的组合,其中所述药物和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。

[0391] 50. 根据条款32-49中任一项所述使用的组合,其中所述药物选自:用于治疗慢性和长期疾病和病症,例如用于治疗慢性病毒感染(诸如水痘带状疱疹病毒、麻疹病毒、HIV、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人巨细胞病毒的慢性感染)、癌症、精神疾病和病症、心境障碍(诸如双相障碍、循环性心境障碍或抑郁症)、糖尿病、高血压、胆固醇和甘油三酯水平异常、炎症性病症(诸如过敏症、哮喘、自身免疫性疾病、乳糜泻、肝炎、炎症性肠病、克罗恩病、痛风、肌炎、硬皮病、类风湿性关节炎、狼疮血管炎、强直性脊柱炎或慢性阻塞性肺病)、囊性纤维化、多发性硬化症、自身免疫性病症、神经退行性病症(诸如帕金森病或阿尔茨海默病)、慢性疼痛、遗传性代谢病症或癫痫症的药物。

[0392] 51. 根据条款32-50中任一项所述使用的组合,其中所述药物选自利匹韦林(TMC278)、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺和达罗鲁胺,或它们的药学上可接受的盐。

[0393] 52. 根据条款32-51中任一项所述使用的组合,其中所述药物是利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0394] 53. 根据条款52所述使用的组合,其中所述药物是利匹韦林。

[0395] 54. 根据条款32-53中任一项所述使用的组合,其中所述药物不是抗体。

[0396] 55. 根据条款32-54中任一项所述使用的组合,其中所述药物不是生物制品。

[0397] 56. 根据条款32-55中任一项所述使用的组合,其中所述药物具有小于1000Da的分子量。

[0398] 57. 根据条款32-56中任一项所述使用的组合,其中所述药物和透明质酸酶通过皮下注射施用。

[0399] 58. 根据条款32-57中任一项所述使用的组合,其中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述药物悬浮在所述含水载体中。

[0400] 59. 根据条款32-58中任一项所述使用的组合,其中所述疾病或病症是HIV感染。

[0401] 60. 根据条款59所述使用的组合,其中所述疾病或病症是1型HIV(HIV-1)感染。

[0402] 61. 根据条款32-58中任一项所述使用的组合,其中所述疾病或病症是癌症。

[0403] 62. 根据条款32-61中任一项所述使用的组合,其中所述受试者是人。

[0404] 63. 含有通过皮下或肌肉注射同时或相继用于疗法中的药物和透明质酸酶作为组合制剂的产品,

[0405] 其中所述药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且

[0406] 其中所述药物和所述透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0407] 64. 根据条款63所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述透明质酸酶是重组人透明质酸酶(例如,rHuPH20),例如包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

[0408] 65. 根据条款63-64中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述时间间隔为约三个月至约一年。

[0409] 66. 根据条款65所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月。

[0410] 67. 根据条款66所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述时间间隔为约六个

月至约一年,特别是其中所述时间间隔为约六个月。

[0411] 68. 根据条款63-67中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述药物和透明质酸酶相继施用。

[0412] 69. 根据条款63-68中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述微米或纳米颗粒具有吸附到其表面的表面改性剂。

[0413] 70. 根据条款69所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆或聚山梨醇酯。

[0414] 71. 根据条款70所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述表面改性剂是作为泊洛沙姆338的泊洛沙姆,或者其中所述表面改性剂是聚山梨醇酯。

[0415] 72. 根据条款63-71中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约20 μm 。

[0416] 73. 根据条款72所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约10 μm 。

[0417] 74. 根据条款73所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约25nm至约10 μm 。

[0418] 75. 根据条款74所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约10 μm 。

[0419] 76. 根据条款75所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约5 μm 。

[0420] 77. 根据条款63-76中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述药物和所述透明质酸酶通过皮下注射相继施用。

[0421] 78. 根据条款63-77中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述药物和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。

[0422] 79. 根据条款78所述的用于同时或相继使用的产品,其中包含所述透明质酸酶的所述药物组合物是溶液,并且所述透明质酸酶在所述溶液中的浓度为约50U/mL至约10,000U/mL,特别是约2,000U/mL。

[0423] 80. 根据条款63-76中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述药物和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。

