

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391454** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2023.07.25

(22) Дата подачи заявки  
2021.11.17

(51) Int. Cl. *A61K 9/10* (2006.01)  
*A61K 31/505* (2006.01)  
*A61K 38/47* (2006.01)  
*A61P 31/18* (2006.01)  
*A61K 9/50* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)

---

(54) **ЛЕЧЕНИЕ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

---

(31) 63/114,997

(32) 2020.11.17

(33) US

(86) PCT/US2021/072453

(87) WO 2022/109555 2022.05.27

(71) Заявитель:

**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД  
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)**

(72) Изобретатель:

**Весоле Стивен М. (US), Краус Гюнтер  
Карл Вильгельм, Краувелс Герта  
Мария Людовика, Хольм Рене,  
Нимейер Нико Рудольф, Верворт  
Иван Каролина Ф. (BE)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к лечению или профилактике ВИЧ-инфекции с использованием рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли в форме микро- или наночастиц в суспензии в комбинации с гиалуронидазой. Настоящее изобретение также относится к рилпивирину или его фармацевтически приемлемой соли в форме микро- или наночастиц в суспензии.

**A1**

**202391454**

**202391454**

**A1**

## ЛЕЧЕНИЕ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

### 5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к лечению или профилактике ВИЧ-инфекции с использованием рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли в форме микро- или наночастиц в суспензии в комбинации с гиалуронидазой. Настоящее изобретение также относится к рилпивирину или его фармацевтически приемлемой соли в форме микро- или наночастиц в суспензии.

### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ И ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 Лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), которая, как известно, является причиной синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), остается серьезной медицинской проблемой. ВИЧ способен уклоняться от иммунного ответа, приспосабливаться к различным типам клеток и условиям роста и вырабатывать

20 устойчивость к препаратам для лечения ВИЧ. Последние включают в себя нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NtRTI), ингибиторы ВИЧ-протеазы (PI), ингибиторы переноса цепи интегразой (INSTI) и ингибиторы слияния ВИЧ.

25 Несмотря на эффективность в подавлении ВИЧ-инфекции, применение каждого из указанных препаратов в отдельности приводит к появлению резистентных мутантов. Эта особенность повлекла за собой внедрение комбинированной терапии несколькими агентами против ВИЧ, которые, как правило, имеют разные профили активности. В

30 частности, внедрение ВААРТ (высокоактивной антиретровирусной терапии) привело к существенному повышению эффективности терапии против ВИЧ и значительному сокращению заболеваемости и летальности на фоне ВИЧ. В современных руководствах по антиретровирусной терапии рекомендованы режимы лечения комбинацией из двух или трех лекарственных средств. Тем не менее ни один из доступных в настоящее

- время вариантов медикаментозного лечения не позволяет полностью устранить ВИЧ-инфекцию. Даже при применении ВААРТ могут наблюдаться случаи резистентности, которые зачастую возникают по причине несоблюдения режима антиретровирусной терапии и отсутствия непрерывности терапии. В этих случаях эффективность ВААРТ можно сохранить путем замены одного из ее компонентов препаратом другого класса. При правильном применении лечение комбинациями ВААРТ позволяет подавить вирус на долгие годы, вплоть до десятилетий, до уровня, на котором он не способен вызывать вспышку СПИДа.
- 10 Поскольку в настоящее время полное устранение ВИЧ-инфекции не представляется возможным, люди, инфицированные ВИЧ, потенциально могут инфицировать других людей. Люди в течение многих лет могут жить с инфекцией без каких-либо проявлений и не подозревать о риске дальнейшей передачи вируса другим людям. Таким образом, профилактика распространения ВИЧ является важным вопросом. В настоящее время для целей профилактики основное внимание уделяют предотвращению распространения вируса половым путем, в частности при помощи использования презервативов в группах риска по инфицированию, тщательному контролю образцов крови на наличие ВИЧ и предотвращению контакта с кровью потенциально инфицированных субъектов.
- 20 Несмотря на указанные меры, всегда существует неизбежный риск инфицирования субъектов, контактирующих с ВИЧ-инфицированными людьми. В частности, это относится к лицам, оказывающим медицинскую помощь инфицированным пациентам или пациентам с риском инфицирования, например врачам, медсестрам или стоматологам. Другой группой субъектов, подверженных риску, являются младенцы на грудном вскармливании, матери которых инфицированы или подвержены риску инфицирования, особенно в развивающихся странах, в которых альтернативы грудному вскармливанию являются менее очевидными.
- 30 Для доступных в настоящее время вариантов пероральной терапии режим дозирования составляет по меньшей мере один раз в сутки. Таким образом, людям, живущим с ВИЧ, ежедневно напоминают об их ВИЧ-положительном статусе, а ежедневный прием препаратов также может привести к раскрытию их ВИЧ-положительного статуса. Для ежедневного приема требуется хранение и транспортировка большого количества или

объема таблеток, и при этом для пациентов сохраняется риск пропуска их суточной дозы, что приводит к нарушению назначенного режима дозирования. Это приводит к снижению эффективности лечения, а также к развитию резистентности вируса.

- 5 Одним из классов препаратов против ВИЧ, часто используемых в составе ВААРТ, являются NNRTI. Рилпивирин является антиретровирусным препаратом класса NNRTI, используемым при лечении ВИЧ-инфекции. Рилпивирин представляет собой NNRTI второго поколения с более высокой активностью и сниженным профилем побочных эффектов по сравнению с NNRTI предыдущего поколения. Активность рилпивиринана опосредована неконкурентным ингибированием обратной транскриптазы ВИЧ-1.

Рилпивирин демонстрирует выраженную активность не только в отношении ВИЧ дикого типа, но и в отношении большого числа его мутировавших вариантов.

- Рилпивирин, его фармакологическая активность, а также ряд процедур для его приготовления описаны в WO 03/16306.

- Рилпивирин одобрен для лечения ВИЧ-инфекции и поставляется на рынок в форме таблеток для монотерапии (EDURANT®), содержащих 25 мг эквивалента основания рилпивиринана на таблетку для перорального введения один раз в сутки, а также в форме таблеток для лечения с пероральным введением один раз в сутки (COMPLERA®, ODEFSEY®, JULUCA®).

- В WO2007147882 описана внутримышечная или подкожная инъекция терапевтически эффективного количества рилпивиринана в форме микро- или наночастиц, содержащих модификатор поверхности, адсорбированный на их поверхности; и фармацевтически приемлемый водный носитель; причем активный ингредиент рилпивирин суспендирован. В настоящее время ведется разработка препаратов, содержащих рилпивирин, для лечения ВИЧ-инфекции посредством инъекций один раз в месяц или один раз в два месяца.

30

Суспензия рилпивиринана пролонгированного высвобождения для инъекций для введения в комбинации с суспензией каботегавира пролонгированного высвобождения для инъекций зарегистрирована в Канаде под наименованием CABENUVA®, а Европейское агентство лекарственных средств (EMA) рекомендовало

выдать регистрационное удостоверение на суспензию рилпивирин пролонгированного высвобождения для инъекций (REKAMBYS®) в Европе. Это первые антиретровирусные препараты, которые имеют инъекционный состав длительного действия для введения реже, чем раз в сутки.

5

В отношении препаратов для введения посредством подкожной или внутримышечной инъекции, таких как рилпивирин, переносимость пациентом является дополнительной сложностью в случае введения больших объемов препарата. Например, введение посредством подкожной или внутримышечной инъекции может привести к раздражению, воспалению, набуханию, острой боли и/или покраснению и кровоподтекам в течение и после инъекции в месте инъекции (реакции в месте инъекции). Несомненно, в случае введения больших объемов подкожные и внутримышечные инъекции также могут приводить к появлению припухлости на поверхности кожи в месте инъекции. Такие эффекты обычно усиливаются в случае инъекции большого объема препарата. Такая припухлость может свидетельствовать о том, что субъект получил инъекцию большого объема препарата и, таким образом, раскрыть ВИЧ-положительный статус субъекта.

Следовательно, помимо необходимости обеспечить эффективный способ профилактики распространения ВИЧ или лечения ВИЧ-инфекции, требующий нечастого дозирования, т. е. дозирования только один раз в несколько месяцев или реже, также необходимо, чтобы данный способ хорошо переносился, что, в свою очередь, позволит улучшить соблюдение лечения пациентом. Также необходимо, чтобы этот способ не был замечен внешне.

