



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116437923 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 14

(21) 申请号 202180077125.2

I · C · F · 费福尔特

(22) 申请日 2021.11.17

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

(30) 优先权数据

63/114997 2020.11.17 US

专利代理师 李进 彭昶

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.16

(51) Int.Cl.

A61K 31/505 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/072453 2021.11.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/109555 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 S · M · 维索尔 G · K · W · 克劳斯

H · M · L · 克劳威尔斯 R · 霍尔姆

N · R · 尼迈耶

权利要求书4页 说明书49页 附图4页

(54) 发明名称

HIV感染的治疗或预防

(57) 摘要

本发明涉及使用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透明质酸酶组合来治疗或预防HIV感染。本发明还涉及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。

1. 一种用于治疗或预防有需要的受试者的HIV感染的方法,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治疗有效量的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,

其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐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

其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐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,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐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。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆338。

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1 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500nm。

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100nm至约300nm。

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150nm至约250nm。

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180nm至约220nm。

15. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约3 μm 、优选约1.5 μm 至约3 μm 、更优选约2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。

17. 根据权利要求15所述的方法,其中所述微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约2.5 μm 的平均有效粒度。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述微米或纳米颗粒具有约2.5 μm 的平均有效粒度。

19. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述微米或纳米颗粒具有约2 μm 至约7 μm 的 D_{v90} 。

20. 根据权利要求19所述的方法, 其中所述微米或纳米颗粒具有约 $3\mu\text{m}$ 至约 $6\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。
21. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述微米或纳米颗粒具有约 $3\mu\text{m}$ 至约 $5.5\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。
22. 根据权利要求21所述的方法, 其中所述微米或纳米颗粒具有约 $5.5\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。
23. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶相继施用。
24. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。
25. 根据权利要求24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 $10,000\text{U/mL}$, 优选约 $2,000\text{U/mL}$ 。
26. 根据权利要求1-22中任一项所述的方法, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。
27. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶通过皮下注射施用。
28. 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, 所述利匹韦林或其药学上可接受的盐悬浮在其中。
29. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述方法是治疗HIV感染的方法。
30. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次施用包含约 2700mg 至约 5400mg 的利匹韦林或其药学上可接受的盐, 优选约 2700mg 至约 4500mg 的利匹韦林或其药学上可接受的盐。
31. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述HIV感染是HIV 1型 (HIV-1) 感染。
32. 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。
33. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林。
34. 利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶, 其用于在治疗或预防受试者的HIV感染中使用,
其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,
其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶通过肌肉注射或皮下注射向所述受试者施用, 并且
其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。
35. 产品, 所述产品含有利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶作为组合制剂以在通过肌肉注射或皮下注射治疗或预防HIV感染中同时或相继使用,
其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式, 并且
其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐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. 一种药盒, 所述药盒包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以在通过肌肉注射或皮下注射治疗或预防HIV感染中同时或相继使用,

其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐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。

37. 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,其用于在通过肌肉注射或皮下注射治疗或预防HIV感染中使用,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐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

其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐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。

38. 利匹韦林或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗或预防受试者的HIV感染的药物的用途,

其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为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,

其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶通过肌肉注射或皮下注射向所述受试者施用,并且

其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐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。

39. 一种组合,所述组合包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式。

40. 一种药盒,所述药盒包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式。

41. 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,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

42. 根据权利要求41所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $7\mu\text{m}$ 、优选约 $2\mu\text{m}$ 至约 $7\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

43. 根据权利要求42所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $3\mu\text{m}$ 至约 $6\mu\text{m}$ 、优选约 $3\mu\text{m}$ 至约 $5.5\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

44. 根据权利要求41所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $1.8\mu\text{m}$ 至约 $7\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 和约 $0.2\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。

45. 根据权利要求43或权利要求44所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述 D_{v90} 为约 $5.5\mu\text{m}$ 。

46. 根据权利要求44或权利要求45所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述平均有效粒度为约 $2.5\mu\text{m}$ 。

47. 根据权利要求41-46中任一项所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐,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。

48. 根据权利要求47所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆。

49. 根据权利要求48所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆338。

50. 根据权利要求41-49中任一项所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述利匹韦林或其药学上可接受的盐悬浮在其中。

51. 根据权利要求41-50中任一项所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林。

52. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求41-51中任一项所定义的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。

53. 根据权利要求52所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于通过皮下或肌肉注射施用。

54. 根据权利要求53所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于通过皮下注射施用。

55. 如权利要求41-51中任一项所定义的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其用于在治疗或预防受试者的HIV感染中使用。

56. 一种用于治疗或预防受试者的HIV感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用如权利要求41-51中任一项所定义的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

57. 如权利要求41-51中任一项所定义的利匹韦林或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗或预防受试者的HIV感染的药物的用途。

58. 根据权利要求55所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、根据权利要求56所述的方法或根据权利要求57所述的用途,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐以约三个月至约两年的时间间隔向所述受试者施用。

59. 根据权利要求58所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月。

60. 根据权利要求58所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,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6个月。

61. 根据权利要求55-60中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐通过皮下或肌肉注射向所述受试者施用。

62. 根据权利要求61所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐通过皮下注射向所述受试者施用。

63. 根据权利要求55-62中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述治疗或预防HIV感染是治疗HIV感染。

64. 根据权利要求63所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次施用包含约2700mg至约5400mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐,优选约2700mg至约4500mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

65. 根据权利要求55-64中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述HIV感染是HIV 1型(HIV-1)感染。

66. 根据权利要求55-65中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述受试者是人。

HIV感染的治疗或预防

技术领域

[0001] 本发明涉及使用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透明质酸酶组合来治疗或预防HIV感染。本发明还涉及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。

背景技术

[0002] 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染被认为是获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 的病因, 其治疗仍然是一项重大的医学挑战。HIV能够逃避免疫压力, 适应多种细胞类型和生长条件, 并对抗HIV药物产生耐药性。后者包括核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI)、核苷酸逆转录酶抑制剂 (NtRTI)、HIV-蛋白酶抑制剂 (PI)、整合酶链转移抑制剂 (INSTI) 和HIV融合抑制剂。

[0003] 尽管这些药物可有效抑制HIV感染, 但单独使用这些药物中的每一种时会面临耐药突变体的出现。这使得引入通常具有不同活性特征的几种抗HIV药物的联合疗法。具体地, “HAART” (高活性抗逆转录病毒疗法) 的引入明显改善了抗HIV疗法, 使得HIV相关的发病率和死亡率显著降低。目前的抗逆转录病毒疗法指南推荐双重或三重联合疗法方案。然而, 目前可用的药物疗法中没有一种能够完全根除HIV感染。甚至HAART也可能面临耐药性的出现, 这通常是由于不依从和不坚持抗逆转录病毒疗法所致。在这些情况下, HAART可以通过用另一类组分替代其中的一种组分而使其再次有效。如果正确应用, 用HAART组合治疗可以抑制病毒许多年, 直至数十年, 达到不再能引起AIDS爆发的水平。

[0004] 由于目前不能完全根除HIV感染, 因此感染HIV的人具有感染其他人的潜在风险。人们可能在感染的情况下生活多年而不会受到任何影响, 因此可能没有意识到将病毒进一步传染给其他人的风险。因此, 预防HIV传播是至关重要的。预防目前集中于特别是通过在有被感染风险的群体中使用避孕套来避免通过性接触传播, 仔细监测血液样本中是否存在HIV, 以及避免与可能感染的受试者的血液接触。

[0005] 尽管采取了这些措施, 个体与感染HIV的人接触并被感染的风险总是迫在眉睫。对于那些为被感染患者或有被感染风险的患者提供医疗护理的人 (诸如医师、护士或牙医) 来说尤其如此。另一组有风险的个体是母亲被感染或有被感染风险的母乳喂养的婴儿, 尤其是在母乳喂养替代品不太常见的发展中国家。

[0006] 目前可用的口服疗法需要每天至少给药一次。因此, 携带HIV的人每天都会被提醒他们的HIV阳性状态, 并且每天给药也可能导致他们的HIV阳性状态被披露。每天给药需要储存和运输较大数量或体积的药丸, 并且仍然存在患者忘记服用他们的每日剂量的风险, 从而不能遵守规定的剂量方案。除了降低治疗的有效性之外, 这还会导致病毒耐药性的出现。

[0007] 常用于HAART的一类HIV药物是NNRTI。利匹韦林是一种用于治疗HIV感染的NNRTI类的抗逆转录病毒药物。利匹韦林是第二代NNRTI, 与较老的NNRTI相比具有更高的效力和降低的副作用特征。利匹韦林活性由HIV-1逆转录酶的非竞争性抑制介导。

[0008] 利匹韦林不仅对野生型HIV表现出显著的活性,而且对许多其突变变体也表现出显著的活性。利匹韦林、其药理学活性以及许多其制备程序已在W0 03/16306中描述。

[0009] 利匹韦林已被批准用于治疗HIV感染,并且可作为用于每天一次口服施用的单剂片剂(EDURANT®)(每个片剂含有25mg基于利匹韦林的等效物)以及用于每天一次口服施用的单剂方案(COMPLERA®、ODEFSEY®、JULUCA®)商购获得。

[0010] W02007147882公开了肌肉或皮下注射治疗有效量的微米或纳米颗粒形式的利匹韦林,该微米或纳米颗粒具有吸附到其表面的表面改性剂;以及药学上可接受的含水载体;其中利匹韦林活性成分是悬浮的。目前正在开发通过每月或每两个月注射一次来治疗HIV感染的包含利匹韦林的产品。

[0011] 用于与卡博特韦注射用长效释放悬浮液组合施用的利匹韦林注射用长效释放悬浮液已在加拿大被批准为CABENUVA®,并且EMA建议在欧洲授予利匹韦林注射用长效释放悬浮液(REKAMBYS®)的上市许可。这些是第一种以长效可注射制剂提供的抗逆转录病毒药物,用于以大于一天的间隔施用。

[0012] 对于通过皮下或肌肉注射施用的药物,诸如利匹韦林,当然当注射体积较大时,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)。当然当注射体积较大时,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注射液,因此可揭示受试者的HIV阳性状态。

[0013] 因此,除了需要提供用于预防HIV传播或治疗HIV感染的有效方法(该方法需要不频繁给药,即每几个月或更长时间仅给药一次)之外,还需要该方法具有良好的耐受性,继而改善患者依从性。还需要这种方法不被外界所察觉。

发明内容

[0014] 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HIV感染的方法,该方法包括通过肌肉注射或皮下注射向受试者施用治疗有效量的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,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐与通过肌肉注射或皮下注射施用的透明质酸酶组合施用,并且其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0015] 在第二方面,提供了用于在治疗或预防受试者的HIV感染中使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶通过肌肉注射或皮下注射向受试者施用,并且其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0016] 在第三方面,提供了含有利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶作为组合制剂以在通过肌肉注射或皮下注射治疗或预防HIV感染中同时或相继使用的产品,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0017] 在第四方面,提供了一种包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以在通过肌肉注射或皮下注射治疗或预防HIV感染中同时或相继使用的药盒,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0018] 在第五方面,提供了用于在通过肌肉注射或皮下注射治疗或预防HIV感染中使用的微米或纳米颗粒的悬浮液形式的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐与通过肌肉注射或皮下注射施用的透明质酸酶组合施用,并且其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0019] 在第六方面,提供了利匹韦林或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗或预防受试者的HIV感染的药物的用途,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐为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,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶通过肌肉注射或皮下注射向受试者施用,并且其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0020] 在第七方面,提供了一种包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶的组合,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式。

[0021] 在第八方面,提供了一种包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶的药盒,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式。

[0022] 与单独皮下或肌肉注射施用利匹韦林相比,通过皮下或肌肉注射与透明质酸酶组合施用利匹韦林提高了患者耐受性,特别是当注射大体积时。透明质酸酶可促进更快速施用利匹韦林,因为它可降低递送利匹韦林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利匹韦林从注射部位渗漏。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。

[0023] 另外,人们惊奇地发现,当利匹韦林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利匹韦林微米或纳米颗粒的悬浮液实现的将利匹韦林延长、持续或长效地释放到血浆中可以得到维持。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利匹韦林一起施用可以维持将利匹韦林延长、持续或长效地释放到血流中。

[0024] 在第九方面,提供了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,其中微米或纳米颗粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的 D_v90 。

[0025] 在第十方面,提供了一种包含如第九方面中所定义的利匹韦林或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0026] 在第十一方面,提供了用于在治疗或预防受试者的HIV感染中使用的如第九方面中所定义的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0027] 在第十二方面,提供了一种用于治疗或预防受试者的HIV感染的方法,该方法包括向受试者施用根据本发明的第九方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐(即悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,其中微米或纳米颗粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的 D_v90)。

[0028] 在第十三方面,提供了根据本发明的第九方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐(即悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,其中微米或纳米颗粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的 D_v90)用