[0424] 81. 根据条款63-80中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述药物选自:用于治疗慢性和长期疾病和病症,例如用于治疗慢性病毒感染(诸如水痘带状疱疹病毒、麻疹病毒、HIV、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人巨细胞病毒的慢性感染)、癌症、精神疾病和病症、心境障碍(诸如双相障碍、循环性心境障碍或抑郁症)、糖尿病、高血压、胆固醇和甘油三酯水平异常、炎症性病症(诸如过敏症、哮喘、自身免疫性疾病、乳糜泻、肝炎、炎症性肠病、克罗恩病、痛风、肌炎、硬皮病、类风湿性关节炎、狼疮血管炎、强直性脊柱炎或慢性阻塞性肺病)、囊性纤维化、多发性硬化症、自身免疫性病症、神经退行性病症(诸如帕金森病或阿尔茨海默病)、慢性疼痛、遗传性代谢病症或癫痫症的药物。

[0425] 82. 根据条款63-81中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述药物选自利匹韦林(TMC278)、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺和达罗鲁胺,或它们的药学上可接受的盐。

[0426] 83. 根据条款63-82中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述药物是

利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0427] 84. 根据条款83所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述药物是利匹韦林。

[0428] 85. 根据条款63-84中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述药物不是抗体。

[0429] 86. 根据条款63-85中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述药物不是生物制品。

[0430] 87. 根据条款63-86中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述药物具有小于1000Da的分子量。

[0431] 88. 根据条款63-87中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述药物和透明质酸酶通过皮下注射施用。

[0432] 89. 根据条款63-88中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述药物悬浮在所述含水载体中。

[0433] 90. 根据条款63-89中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述疾病或病症是HIV感染。

[0434] 91. 根据条款90所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述疾病或病症是1型HIV(HIV-1)感染。

[0435] 92. 根据条款63-89中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述疾病或病症是癌症。

[0436] 93. 根据条款63-92中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述受试者是人。

[0437] 94. 一种包含通过皮下或肌内注射同时或相继用于疗法中的药物和透明质酸酶的药盒,

[0438] 其中所述药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且

[0439] 其中所述药物和所述透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0440] 95. 根据条款94所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述透明质酸酶是重组人透明质酸酶(例如,rHuPH20),例如包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

[0441] 96. 根据条款94-95中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述时间间隔为约三个月至约一年。

[0442] 97. 根据条款96所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月。

[0443] 98. 根据条款97所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述时间间隔为约六个月至约一年,特别是其中所述时间间隔为约六个月。

[0444] 99. 根据条款94-98中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述药物和透明质酸酶相继施用。

[0445] 100. 根据条款94-99中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述微米或纳米颗粒具有吸附到其表面的表面改性剂。

[0446] 101. 根据条款100所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆或聚山梨醇酯。

[0447] 102. 根据条款101所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述表面改性剂是作

为泊洛沙姆338的泊洛沙姆,或者其中所述表面改性剂是聚山梨醇酯。

[0448] 103. 根据条款94-102中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约20 μm 。

[0449] 104. 根据条款103所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约10 μm 。

[0450] 105. 根据条款104所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约25nm至约10 μm 。

[0451] 106. 根据条款105所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约10 μm 。

[0452] 107. 根据条款106所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约5 μm 。

[0453] 108. 根据条款94-107中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述药物和所述透明质酸酶通过皮下注射相继施用。

[0454] 109. 根据条款94-108中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述药物和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。

[0455] 110. 根据条款109所述的用于同时或相继使用的药盒,其中包含所述透明质酸酶的所述药物组合物是溶液,并且所述透明质酸酶在所述溶液中的浓度为约50U/mL至约10,000U/mL,特别是约2,000U/mL。

[0456] 111. 根据条款94-107中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述药物和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。

[0457] 112. 根据条款94-111中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述药物选自:用于治疗慢性和长期疾病和病症,例如用于治疗慢性病毒感染(诸如水痘带状疱疹病毒、麻疹病毒、HIV、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人巨细胞病毒的慢性感染)、癌症、精神疾病和病症、心境障碍(诸如双相障碍、循环性心境障碍或抑郁症)、糖尿病、高血压、胆固醇和甘油三酯水平异常、炎症性病症(诸如过敏症、哮喘、自身免疫性疾病、乳糜泻、肝炎、炎症性肠病、克罗恩病、痛风、肌炎、硬皮病、类风湿性关节炎、狼疮血管炎、强直性脊柱炎或慢性阻塞性肺病)、囊性纤维化、多发性硬化症、自身免疫性病症、神经退行性病症(诸如帕金森病或阿尔茨海默病)、慢性疼痛、遗传性代谢病症或癫痫症的药物。