25

## **ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В первом аспекте предложен способ лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает в себя этапы, на которых субъекту вводят терапевтически эффективное количество рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли в форме микро- или наночастиц в суспензии посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с гиалуронидазой, которую вводят посредством внутримышечной инъекции или

30

подкожной инъекции, и при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

- 5 Во втором аспекте предложен рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции у субъекта, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят субъекту посредством
- 10 внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, и при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

- В третьем аспекте предложены препараты, содержащие рилпивирин или его
- 15 фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу в форме комбинированного препарата для одновременного или последовательного применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, и при этом рилпивирин или его
- 20 фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

- В четвертом аспекте предложен набор компонентов, содержащий рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу для одновременного или
- 25 последовательного применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, и при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех
- 30 месяцев до около двух лет.

В пятом аспекте предложен рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль в форме суспензии микро- или наночастиц для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции,

причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с гиалуронидазой, которую вводят посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, и при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

В шестом аспекте предложено применение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, и их вводят в комбинации с гиалуронидазой, при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят субъекту посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, и при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

В седьмом аспекте предложена комбинация, содержащая рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии.

В восьмом аспекте предложен набор компонентов, содержащий рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии.

Введение рилпивирин в комбинации с гиалуронидазой путем подкожной или внутримышечной инъекции улучшает переносимость у пациента по сравнению с подкожным или внутримышечным инъекционным введением только рилпивирин, в частности при введении больших объемов. Гиалуронидаза может способствовать более быстрому введению рилпивирин, поскольку она может снижать сопротивление ткани, к которой доставляется суспензия рилпивирин. Гиалуронидаза может сокращать утечку рилпивирин из места инъекции за счет снижения противодействия ткани. Гиалуронидаза также может обеспечивать доставку больших объемов препарата у

пациентов с меньшим объемом подкожной ткани (или более низким индексом массы тела). Гиалуронидаза может позволить применять более короткую иглу.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что длительное, замедленное или пролонгированное высвобождение рилпивирин в плазму крови, достигаемое при внутримышечной инъекции или подкожной инъекции суспензии микро- или наночастиц рилпивирин, можно поддерживать при введении рилпивирин с гиалуронидазой, как определено в настоящем документе. Как более подробно обсуждается ниже в разделе «Гиалуронидаза», гиалуронидазы используют для улучшения диспергирования и абсорбции введенных активных фармацевтических ингредиентов. С учетом этого авторы изобретения неожиданно продемонстрировали, что введение гиалуронидазы с рилпивирин поддерживает длительное, замедленное или пролонгированное высвобождение рилпивирин в кровотока.

В девятом аспекте предложен рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль в форме микро- или наночастиц в суспензии, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 1 мкм до около 10 мкм.

В десятом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, которые определены, как указано в девятом аспекте.

В одиннадцатом аспекте предложен рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль, которые определены, как указано в девятом аспекте, для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции у субъекта.

В двенадцатом аспекте предложен способ лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта, в котором субъекту вводят рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с девятым аспектом изобретения, т. е. в форме микро- или наночастиц в суспензии, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 1 мкм до около 10 мкм.

В тринадцатом аспекте предложено применение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с девятым аспектом изобретения, т. е. в форме микро-



или наночастиц в суспензии, причем микро- или наночастицы имеют  $D_v90$  от около 1 мкм до около 10 мкм, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта.

- 5 Неожиданно было обнаружено, что рилпивирин в форме микро- или наночастиц, имеющих  $D_v90$  от около 1 мкм до около 10 мкм, имеет сниженный, т. е. уплощенный, профиль растворения рилпивирин по сравнению с рилпивирин в форме микро- или наночастиц, имеющих более низкое значение  $D_v90$ . Таким образом, введение рилпивирин в форме микро- или наночастиц, имеющих  $D_v90$  от около 1 мкм до около
- 10 10 мкм, позволяет сглаживать экспозицию рилпивирин, т. е. снижать  $C_{max}$  на фармакокинетической кривой, сохраняя замедленное или пролонгированное высвобождение рилпивирин в плазму крови. Введение рилпивирин в форме микро- или наночастиц, имеющих  $D_v90$  от около 1 мкм до около 10 мкм, может приводить к улучшению соотношения пикового и остаточного действия для многократных доз по
- 15 сравнению с введением рилпивирин в форме микро- или наночастиц, имеющих меньшее значение  $D_v90$ .

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

- 20 Описание настоящего изобретения приводится далее исключительно в качестве примера со ссылкой на прилагаемые фигуры.

**Фиг. 1.** Средняя концентрация в плазме в зависимости от времени после введения наносуспензии рилпивирин и гиалуронидазы в соответствии с изобретением и только

25 наносуспензии рилпивирин.

**Фиг. 2.** Средняя концентрация в плазме в течение шести месяцев после введения суспензии рилпивирин и гиалуронидазы в соответствии с изобретением и только суспензии рилпивирин.

30

**Фиг. 3.** Исследование растворения суспензий рилпивирин с разным размером частиц.

**Фиг. 4.** Дополнительное исследование растворения суспензий рилпивирин с разным размером частиц.

Подробное объяснение данных фигур приводится в разделе «Примеры».

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5

Настоящая заявка состоит из разделов для повышения удобства при чтении. Однако это не означает, что каждый раздел следует рассматривать отдельно. Напротив, если не указано иное, каждый раздел следует рассматривать с перекрестными ссылками на остальные разделы, т. е. рассматривая всю заявку в целом. Если явным образом не  
10 указано иное, какого-либо искусственного разделения вариантов осуществления не предполагается.

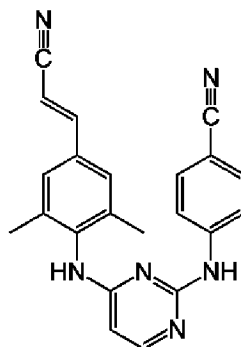
Таким образом, все описанные в настоящем документе варианты осуществления, относящиеся к первому аспекту изобретения, в равной степени применимы к  
15 описанным в настоящем документе второму–восьмому аспектам, т. е. также описаны во взаимосвязи / в комбинации с ними. Также все описанные в настоящем документе варианты осуществления, относящиеся к девятому аспекту изобретения, в равной степени применимы к описанным в настоящем документе десятому–тринадцатому аспектам, т. е. также описаны во взаимосвязи / в комбинации с ними.

20

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### Рилпивирин

25 Рилпивирин (4-[[4-[[4-[(1E)-2-цианоэтенил]-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрил; ТМС278) имеет следующую структурную формулу:



Под термином «рилпивири́н» подразумевается рилпивири́н, имеющий структурную формулу, показанную выше, т. е. в форме свободного основания.

- 5 Рилпивири́н или его фармацевтически приемлемая соль, используемые в первом и девятом аспектах изобретения, находятся в форме микро- или наночастиц в суспензии, т. е. микрочастиц или наночастиц рилпивирина или его фармацевтически приемлемой соли в суспензии, в частности микро- или наночастиц рилпивирина или его фармацевтически приемлемой соли, суспендированных в фармацевтически приемлемом носителе, таком как, например, фармацевтически приемлемый водный носитель.

- Под фармацевтически приемлемыми солями рилпивирина понимают те соли, в которых противоион является фармацевтически приемлемым. Предполагается, что
- 15 фармацевтически приемлемые соли включают терапевтически активные нетоксичные кислотно-аддитивные солевые формы, которые способны образовывать рилпивири́н. Эти солевые формы можно без затруднения получать посредством обработки рилпивирина такими подходящими кислотами, как неорганические кислоты, например галогенводородные кислоты, например хлористоводородная, бромистоводородная и
- 20 т. п.; серная кислота; азотная кислота; фосфорная кислота и т. п.; или органические кислоты, например уксусная, пропановая, гидроксипропановая, 2-гидроксипропановая, 2-оксипропановая, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, 4-метилбензолсульфоновая, циклогексансульфаминовая, 2-
- 25 гидроксипропановая, 4-амино-2-гидроксипропановая и т. п. кислоты.

- В предпочтительном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения рилпивири́н или его фармацевтически приемлемая соль, используемые в изобретении, представляют собой рилпивири́н, т. е. рилпивири́н в форме свободного основания.

30

Специалисту в данной области будет понятно, что размер микро- или наночастиц в первом аспекте изобретения должен быть меньше максимального размера, при превышении которого введение посредством подкожной или внутримышечной инъекции становится менее эффективным или даже невозможным. Максимальный

размер зависит, например, от ограничений, накладываемых диаметром иглы, или нежелательными реакциями организма на большие частицы, или тем и другим.

5 В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме наночастиц.

В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы, описанные в настоящем документе, имеют средний эффективный размер частиц менее около 20 мкм. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц менее около 10 мкм. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц менее около 5 мкм. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц менее около 1 мкм. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц менее чем около 500 нм.