于制备用于治疗或预防受试者的HIV感染的药物的用途。

[0029] 人们惊奇地发现,与具有较低 D_v90 的微米或纳米颗粒形式的利匹韦林相比,具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的 D_v90 的微米或纳米颗粒形式的利匹韦林可降低(即拉平)利匹韦林的溶出曲线。因此,施用具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的 D_v90 的微米或纳米颗粒形式的利匹韦林可调节利匹韦林暴露以拉平药代动力学曲线(即降低其 C_{max}),同时保持将利匹韦林持续或长效地释放到血浆中。与施用具有较低 D_v90 的微米或纳米颗粒形式的利匹韦林相比,施用具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的 D_v90 的微米或纳米颗粒形式的利匹韦林可使得在多剂量下改善峰-谷比。

附图说明

[0030] 将参考附图仅通过示例的方式描述本发明。

[0031] 图1: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随时间变化的平均血浆浓度。

[0032] 图2:施用根据本发明的利匹韦林悬浮液和透明质酸酶以及单独施用利匹韦林悬浮液后六个月内的平均血浆浓度。

[0033] 图3:不同粒度的利匹韦林悬浮液的溶出度研究

[0034] 图4:不同粒度的利匹韦林悬浮液的进一步溶出度研究

[0035] 这些图在“实施例”部分中进一步解释。

[0036] 发明公开内容

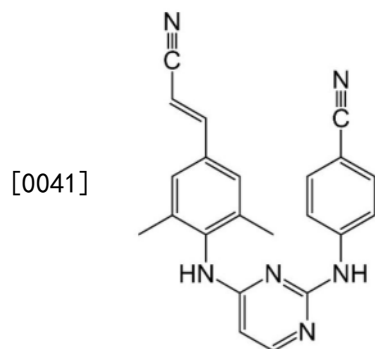
[0037] 本申请已按部分起草,以提高可读性。然而,这并不意味着应单独阅读每个部分。相反,除非另外指明,否则应通过交叉引用其他部分(即将整个申请作为整体)来阅读每个部分。除非明确说明,否则无意人为分离实施方案。

[0038] 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第二至第八方面,即也与本文所述的第二至第八方面相关/组合公开。而且,本文所述的涉及本发明的第九方面的所有实施方案同样适用于本发明的第十至第十三方面,即也与本发明的第十至第十三方面相关/组合公开。

具体实施方式

[0039] 利匹韦林

[0040] 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:



[0042] 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。

[0043] 如用于本发明的第一和第九方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,即利匹韦林或其药学上可接受的盐在悬浮液中的微米或纳米颗粒,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)中的利匹韦林或其药学上可接受的盐的微米或纳米颗粒。

[0044] 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。

[0045] 在本发明的第一和第九方面的一个优选实施方案中,用于本发明的利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林,即游离碱形式的利匹韦林。

[0046] 技术人员将理解,本发明的第一方面中的微米或纳米颗粒的尺寸应低于最大尺寸,超过该最大尺寸,通过皮下或肌肉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。

[0047] 在本发明的第一方面的一个优选实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐为纳米颗粒形式。

[0048] 在本发明的第一方面的一个实施方案中,本文所述的微米或纳米颗粒具有小于约20 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有小于约10 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有小于约5 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有小于约1 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有小于约500nm的平均有效粒度。

[0049] 在本发明的第一方面的另一个实施方案中,本文所述的微米或纳米颗粒具有约25nm至约20 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约25nm至约10 μm (例如,约200nm至约10 μm)的平均有效粒度。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约25nm至约5 μm (例如,约200nm至约5 μm)的平均有效粒度。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约25nm至约1 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约25nm至约500nm的平均有效粒度。

[0050] 在本发明的第一方面的一个优选实施方案中,本文所述的微米或纳米颗粒具有约100nm至约300nm的平均有效粒度。在本发明的第一方面的另一个优选实施方案中,微米或纳米颗粒具有约150nm至约250nm的平均有效粒度。在本发明的第一方面的一个特别优选实施方案中,微米或纳米颗粒具有约180nm至约220nm(例如,约200nm)的平均有效粒度。

[0051] 在本发明的第一和第九方面的一个另选实施方案中,微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约0.4 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约0.6 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一和第九方面的一个

实施方案中,微米或纳米颗粒具有约0.7 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约0.8 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约0.9 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约2.5 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约2 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有0.3 μm 、0.4 μm 、0.5 μm 、0.6 μm 、0.7 μm 、0.8 μm 、0.9 μm 、1 μm 、1.1 μm 、1.2 μm 、1.3 μm 、1.4 μm 、1.5 μm 、1.6 μm 、1.7 μm 、1.8 μm 、1.9 μm 、2 μm 、2.1 μm 、2.2 μm 、2.3 μm 、2.4 μm 、2.5 μm 、2.6 μm 、2.7 μm 、2.8 μm 、2.9 μm 或3 μm 或介于0.2 μm 与3 μm 之间的任何子范围或单个值的平均有效粒度。

[0052] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约1.5 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约2 μm 至约3 μm (例如,约2.5 μm 或约2.7 μm)的平均有效粒度。

[0053] 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。

[0054] 在本发明的第一方面的一个另选实施方案中,微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约10 μm 的 D_v90 。

[0055] 本发明的第九方面的微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约10 μm 的 D_v90 。

[0056] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约7 μm 的 D_v90 。在第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约1.5 μm 至约7 μm 的 D_v90 。在第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约2 μm 至约7 μm 的 D_v90 。在第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约2 μm 至约6 μm 的 D_v90 。在第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约2.5 μm 至约6.5 μm 的 D_v90 。在第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约2.5 μm 至约4 μm 的 D_v90 。在第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约3 μm 至约7 μm 的 D_v90 。在第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约4 μm 至约7 μm 的 D_v90 。在第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约3 μm 至约6 μm 的 D_v90 。在一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约3 μm 至约5.5 μm 的 D_v90 。在第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约4.5 μm 至约6.5 μm 的 D_v90 。在第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有约5 μm 至约6 μm (例如,约5.5 μm)的 D_v90 。在第一和第九方面的一个实施方案中,微米或纳米颗粒具有2 μm 、2.1 μm 、2.2 μm 、2.3 μm 、2.4 μm 、2.5 μm 、2.6 μm 、2.7 μm 、2.8 μm 、2.9 μm 、3 μm 、3.1 μm 、3.2 μm 、3.3 μm 、3.4 μm 、3.5 μm 、3.6 μm 、3.7 μm 、3.8 μm 、3.9 μm 、4 μm 、4.1 μm 、4.2 μm 、4.3 μm 、4.4 μm 、4.5 μm 、4.6 μm 、4.7 μm 、4.8 μm 、4.9 μm 、5 μm 、5.1 μm 、5.2 μm 、5.3 μm 、5.4 μm 、5.5 μm 、5.6 μm 、5.7 μm 、5.8 μm 、5.9 μm 、6 μm 、6.1 μm 、6.2 μm 、6.3 μm 、6.4 μm 、6.5 μm 、6.6 μm 、6.7 μm 、6.8 μm 、6.9 μm 或7 μm 或介于2 μm 与7 μm 之间的任何子范围或单个值的 D_v90 。

[0057] 如本文所用的术语“ D_v90 ”是指这样的直径,在该直径以下发现按体积计90%的颗粒群体。

[0058] 在第一和第九方面的一个具体实施方案中,微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm

的平均有效粒度(D_{v50})和约 $1.8\mu\text{m}$ 至约 $7\mu\text{m}$ 的 D_{v90} ,或者具有约 $0.6\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 的平均有效粒度(D_{v50})和约 $2.5\mu\text{m}$ 至约 $6.5\mu\text{m}$ 的 D_{v90} ,其中对于任何实施方案,平均有效粒度低于 D_{v90} 。在第一和第九方面的一个另选实施方案中,微米或纳米颗粒具有约 $0.6\mu\text{m}$ 至约 $1.5\mu\text{m}$ 的平均有效粒度(D_{v50})和约 $2.5\mu\text{m}$ 至约 $4\mu\text{m}$ 的 D_{v90} ,其中对于任何实施方案,平均有效粒度低于 D_{v90} 。在第一和第九方面的一个另选实施方案中,微米或纳米颗粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $2\mu\text{m}$ 的平均有效粒度(D_{v50})和约 $3.5\mu\text{m}$ 至约 $5.5\mu\text{m}$ 的 D_{v90} ,其中对于任何实施方案,平均有效粒度低于 D_{v90} 。在第一和第九方面的一个另选实施方案中,微米或纳米颗粒具有约 $2\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 的平均有效粒度(D_{v50})和约 $5.0\mu\text{m}$ 至约 $6.5\mu\text{m}$ 的 D_{v90} ,其中对于任何实施方案,平均有效粒度低于 D_{v90} 。

[0059] 如从实施例3可以看出,人们惊奇地发现,施用具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 的微米或纳米颗粒形式的利匹韦林可降低(即拉平)利匹韦林的溶出曲线。因此,该范围内的粒度可调节利匹韦林暴露以拉平药代动力学曲线(即降低其 C_{max}),同时保持将利匹韦林持续或长效地释放到血浆中。

[0060] 如本文所用的平均有效粒度(即基于体积的中值粒度(D_{v50})和 D_{v90})例如根据ISO 13320:2009通过常规激光衍射技术来确定。

[0061] 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-氩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。

[0062] 本领域常用于测量基于体积的中值粒度(D_{v50})和 D_{v90} 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。

[0063] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,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。

[0064] 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。

[0065] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中，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。在本发明的第一和第九方面的一个优选实施方案中，表面改性剂选自Pluronic™F108、Vitamin E TGPS、Tween™80和Lipoid™EPG。

[0066] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中，表面改性剂是泊洛沙姆，特别是Pluronic™F108。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。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中，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。

[0067] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中，利匹韦林或其药学上可接受的盐与表面改性剂的相对量(w/w)为约1:2至约20:1，特别是约1:1至约10:1，例如约4:1至约6:1，优选约6:1。

[0068] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中，本发明的微米或纳米颗粒包含如本文所定义的利匹韦林或其药学上可接受的盐以及如本文所定义的一种或多种表面改性剂，其中利匹韦林或其药学上可接受的盐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%，特别是在按微米或纳米颗粒的重量计80%与90%之间的范围内或者在按微米或纳米颗粒的重量计85%与90%之间的范围内。

[0069] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中，悬浮液包含药学上可接受的含水载体，微米或纳米颗粒的利匹韦林或其药学上可接受的盐悬浮在其中。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种或多种。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中，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种或多种。具体成分可同时作为这些试剂中的两种或更多种起作用，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。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中，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种或多种。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中，所述成分选自缓冲剂、pH调节剂、等渗剂和螯合剂中的一种或多种。

[0070] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中，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使分散体呈中性至非常微弱的碱性(至多pH 8.5),优选地pH范围为7至7.5。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。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,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。

[0071] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,悬浮液另外包含防腐剂。防腐剂包括可以选自由以下项组成的组的抗微生物剂和抗氧化剂,它们:苯甲酸、苄醇、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、苄索氯铵、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。在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,螯合剂是柠檬酸,例如柠檬酸一水合物。

[0072] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,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。

[0073] 在本发明的第一方面的一个实施方案中,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利匹韦林或其药学上可接受的盐的悬浮液的体积可具有至多600mL的体积。在本发明的第一方面的一个实施方案中,每次施用包含约5mL至约600mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约5mL至约300mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约5mL至约150mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约5mL至约25mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约20mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约18mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约15mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约12mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约9mL至约18mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约9mL至约15mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约9mL至约12mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约6mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约9mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约12mL的悬浮液。

在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约15mL的悬浮液。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约18mL的悬浮液。在本发明的第一方面的一个实施方案中,利匹韦林悬浮液含有300mg利匹韦林/mL。

[0074] 在一个实施方案中,本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐(其为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“利匹韦林或其药学上可接受的盐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第一方面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。

[0075] 在另一个实施方案中,本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐(其为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,即利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制在与透明质酸酶的组合药物组合物中。

[0076] 在本发明的第一方面的一个实施方案中,对于HIV感染的治疗,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] 在本发明的第一方面的一个实施方案中,对于HIV感染的治疗,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] 在本发明的第一方面的一个实施方案中,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)、优选约1200mg至约14400mg,优选约1350mg至约13200mg、优选约1500mg至约12000mg(例如,约3000mg至约12000mg)、优选约1800mg至约10800mg(例如,约2700mg至约10800mg、或约1800mg至约3600mg)、最优选约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(即本文与本发明的第一方面相关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)、优选约1200mg至约14400mg、优

选约1350mg至约13200mg、优选约1500mg至约12000mg(例如,约3000mg至约12000mg)、优选约1800mg至约10800mg(例如,约2700mg至约10800mg、或约1800mg至约3600mg)、最优选约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。

[0081] 在本发明的第一方面的一个实施方案中,药物组合物(即本文所定义的分开或组合的药物组合物)中的利匹韦林或其药学上可接受的盐的用量使得利匹韦林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、优选约12ng/ml至约100ng/ml范围内、更优选约12ng/ml至约50ng/ml的水平。在本发明的第一方面的一个优选实施方案中,药物组合物中的利匹韦林或其药学上可接受的盐的用量使得利匹韦林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。

[0082] 在本发明的第一方面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悬浮液中的微米或纳米颗粒配制和施用,其中该制剂包含以下组分:

[0083] 利匹韦林或其药学上可接受的盐,特别是利匹韦林;

[0084] 如本文所定义的表面改性剂,特别是泊洛沙姆338;

[0085] 等渗剂,特别是葡萄糖一水合物;

[0086] 缓冲剂,特别是磷酸二氢钠;

[0087] 螯合剂,特别是柠檬酸一水合物;

[0088] pH调节剂,特别是氢氧化钠;以及

[0089] 水,特别是注射用水。

[0090] 在本发明的第一方面的另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悬浮液中的微米或纳米颗粒配制和施用,其中该制剂包含以下组分:

[0091] 利匹韦林或其药学上可接受的盐,特别是利匹韦林;

[0092] 泊洛沙姆338;

[0093] 葡萄糖一水合物;

[0094] 磷酸氢二钠;

[0095] 柠檬酸一水合物;

[0096] 氢氧化钠;以及

[0097] 水,特别是注射用水。

[0098] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,基于悬浮液的总体积,含水悬浮液可包含按重量计:

[0099] (a) 3%至50% (w/v)、或10%至40% (w/v)、或10%至30% (w/v)的利匹韦林或其药学上可接受的盐;特别是利匹韦林;

[0100] (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;

[0101] (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;

[0102] (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;

[0103] (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;

[0104] (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;

[0105] (g) 0%至2% (w/v)的防腐剂;以及

[0106] (h) 适量加至100%的注射用水。

[0107] 在本发明的第一和第九方面的一个实施方案中,基于悬浮液的总体积,含水悬浮液可包含按重量计:

[0108] (a) 3%至50% (w/v)、或10%至40% (w/v)、或10%至30% (w/v)的利匹韦林或其药学上可接受的盐;特别是利匹韦林;

[0109] (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;

[0110] (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;

[0111] (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;

[0112] (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;

[0113] (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;以及

[0114] (g) 适量加至100%的注射用水。

[0115] 在本发明的第一方面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:

[0116] (a) 利匹韦林(300mg);

[0117] (b) 泊洛沙姆338(50mg);以及

[0118] (c) 注射用水(加至1ml)。

[0119] 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。

[0120] 在本发明的第一方面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:

[0121] a. 利匹韦林(300mg);

[0122] b. 泊洛沙姆338(50mg);

[0123] c. 葡萄糖一水合物(19.25mg);

[0124] d. 磷酸二氢钠(2.00mg);

[0125] e. 柠檬酸一水合物(1.00mg);

[0126] f. 氢氧化钠(0.866mg);以及

[0127] g. 注射用水(加至1ml)。

[0128] 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。

[0129] 在本发明的第一方面的一个实施方案中,如本文所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐的悬浮液通过手动注射过程施用。

[0130] 在本发明的第九方面的一个实施方案中,本发明的悬浮液或药物组合物中利匹韦林或其药学上可接受的盐的量为约900mg至约28800mg(例如,约900mg至约14400mg、或约900mg至约7200mg、或约900mg至约3600mg)、优选约1200mg至约14400mg、优选约1350mg至约13200mg、优选约1500mg至约12000mg(例如,约3000mg至约12000mg)、优选约1800mg至约10800mg(例如,约2700mg至约10800mg、或约1800mg至约3600mg)、最优选约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。

[0131] 在一个实施方案中,本发明的第九方面的悬浮液被配制用于通过皮下或肌内注射施用。在本发明的第九方面的一个优选实施方案中,本发明的悬浮液被配制用于通过皮下注射施用。

[0132] 在一个具体实施方案中,本发明的第九方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制在包含以下组分的制剂中:

[0133] 利匹韦林或其药学上可接受的盐,特别是如本文所定义的悬浮液中的利匹韦林;

[0134] 如本文所定义的表面改性剂,特别是泊洛沙姆338;

[0135] 等渗剂,特别是葡萄糖一水合物;

[0136] 缓冲剂,特别是磷酸二氢钠;

[0137] 螯合剂,特别是柠檬酸一水合物;

[0138] pH调节剂,特别是氢氧化钠;以及

[0139] 水,特别是注射用水。

[0140] 在一个具体实施方案中,本发明的第九方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制在包含以下组分的制剂中:

[0141] 利匹韦林或其药学上可接受的盐,特别是如本文所定义的悬浮液中的利匹韦林;

[0142] 泊洛沙姆338;

[0143] 葡萄糖一水合物;

[0144] 磷酸氢二钠;

[0145] 柠檬酸一水合物;

[0146] 氢氧化钠;以及

[0147] 水,特别是注射用水。

[0148] 在本发明的第九方面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,其中该悬浮液包含以下量的以下组分:

[0149] (a) 利匹韦林(300mg);

[0150] (b) 泊洛沙姆338(50mg);以及

[0151] (c) 注射用水(加至1ml)。

[0152] 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。

[0153] 在一个具体实施方案中,本发明的第九方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐被配制在包含以下量的以下组分的制剂中:

[0154] (a)如本文所定义的悬浮液中的微米或纳米颗粒形式的利匹韦林(300mg);

[0155] (b)泊洛沙姆338(50mg);

[0156] (c)葡萄糖一水合物(19.25mg);

[0157] (d)磷酸二氢钠(2.00mg);

[0158] (e)柠檬酸一水合物(1.00mg);

[0159] (f)氢氧化钠(0.866mg);以及

[0160] (g)注射用水(加至1ml)。

[0161] 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。

[0162] 为了避免疑义,本部分中与本发明的第一方面相关描述的每个实施方案同样适用于本发明的第二至第八方面,即也与本发明的第二至第八方面组合公开。此外,本部分中与本发明的第九方面相关描述的每个实施方案同样适用于本发明的第十至第十三方面,即也与本发明的第十至第十三方面组合公开。

[0163] 透明质酸酶

[0164] 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。

[0165] 通常已知将透明质酸酶(E.C.3.2.1.35/36)递送到组织中会提高药物的渗透。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。

[0166] 施用高体积的利匹韦林或其药学上可接受的盐可能导致在注射部位形成肿块。根据本发明的第一方面与利匹韦林或其药学上可接受的盐一起施用透明质酸酶可使得这种肿块形成减少。

[0167] 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。

[0168] 在本发明的第一方面的一个优选实施方案中,透明质酸酶是重组透明质酸酶。在本发明的第一方面的一个特别优选实施方案中,透明质酸酶是重组人透明质酸酶,例如rHuPH20。在本发明的第一方面的一个实施方案中,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。在本发明的第一方面的一个实施方案中,rHuPH20的氨基酸序列包含SEQ ID NO:1。在本发明的第一方面的一些实施方案中,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。在本发明的第一方面的一些实施方案中,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。在本发明的第一方面的一些实施方案中,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。在本发明的第一方面的一些实施方案中,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。

[0169]

SEQ ID NO: 1: rHuPH20	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIADFLKPPMETEETEP
SEQ ID NO: 2: rHuPH20 变体 1	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIADFLKPPMETEETEPQIFY
SEQ ID NO: 3: rHuPH20 变体 2	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIADFLKPPMETEETEPQIF
SEQ ID NO: 4: rHuPH20 变体 3	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL

[0170]

	HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIADFLKPPMETEETEPQI
SEQ ID NO: 5: rHuPH20 变体 4	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIADFLKPPMETEETEPQ

[0171] 在本发明的第一方面的一个实施方案中,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“利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶在本发明的第一至第八方面中的用途以及利匹韦林或其药学上可接受的盐在本发明的第九至

第十三方面中的用途”的部分中)进一步讨论的,分开的药物组合物可与包含利匹韦林或其药学上可接受的盐的药物组合物相继施用,或者分开的药物组合物可与包含利匹韦林或其药学上可接受的盐的药物组合物临时混合,然后施用所得的混合药物组合物。

[0172] 在另一个实施方案中,本发明的第一方面的透明质酸酶被配制在与利匹韦林或其药学上可接受的盐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(与利匹韦林或其药学上可接受的盐)。

[0173] 在本发明的第一方面的一个实施方案中,透明质酸酶为溶液形式,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。在本发明的第一方面的一个实施方案中,透明质酸酶为溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约500U/mL。在本发明的第一方面的一个实施方案中,透明质酸酶为溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约750U/mL。在本发明的第一方面的一个实施方案中,透明质酸酶为溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约1000U/mL。在本发明的第一方面的一个实施方案中,透明质酸酶为溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约1250U/mL。在本发明的第一方面的一个实施方案中,透明质酸酶为溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约1500U/mL。在本发明的第一方面的一个实施方案中,透明质酸酶为溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约1750U/mL。在本发明的第一方面的一个实施方案中,透明质酸酶为溶液形式,优选地其中透明质酸酶在溶液中的浓度为约2000U/mL。

[0174] 在本发明的第一方面的一些实施方案中,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。在本发明的第一方面的一些实施方案中,当透明质酸酶与包含利匹韦林或其药学上可接受的盐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。在本发明的第一方面的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。在本发明的第一方面的一些实施方案中,当将透明质酸酶与包含利匹韦林或其药学上可接受的盐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。在本发明的第一方面的一个优选实施方案中,混合组合物包含剂量为约18,000U或30,000U的透明质酸酶。

[0175] 在本发明的第一方面的一个具体实施方案中,透明质酸酶被配制为分开的药物组合物中的溶液,即被配制为不含利匹韦林或其药学上可接受的盐的溶液,并且该分开的药物组合物包含以下组分:

[0176] 约50U/mL至约10,000U/mL的rHuPH20;

[0177] 约5mM至约50mM的组氨酸;

[0178] 约50mM至约400mM的山梨糖醇;

[0179] 约0.1mg/mL至约2.5mg/mL的甲硫氨酸;以及

[0180] 约0.01% (w/v) 至约0.1% (w/v) 的聚山梨醇酯20缓冲液。

[0181] 为了避免疑义,本部分中与本发明的第一方面相关描述的每个实施方案同样适用于本发明的第二至第八方面,即也与本发明的第二至第八方面组合公开。

[0182] 利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶在本发明的第一至第八方面中的用途以及利匹韦林或其药学上可接受的盐在本发明的第九至第十三方面中的用途

[0183] 在本发明的第一方面,提供了一种用于治疗或预防有需要的受试者的HIV感染的方法,该方法包括通过肌肉注射或皮下注射向受试者施用治疗有效量的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,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐与通过肌肉注射或皮下注射施用的透明质酸酶组合施用,并且其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0184] 因此,本文所述的本发明的第一方面的治疗或预防的方法涉及多次施用利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,并且施用利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶与随后施用利匹韦林或其药学上可接受的盐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第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,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利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶。

[0185] 在本发明的第十一方面中,提供了用于在治疗或预防受试者的HIV感染中使用的根据本发明的第九方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐(即悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,其中微米或纳米颗粒具有约1 μ m至约10 μ m的D_v90)。

[0186] 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”。

[0187] 在本发明的第一或第十一方面的一个优选实施方案中,受试者是人。

[0188] 本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶可同时或相继施用。在本发明的第一方面的一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶相继施用,即一个接一个,优选彼此相差不超过24小时,优选彼此相差不超过1小时,优选彼此相差不超过30分钟,优选彼此相差不超过10分钟,更优选彼此相差不超过5分钟。优选地,透明质酸酶在施用利匹韦林或其药学上可接受的盐之前施用。在本发明的第一方面的另一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶同时施用。

[0189] 当本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐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“利匹韦林”和“透明质酸酶”的部分中进一步描述。

[0190] 当本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐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注射利匹韦林或其药学上可接受的盐的耐受性方面的作用。

[0191] 当本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶同时施用,它们都可在相同的部位施用,即经由同一注射器/针头同时施用。当本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶同时施用,利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶可在组合的药物组合物(即包含利匹韦林或其药学上可接受的盐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“利匹韦林”和“透明质酸酶”的部分中进一步描述。当本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶同时施用,利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶也可作为混合的分开的药物组合物提供(即在施用前临时提供混合的药物制剂)。

[0192] 本发明的第一方面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利匹韦林或其药学上可接受的盐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。

[0193] 在一个实施方案中,本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐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。

[0194] 施用本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,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)施用利匹韦林或其药学上可接受的盐,然后在约三个月至约一年的时间间隔后,再次与透明质酸酶一起(例如,同时或相继)施用利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0195] 已经发现,当与如本文所定义的本发明的第一方面的透明质酸酶一起施用利匹韦林或其药学上可接受的盐时,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、持续或长效地释放利匹韦林。这种令人惊奇的效果在实施例1和2中详细讨论。

[0196] 在一个实施方案中,本发明的第十一方面的治疗或预防涉及多次(即间歇)施用利匹韦林或其药学上可接受的盐,并且在施用利匹韦林或其药学上可接受的盐与随后施用利匹韦林或其药学上可接受的盐之间的时间间隔(即给药间隔)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第十一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐,然后在约三个月至约两年的时间段后,如本文所定义再次向受试者施用根据本发明的第十一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0197] 在本发明的第一和第十一方面的一个实施方案中,本文所述的时间间隔为约1.5年。在本发明的第一和第十一方面的一个实施方案中,本文所述的时间间隔为约两年。在本发明的第一和第十一方面的一个优选实施方案中,本文所述的时间间隔为约三个月至约1.5年。在本发明的第一和第十一方面的另一个优选实施方案中,本文所述的时间间隔为约三个月至约一年。在本发明的第一和第十一方面的另一个优选实施方案中,本文所述的时间间隔为约三个月至约六个月。在本发明的第一和第十一方面的另一个优选实施方案中,本文所述的时间间隔为约六个月至约1年。在本发明的第一和第十一方面的另一个优选实施方案中,本文所述的时间间隔为约三个月。在本发明的第一和第十一方面的另一个优选实施方案中,本文所述的时间间隔为约六个月。在本发明的第一和第十一方面的另一个优选实施方案中,本文所述的时间间隔为约1年。