[0458] 113. 根据条款94-112中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述药物选自利匹韦林(TMC278)、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺和达罗鲁胺,或它们的药学上可接受的盐。

[0459] 114. 根据条款94-113中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述药物是利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0460] 115. 根据条款114所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述药物是利匹韦林。

[0461] 116. 根据条款94-115中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述药物不是抗体。

[0462] 117. 根据条款94-116中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述药物不是生物制品。

[0463] 118. 根据条款94-117中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述药物具有小于1000Da的分子量。

- [0464] 119. 根据条款94-118中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述药物和所述透明质酸酶通过皮下注射相继施用。
- [0465] 120. 根据条款94-119中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述药物悬浮在所述含水载体中。
- [0466] 121. 根据条款94-120中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述疾病或病症是HIV感染。
- [0467] 122. 根据条款121所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述疾病或病症是1型HIV (HIV-1) 感染。
- [0468] 123. 根据条款94-120中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述疾病或病症是癌症。
- [0469] 124. 根据条款94-123中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述受试者是人。
- [0470] 125. 一种通过皮下或肌肉注射用于疗法中的呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式的药物,
- [0471] 其中所述药物与通过皮下或肌肉注射施用的透明质酸酶组合施用,并且
- [0472] 其中所述药物和所述透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。
- [0473] 126. 根据条款125所述使用的药物,其中所述透明质酸酶是重组人透明质酸酶(例如,rHuPH20),例如包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。
- [0474] 127. 根据条款125-126中任一项所述使用的药物,其中所述时间间隔为约三个月至约一年。
- [0475] 128. 根据条款127所述使用的药物,其中所述时间间隔为约六个月至约六个月,特别是其中所述时间间隔为约六个月。
- [0476] 129. 根据条款128所述使用的药物,其中所述时间间隔为约六个月至约一年。
- [0477] 130. 根据条款125-129中任一项所述使用的药物,其中所述药物和透明质酸酶同时或相继施用。
- [0478] 131. 根据条款125-130中任一项所述使用的药物,其中所述微米或纳米颗粒具有吸附到其表面的表面改性剂。
- [0479] 132. 根据条款131所述使用的药物,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆或聚山梨醇酯。
- [0480] 133. 根据条款132所述使用的药物,其中所述表面改性剂是作为泊洛沙姆338的泊洛沙姆,或者其中所述表面改性剂是聚山梨醇酯。
- [0481] 134. 根据条款125-133中任一项所述使用的药物,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约20 μm 。
- [0482] 135. 根据条款134所述使用的药物,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约10 μm 。
- [0483] 136. 根据条款135所述使用的药物,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约25nm至约10 μm 。
- [0484] 137. 根据条款136所述使用的药物,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约10 μm 。

- [0485] 138. 根据条款137所述使用的药物,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约5 μ m。
- [0486] 139. 根据条款125-138中任一项所述使用的药物,其中所述药物和所述透明质酸酶相继施用。
- [0487] 140. 根据条款125-139中任一项所述使用的药物,其中所述药物和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。
- [0488] 141. 根据条款140所述使用的药物,其中包含所述透明质酸酶的所述药物组合物是溶液,并且所述透明质酸酶在所述溶液中的浓度为约50U/mL至约10,000U/mL,特别是约2,000U/mL。
- [0489] 142. 根据条款125-138中任一项所述使用的药物,其中所述药物和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。
- [0490] 143. 根据条款125-142中任一项所述使用的药物,其中所述药物选自:用于治疗慢性和长期疾病和病症,例如用于治疗慢性病毒感染(诸如水痘带状疱疹病毒、麻疹病毒、HIV、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人巨细胞病毒的慢性感染)、癌症、精神疾病和病症、心境障碍(诸如双相障碍、循环性心境障碍或抑郁症)、糖尿病、高血压、胆固醇和甘油三酯水平异常、炎症性病症(诸如过敏症、哮喘、自身免疫性疾病、乳糜泻、肝炎、炎症性肠病、克罗恩病、痛风、肌炎、硬皮病、类风湿性关节炎、狼疮血管炎、强直性脊柱炎或慢性阻塞性肺病)、囊性纤维化、多发性硬化症、自身免疫性病症、神经退行性病症(诸如帕金森病或阿尔茨海默病)、慢性疼痛、遗传性代谢病症或癫痫症的药物。
- [0491] 144. 根据条款125-143中任一项所述使用的药物,其中所述药物选自利匹韦林(TMC278)、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺和达罗鲁胺,或它们的药学上可接受的盐。
- [0492] 145. 根据条款125-144中任一项所述使用的药物,其中所述药物是利匹韦林或其药学上可接受的盐。
- [0493] 146. 根据条款145所述使用的药物,其中所述药物是利匹韦林。
- [0494] 147. 根据条款125-146中任一项所述使用的药物,其中所述药物不是抗体。
- [0495] 148. 根据条款125-147中任一项所述使用的药物,其中所述药物不是生物制品。
- [0496] 149. 根据条款125-148中任一项所述使用的药物,其中所述药物具有小于1000Da的分子量。
- [0497] 150. 根据条款125-149中任一项所述使用的药物,其中所述药物和透明质酸酶通过皮下注射施用。
- [0498] 151. 根据条款125-150中任一项所述使用的药物,其中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述药物悬浮在所述含水载体中。
- [0499] 152. 根据条款125-151中任一项所述使用的药物,其中所述疾病或病症是HIV感染。
- [0500] 153. 根据条款152所述使用的药物,其中所述疾病或病症是1型HIV(HIV-1)感染。
- [0501] 154. 根据条款125-151中任一项所述使用的药物,其中所述疾病或病症是癌症。
- [0502] 155. 根据条款125-154中任一项所述使用的药物,其中所述受试者是人。
- [0503] 156. 药物用于制备用于治疗受试者的疾病或病症的药剂的用途,
- [0504] 其中所述药物呈悬浮液中的微米或纳米颗粒形式并且与透明质酸酶组合施用,