В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы, описанные в настоящем документе, имеют средний эффективный размер частиц от около 25 нм до около 20 мкм. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 25 нм до около 10 мкм (например, от около 200 нм до около 10 мкм). В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 25 нм до около 5 мкм (например, от около 200 нм до около 5 мкм). В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 25 нм до около 1 мкм. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 25 нм до около 500 нм.

30 В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы, описанные в настоящем документе, имеют средний эффективный размер частиц от около 100 нм до около 300 нм. В еще одном предпочтительном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы имеют средний

эффективный размер частиц от около 150 нм до около 250 нм. В особенно предпочтительном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 180 нм до около 220 нм, например около 200 нм.

5

В альтернативном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,4 мкм до около 3 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,6 мкм до около 3 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,7 мкм до около 3 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,8 мкм до около 3 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,9 мкм до около 3 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 3 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 2,5 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 2 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц 0,3 мкм, 0,4 мкм, 0,5 мкм, 0,6 мкм, 0,7 мкм, 0,8 мкм, 0,9 мкм, 1 мкм, 1,1 мкм, 1,2 мкм, 1,3 мкм, 1,4 мкм, 1,5 мкм, 1,6 мкм, 1,7 мкм, 1,8 мкм, 1,9 мкм, 2 мкм, 2,1 мкм, 2,2 мкм, 2,3 мкм, 2,4 мкм, 2,5 мкм, 2,6 мкм, 2,7 мкм, 2,8 мкм, 2,9 мкм, или 3 мкм, или размер в любом поддиапазоне, или отдельное значение в диапазоне от 0,2 мкм до 3 мкм.

10

15

20

25

30

В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1,5 мкм до около

3 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 2 мкм до около 3 мкм, например около 2,5 мкм или около 2,7 мкм.

- 5 Термин «средний эффективный размер частиц» в контексте настоящего документа относится к объемному медианному диаметру частиц ( $D_{v,50}$ ), т. е. диаметру, меньше которого в образце находится 50% частиц по объему.

- 10 В альтернативном варианте осуществления первого аспекта изобретения микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 1 мкм до около 10 мкм.

Микро- или наночастицы по девятому аспекту изобретения имеют  $D_{v,90}$  от около 1 мкм до около 10 мкм.

- 15 В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 1 мкм до около 7 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 1,5 мкм до около 7 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 2 мкм до около 7 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 2 мкм до около 6 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 2,5 мкм до около 6,5 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 2,5 мкм до около 4 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 3 мкм до около 7 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 4 мкм до около 7 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 3 мкм до около 6 мкм. В одном варианте осуществления микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 3 мкм до около 5,5 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 4,5 мкм до около 6,5 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 5 мкм до около 6 мкм, например около 5,5 мкм. В одном варианте осуществления первого и девятого

аспектов микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  2 мкм, 2,1 мкм, 2,2 мкм, 2,3 мкм, 2,4 мкм, 2,5 мкм, 2,6 мкм, 2,7 мкм, 2,8 мкм, 2,9 мкм, 3 мкм, 3,1 мкм, 3,2 мкм, 3,3 мкм, 3,4 мкм, 3,5 мкм, 3,6 мкм, 3,7 мкм, 3,8 мкм, 3,9 мкм, 4 мкм, 4,1 мкм, 4,2 мкм, 4,3 мкм, 4,4 мкм, 4,5 мкм, 4,6 мкм, 4,7 мкм, 4,8 мкм, 4,9 мкм, 5 мкм, 5,1 мкм, 5,2 мкм, 5,3 мкм, 5,4 мкм, 5,5 мкм, 5,6 мкм, 5,7 мкм, 5,8 мкм, 5,9 мкм, 6 мкм, 6,1 мкм, 6,2 мкм, 6,3 мкм, 6,4 мкм, 6,5 мкм, 6,6 мкм, 6,7 мкм, 6,8 мкм, 6,9 мкм, или 7 мкм, или значение в любом поддиапазоне, или отдельное значение от 2 мкм до 7 мкм.

Термин « $D_{v90}$ » в контексте настоящего документа относится к диаметру, меньше которого в образце находится 90% частиц по объему.

В конкретном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц ( $D_{v50}$ ) от около 0,2 мкм до около 3 мкм и  $D_{v90}$  от около 1,8 мкм до около 7 мкм или имеют средний эффективный размер частиц ( $D_{v50}$ ) от около 0,6 мкм до около 3 мкм и  $D_{v90}$  от около 2,5 мкм до около 6,5 мкм, причем для любого варианта осуществления средний эффективный размер частиц не превышает  $D_{v90}$ . В альтернативном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц ( $D_{v50}$ ) от около 0,6 мкм до около 1,5 мкм и  $D_{v90}$  от около 2,5 мкм до около 4 мкм, причем для любого варианта осуществления средний эффективный размер частиц не превышает  $D_{v90}$ . В альтернативном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц ( $D_{v50}$ ) от около 1 мкм до около 2 мкм и  $D_{v90}$  от около 3,5 мкм до около 5,5 мкм, причем для любого варианта осуществления средний эффективный размер частиц не превышает  $D_{v90}$ . В альтернативном варианте осуществления первого и девятого аспектов микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц ( $D_{v50}$ ) от около 2 мкм до около 3 мкм и  $D_{v90}$  от около 5,0 мкм до около 6,5 мкм, причем для любого варианта осуществления средний эффективный размер частиц не превышает  $D_{v90}$ .

30

Как можно увидеть из примера 3, неожиданно было обнаружено, что введение рилпивирин в форме микро- или наночастиц, имеющих  $D_{v90}$  от около 1 мкм до около 10 мкм, снижает, т. е. уплощает, профиль растворения рилпивирин. Таким образом, размер частиц в этом диапазоне позволяет сглаживать экспозицию рилпивирин, т. е.

снижать  $St_{ph}$  на фармакокинетической кривой, сохраняя замедленное или пролонгированное высвобождение рилпивирин в плазму крови.

5 Средние эффективные размеры частиц, т. е. объемный медианный диаметр частиц ( $D_v50$ ) и  $D_v90$ , используемые в настоящем документе, определяют обычными методами лазерной дифракции, например в соответствии со стандартом ISO 13320:2009.

10 Метод лазерной дифракции основан на следующем принципе: частица рассеивает свет под углом, величина которого зависит от размера частицы, а группа частиц дает определенный рисунок рассеянного света в зависимости от интенсивности и угла рассеяния, который может коррелировать с распределением частиц по размерам. В  
15 продаже доступен ряд лазерных дифракционных анализаторов для быстрого и надежного определения распределения частиц по размерам. Например, распределение частиц по размерам может быть измерено стандартным анализатором размера частиц  
20 Malvern Mastersizer™ 3000 производства компании Malvern Instruments. Принцип работы анализатора размера частиц Malvern Mastersizer™ 3000 основан на проецировании пучка гелий-неонового лазера на прозрачную ячейку, содержащую интересующие частицы, суспендированные в водном растворе. Световые лучи, которые падают на частицы, рассеиваются под углами, величина которых обратно  
25 пропорциональна размеру частиц, а матрица фотодетектора измеряет интенсивность света при нескольких предварительно заданных углах. Измеренные интенсивности при разных углах обрабатываются компьютером с использованием стандартных теоретических принципов для определения распределения частиц по размерам. Значения при использовании метода лазерной дифракции могут быть получены с  
30 помощью жидкой дисперсии частиц в дистиллированной воде.

Другие методы, которые обычно используют в данной области для измерения  
35 объемных медианных диаметров частиц ( $D_v50$ ) и  $D_v90$ , включают в себя дисковое центрифугирование, сканирующую электронную микроскопию (SEM), седиментационное проточное фракционирование в силовом поле и фотон-корреляционную спектроскопию.



В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы содержат один или более модификаторов поверхности, адсорбированных на их поверхности.