[0198] 本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶通过皮下注射或肌肉注射施用。优选地，本发明的第一方面的利匹韦林和透明质酸酶通过皮下注射施用（经由同一组合的药物组合物或经由分开的药物组合物）。

[0199] 在本发明的第十一方面的一个实施方案中，利匹韦林或其药学上可接受的盐通过皮下注射或肌肉注射施用。优选地，利匹韦林或其药学上可接受的盐通过皮下注射施用。

[0200] 在本发明的第十一方面的一个实施方案中，利匹韦林或其药学上可接受的盐通过手动注射过程施用。

[0201] 本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以及本发明的第十一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐用于治疗或预防受试者的HIV感染的方法中，即如本文所定义的本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以及如本文所定义的本发明的第十一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐在治疗或预防HIV感染中使用。利匹韦林或其药学上可接受的盐以治疗有效量施用。所谓“治疗有效量”是指足以提供治疗效果量。

[0202] 在一个具体实施方案中，用于本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐或是利匹韦林，并且利匹韦林和透明质酸酶用于如本文所述的用于治疗有需要的受试者的HIV感染的方法中，其中悬浮液包含药学上可接受的含水载体，利匹韦林以微米或纳米颗粒形式悬浮在其中，并且其中利匹韦林和透明质酸酶通过皮下注射施用，优选地其中微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约100nm至约300nm，并且优选地其中表面改性剂（例如，泊洛沙姆338）被吸附到微米或纳米颗粒的表面。

[0203] 在一个具体实施方案中，用于本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐或是利匹韦林，并且利匹韦林和透明质酸酶用于如本文所述的用于治疗有需要的受试者的HIV感染的方法中，其中悬浮液包含药学上可接受的含水载体，利匹韦林以微米或纳米颗粒形式悬浮在其中，并且其中利匹韦林和透明质酸酶通过皮下注射施用，优选地其中微米或纳米颗粒具有在约0.2 μ m至约3 μ m范围内的 D_v50 或具有如本文所述的 D_v50 ，并且优选地其中表面改性剂（例如，泊洛沙姆338）被吸附到微米或纳米颗粒的表面。

[0204] 在一个具体实施方案中，用于本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐或是利匹韦林，并且利匹韦林和透明质酸酶用于如本文所述的用于治疗有需要的受试者的HIV感染的方法中，其中悬浮液包含药学上可接受的含水载体，利匹韦林以微米或纳米颗粒形式悬浮在其中，并且其中利匹韦林和透明质酸酶通过皮下注射施用，优选地其中微米或纳米颗粒具有在约1 μ m至约10 μ m范围内的 D_v90 或具有如本文所述的 D_v90 ，并且优选地其中表面改性剂（例如，泊洛沙姆338）被吸附到微米或纳米颗粒的表面。

[0205] 在一个具体实施方案中，用于本发明的第十一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐或是利匹韦林，并且利匹韦林用于如本文所述的用于治疗有需要的受试者的HIV感染的方法中，其中悬浮液包含药学上可接受的含水载体，利匹韦林以微米或纳米颗粒形式悬浮在其中，并且其中利匹韦林通过皮下注射施用，优选地其中微米或纳米颗粒具有约0.2 μ m至约3 μ m范围内的 D_v50 以及约1 μ m至约10 μ m范围内的 D_v90 或具有如本文所述的 D_v50 和 D_v90 的组合，并且优选地其中表面改性剂（例如，泊洛沙姆338）被吸附到微米或纳米颗粒的表面。

[0206] 在一个具体实施方案中，本发明的第十一方面中的利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林，并且利匹韦林用于如本文所述治疗有需要的受试者的HIV感染，其中悬浮液

包含药学上可接受的含水载体,利匹韦林以具有约1 μ m至约7 μ m的D_v90的微米或纳米颗粒形式悬浮在其中,并且其中利匹韦林通过皮下注射施用,优选地其中表面改性剂(例如,泊洛沙姆338)被吸附到微米或纳米颗粒的表面。

[0207] 在一个实施方案中,本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以及本发明的第十一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐用于治疗或预防受试者的HIV 1型(HIV-1)感染的方法中,即本文所述的实施方案涉及如本文所定义的本发明的第一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以及本发明的第十一方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐用于治疗或预防受试者的HIV 1型(HIV-1)感染的用途。

[0208] 在本发明的第十一方面的一个实施方案中,每次施用包含至多约600mL的本文所述的悬浮液,即包含利匹韦林或其药学上可接受的盐的悬浮液的体积可具有至多600mL的体积。在本发明的第十一方面的一个实施方案中,每次施用包含约5mL至约600mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约5mL至约300mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约5mL至约150mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约5mL至约25mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约20mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约18mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约15mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约6mL至约12mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约9mL至约18mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约9mL至约15mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约9mL至约12mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约6mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约9mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约12mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约15mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的另一个实施方案中,每次施用包含约18mL的悬浮液。在本发明的第十一方面的一个实施方案中,利匹韦林悬浮液含有300mg利匹韦林/mL。

[0209] 在本发明的第十一方面的一个实施方案中,对于HIV感染的治疗,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450mg至约750mg/月、或约600mg至约900mg/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。或者例如,在剂量为750mg/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。

[0210] 在本发明的第十一方面的一个实施方案中,对于HIV感染的治疗,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450mg至约750mg/4周(28天)、或约600mg至约900mg/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。

[0211] 在本发明的第十一方面的一个实施方案中，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)、优选约1200mg至约14400mg，优选约1350mg至约13200mg、优选约1500mg至约12000mg(例如，约3000mg至约12000mg)、优选约1800mg至约10800mg(例如，约2700mg至约10800mg、或约1800mg至约3600mg)、最优选约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。

[0212] 在预防HIV感染的情况下，根据本发明的第十一方面的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。

[0213] 在本发明的第十一方面的一个实施方案中，利匹韦林或其药学上可接受的盐的用量使得利匹韦林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、优选约12ng/ml至约100ng/ml范围内、更优选约12ng/ml至约50ng/ml的水平。在本发明的第十一方面的一个优选实施方案中，利匹韦林或其药学上可接受的盐的用量使得利匹韦林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。

[0214] 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感染相关的其他病症(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)相关的其他病症。

[0215] 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。

[0216] 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10²或更多，诸如约10³)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μl 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 μl 约200个细胞,可能发展为AIDS。CD4计数增加(例如,每 μl 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 μl 约200个细胞以上或每 μl 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。

[0217] 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。

[0218] 在第二方面,提供了用于在治疗或预防受试者的HIV感染中使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶通过肌肉注射或皮下注射向受试者施用,并且其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0219] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明的第一方面中的利匹韦林、本发明中的透明质酸酶以及本发明的第一方面中的利匹韦林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。

[0220] 在第三方面,提供了含有利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶作为组合制剂以在通过肌肉注射或皮下注射治疗或预防HIV感染中同时或相继使用的产品,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0221] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明的第一方面中的利匹韦林、本发明中的透明质酸酶以及本发明的第一方面中的利匹韦林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。

[0222] 在第四方面,提供了一种包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以在通过肌肉注射或皮下注射治疗或预防HIV感染中同时或相继使用的药盒,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0223] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明的第一方面中的利匹韦林、本发明中的透明质酸酶以及本发明的第一方面中的利匹韦林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。

[0224] 在第五方面,提供了用于在通过肌肉注射或皮下注射治疗或预防HIV感染中使用的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,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐与通过肌肉注射或皮下注射施用的透明质酸酶组合施用,并且其中利匹

韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0225] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明的第一方面中的利匹韦林、本发明中的透明质酸酶以及本发明的第一方面中的利匹韦林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。

[0226] 在第六方面,提供了利匹韦林或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗或预防受试者的HIV感染的药物的用途,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐为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,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶通过肌肉注射或皮下注射向受试者施用,并且其中利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0227] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明的第一方面中的利匹韦林、本发明的第一方面中的透明质酸酶以及利匹韦林和透明质酸酶在本发明中的用途的实施方案)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。

[0228] 在第七方面,提供了一种包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶的组合,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式。

[0229] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明的第一方面中的利匹韦林和本发明的第一方面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。

[0230] 在一些实施方案中,提供了用于在治疗或预防HIV感染中使用的本发明的第七方面的组合,其中该组合通过肌肉注射或皮下注射以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0231] 在第八方面,提供了一种包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶的药盒,其中利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式。

[0232] 应当理解,本文与第一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明的第一方面中的利匹韦林和本发明的第一方面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。

[0233] 在第十二方面,提供了一种用于治疗或预防受试者的HIV感染的方法,该方法包括向受试者施用根据本发明的第九方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐(即悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,其中微米或纳米颗粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的 D_{v90})。

[0234] 应当理解,本文与第十一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明的第十一方面中的利匹韦林的实施方案)同样适用于本发明的该第十二方面,即在本文中也与本发明的该第十二方面相关公开。

[0235] 在第十三方面,提供了根据本发明的第九方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐(即悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,其中微米或纳米颗粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的 D_{v90})用于制备用于治疗或预防受试者的HIV感染的药物的用途。

[0236] 应当理解,本文与第十一方面相关描述的所有实施方案(例如,涉及本发明的第十一方面中的利匹韦林的实施方案)同样适用于本发明的该第十三方面,即在本文中也与本发明的该第十三方面相关公开。

[0237] 在本发明的第一至第八方面的一个实施方案中,如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活性剂、特别是一种或多种其他抗逆转录病毒剂、特别是另一类的一种或多种其他抗逆转录病毒剂(诸如例如INSTI类的抗逆转录病毒剂,诸如例如卡博特韦)组合使用。在本发明的第一至第八方面的一个实施方案中,所述一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)作为肌内或皮下注射液、特别是作为可注射微米或纳米悬浮液以约三个月至约两年的时间间隔施用。在本发明的第一至第八方面的一个实施方案中,所述一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)以与如本文所述的本发明的第一至第八方面的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶相同的间歇时间间隔施用,例如,利匹韦林或其药学上可接受的盐、透明质酸酶和其他抗逆转录病毒剂以约三个月、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。在本发明的第一至第八方面的一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐、透明质酸酶以及一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)通过肌内或皮下注射、特别是皮下注射同时或相继施用。在本发明的第一至第八方面的一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐、透明质酸酶以及一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)特别是通过皮下注射同时施用。在本发明的第一至第八方面的一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐、透明质酸酶以及一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)特别是通过皮下注射相继施用。在本发明的第一至第八方面的一个实施方案中,首先施用透明质酸酶,随后施用利匹韦林或其药学上可接受的盐,随后施用卡博特韦注射液。在本发明的第一至第八方面的一个实施方案中,首先施用透明质酸酶,随后施用卡博特韦注射液,随后施用利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0238] 在本发明的第十一至第十三方面的一个实施方案中,本发明的治疗/预防与一种或多种其他活性剂、特别是一种或多种其他抗逆转录病毒剂、特别是另一类的一种或多种其他抗逆转录病毒剂(诸如例如INSTI类的抗逆转录病毒剂,诸如例如卡博特韦)组合使用。在本发明的第十一至第十三方面的一个实施方案中,所述一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)作为肌内或皮下注射液、特别是作为可注射微米或纳米悬浮液以约三个月至约两年的时间间隔施用。在本发明的第十一至第十三方面的一个实施方案中,所述一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)以与如本文所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐相同的间歇时间间隔施用,例如,利匹韦林或其药学上可接受的盐和其他抗逆转录病毒剂以约三个月、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。在本发明的第十一至第十三方面的一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以及一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)通过肌内或皮下注射、特别是皮下注射同时或相继施用。在本发明的第十一至第十三方面的一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以及一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)特别是通过皮下注射同时施用。在本发明的第十一至第十三方面的一个实施方案中,利匹韦林或其药学上可接受的盐以及一种或多种其他抗逆转录病毒剂(例如,卡博特韦)特别是通过皮下注射相继施用。在本发明的第十一至第十三方面的一个实施方案中,首先施用利匹韦林或其药学上可接受的盐,随后施用卡博特韦注射液。在本发明的第十一至十三方面的一个实施方案中,首先施用卡博

特韦注射液,随后施用利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0239] 为了避免疑义,根据本发明的第十方面的药物组合物也可以用于根据本发明的第十一至第十三方面的治疗或预防。

[0240] 一般定义

[0241] 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。

[0242] 与数值Y相关的术语“约”是任选的,并且意指例如 $Y \pm 10\%$ 。

[0243] 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。

[0244] 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。

[0245] 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。

[0246] 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。

[0247] 本文引用的所有参考文献全文以引用方式并入。

[0248] 现在将参考以下实施例描述本发明。为了避免疑义,这些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。