- [0505] 其中所述药物和所述透明质酸酶通过皮下或肌肉注射施用于所述受试者,并且
- [0506] 其中所述药物和所述透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。
- [0507] 157. 根据条款156所述的用途,其中所述透明质酸酶是重组人透明质酸酶(例如,rHuPH20),例如包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。
- [0508] 158. 根据条款156-157中任一项所述的用途,其中所述时间间隔为约三个月至约一年,特别是其中所述时间间隔为约六个月。
- [0509] 159. 根据条款158所述的用途,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月。
- [0510] 160. 根据条款159所述的用途,其中所述时间间隔为约六个月至约一年。
- [0511] 161. 根据条款156-159中任一项所述的用途,其中所述药物和透明质酸酶同时或相继施用。
- [0512] 162. 根据条款156-161中任一项所述的用途,其中所述微米或纳米颗粒具有吸附到其表面的表面改性剂。
- [0513] 163. 根据条款162所述的用途,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆或聚山梨醇酯。
- [0514] 164. 根据条款163所述的用途,其中所述表面改性剂是作为泊洛沙姆338的泊洛沙姆,或者其中所述表面改性剂是聚山梨醇酯。
- [0515] 165. 根据条款156-164中任一项所述的用途,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约20 μm 。
- [0516] 166. 根据条款165所述的用途,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约10 μm 。
- [0517] 167. 根据条款166所述的用途,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约25nm至约10 μm 。
- [0518] 168. 根据条款167所述的用途,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约10 μm 。
- [0519] 169. 根据条款168所述的用途,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约200nm至约5 μm 。
- [0520] 170. 根据条款156-169中任一项所述的用途,其中所述药物和所述透明质酸酶相继施用。
- [0521] 171. 根据条款156-170中任一项所述的用途,其中所述药物和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。
- [0522] 172. 根据条款171所述的用途,其中包含所述透明质酸酶的所述药物组合物是溶液,并且所述透明质酸酶在所述溶液中的浓度为约50U/mL至约10,000U/mL,特别是约2,000U/mL。
- [0523] 173. 根据条款156-169中任一项所述的用途,其中所述药物和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。
- [0524] 174. 根据条款156-173中任一项所述的用途,其中所述药物选自:用于治疗慢性和长期疾病和病症,例如用于治疗慢性病毒感染(诸如水痘带状疱疹病毒、麻疹病毒、HIV、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人巨细胞病毒的慢性感染)、癌症、精神疾病和病症、心境障碍(诸如双相障碍、循环性心境障碍或抑郁症)、糖尿病、高血压、胆固醇和甘油三酯水平异常、炎症性病症(诸如过敏症、哮喘、自身免疫性疾病、乳糜泻、肝炎、炎症性肠

病、克罗恩病、痛风、肌炎、硬皮病、类风湿性关节炎、狼疮血管炎、强直性脊柱炎或慢性阻塞性肺病)、囊性纤维化、多发性硬化症、自身免疫性疾病、神经退行性疾病(诸如帕金森病或阿尔茨海默病)、慢性疼痛、遗传性代谢病症或癫痫症的药物。