- 5 Модификатор поверхности может быть выбран из известных органических и неорганических фармацевтических эксципиентов, включая различные полимеры, низкомолекулярные олигомеры, натуральные продукты и поверхностно-активные вещества. Конкретные модификаторы поверхности, которые можно использовать в изобретении, включают неионные и анионные поверхностно-активные вещества.
- 10 Типичные примеры модификаторов поверхности включают желатин, казеин, лецитин, соли отрицательно заряженных фосфолипидов или их кислотную форму (например, фосфатидилглицерин, фосфатидилинозит, фосфатидилсерин, фосфатная кислота и их соли, такие как соли щелочных металлов, например их натриевые соли, например яичный фосфатидилглицерин натрия, такой как препарат, доступный под торговой
- 15 маркой Lipoid™ EPG), гуммиарабик, стеариновую кислоту, хлорид бензалкония, алкиловые эфиры полиоксиэтилена, например эфиры макрогола, такие как цетомакрогол 1000, полиоксиэтиленовые производные касторового масла; полиоксиэтиленовые стеараты, коллоидный диоксид кремния, додецилсульфат натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, соли желчной кислоты, такие как таурохолат натрия, дезокситаурохолат натрия, дезоксихолат натрия; метилцеллюлозу,
- 20 гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, алюмосиликат магния, поливиниловый спирт (ПВС), полуксамеры, такие как Pluronic™ F68, F108 и F127, которые представляют собой блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида; тилоксапол; витамин E-TGPS ( $\alpha$ -
- 25 токоферилполиэтиленгликольсукцинат, в частности  $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат); полуксамины, такие как Tetronic™ 908 (T908), который является тетрафункциональным блок-сополимером, образующимся в результате последовательного добавления этиленоксида и пропиленоксида к этилендиамину; декстран; лецитин; диоктиловый сложный эфир натриевой соли сульфоянтарной
- 30 кислоты, например препараты, доступные под торговой маркой Aerosol OT™ (АОТ); лаурилсульфат натрия (Duponol™ P); алкиларилполиэфирсульфонат, доступный под торговой маркой Triton™ X-200; полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирной кислоты и сорбитана (Tweens™ 20, 40, 60 и 80); сложные эфиры сорбитана жирных кислот (Span™ 20, 40, 60 и 80 или Arlacel™ 20, 40, 60 и 80); полиэтиленгликоли (например,

доступные под торговой маркой Carbowax™ 3550 и 934); смеси стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы, например препарат, доступный под торговой маркой Crodesta™ F110 или Crodesta™ SL-40; гексилдецилтриметиламмония хлорид (СТАС); поливинилпирролидон (PVP). При необходимости можно использовать комбинации  
 5 двух или более модификаторов поверхности.

В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения модификатор поверхности выбран из полксамера,  $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликольсукцината, полиоксиэтиленового сложного эфира жирной  
 10 кислоты и сорбитана и солей отрицательно заряженных фосфолипидов или их кислотной формы. В предпочтительном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения модификатор поверхности выбран из Pluronic™ F108, витамина E TGPS, Tween™ 80 и Lipoid™ EPG.

15 В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения модификатор поверхности представляет собой полксамер, в частности Pluronic™ F108. Pluronic™ F108 соответствует полксамеру 338 и представляет собой блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена, по существу соответствующий формуле  $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x-(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O})_y-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_z-\text{H}$ , в которой средние значения  $x$ ,  $y$  и  $z$  равны 128, 54 и 128 соответственно. Другими торговыми  
 20 наименованиями полксамера 338 являются Hodag Nonionic™ 1108-F и Synperonic™ PE/F108. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения модификатор поверхности содержит комбинацию полиоксиэтиленового сложного эфира жирной кислоты и сорбитана и соли фосфатидилглицерина (в частности, яичного  
 25 фосфатидилглицерина натрия).

В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения относительное количество (масс./масс.) рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли к модификатору поверхности составляет от около 1 : 2 до около 20 :  
 30 1, в частности от около 1 : 1 до около 10 : 1, например от около 4 : 1 до около 6 : 1, предпочтительно около 6 : 1.

В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения микро- или наночастицы согласно изобретению содержат рилпивирин или его фармацевтически

приемлемую соль в соответствии с определением в настоящем документе и один или более модификаторов поверхности в соответствии с определением в настоящем документе, причем количество рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли составляет по меньшей мере около 50% по массе микро- или наночастиц, по 5 меньшей мере около 80% по массе микро- или наночастиц, по меньшей мере около 85% по массе микро- или наночастиц, по меньшей мере около 90% по массе микро- или наночастиц, по меньшей мере около 95% по массе микро- или наночастиц или по меньшей мере около 99% по массе микро- или наночастиц, в частности в пределах от 80% до 90% по массе микро- или наночастиц или в пределах от 85% до 90% по массе 10 микро- или наночастиц.

В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором суспендируют микро- или наночастицы рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.

15 Фармацевтически приемлемый водный носитель содержит стерильную воду, например воду для инъекций, необязательно в смеси с другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами. Последние представляют собой любые ингредиенты для применения в инъекционных составах. Эти ингредиенты могут быть выбраны из одного или более из суспендирующего агента, буфера, регулятора pH, консерванта, изотонизирующего 20 агента, модификатора поверхности, хелатирующего агента и подобных ингредиентов.

В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения указанные ингредиенты выбраны из одного или более из суспендирующего агента, буфера, регулятора pH и необязательно консерванта и изотонизирующего агента. Некоторые ингредиенты могут одновременно функционировать в качестве двух и более таких 25 агентов, например выполнять роль консерванта и буфера или буфера и изотонизирующего агента.

В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения указанные ингредиенты выбраны из одного или более из буфера, регулятора pH, изотонизирующего агента, хелатирующего агента и модификатора поверхности. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов 30 изобретения указанные ингредиенты выбраны из одного или более из буфера, регулятора pH, изотонизирующего агента и хелатирующего агента.

В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения суспензия дополнительно содержит буферный агент и/или регулятор pH. Приемлемые буферные

агенты и регуляторы рН следует использовать в количестве, достаточном для приведения дисперсии к нейтральной или очень слабо щелочной (до рН 8,5), предпочтительно в диапазоне рН от 7 до 7,5. Конкретными примерами буферов являются соли слабых кислот. Буферные агенты и регуляторы рН, которые могут быть добавлены, могут быть выбраны из винной кислоты, малеиновой кислоты, глицина, лактата натрия / молочной кислоты, аскорбиновой кислоты, цитратов натрия / лимонной кислоты, ацетата натрия / уксусной кислоты, бикарбоната натрия / угольной кислоты, сукцината натрия / янтарной кислоты, бензоата натрия / бензойной кислоты, фосфатов натрия, трис(гидроксиметил)аминометана, бикарбоната натрия / карбоната натрия, гидроксида аммония, бензолсульфоновой кислоты, бензоата натрия / кислоты, диэтанолamina, глюконо-дельта-лактона, хлористоводородной кислоты, бромоводорода, лизина, метансульфоновой кислоты, моноэтанолamina, гидроксида натрия, трометамина, глюконовой, глицериновой, глюратовой, глутаминовой, этилендиаминтетрауксусной (ЭДТА) кислот, триэтанолamina, включая их смеси. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения буфер представляет собой натрий-фосфатный буфер, например моногидрат дигидрофосфата натрия. В одном варианте осуществления регулятор рН представляет собой гидроксид натрия.

В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения суспензия дополнительно содержит консервант. Консерванты представляют собой противомикробные вещества и антиоксиданты, которые могут быть выбраны из группы, состоящей из бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), хлорбутола, галлата, гидроксibenзоата, ЭДТА, фенола, хлоркрезола, метакрезола, хлорида бензетония, хлорида миристил-гамма-пикколиния, ацетата фенилртути и тимеросала. Акцепторы радикалов включают в себя ВНА, ВНТ, витамин Е, аскорбилпальмитат и их смеси. Поглотители кислорода включают в себя аскорбат натрия, сульфит натрия, L-цистеин, ацетилцистеин, метионин, тиоглицерин, ацетон с бисульфитом натрия, изоаскорбиновую кислоту, гидроксипропилциклодекстрин. Хелатирующие агенты включают в себя цитрат натрия, этилендиаминтетраацетат натрия, лимонную кислоту и яблочную кислоту. В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения хелатирующий агент представляет собой лимонную кислоту, например моногидрат лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения суспензия дополнительно содержит изотонизирующий агент. Изотонизирующий агент или изотонирующая добавка может присутствовать для обеспечения изотоничности фармацевтических композиций настоящего изобретения и включает в себя сахара, такие как глюкоза, декстроза, сахароза, фруктоза, трегалоза, лактоза; многоатомные сахарные спирты, предпочтительно трехатомные или спирты высшей атомности, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит. Альтернативно для обеспечения изотоничности растворов могут быть использованы хлорид натрия, сульфат натрия или другие подходящие неорганические соли. Эти изотонирующие добавки могут быть использованы по отдельности или в комбинации. Суспензии предпочтительно содержат от 0 до 10% (мас./об.), в частности от 0 до 6% (мас./об.), изотонизирующего агента. Представляют интерес неионные изотонирующие добавки, например глюкоза, маннит, поскольку электролиты могут влиять на устойчивость коллоида.