[0249] 实施例

[0250] 实施例1—利匹韦林与透明质酸酶的施用

[0251] 本实施例比较了施用利匹韦林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利匹韦林悬浮液后的血浆动力学。

[0252] 利匹韦林和透明质酸酶组合物的制备

[0253] (a) 利匹韦林的悬浮液

[0254] 在4R玻璃小瓶中用以下赋形剂制备300mg/mL利匹韦林悬浮液($D_{v50} = \sim 200\text{nm}$)的3.380mL填充物:

[0255] • 泊洛沙姆338 (50mg/ml)

[0256] • 葡萄糖一水合物 (19.25mg/ml)

[0257] • 磷酸二氢钠一水合物 (2.00mg/ml)

[0258] • 柠檬酸一水合物 (1.00mg/ml)

[0259] • 氢氧化钠 (0.866mg/ml)

[0260] • 注射用水 (适量加至3mL)

[0261] 如下制备悬浮液:

[0262] 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。

[0263] 悬浮液浓缩物的研磨

[0264] 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。

[0265] 将悬浮液浓缩物稀释至最终浓度

[0266] 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。

[0267] 最终悬浮液的保持和填充

[0268] 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。

[0269] (b)透明质酸酶(rHuPH20)的溶液

[0270] 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。

[0271] 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。

[0272] 程序

[0273] 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的利匹韦林纳米悬浮液(治疗组A)。在三只小型猪的腰部皮下给药900mg/3mL的对照利匹韦林悬浮液(治疗组B—对照)。在两个治疗组中注射体积均为3mL利匹韦林悬浮液。

[0274] 方法一相继施用

[0275] 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。

[0276] 2. 将0.35mL抽吸到注射器中。

[0277] 3. 灌注注射器并将注射器中的液位设置为0.25mL。

[0278] 4. 移除转移针并将注射器盖附接到1mL注射器。

[0279] 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。

[0280] 6. 翻开利匹韦林小瓶翻盖并用异丙醇纸巾擦拭。使其干燥。

- [0281] 7. 将18G转移针附接到5mL注射器。
- [0282] 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。
- [0283] 9. 拆下针头并将注射器盖附接到5mL注射器10. 倒置注射器。等待5分钟以使气泡沉降。
- [0284] 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)
- [0285] 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。
- [0286] 13. 松开不捏。
- [0287] 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。
- [0288] 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。
- [0289] 16. 将填充利匹韦林的注射器附接到输液器的开口端。
- [0290] 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)
- [0291] 18. 移除带翼输液器并进行处理。
- [0292] 19. 记录任何部位泄漏。
- [0293] 注射部位的摄影
- [0294] • 视觉评估注射部位突起。
- [0295] 采血
- [0296] • 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℃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。
- [0297] 药代动力学数据分析
- [0298] • 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。
- [0299] 结果和讨论

[0300]

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

[0301] a:中值 (Min-Max) ;

[0302] b:N=2,受试者0005不包括在汇总统计的计算中

[0303] 表1:药代动力学参数

[0304] 表1和图1表明,根据本发明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在至少3个月内产生利匹韦林血浆水平。令人惊奇地,当与透明质酸酶一起施用时可维持利匹韦林的延长、持续或长效释放特征。

[0305] 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

[0306] 本实施例比较了以下三种条件在6个月内的血浆动力学:(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。

[0307] 利匹韦林和透明质酸酶组合物的制备

[0308] (a)利匹韦林的悬浮液

[0309] 如实施例1中所述制备利匹韦林的悬浮液。

[0310] (b)透明质酸酶(rHuPH20)的溶液

[0311] 如实施例1中所述制备透明质酸酶的溶液。

[0312] 程序

[0313] 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。

[0314] 方法—利匹韦林对照

[0315] 通过以下方法制备和施用对照利匹韦林悬浮液。

[0316] 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。

[0317] 2.翻开利匹韦林小瓶翻盖并用异丙醇纸巾擦拭。使其干燥。

[0318] 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。

[0319] 4.将18G转移针附接到10mL注射器。

[0320] 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个小瓶重复步骤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。

[0321] 6.拆下针头并将注射器盖附接到10mL注射器

[0322] 7.倒置注射器,等待5分钟以使气泡沉降。

[0323] 8.移除注射器盖,倒置注射器,抽空空气。

[0324] 9.附接带翼输液器。

[0325] 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)。

[0326] 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。

[0327] 12. 松开不捏。

[0328] 13. 在2分钟内以恒定速率注射,直到注射器柱塞触底。

[0329] 14. 移除带翼输液器并进行处理。

[0330] 15. 记录任何部位泄漏。

[0331] 方法一(i) 相继施用

[0332] 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。

[0333] 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。

[0334] 2. 将0.70mL抽吸到注射器中。

[0335] 3. 灌注注射器并将注射器中的液位设置为0.60mL。

[0336] 4. 移除转移针并将注射器盖附接到1mL注射器。

[0337] 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。

[0338] 6. 翻开利匹韦林小瓶翻盖并用异丙醇纸巾擦拭。使其干燥。

[0339] 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。

[0340] 8. 将18G转移针附接到10mL注射器。

[0341] 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。

[0342] 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。

[0343] 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。

[0344] 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)

[0345] 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。

[0346] 15. 松开不捏。

[0347] 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。

[0348] 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。

[0349] 18. 将填充利匹韦林的注射器附接到输液器的开口端。

[0350] 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)

- [0351] 20. 移除带翼输液器并进行处理。
- [0352] 21. 记录任何部位泄漏。
- [0353] 方法一(ii)混合施用
- [0354] 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。
- [0355] 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。
- [0356] 2. 将0.40mL抽吸到注射器中。
- [0357] 3. 灌注注射器并将注射器中的液位设置为0.35mL。
- [0358] 4. 移除转移针并将注射器盖附接到1mL注射器。
- [0359] 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。
- [0360] 6. 翻开利匹韦林小瓶翻盖并用异丙醇纸巾擦拭。使其干燥。
- [0361] 7. 从填充1mL PH20的注射器上移除注射器盖并附接25G针头。
- [0362] 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。
- [0363] 9. 将25G针头/rHuPH20溶液注射器插入小瓶中,使得针头在液体中。
- [0364] 10. 将0.25mL rHuPH20溶液(2500U)转移到利匹韦林小瓶中。
- [0365] 11. 轻轻摇动小瓶。
- [0366] 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。
- [0367] 13. 将18G转移针附接到10mL注射器。
- [0368] 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。
- [0369] 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。
- [0370] 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。
- [0371] 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。
- [0372] 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。
- [0373] 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。
- [0374] 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)
- [0375] 22. 移除带翼输液器并进行处理。
- [0376] 23. 记录任何部位泄漏。
- [0377] 注射部位的摄影
- [0378] • 视觉评估注射部位突起。

[0379] 采血

[0380] • 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℃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。

[0381] 药代动力学数据分析

[0382] • 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。

[0383] 结果和讨论

[0384] 在与(相继和混合施用)和不与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
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

[0385] 表2:药代动力学参数

[0387] ^a排除异常小型猪(施用后7小时的 C_{max} 为563ng/mL)。

[0388] 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。

[0389] 实施例3—不同粒度的溶出度研究

[0390] 本实施例比较了三种利匹韦林悬浮液的溶出曲线,每种悬浮液具有不同的粒度。

[0391] 利匹韦林悬浮液的制备和粒度的测量

[0392] 根据实施例1中所述的方法制备利匹韦林的悬浮液(悬浮液1)。通过如下所述的配混和研磨来制备具有与实施例1相同组成但具有不同粒度的另外两种悬浮液(悬浮液2和3)。

[0393] 悬浮液2和3的制备

[0394] 1.将586.62g注射用水添加到含有磁力搅拌棒的2L玻璃烧杯中。

[0395] 2.添加正确量的柠檬酸一水合物、磷酸二氢钠一水合物、氢氧化钠,并搅拌直到溶解。

[0396] 3.添加正确量的泊洛沙姆338和葡萄糖一水合物,并搅拌直到溶解。

[0397] 4.通过0.22μm过滤器过滤稀释液,用剩余的100mL注射用水冲洗烧杯并过滤。

[0398] 5.添加利匹韦林微粒并搅拌,直到获得均匀悬浮液。

[0399] 6.将500mL悬浮液转移到灭菌的烧杯中并置于具有磁力搅拌棒的双壁冷却玻璃烧

杯中。

[0400] 7. 在Netzsch Labstar磨机上开始研磨,直到达到目标粒度分布。对于悬浮液2,研磨时间为约180分钟。对于悬浮液3,研磨时间为约35分钟。

[0401] 8. 在研磨期间测量粒度分布。

[0402] 9. 将每种悬浮液稀释至300mg/mL。

[0403] 粒度分布测量

[0404] 使用Malvern Mastersizer 3000激光衍射仪(Malvern Instruments)和Hydro MV湿法分散模块,借助于湿法分散激光衍射来测定利匹韦林悬浮液的基于体积的粒度分布。

[0405] 三种利匹韦林悬浮液的粒度如表3中所定义。

悬浮液	D _v 50 (μm)	D _v 90 (μm)
1	0.29	0.69
2	0.39	1.91
3	2.46	5.55

[0407] 表3:粒度

[0408] 体外溶出度测量

[0409] 使用桨式装置(USP 2型,Ph.Eur.,JP.)以50rpm在900mL 6.0%w/v聚山梨醇酯20的0.05M磷酸钠缓冲液(pH 7.4)中在5.0±0.5℃下进行三种利匹韦林悬浮液在水中的溶解。添加量为64.98mg(=0.06mL×1.083g/mL(悬浮液的理论密度))±5%的利匹韦林的均匀悬浮液(对应于18±0.9mg的利匹韦林)。

[0410] 溶解样本中存在的利匹韦林的量的测定基于梯度超高效液相色谱(UHPLC)方法,在280nm下进行UV检测。结果在图3中示出。

[0411] 结果和讨论

[0412] 图3表明,施用具有如表3中所示的较大粒度的微米或纳米颗粒形式的利匹韦林令人惊奇地降低(即拉平)了利匹韦林的溶出曲线。

[0413] 实施例4—不同粒度的进一步溶出度研究

[0414] 本实施例比较了五种利匹韦林悬浮液的溶出曲线,每种悬浮液具有不同的粒度。

[0415] 利匹韦林悬浮液的制备和粒度的测量

[0416] 根据与实施例3中针对悬浮液2和3描述的方法对应的方法制备利匹韦林的五种悬浮液。根据与实施例3中指定的方法对应的方法测定悬浮液中利匹韦林微米或纳米颗粒的基于体积的粒度分布。

悬浮液	D _v 50 (μm)	D _v 90 (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

[0418] 表4:粒度

[0419] 体外溶出度测量

[0420] 根据实施例3中指定的方法进行五种利匹韦林悬浮液在水中的溶解。

[0421] 结果和讨论

[0422] 图4和表4表明,随着微米或纳米颗粒形式的利匹韦林的粒度增加,利匹韦林的溶出曲线降低,即拉平。

[0423] 本文还描述了以下编号的条款。

[0424] 1.利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其用于在治疗或预防受试者的HIV感染中使用,

[0425] 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,

[0426] 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶通过皮下或肌肉注射向所述受试者施用,并且

[0427] 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0428] 2.根据条款1所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述透明质酸酶是重组人透明质酸酶(例如,rHuPH20酶),例如包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

[0429] 3.根据前述条款中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述时间间隔为约三个月至约一年。

[0430] 4.根据条款3所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月。

[0431] 5.根据条款3所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,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。

[0432] 6.根据前述条款中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶同时或相继施用。

[0433] 7.根据前述条款中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,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。

[0434] 8.根据条款7所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆。

[0435] 9.根据条款8所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆338。

[0436] 10.根据前述条款中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约1 μ m。

[0437] 11.根据条款10所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约500nm。

[0438] 12.根据条款11所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约100nm至约300nm。

[0439] 13.根据条款12所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约150nm至约250nm。

[0440] 14.根据条款13所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约180nm至约220nm。

[0441] 15.根据前述条款中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质

酸酶,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶相继施用。

[0442] 16.根据前述条款中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。

[0443] 17.根据条款16所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中包含所述透明质酸酶的所述药物组合物是溶液,并且

[0444] 所述透明质酸酶在所述溶液中的浓度为约50U/mL至约

[0445] 10,000U/mL,特别是约2,000U/mL。

[0446] 18.根据条款1-14中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。

[0447] 19.根据前述条款中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶通过皮下注射施用。

[0448] 20.根据前述条款中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述利匹韦林或其药学上可接受的盐悬浮在其中。

[0449] 21.根据前述条款中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述治疗或预防HIV感染是治疗HIV感染。

[0450] 22.根据条款21使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次施用包含约2700mg至约5400mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐,特别是约2700mg至约4500mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0451] 23.根据前述条款中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述HIV感染是HIV 1型(HIV-1)感染。