[0525] 175. 根据条款156-174中任一项所述的用途,其中所述药物选自利匹韦林(TMC278)、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺和达罗鲁胺,或它们的药学上可接受的盐。

[0526] 176. 根据条款156-175中任一项所述的用途,其中所述药物是利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0527] 177. 根据条款176所述的用途,其中所述药物是利匹韦林。

[0528] 178. 根据条款156-177中任一项所述的用途,其中所述药物不是抗体。

[0529] 179. 根据条款156-178中任一项所述的用途,其中所述药物不是生物制品。

[0530] 180. 根据条款156-179中任一项所述的用途,其中所述药物具有小于1000Da的分子量。

[0531] 181. 根据条款156-180中任一项所述的用途,其中所述药物和透明质酸酶通过皮下注射施用。

[0532] 182. 根据条款156-181中任一项所述的用途,其中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述药物悬浮在所述含水载体中。

[0533] 183. 根据条款156-182中任一项所述的用途,其中所述疾病或病症是HIV感染。

[0534] 184. 根据条款183所述的用途,其中所述疾病或病症是1型HIV(HIV-1)感染。

[0535] 185. 根据条款156-182中任一项所述的用途,其中所述疾病或病症是癌症。

[0536] 186. 根据条款156-185中任一项所述的用途,其中所述受试者是人。

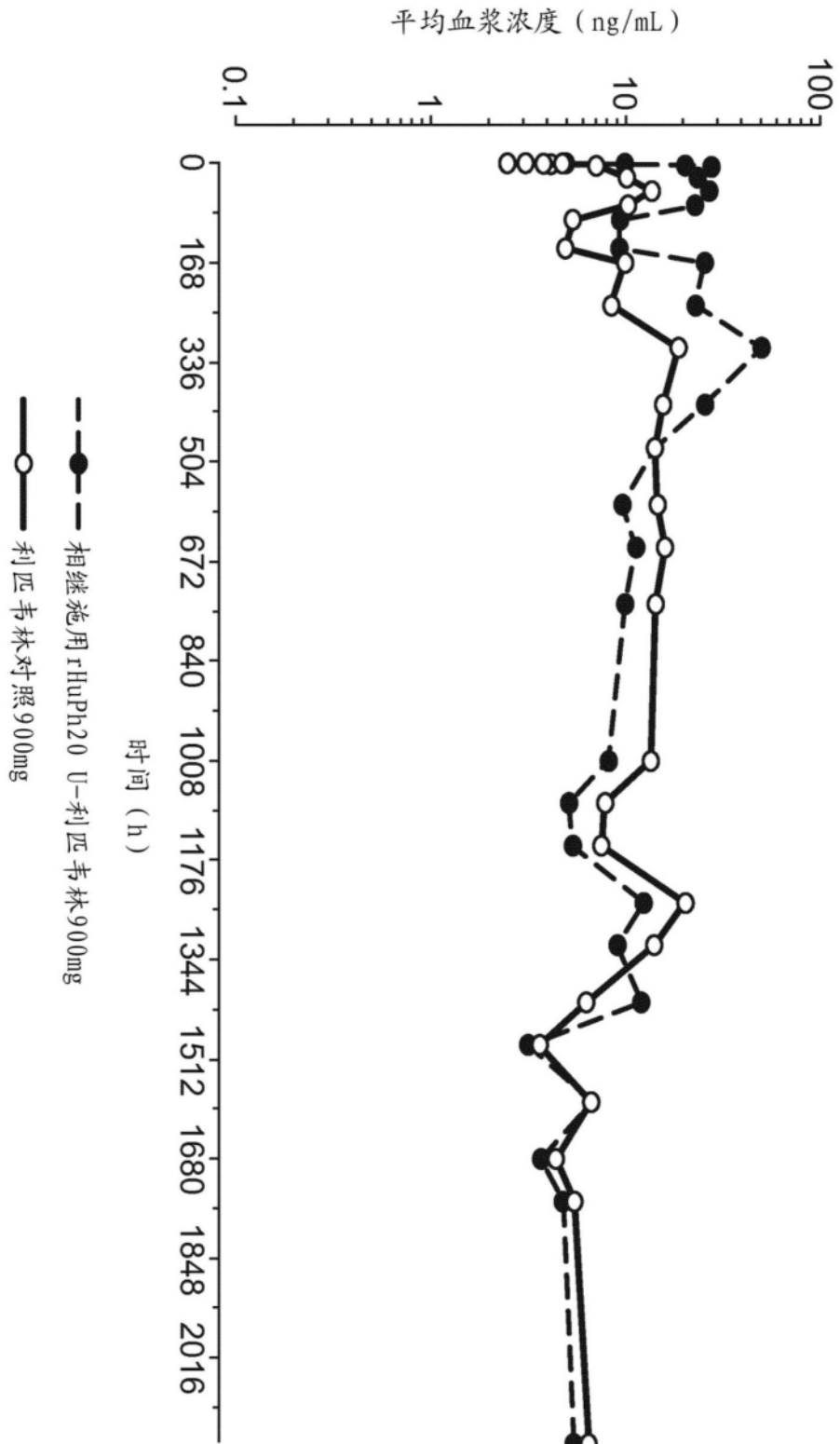


图1

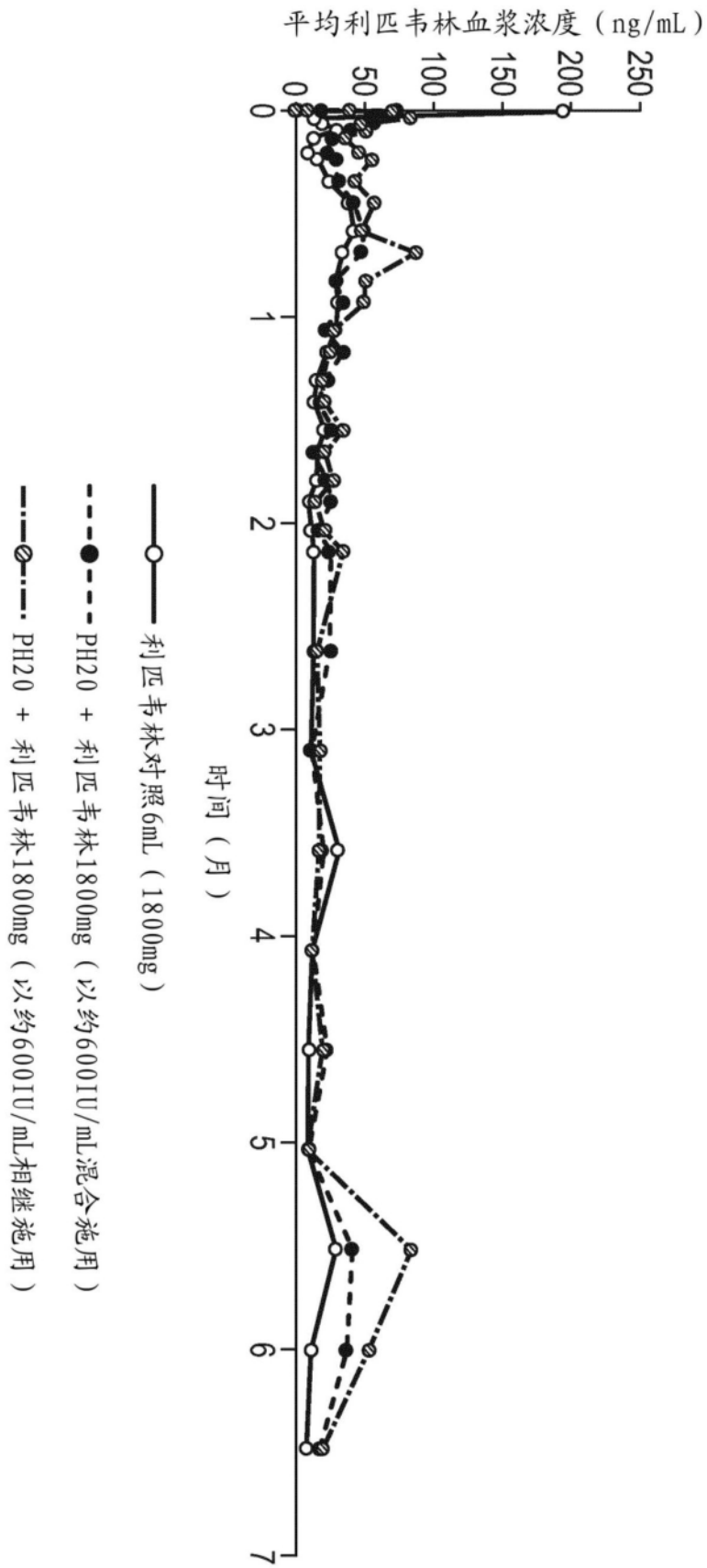


图2