В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит до около 600 мл суспензии, описанной в настоящем документе, т. е. объем суспензии, содержащей рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль в форме микро- или наночастиц, может иметь объем до 600 мл. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 5 мл до около 600 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 5 мл до около 300 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 5 мл до около 150 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 5 мл до около 25 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 6 мл до около 20 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 6 мл до около 18 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 6 мл до около 15 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 6 мл до около 12 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение

содержит от около 9 мл до около 18 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 9 мл до около 15 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 9 мл до около 12 мл суспензии. В еще  
5 одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит около 6 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит около 9 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит около 12 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое  
10 введение содержит около 15 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения каждое введение содержит около 18 мл суспензии. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения суспензия рилпивирин  
содержит 300 мг рилпивирин / мл.

15 В одном варианте осуществления рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по первому аспекту изобретения (которые находятся в форме микро- или наночастиц в суспензии) представлены в отдельной фармацевтической композиции без гиалуронидазы. Как дополнительно обсуждается в настоящем документе (например, в  
20 разделе «Применение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли и гиалуронидазы согласно изобретению»), отдельную фармацевтическую композицию могут вводить последовательно с фармацевтической композицией, содержащей гиалуронидазу по первому аспекту изобретения, или отдельную фармацевтическую композицию могут смешивать с фармацевтической композицией, содержащей гиалуронидазу согласно настоящему изобретению, перед введением полученной  
25 смешанной фармацевтической композиции.

В еще одном варианте осуществления рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по первому аспекту изобретения (которые находятся в форме микро- или наночастиц в суспензии) представлены в той же фармацевтической композиции,  
30 что и гиалуронидаза, т. е. рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль составляют в комбинированную фармацевтическую композицию с гиалуронидазой.

В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения для лечения ВИЧ-инфекции доза, подлежащая введению, может быть определена из расчета от около

300 мг до около 1200 мг/месяц, или от около 450 мг до около 1200 мг/месяц, или от около 450 мг до около 900 мг/месяц, или от около 600 мг до около 900 мг/месяц, или от около 450 мг/месяц до около 750 мг/месяц, или 450 мг/месяц, или 600 мг/месяц, или 750 мг/месяц, или 900 мг/месяц. Дозы для других режимов дозирования можно легко  
5 рассчитать умножением ежемесячной дозы на количество месяцев между введениями. Например, для дозы 450 мг/месяц в случае временного интервала 6 месяцев между введениями доза, которую нужно вводить при каждом введении, составляет 2700 мг. Указанная единица измерения «мг» соответствует мг рилпивирин (т. е. рилпивирин в форме свободного основания). Таким образом, в качестве примера 1 мг рилпивирин  
10 (т. е. рилпивирин в форме свободного основания) соответствует 1,1 мг гидрохлорида рилпивирин.

В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения для лечения ВИЧ-инфекции доза, подлежащая введению, может быть определена из расчета от около  
15 300 мг до около 1200 мг / 4 недели (28 дней), или от около 450 мг до около 1200 мг / 4 недели (28 дней), или от около 450 мг до около 900 мг / 4 недели (28 дней), или от около 600 мг до около 900 мг / 4 недели (28 дней), или от около 450 мг до около 750 мг / 4 недели (28 дней), или 450 мг / 4 недели (28 дней), или 600 мг / 4 недели (28 дней), или 750 мг / 4 недели (28 дней), или 900 мг / 4 недели (28 дней). Дозы для других  
20 режимов дозирования можно легко рассчитать умножением недельной или суточной дозы на число недель между введениями. Например, для дозы 450 мг / 4 недели (28 дней) в случае интервала времени 24 недели между введениями доза, которую нужно вводить при каждом введении, составляет 2700 мг. Или, например, в случае дозы 750 мг / 4 недели (28 дней) и интервала времени 24 недели между введениями доза,  
25 которую нужно вводить при каждом введении, составляет 4500 мг. Указанная единица измерения «мг» соответствует мг рилпивирин (т. е. рилпивирин в форме свободного основания). Таким образом, в качестве примера 1 мг рилпивирин (т. е. рилпивирин в форме свободного основания) соответствует 1,1 мг гидрохлорида рилпивирин.

30 В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения для лечения ВИЧ-инфекции каждое введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли может содержать от около 900 мг до около 28 800 мг (например, от около 900 мг до около 14 400 мг, или от около 900 мг до около 7200 мг, или от около 900 мг до около 3600 мг), предпочтительно от около 1200 мг до около 14 400 мг, предпочтительно от

около 1350 мг до около 13 200 мг, предпочтительно от около 1500 мг до около 12 000 мг (например, от около 3000 мг до около 12 000 мг), предпочтительно от около 1800 мг до около 10 800 мг (например, от около 2700 мг до около 10 800 мг или от около 1800 мг до около 3600 мг), наиболее предпочтительно от около 1800 мг до около 7200 мг или от около 2700 мг до около 4500 мг, рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.

Таким образом, количество рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции, т. е. отдельной или комбинированной фармацевтической композиции в соответствии с определением в настоящем документе по первому аспекту изобретения, может составлять от около 900 мг до около 28 800 мг (например, от около 900 мг до около 14 400 мг, или от около 900 мг до около 7200 мг, или от около 900 мг до около 3600 мг), предпочтительно от около 1200 мг до около 14 400 мг, предпочтительно от около 1350 мг до около 13 200 мг, предпочтительно от около 1500 мг до около 12 000 мг (например, от около 3000 мг до около 12 000 мг), предпочтительно от около 1800 мг до около 10 800 мг (например, от около 2700 мг до около 10 800 мг или от около 1800 мг до около 3600 мг), наиболее предпочтительно от около 1800 мг до около 7200 мг или от около 2700 мг до около 4500 мг. Указанная единица измерения «мг» соответствует мг рилпивирин (т. е. рилпивирин в форме свободного основания). Таким образом, в качестве примера 1 мг рилпивирин (т. е. рилпивирин в форме свободного основания) соответствует 1,1 мг гидрохлорида рилпивирин.

В случае профилактики ВИЧ-инфекции каждое введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли может содержать ту же дозу, что и при применении в терапевтических целях, как описано выше.

В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль в фармацевтической композиции, т. е. в отдельной или комбинированной фармацевтической композиции в соответствии с определением в настоящем документе, используют в таком количестве, чтобы поддерживать концентрацию рилпивирин в плазме крови у субъекта на уровне выше около 12 нг/мл, предпочтительно в диапазоне от около 12 нг/мл до около 100 нг/мл, более предпочтительно от около 12 нг/мл до около 50 нг/мл, в течение по меньшей мере трех



месяцев после введения, или по меньшей мере 6 месяцев после введения, или по меньшей мере 9 месяцев после введения, или по меньшей мере 1 года после введения, или по меньшей мере 2 лет после каждого введения. В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль в фармацевтической композиции используют в таком количестве, чтобы поддерживать концентрацию рилпивирин в плазме крови у субъекта на уровне от 12 нг/мл до 100 нг/мл в течение по меньшей мере 6 месяцев.

В конкретном варианте осуществления первого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль составляют и вводят в форме микро- или наночастиц в суспензии, причем состав содержит следующие компоненты:

рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, в частности рилпивирин; модификатор поверхности в соответствии с определением в настоящем документе, в частности полоксамер 338; изотонизирующий агент, в частности моногидрат глюкозы; буфер, в частности дигидрофосфат натрия; хелатирующий агент, в частности моногидрат лимонной кислоты; регулятор pH, в частности гидроксид натрия; и воду, в частности воду для инъекций.

В еще одном конкретном варианте осуществления первого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль составляют и вводят в форме микро- или наночастиц в суспензии, причем состав содержит следующие компоненты:

рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, в частности рилпивирин; полоксамер 338; моногидрат глюкозы; дигидрофосфат натрия; моногидрат лимонной кислоты; гидроксид натрия; и воду, в частности воду для инъекций.