[0452] 24.根据前述条款中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述受试者是人。

[0453] 25.根据前述条款中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林。

[0454] 26.一种组合,所述组合用于在治疗或预防HIV感染中使用,其中所述组合包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,

[0455] 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且

[0456] 其中所述组合通过皮下或肌肉注射以约三个月至约两年的时间间隔间歇施用。

[0457] 27.根据条款26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。

[0458] 28.根据条款26-27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。

[0459] 29.根据条款28使用的组合,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月。

[0460] 30.根据条款28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。

- [0461] 31. 根据条款26-30中任一项所述使用的组合,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶同时或相继施用。
- [0462] 32. 根据条款26-31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。
- [0463] 33. 根据条款32使用的组合,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆。
- [0464] 34. 根据条款33使用的组合,其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆338。
- [0465] 35. 根据条款26-34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1 μ m。
- [0466] 36. 根据条款35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500nm。
- [0467] 37. 根据条款36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100nm至约300nm。
- [0468] 38. 根据条款37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150nm至约250nm。
- [0469] 39. 根据条款38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180nm至约220nm。
- [0470] 40. 根据条款26-39中任一项所述使用的组合,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶相继施用。
- [0471] 41. 根据条款26-40中任一项所述使用的组合,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。
- [0472] 42. 根据条款41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。
- [0473] 43. 根据条款26-39中任一项所述使用的组合,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。
- [0474] 44. 根据条款26-43中任一项所述使用的组合,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶通过皮下注射施用。
- [0475] 45. 根据条款26-44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,所述利匹韦林或其药学上可接受的盐悬浮在其中。
- [0476] 46. 根据条款26-45中任一项所述使用的组合,其中所述治疗或预防HIV感染是治疗HIV感染。
- [0477] 47. 根据条款46使用的组合,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次施用包含约2700mg至约5400mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐,特别是约2700mg至约4500mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐。
- [0478] 48. 根据条款26-47中任一项所述使用的组合,其中所述HIV感染是HIV 1型(HIV-1)感染。
- [0479] 49. 根据条款26-48中任一项所述使用的组合,其中所述受试者是人。
- [0480] 50. 根据条款26-49中任一项所述使用的组合,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林。

[0481] 51. 产品, 所述产品含有利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶作为组合制剂以在通过皮下或肌内注射治疗或预防HIV感染中同时或相继使用,

[0482] 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式, 并且

[0483] 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐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。

[0484] 52. 根据条款51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

[0485] NO:1的氨基酸序列。

[0486] 53. 根据条款51-52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。

[0487] 54. 根据条款53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。

[0488] 55. 根据条款53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。

[0489] 56. 根据条款51-55中任一项所述的用于同时或相继使用的产品, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶相继施用。

[0490] 57. 根据条款51-56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。

[0491] 58. 根据条款57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。

[0492] 59. 根据条款58所述的用于同时或相继使用的产品, 其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆338。

[0493] 60. 根据条款51-59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1 μ m。

[0494] 61. 根据条款60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500nm。

[0495] 62. 根据条款61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100nm至约300nm。

[0496] 63. 根据条款62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150nm至约250nm。

[0497] 64. 根据条款63所述的用于同时或相继使用的产品, 其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约180nm至约220nm。

[0498] 65. 根据条款51-64中任一项所述的用于同时或相继使用的产品, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶通过皮下注射相继施用。

[0499] 66. 根据条款51-65中任一项所述的用于同时或相继使用的产品, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。

[0500] 67. 根据条款66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。

[0501] 68.根据条款51-64中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。

[0502] 69.根据条款51-68中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶通过皮下注射施用。

[0503] 70.根据条款51-69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,所述利匹韦林或其药学上可接受的盐悬浮在其中。

[0504] 71.根据条款51-70中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述治疗或预防HIV感染是治疗HIV感染。

[0505] 72.根据条款71所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次施用包含约2700mg至约5400mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐,特别是约2700mg至约4500mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0506] 73.根据条款51-72中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述HIV感染是HIV 1型(HIV-1)感染。

[0507] 74.根据条款51-73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。

[0508] 75.根据条款51-74中任一项所述的用于同时或相继使用的产品,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林。

[0509] 76.一种药盒,所述药盒包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶以在通过皮下或肌内注射治疗或预防HIV感染中同时或相继使用,

[0510] 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式,并且

[0511] 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐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。

[0512] 77.根据条款76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。

[0513] 78.根据条款76-77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。

[0514] 79.根据条款78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。

[0515] 80.根据条款78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。

[0516] 81.根据条款76-80中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶相继施用。

[0517] 82.根据条款76-81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。

[0518] 83.根据条款82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。

[0519] 84.根据条款83所述的用于同时或相继使用的药盒,其中所述泊洛沙姆是泊洛沙

姆338。

[0520] 85. 根据条款76-84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1 μ m。

[0521] 86. 根据条款85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500nm。

[0522] 87. 根据条款86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100nm至约300nm。

[0523] 88. 根据条款87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150nm至约250nm。

[0524] 89. 根据条款88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180nm至约220nm。

[0525] 90. 根据条款76-89中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶通过皮下注射相继施用。

[0526] 91. 根据条款76-90中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。

[0527] 92. 根据条款91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。

[0528] 93. 根据条款76-89中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。

[0529] 94. 根据条款76-93中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶通过皮下注射施用。

[0530] 95. 根据条款76-94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, 所述利匹韦林或其药学上可接受的盐悬浮在其中。

[0531] 96. 根据条款76-95中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒, 其中所述治疗或预防HIV感染是治疗HIV感染。

[0532] 97. 根据条款96所述的用于同时或相继使用的药盒, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次施用包含约2700mg至约5400mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐, 特别是约2700mg至约4500mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0533] 98. 根据条款76-97中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒, 其中所述HIV感染是HIV 1型(HIV-1)感染。

[0534] 99. 根据条款76-98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。

[0535] 100. 根据条款76-99中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林。

[0536] 101. 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, 其用于在通过皮下或肌肉注射治疗或预防HIV感染中使用, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐与通过皮下或肌肉注射施用的透明质酸酶组合施用, 并且

[0537] 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐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。

[0538] 102.根据条款101所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,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。

[0539] 103.根据条款101-102中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述时间间隔为约三个月至约一年。

[0540] 104.根据条款103所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月,特别是其中所述时间间隔为约六个月。

[0541] 105.根据条款103所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述时间间隔为约六个月至约一年。

[0542] 106.根据条款101-105中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶同时或相继施用。

[0543] 107.根据条款101-106中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,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。

[0544] 108.根据条款107所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆。

[0545] 109.根据条款108所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆338。

[0546] 110.根据条款101-109中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约1 μ m。

[0547] 111.根据条款110所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约500nm。

[0548] 112.根据条款111所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约100nm至约300nm。

[0549] 113.根据条款112所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约150nm至约250nm。

[0550] 114.根据条款113所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约180nm至约220nm。

[0551] 115.根据条款101-114中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶相继施用。

[0552] 116.根据条款101-115中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。

[0553] 117.根据条款116所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,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。

[0554] 118.根据条款101-114中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。

[0555] 119.根据条款101-118中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶通过皮下注射施用。

[0556] 120.根据条款101-119中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其

中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述利匹韦林或其药学上可接受的盐悬浮在其中。

[0557] 121.根据条款101-120中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述治疗或预防HIV感染是治疗HIV感染。

[0558] 122.根据条款121所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次施用包含约2700mg至约5400mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐,特别是约2700mg至约4500mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0559] 123.根据条款101-122中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述HIV感染是HIV 1型(HIV-1)感染。

[0560] 124.根据条款101-123中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述受试者是人。

[0561] 125.根据条款101-124中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林。

[0562] 126.利匹韦林或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗或预防受试者的HIV感染的药物的用途,

[0563] 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为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,

[0564] 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶通过皮下或肌肉注射向所述受试者施用,并且

[0565] 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐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。

[0566] 127.根据条款126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。

[0567] 128.根据条款126-127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。

[0568] 129.根据条款128所述的用途,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月。

[0569] 130.根据条款129所述的用途,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。

[0570] 131.根据条款126-130中任一项所述的用途,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶同时或相继施用。

[0571] 132.根据条款126-131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。

[0572] 133.根据条款132所述的用途,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆。

[0573] 134.根据条款133所述的用途,其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆338。

[0574] 135.根据条款126-134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1 μ m。

[0575] 136.根据条款135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500nm。

[0576] 137.根据条款136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

100nm至约300nm。

[0577] 138. 根据条款137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150nm至约250nm。

[0578] 139. 根据条款138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180nm至约220nm。

[0579] 140. 根据条款126-139中任一项所述的用途, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶相继施用。

[0580] 141. 根据条款126-140中任一项所述的用途, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶在分开的药物组合物中施用。

[0581] 142. 根据条款141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。

[0582] 143. 根据条款126-139中任一项所述的用途, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶作为组合的药物组合物施用。

[0583] 144. 根据条款126-143中任一项所述的用途, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶通过皮下注射施用。

[0584] 145. 根据条款126-144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, 所述利匹韦林或其药学上可接受的盐悬浮在其中。

[0585] 146. 根据条款126-145中任一项所述的用途, 其中所述用途是制备用于治疗受试者的HIV感染的药物。

[0586] 147. 根据条款146所述的用途, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次施用包含约2700mg至约5400mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐, 特别是约2700mg至约4500mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0587] 148. 根据条款126-147中任一项所述的用途, 其中所述HIV感染是HIV 1型(HIV-1)感染。

[0588] 149. 根据条款126-148中任一项所述的用途, 其中所述受试者是人。

[0589] 150. 根据条款126-149中任一项所述的用途, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林。

[0590] 151. 一种组合, 所述组合包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式。

[0591] 152. 根据条款151所述的组合, 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。

[0592] 153. 根据条款151-152中任一项所述的组合, 其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶被配制用于同时或相继施用。

[0593] 154. 根据条款151-153中任一项所述的组合, 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。

[0594] 155. 根据条款154所述的组合, 其中所述表面改性剂是泊洛沙姆。

[0595] 156. 根据条款155所述的组合, 其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆338。

[0596] 157. 根据条款151-156中任一项所述的组合, 其中所述微米或纳米颗粒的平均有

效粒度小于约1 μ m。

[0597] 158.根据条款157所述的组合,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约500nm。

[0598] 159.根据条款158所述的组合,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约100nm至约300nm。

[0599] 160.根据条款159所述的组合,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约150nm至约250nm。

[0600] 161.根据条款160所述的组合,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约180nm至约220nm。

[0601] 162.根据条款151-161中任一项所述的组合,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶被配制用于相继施用。

[0602] 163.根据条款151-162中任一项所述的组合,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和/或透明质酸酶被配制用于在分开的药物组合物中施用。

[0603] 164.根据条款163所述的组合,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。

[0604] 165.根据条款151-161中任一项所述的组合,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶被配制用于作为组合的药物组合物施用。

[0605] 166.根据条款151-165中任一项所述的组合,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶被配制用于通过皮下注射施用。

[0606] 167.根据条款151-166中任一项所述的组合,其中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述利匹韦林或其药学上可接受的盐悬浮在其中。

[0607] 168.根据条款151-167中任一项所述的组合,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林。

[0608] 169.一种药盒,所述药盒包含利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐为悬浮液中的微米或纳米颗粒形式。

[0609] 170.根据条款169所述的药盒,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。

[0610] 171.根据条款169-170中任一项所述的药盒,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶被配制用于同时或相继施用。

[0611] 172.根据条款169-171中任一项所述的药盒,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。

[0612] 173.根据条款172所述的药盒,其中所述表面改性剂是泊洛沙姆。

[0613] 174.根据条款173所述的药盒,其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆338。

[0614] 175.根据条款169-174中任一项所述的药盒,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约1 μ m。

[0615] 176.根据条款175所述的药盒,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度小于约500nm。

[0616] 177.根据条款176所述的药盒,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约

100nm至约300nm。

[0617] 178.根据条款177所述的药盒,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约150nm至约250nm。

[0618] 179.根据条款178所述的药盒,其中所述微米或纳米颗粒的平均有效粒度为约180nm至约220nm。

[0619] 180.根据条款169-179中任一项所述的药盒,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶被配制用于相继施用。

[0620] 181.根据条款169-180中任一项所述的药盒,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和/或透明质酸酶被配制用于在分开的药物组合物中施用。

[0621] 182.根据条款181所述的药盒,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。

[0622] 183.根据条款169-179中任一项所述的药盒,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶被配制用于作为组合的药物组合物施用。

[0623] 184.根据条款169-183中任一项所述的药盒,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐和所述透明质酸酶被配制用于通过皮下注射施用。

[0624] 185.根据条款169-184中任一项所述的药盒,其中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述利匹韦林或其药学上可接受的盐悬浮在其中。

[0625] 186.根据条款169-185中任一项所述的药盒,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林。

[0626] 187.根据条款1-9和15-25中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,当不从属于条款10-14中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约0.2 μ m至约3 μ m的平均有效粒度。

[0627] 188.根据条款187所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒具有约1 μ m至约3 μ m、优选约1.5 μ m至约3 μ m、更优选约2 μ m至约3 μ m的平均有效粒度。

[0628] 189.根据条款187所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒具有约1 μ m至约2.5 μ m的平均有效粒度。