В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения водные суспензии могут содержать по массе в пересчете на общий объем суспензии:

- 5 (a) от 3% до 50% (масс./об.), или от 10% до 40% (масс./об.), или от 10% до 30% (масс./об.) рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли; в частности, рилпивирин;
- (b) от 0,5% до 10% (масс./об.), или от 0,5% до 5% (масс./об.), или от 0,5% до 2% (масс./об.) модификатора поверхности; в частности, полоксамера 338;
- 10 (c) от 0% до 10% (масс./об.), или от 0% до 5% (масс./об.), или от 0% до 2% (масс./об.), или от 0% до 1% (масс./об.) одного или более буферных агентов; в частности, дигидрофосфата натрия;
- (d) от 0% до 10% (масс./об.), или от 0% до 6% (масс./об.), или от 0% до 5% (масс./об.), или от 0% до 3% (масс./об.), или от 0% до 2% (масс./об.) изотонизирующего агента; в частности, моногидрата глюкозы;
- 15 (e) от 0% до 2% (масс./об.), или от 0% до 1% (масс./об.), или от 0% до 0,5% (масс./об.), или от 0% до 0,1% (масс./об.) регулятора pH; в частности, гидроксида натрия;
- (f) от 0% до 2% (масс./об.), или от 0% до 1% (масс./об.), или от 0% до 0,5% (масс./об.), или от 0% до 0,1% (масс./об.) хелатирующего агента; в частности, моногидрата лимонной кислоты;
- 20 (g) от 0% до 2% (масс./об.) консервантов; и
- (h) воду для инъекций в достаточном количестве до 100%.

В одном варианте осуществления первого и девятого аспектов изобретения водные суспензии могут содержать по массе в пересчете на общий объем суспензии:

- 25 (a) от 3% до 50% (масс./об.), или от 10% до 40% (масс./об.), или от 10% до 30% (масс./об.) рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли; в частности, рилпивирин;
- (b) от 0,5% до 10% (масс./об.), или от 0,5% до 5% (масс./об.), или от 0,5% до 2% (масс./об.) модификатора поверхности; в частности, полоксамера 338;
- 30 (c) от 0% до 10% (масс./об.), или от 0% до 5% (масс./об.), или от 0% до 2% (масс./об.), или от 0% до 1% (масс./об.) одного или более буферных агентов; в частности, дигидрофосфата натрия;
- (d) от 0% до 10% (масс./об.), или от 0% до 6% (масс./об.), или от 0% до 5% (масс./об.), или от 0% до 3% (масс./об.), или от 0% до 2% (масс./об.) изотонизирующего агента; в частности, моногидрата глюкозы;
- 35 (e) от 0% до 2% (масс./об.), или от 0% до 1% (масс./об.), или от 0% до 0,5% (масс./об.), или от 0% до 0,1% (масс./об.) регулятора pH; в частности, гидроксида натрия;

- (f) от 0% до 2% (масс./об.), или от 0% до 1% (масс./об.), или от 0% до 0,5% (масс./об.), или от 0% до 0,1% (масс./об.) хелатирующего агента; в частности, моногидрата лимонной кислоты; и
- (g) воду для инъекций в достаточном количестве до 100%.

5

В конкретном варианте осуществления первого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль составляют (и вводят) в виде суспензии микро- или наночастиц, содержащей следующие компоненты в следующих количествах:

- (a) рилпивирин (300 мг);
- 10 (b) полоксамер 338 (50 мг); и
- (c) воду для инъекций (до 1 мл).

Альтернативно эти компоненты можно использовать в других количествах, но с тем же массовым соотношением компонентов с общим объемом (полученным с помощью воды для инъекций), измененных кратно на одну и ту же величину.

15

В конкретном варианте осуществления первого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль составляют (и вводят) в виде суспензии микро- или наночастиц, содержащей следующие компоненты в следующих количествах:

- 20 a. рилпивирин (300 мг);
- b. полоксамер 338 (50 мг);
- c. моногидрат глюкозы (19,25 мг);
- d. дигидрофосфат натрия (2,00 мг);
- e. моногидрат лимонной кислоты (1,00 мг);
- 25 f. гидроксид натрия (0,866 мг); и
- g. воду для инъекций (до 1 мл).

Альтернативно эти компоненты можно использовать в других количествах, но с тем же массовым соотношением компонентов с общим объемом (полученным с помощью воды для инъекций), измененных кратно на одну и ту же величину.

30

В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения суспензию рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, вводят в процессе ручной инъекции.

В одном варианте осуществления девятого аспекта изобретения количество рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли в суспензии или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет от около 900 мг до около 28 800 мг (например, от около 900 мг до около 14 400 мг, или от около 900 мг до около 7200 мг, или от около 900 мг до около 3600 мг), предпочтительно от около 1200 мг до около 14 400 мг, предпочтительно от около 1350 мг до около 13 200 мг, предпочтительно от около 1500 мг до около 12 000 мг (например, от около 3000 мг до около 12 000 мг), предпочтительно от около 1800 мг до около 10 800 мг (например, от около 2700 мг до около 10 800 мг или от около 1800 мг до около 3600 мг), наиболее предпочтительно от около 1800 мг до около 7200 мг или от около 2700 мг до около 4500 мг. Указанная единица измерения «мг» соответствует мг рилпивирин (т. е. рилпивирин в форме свободного основания). Таким образом, в качестве примера 1 мг рилпивирин (т. е. рилпивирин в форме свободного основания) соответствует 1,1 мг гидрохлорида рилпивирин.

15

В одном варианте осуществления суспензию девятого аспекта изобретения составляют для введения посредством подкожной или внутримышечной инъекции. В предпочтительном варианте осуществления девятого аспекта изобретения суспензию изобретения составляют для введения посредством подкожной инъекции.

20

В конкретном варианте осуществления рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль по девятому аспекту изобретения составляют в составе, содержащем следующие компоненты:

- 25 рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, в частности рилпивирин в суспензии в соответствии с определением в настоящем документе;
- модификатор поверхности в соответствии с определением в настоящем документе, в частности полоксамер 338;
- изотонизирующий агент, в частности моногидрат глюкозы;
- 30 буфер, в частности дигидрофосфат натрия;
- хелатирующий агент, в частности моногидрат лимонной кислоты;
- регулятор рН, в частности гидроксид натрия; и
- воду, в частности воду для инъекций.

В конкретном варианте осуществления рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль по девятому аспекту изобретения составляют в составе, содержащем следующие компоненты:

- 5 рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, в частности рилпивирин в суспензии в соответствии с определением в настоящем документе;
- полоксамер 338;
- моногидрат глюкозы;
- дигидрофосфат натрия;
- 10 моногидрат лимонной кислоты;
- гидроксид натрия; и
- воду, в частности воду для инъекций.

В конкретном варианте осуществления девятого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль составляют в виде суспензии микро- или наночастиц, содержащей следующие компоненты в следующих количествах:

- (a) рилпивирин (300 мг);
- (b) полоксамер 338 (50 мг); и
- (c) воду для инъекций (до 1 мл).
- 20 Альтернативно эти компоненты можно использовать в других количествах, но с тем же массовым соотношением компонентов с общим объемом (полученным с помощью воды для инъекций), измененных кратно на одну и ту же величину.

В конкретном варианте осуществления рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль по девятому аспекту изобретения составляют в составе, содержащем следующие компоненты в следующих количествах:

- (a) рилпивирин (300 мг) в форме микро- или наночастиц в суспензии в соответствии с определением в настоящем документе;
- (b) полоксамер 338 (50 мг);
- 30 (c) моногидрат глюкозы (19,25 мг);
- (d) дигидрофосфат натрия (2,00 мг);
- (e) моногидрат лимонной кислоты (1,00 мг);
- (f) гидроксид натрия (0,866 мг); и

(g) воду для инъекций (до 1 мл).

Альтернативно эти компоненты можно использовать в других количествах, но с тем же массовым соотношением компонентов с общим объемом (полученным с помощью воды для инъекций), измененных кратно на одну и ту же величину.

5

Во избежание неопределенности, каждый из вариантов осуществления, описанных в данном разделе в отношении первого аспекта изобретения, в равной степени применим ко второму–восьмому аспектам изобретения, т. е. также описан в комбинации с ними.

Кроме того, каждый из вариантов осуществления, описанных в данном разделе в отношении девятого аспекта изобретения, в равной степени применим к десятому–тринадцатому аспектам изобретения, т. е. также описан в комбинации с ними.

### Гиалуронидаза

15 Гиалуронидаза представляет собой фермент, который разлагает гиалуроновую кислоту (НА) и снижает вязкость гиалуронана во внеклеточном матриксе. Благодаря этому свойству, ее можно использовать для улучшения диспергирования и абсорбции введенных активных фармацевтических ингредиентов. Ферментативная активность гиалуронидазы, включая гHuPH20, может быть выражена в единицах на мл (ед./мл) или  
20 общей ферментативной активностью для конкретного состава (ед).

Общеизвестно, что доставка гиалуронидаз (E.C. 3.2.1.35/36) в ткань улучшает проникновение лекарственных средств. Таким образом, введение гиалуронидазы представляет собой способ повышения диспергирования и абсорбции лекарственных  
25 средств.

Введение больших объемов рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли может приводить к образованию припухлости в местах инъекции. Введение гиалуронидазы с рилпивирин или его фармацевтически приемлемой солью по  
30 первому аспекту изобретения может приводить к снижению образования таких припухлостей.

Термин «гиалуронидаза» в контексте настоящего документа означает любой фермент, который разлагает гиалуроновую кислоту и снижает вязкость гиалуронана во внеклеточном матриксе.

- 5 В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную гиалуронидазу. В особенно предпочтительном варианте осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную человеческую гиалуронидазу, например гHuPH20. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения
- 10 гHuPH20 образована аминокислотной последовательностью, доступной под регистрационным номером CAS 757971-58-7. Дополнительная информация относительно гHuPH20 представлена в международной патентной публикации № WO2004/078140. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения аминокислотная последовательность гHuPH20 содержит SEQ ID NO: 1. В некоторых
- 15 вариантах осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидаза представляет собой вариант гHuPH20, имеющий аминокислотную последовательность гHuPH20, которая содержит SEQ ID NO: 2, а именно остатки 36–482 человеческой гиалуронидазы дикого типа. В некоторых вариантах осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидаза представляет собой вариант гHuPH20, имеющий аминокислотную
- 20 последовательность, которая содержит SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидаза представляет собой вариант гHuPH20, имеющий аминокислотную последовательность, которая содержит SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидаза представляет собой вариант гHuPH20, имеющий аминокислотную
- 25 последовательность, которая содержит SEQ ID NO: 5.

SEQ ID NO: 1: гHuPH20	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL
--------------------------	---

	LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEETEP
SEQ ID NO: 2: rHuPH20, вариант 1	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEETEPQIFY
SEQ ID NO: 3: rHuPH20, вариант 2	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEETEPQIF
SEQ ID NO: 4: rHuPH20, вариант 3	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEETEPQI



SEQ ID NO: 5: rHuPH20, вариант 4	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTFIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHNYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDL SWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQ
--	--

В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидазу согласно изобретению составляют в отдельную фармацевтическую композицию. Как

5 дополнительно обсуждается в настоящем документе (например, в разделе «Применение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли и гиалуронидазы в первом–

восьмом аспектах изобретения и рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли в девятом–тринадцатом аспектах изобретения»), отдельную фармацевтическую композицию могут вводить последовательно с фармацевтической композицией,

10 содержащей рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, или отдельную фармацевтическую композицию могут смешивать для немедленного применения с фармацевтической композицией, содержащей рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, перед введением полученной смешанной фармацевтической композиции.

15 В еще одном варианте осуществления гиалуронидазу по первому аспекту изобретения составляют в ту же фармацевтическую композицию, что и рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, т. е. гиалуронидазу составляют в виде комбинированной фармацевтической композиции (с рилпивирин или его

20 фармацевтически приемлемой солью).

В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидаза находится в форме раствора, причем предпочтительно концентрация гиалуронидазы в растворе составляет от около 50 до около 20 000 ед./мл, предпочтительно от около 50

до около 10 000 ед./мл, от около 50 до около 5000 ед./мл, от около 500 до около 2000 ед./мл. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидаза находится в форме раствора, причем предпочтительно концентрация гиалуронидазы в растворе составляет около 500 ед./мл. В одном варианте осуществления первого

5 аспекта изобретения гиалуронидаза находится в форме раствора, причем предпочтительно концентрация гиалуронидазы в растворе составляет около 750 ед./мл. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидаза находится в форме раствора, причем предпочтительно концентрация гиалуронидазы в растворе составляет около 1000 ед./мл. В одном варианте осуществления первого

10 аспекта изобретения гиалуронидаза находится в форме раствора, причем предпочтительно концентрация гиалуронидазы в растворе составляет около 1250 ед./мл. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидаза находится в форме раствора, причем предпочтительно концентрация гиалуронидазы в растворе составляет около 1500 ед./мл. В одном варианте осуществления первого

15 аспекта изобретения гиалуронидаза находится в форме раствора, причем предпочтительно концентрация гиалуронидазы в растворе составляет около 1750 ед./мл. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидаза находится в форме раствора, причем предпочтительно концентрация гиалуронидазы в растворе составляет около 2000 ед./мл.

20 В некоторых вариантах осуществления первого аспекта изобретения композиция, включающая гиалуронидазу, содержит гиалуронидазу в дозе около 1000 ед, 2000 ед, 3000 ед, 4000 ед, около 5000 ед, около 6000 ед, около 7000 ед, около 8000 ед, около 9000 ед, около 10 000 ед, около 11 000 ед, около 12 000 ед, около 13 000 ед, около

25 14 000 ед, около 15 000 ед, около 16 000 ед, около 17 000 ед, около 18 000 ед, около 19 000 ед, около 20 000 ед, около 21 000 ед, около 22 000 ед, около 23 000 ед, около 24 000 ед, около 25 000 ед, около 26 000 ед, около 27 000 ед, около 30 000 ед, около 31 000 ед, около 32 000 ед, около 33 000 ед, около 34 000 ед, около 35 000 ед, около 36 000 ед, около 37 000 ед, около 38 000 ед, около 39 000 ед, около 40 000 ед или в

30 любой дозе в диапазоне указанных значений. В некоторых вариантах осуществления первого аспекта изобретения, в которых гиалуронидазу вводят последовательно с фармацевтической композицией, содержащей рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, композиция, включающая гиалуронидазу, содержит гиалуронидазу в дозе около 1000 ед, 2000 ед, 3000 ед, 4000 ед, около 5000 ед, около 6000 ед, около 7000

ед, около 8000 ед, около 9000 ед, около 10 000 ед или в любой дозе в диапазоне указанных значений. В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта изобретения композиция, включающая гиалуронидазу, содержит гиалуронидазу в дозе около 2000 ед. В некоторых вариантах осуществления первого аспекта изобретения, в которых гиалуронидазу смешивают для немедленного применения с фармацевтической композицией, содержащей рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, перед введением полученной смешанной фармацевтической композиции, смешанная композиция содержит гиалуронидазу в дозе около 11 000 ед, около 12 000 ед, около 13 000 ед, около 14 000 ед, около 15 000 ед, около 16 000 ед, около 17 000 ед, около 18 000 ед, около 19 000 ед, около 20 000 ед, около 21 000 ед, около 22 000 ед, около 23 000 ед, около 24 000 ед, около 25 000 ед, около 26 000 ед, около 27 000 ед, около 30 000 ед, около 31 000 ед, около 32 000 ед, около 33 000 ед, около 34 000 ед, около 35 000 ед, около 36 000 ед, около 37 000 ед, около 38 000 ед, около 39 000 ед, около 40 000 ед или в любой дозе в диапазоне указанных значений. В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта изобретения смешанная композиция содержит гиалуронидазу в дозе около 18 000 ед или 30 000 ед.

В конкретном варианте осуществления первого аспекта изобретения гиалуронидазу составляют в виде раствора в отдельной фармацевтической композиции, т. е. в виде раствора без рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, и отдельная фармацевтическая композиция содержит следующие компоненты:

- от около 50 ед./мл до около 10 000 ед./мл гНuPH20;
- от около 5 мМ до около 50 мМ гистидина;
- от около 50 мМ до около 400 мМ сорбита;
- от около 0,1 мг/мл до около 2,5 мг/мл метионина; и
- от около 0,01% (масс./об.) до около 0,1% (масс./об.) буфера с полисорбатом 20.

Во избежание неопределенности, каждый из вариантов осуществления, описанных в данном разделе в отношении первого аспекта изобретения, в равной степени применим ко второму–восьмому аспектам изобретения, т. е. также описан в комбинации с ними.

Применение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли и гиалуронидазы в первом–восьмом аспектах изобретения и рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли в девятом–тринадцатом аспектах изобретения

5 В первом аспекте изобретения предложен способ лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает в себя этапы, на которых субъекту вводят терапевтически эффективное количество рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли в форме микро- или наночастиц в суспензии посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, причем

10 рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с гиалуронидазой, которую вводят посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, и при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

15 Таким образом, способ лечения или профилактики по первому аспекту изобретения, описанному в настоящем документе, включает многократное введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли и гиалуронидазы, а временной интервал между введением рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли и

20 гиалуронидазы и последующим введением рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли и гиалуронидазы составляет от около трех месяцев до около двух лет, т. е. рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по первому аспекту изобретения вводят субъекту, как описано в настоящем документе, и затем после периода от трех месяцев до двух лет рилпивирин или его фармацевтически

25 приемлемую соль и гиалуронидазу в соответствии с настоящим изобретением повторно вводят субъекту в соответствии с определением в настоящем документе.