[0629] 190.根据条款189所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒具有约2.5 μ m的平均有效粒度。

[0630] 191.根据条款1-9和15-25中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,当不从属于条款10-14中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约2 μ m至约7 μ m的D_v90。

[0631] 192.根据条款191所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒具有约3 μ m至约6 μ m的D_v90。

[0632] 193.根据条款192所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒具有约3 μ m至约5.5 μ m的D_v90。

[0633] 194.根据条款193所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶,其中所述微米或纳米颗粒具有约5.5 μ m的D_v90。

[0634] 195. 根据条款1-9和15-25中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐和透明质酸酶, 当不从属于条款10-14中任一项时, 其中所述微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度和约1.8 μm 至约7 μm 的 D_v90 。

[0635] 196. 根据条款26-34和40-50中任一项所述使用的组合, 当不从属于条款35-39中任一项时, 其中所述微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。

[0636] 197. 根据条款196使用的组合, 其中所述微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约3 μm 、优选约1.5 μm 至约3 μm 、更优选约2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。

[0637] 198. 根据条款196使用的组合, 其中所述微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约2.5 μm 的平均有效粒度。

[0638] 199. 根据条款198使用的组合, 其中所述微米或纳米颗粒具有约2.5 μm 的平均有效粒度。

[0639] 200. 根据条款26-34和40-50中任一项所述使用的组合, 当不从属于条款35-39中任一项时, 其中所述微米或纳米颗粒具有约2 μm 至约7 μm 的 D_v90 。

[0640] 201. 根据条款200使用的组合, 其中所述微米或纳米颗粒具有约3 μm 至约6 μm 的 D_v90 。

[0641] 202. 根据条款201使用的组合, 其中所述微米或纳米颗粒具有约3 μm 至约5.5 μm 的 D_v90 。

[0642] 203. 根据条款202使用的组合, 其中所述微米或纳米颗粒具有约5.5 μm 的 D_v90 。

[0643] 204. 根据条款26-34和40-50中任一项所述使用的组合, 当不从属于条款35-39中任一项时, 其中所述微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度和约1.8 μm 至约7 μm 的 D_v90 。

[0644] 205. 根据条款51-59和65-75中任一项所述的用于同时或相继使用的产品, 当不从属于条款60-64中任一项时, 其中所述微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。

[0645] 206. 根据条款205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约1 μm 至约3 μm 、优选约1.5 μm 至约3 μm 、更优选约2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。

[0646] 207. 根据条款205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约1 μm 至约2.5 μm 的平均有效粒度。

[0647] 208. 根据条款207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约2.5 μm 的平均有效粒度。

[0648] 209. 根据条款51-59和65-75中任一项所述的用于同时或相继使用的产品, 当不从属于条款60-64中任一项时, 其中所述微米或纳米颗粒具有约2 μm 至约7 μm 的 D_v90 。

[0649] 210. 根据条款209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约3 μm 至约6 μm 的 D_v90 。

[0650] 211. 根据条款210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约3 μm 至约5.5 μm 的 D_v90 。

[0651] 212. 根据条款211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约5.5 μm 的 D_v90 。

[0652] 213. 根据条款51-59和65-75中任一项所述的用于同时或相继使用的产品, 当不从

属于条款60-64中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度和约1.8 μm 至约7 μm 的 D_v90 。

[0653] 214.根据条款76-84和90-100中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,当不从属于条款85-89中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。

[0654] 215.根据条款214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约1 μm 至约3 μm 、优选约1.5 μm 至约3 μm 、更优选约2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。

[0655] 216.根据条款214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约1 μm 至约2.5 μm 的平均有效粒度。

[0656] 217.根据条款216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约2.5 μm 的平均有效粒度。

[0657] 218.根据条款76-84和90-100中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,当不从属于条款85-89中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约2 μm 至约7 μm 的 D_v90 。

[0658] 219.根据条款218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约3 μm 至约6 μm 的 D_v90 。

[0659] 220.根据条款219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约3 μm 至约5.5 μm 的 D_v90 。

[0660] 221.根据条款210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约5.5 μm 的 D_v90 。

[0661] 222.根据条款76-84和90-100中任一项所述的用于同时或相继使用的药盒,当不从属于条款85-89中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度和约1.8 μm 至约7 μm 的 D_v90 。

[0662] 223.根据条款101-109和115-125中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,当不从属于条款110-114中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。

[0663] 224.根据条款223所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约3 μm 、优选约1.5 μm 至约3 μm 、更优选约2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。

[0664] 225.根据条款223所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约2.5 μm 的平均有效粒度。

[0665] 226.根据条款225所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒具有约2.5 μm 的平均有效粒度。

[0666] 227.根据条款101-109和115-125中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,当不从属于条款110-114中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约2 μm 至约7 μm 的 D_v90 。

[0667] 228.根据条款227所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒具有约3 μm 至约6 μm 的 D_v90 。

[0668] 229.根据条款228所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或纳米颗粒具有约3 μm 至约5.5 μm 的 D_v90 。

[0669] 230.根据条款229所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述微米或

纳米颗粒具有约 $5.5\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

[0670] 231. 根据条款101-109和115-125中任一项所述的使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐,当不从属于条款110-114中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $0.2\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 的平均有效粒度和约 $1.8\mu\text{m}$ 至约 $7\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

[0671] 232. 根据条款126-134和140-150中任一项所述的用途,当不从属于条款135-139中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $0.2\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。

[0672] 233. 根据条款232所述的用途,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 、优选约 $1.5\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 、更优选约 $2\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。

[0673] 234. 根据条款232所述的用途,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $2.5\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。

[0674] 235. 根据条款234所述的用途,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $2.5\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。

[0675] 236. 根据条款126-134和140-150中任一项所述的用途,当不从属于条款135-139中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $2\mu\text{m}$ 至约 $7\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

[0676] 237. 根据条款236所述的用途,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $3\mu\text{m}$ 至约 $6\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

[0677] 238. 根据条款237所述的用途,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $3\mu\text{m}$ 至约 $5.5\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

[0678] 239. 根据条款238所述的用途,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $5.5\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

[0679] 240. 根据条款126-134和140-150中任一项所述的用途,当不从属于条款135-139中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $0.2\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 的平均有效粒度和约 $1.8\mu\text{m}$ 至约 $7\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

[0680] 241. 根据条款151-156和162-169中任一项所述的组合,当不从属于条款157-161中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $0.2\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。

[0681] 242. 根据条款241所述的组合,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 、优选约 $1.5\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 、更优选约 $2\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。

[0682] 243. 根据条款241所述的组合,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $2.5\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。

[0683] 244. 根据条款243所述的组合,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $2.5\mu\text{m}$ 的平均有效粒度。

[0684] 245. 根据条款151-156和162-168中任一项所述的组合,当不从属于条款157-161中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $2\mu\text{m}$ 至约 $7\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

[0685] 246. 根据条款245所述的组合,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $3\mu\text{m}$ 至约 $6\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

[0686] 247. 根据条款246所述的组合,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $3\mu\text{m}$ 至约 $5.5\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

[0687] 248. 根据条款247所述的组合,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $5.5\mu\text{m}$ 的 D_{v90} 。

[0688] 249. 根据条款151-156和162-168中任一项所述的组合,当不从属于条款157-161中任一项时,其中所述微米或纳米颗粒具有约 $0.2\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 的平均有效粒度和约 $1.8\mu\text{m}$ 至

约7 μm 的 D_{v90} 。

[0689] 250. 根据条款169-174和180-186中任一项所述的药盒, 当不从属于条款175-179中任一项时, 其中所述微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。

[0690] 251. 根据条款250所述的药盒, 其中所述微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约3 μm 、优选约1.5 μm 至约3 μm 、更优选约2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度。

[0691] 252. 根据条款250所述的药盒, 其中所述微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约2.5 μm 的平均有效粒度。

[0692] 253. 根据条款252所述的药盒, 其中所述微米或纳米颗粒具有约2.5 μm 的平均有效粒度。

[0693] 254. 根据条款169-174和180-86中任一项所述的药盒, 当不从属于条款175-179中任一项时, 其中所述微米或纳米颗粒具有约2 μm 至约7 μm 的 D_{v90} 。

[0694] 255. 根据条款254所述的药盒, 其中所述微米或纳米颗粒具有约3 μm 至约6 μm 的 D_{v90} 。

[0695] 256. 根据条款255所述的药盒, 其中所述微米或纳米颗粒具有约3 μm 至约5.5 μm 的 D_{v90} 。

[0696] 257. 根据条款256所述的药盒, 其中所述微米或纳米颗粒具有约5.5 μm 的 D_{v90} 。

[0697] 258. 根据条款169-174和180-186中任一项所述的药盒, 当不从属于条款175-179中任一项时, 其中所述微米或纳米颗粒具有约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度和约1.8 μm 至约7 μm 的 D_{v90} 。

[0698] 259. 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, 其中所述微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约10 μm 的 D_{v90} 。

[0699] 260. 根据条款259所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐, 其中所述微米或纳米颗粒具有约1 μm 至约7 μm 、优选约2 μm 至约7 μm 的 D_{v90} 。

[0700] 261. 根据条款260所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐, 其中所述微米或纳米颗粒具有约3 μm 至约6 μm 的 D_{v90} 。

[0701] 262. 根据条款261所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐, 其中所述微米或纳米颗粒具有约3 μm 至约5.5 μm 的 D_{v90} 。

[0702] 263. 根据条款259所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐, 其中所述微米或纳米颗粒具有约1.8 μm 至约7 μm 的 D_{v90} 和约0.2 μm 至约3 μm 的平均有效粒度(D_{v50})。

[0703] 264. 根据条款262或条款263所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐, 其中所述 D_{v90} 为约5.5 μm 。

[0704] 265. 根据条款263或条款264所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐, 其中所述平均有效粒度为约2.5 μm 。

[0705] 266. 根据条款259-265中任一项所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐, 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。

[0706] 267. 根据条款266所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐, 其中所述表面改性剂是泊洛沙姆。

[0707] 268. 根据条款267所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐, 其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆338。

[0708] 269. 根据条款259-268中任一项所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述悬浮液包含药学上可接受的含水载体,所述利匹韦林或其药学上可接受的盐悬浮在其中。

[0709] 270. 根据条款259-269中任一项所述的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐是利匹韦林(即利匹韦林游离碱)。

[0710] 271. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如条款259-270中任一项所定义的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。

[0711] 272. 根据条款271所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于通过皮下或肌肉注射施用。

[0712] 273. 根据条款271所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于通过皮下注射施用。

[0713] 274. 如条款259-270中任一项所定义的利匹韦林或其药学上可接受的盐,其用于在治疗或预防受试者的HIV感染中使用。

[0714] 275. 一种用于治疗或预防受试者的HIV感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用如条款259-270中任一项所定义的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0715] 276. 如条款259-270中任一项所定义的利匹韦林或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗或预防受试者的HIV感染的药物中的用途。

[0716] 277. 根据条款274所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、根据条款275所述的方法或根据条款276所述的用途,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐以约三个月至约两年的时间间隔向所述受试者施用。

[0717] 278. 根据条款277所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述时间间隔为约三个月至约六个月。

[0718] 279. 根据条款277所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述时间间隔为约六个月至约两年。

[0719] 280. 根据条款279所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述时间间隔为约六个月至约一年,特别是约6个月。

[0720] 281. 根据条款274-280中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐通过皮下或肌肉注射向所述受试者施用。

[0721] 282. 根据条款281所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐通过皮下注射向所述受试者施用。

[0722] 283. 根据条款274-282中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述治疗或预防HIV感染是治疗HIV感染。

[0723] 284. 根据条款283所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述利匹韦林或其药学上可接受的盐的每次施用包含约2700mg至约5400mg的利匹韦林或其药学上可接受的盐。

[0724] 285. 根据条款274-284中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所述的方法或用途,其中所述HIV感染是HIV 1型(HIV-1)感染。

[0725] 286. 根据条款274-285中任一项所述使用的利匹韦林或其药学上可接受的盐、所

述的方法或用途,其中所述受试者是人。

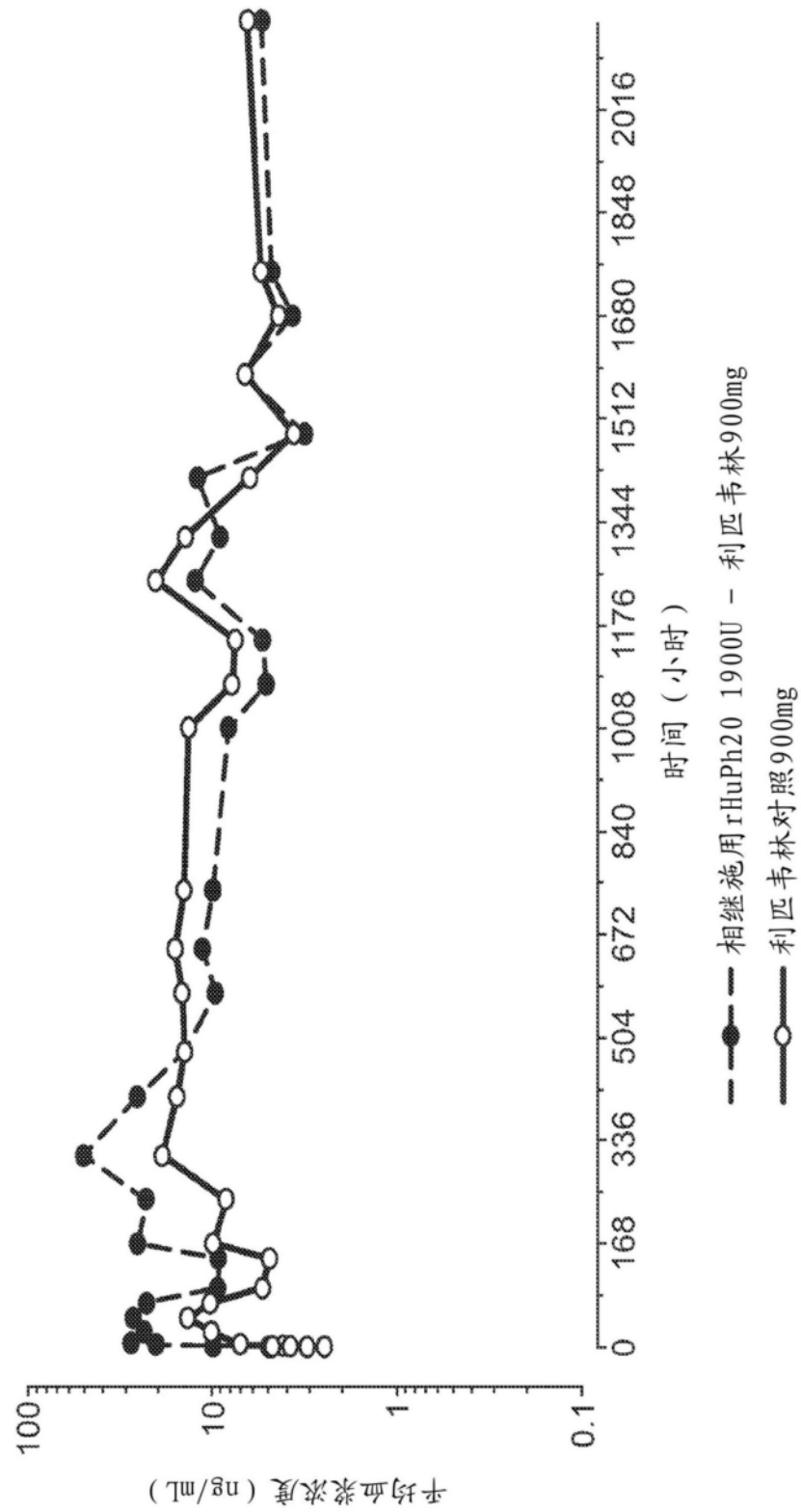


图1

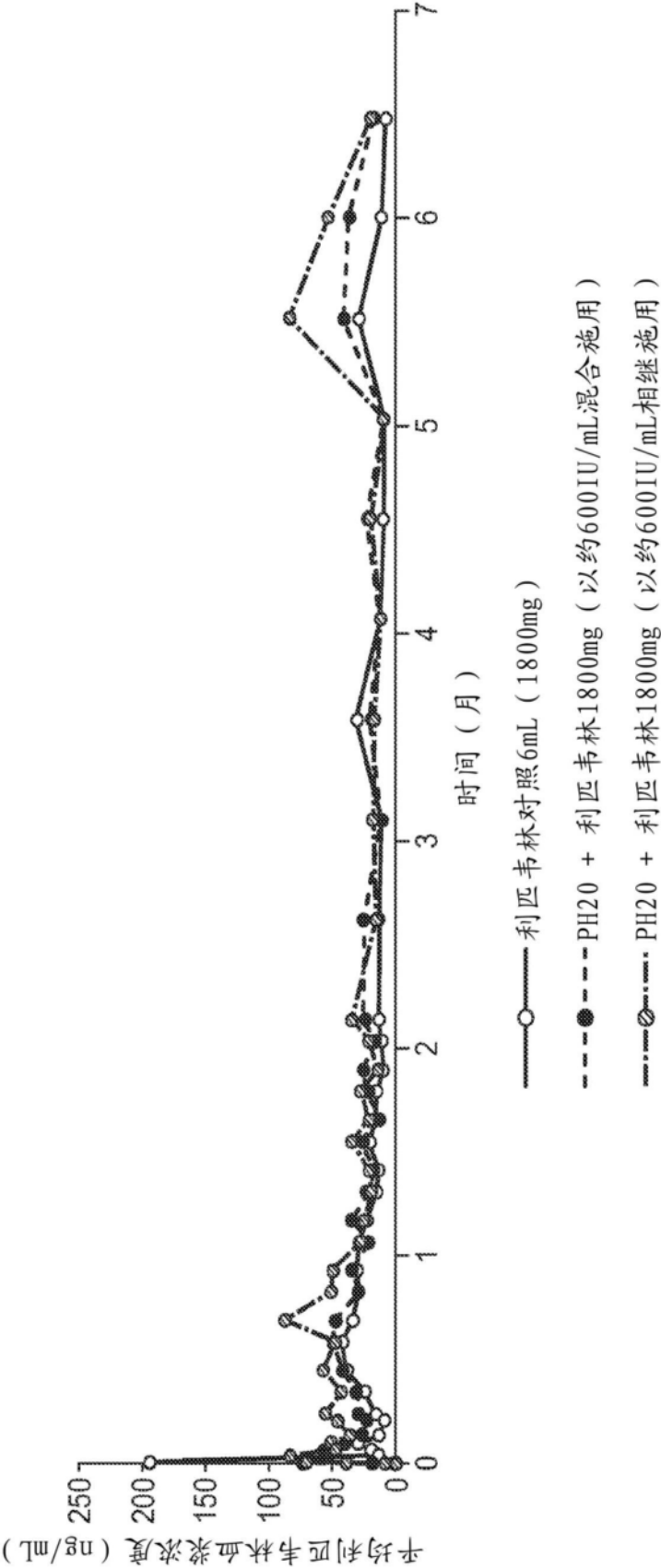


图2

不同粒度的利匹韦林溶解曲线

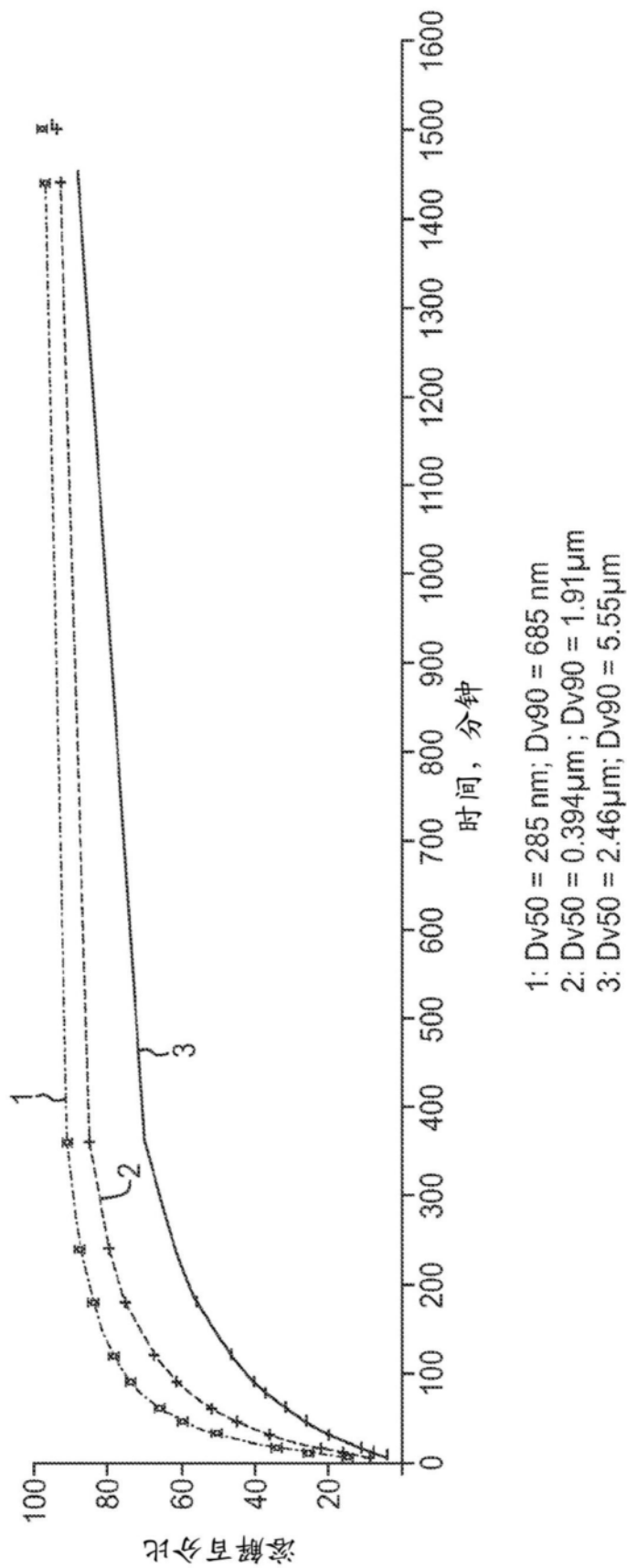


图3

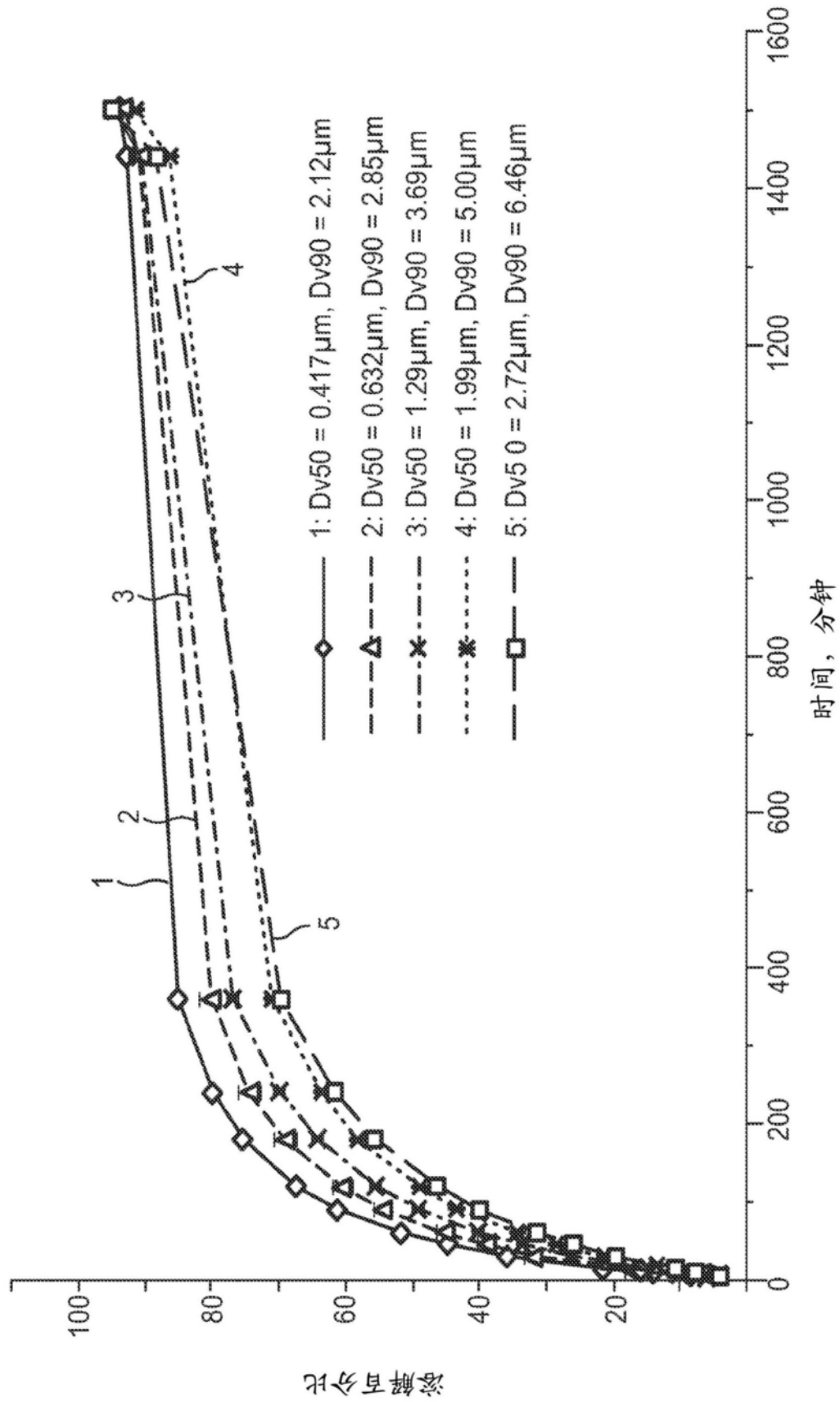


图4