В одиннадцатом аспекте изобретения предложен рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с девятым аспектом изобретения, т. е. в форме микро- или наночастиц в суспензии, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около

30 1 мкм до около 10 мкм, для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции у субъекта.

Термин «вводят», используемый в настоящем документе в отношении способов лечения или профилактики и применения, описанных в настоящем документе, может включать в себя термины «должно быть введено» и «должны быть введены».

- 5 В предпочтительном варианте осуществления первого или одиннадцатого аспектов изобретения субъект представляет собой человека.

10 Рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по первому аспекту изобретения могут вводить одновременно или последовательно. В одном варианте осуществления первого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят последовательно, т. е. одно за другим, предпочтительно в течение 24 часов между введениями, предпочтительно в течение 1 часа между введениями, предпочтительно в течение 30 минут между введениями, предпочтительно в течение 10 минут между введениями, более

15 предпочтительно в течение 5 минут между введениями. Предпочтительно гиалуронидазу вводят перед введением рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли. В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят одновременно.

20 Если рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по первому аспекту изобретения вводят последовательно, то их составляют в отдельные фармацевтические композиции. Эти отдельные фармацевтические композиции дополнительно описаны в настоящем документе в разделах «Рилпивирин» и «Гиалуронидаза».

25 Если рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по первому аспекту изобретения вводят последовательно, то их вводят одинаковым способом, т. е. посредством подкожной или внутримышечной инъекции. Кроме того, их вводят на одном и том же участке. Под одним и тем же участком понимаются места

30 инъекции, которые находятся на расстоянии в пределах 15 см друг от друга, в пределах 12 см друг от друга или в пределах 8 см друг от друга. Предпочтительно места инъекции находятся на расстоянии в пределах 10 см друг от друга, более предпочтительно в пределах 5 см друг от друга, еще более предпочтительно в пределах 1 см друг от друга. Это обеспечивает эффективность гиалуронидазы в отношении

улучшения переносимости инъекции рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.

- Если рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по  
5 первому аспекту изобретения вводят одновременно, их можно вводить в одно и то же место, т. е. одновременно посредством одного и того шприца/иглы. Если рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по первому аспекту изобретения вводят одновременно, рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза могут быть представлены в комбинированной фармацевтической  
10 композиции, т. е. фармацевтической композиции, содержащей как рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, так и гиалуронидазу. Эта комбинированная фармацевтическая композиция дополнительно описана в настоящем документе в разделах «Рилпивирин» и «Гиалуронидаза». Если рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по первому аспекту изобретения  
15 вводят одновременно, рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза также могут быть представлены в виде отдельных фармацевтических композиций, которые смешивают (т. е. для получения смешанной фармацевтической композиции непосредственно перед введением).
- 20 Неожиданно было обнаружено, что комбинированная фармацевтическая композиция по первому аспекту изобретения является стабильной при хранении, т. е. гиалуронидаза сохраняет активность даже после смешивания с рилпивирин или его фармацевтически приемлемой солью непосредственно перед введением, например в течение по меньшей мере 4 часов при комнатной температуре или в течение 24 часов  
25 или дольше, в частности в условиях хранения при 2–8 °С.

В одном варианте осуществления рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по первому аспекту изобретения вводят в одно и то же место инъекции последовательно с помощью одной и той же иглы, которая не была удалена с  
30 места инъекции, например кожи.

Рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по первому аспекту изобретения вводят так, что временной интервал между введениями (т. е. интервал дозирования) составляет от около трех месяцев до около двух лет. Таким

образом, рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят (например, одновременно или последовательно) с гиалуронидазой, а затем после временного интервала от около трех месяцев до около одного года снова вводят рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль (например, одновременно или последовательно) с гиалуронидазой.

Было обнаружено, что длительное, замедленное или пролонгированное высвобождение рилпивирин при введении в форме микро- или наночастиц в суспензии посредством внутримышечной или подкожной инъекции можно поддерживать при введении рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли с гиалуронидазой по первому аспекту изобретения в соответствии с определением в настоящем документе. Этот неожиданный эффект подробно обсуждается в примерах 1 и 2.

В одном варианте осуществления способа лечения или профилактики по одиннадцатому аспекту изобретения включают многократное, т. е. с перерывами, введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, и временной интервал между введением рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли и последующим введением рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли (т. е. интервал дозирования) составляет от около трех месяцев до около двух лет, т. е. рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль по одиннадцатому аспекту изобретения вводят субъекту, как описано в настоящем документе, а затем после периода от около трех месяцев до около двух лет рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль по одиннадцатому аспекту изобретения повторно вводят субъекту в соответствии с определением в настоящем документе.

В одном варианте осуществления первого и одиннадцатого аспектов изобретения временной интервал, описанный в настоящем документе, составляет около 1,5 года. В одном варианте осуществления первого и одиннадцатого аспектов изобретения временной интервал, описанный в настоящем документе, составляет около двух лет. В предпочтительном варианте осуществления первого и одиннадцатого аспектов изобретения временной интервал, описанный в настоящем документе, составляет от около трех месяцев до около 1,5 года. В еще одном предпочтительном варианте осуществления первого и одиннадцатого аспектов изобретения временной интервал, описанный в настоящем документе, составляет от около трех месяцев до около одного

года. В еще одном предпочтительном варианте осуществления первого и одиннадцатого аспектов изобретения временной интервал, описанный в настоящем документе, составляет от около трех месяцев до около шести месяцев. В еще одном предпочтительном варианте осуществления первого и одиннадцатого аспектов изобретения временной интервал, описанный в настоящем документе, составляет от 5 около шести месяцев до около 1 года. В еще одном предпочтительном варианте осуществления первого и одиннадцатого аспектов изобретения временной интервал, описанный в настоящем документе, составляет около трех месяцев. В еще одном предпочтительном варианте осуществления первого и одиннадцатого аспектов изобретения временной интервал, описанный в настоящем документе, составляет около 10 шести месяцев. В еще одном предпочтительном варианте осуществления первого и одиннадцатого аспектов изобретения временной интервал, описанный в настоящем документе, составляет около 1 года.

15 Рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по первому аспекту изобретения вводят посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции. Предпочтительно рилпивирин и гиалуронидазу по первому аспекту изобретения вводят посредством подкожной инъекции (либо в одной комбинированной фармацевтической композиции, либо в отдельных фармацевтических композициях).

20 В одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции. Предпочтительно рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят посредством подкожной инъекции.

25 В одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в процессе ручной инъекции.

30 Рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по первому аспекту изобретения и рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль по одиннадцатому аспекту изобретения используют в способе лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта, т. е. рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза по первому аспекту изобретения в соответствии с определением в настоящем документе и рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по



одиннадцатому аспекту изобретения в соответствии с определением в настоящем документе предназначены для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в терапевтически эффективном количестве. Под термином «терапевтически эффективное количество» понимается количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта.

В конкретном варианте осуществления рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль, используемые по первому аспекту изобретения, представляют собой рилпивирин, и рилпивирин и гиалуронидазу применяют в способе лечения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, как описано в настоящем документе, причем суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором рилпивирин суспендируют в форме микро- или наночастиц, и при этом рилпивирин и гиалуронидазу вводят посредством подкожной инъекции, причем предпочтительно средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 100 нм до около 300 нм, и при этом предпочтительно модификатор поверхности, например поллоксамер 338, адсорбируется на поверхности микро- или наночастиц.

В конкретном варианте осуществления рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль, используемые по первому аспекту изобретения, представляют собой рилпивирин, и рилпивирин и гиалуронидазу применяют в способе лечения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, как описано в настоящем документе, причем суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором рилпивирин суспендируют в форме микро- или наночастиц, и при этом рилпивирин и гиалуронидазу вводят посредством подкожной инъекции, причем предпочтительно микро- или наночастицы имеют  $D_{v50}$  в диапазоне от около 0,2 мкм до около 3 мкм или  $D_{v50}$ , как описано в настоящем документе, и при этом предпочтительно модификатор поверхности, например поллоксамер 338, адсорбируется на поверхности микро- или наночастиц.

В конкретном варианте осуществления рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль, используемые по первому аспекту изобретения, представляют собой рилпивирин, и рилпивирин и гиалуронидазу применяют в способе лечения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, как описано в настоящем документе,

причем суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором рилпивирин суспендируют в форме микро- или наночастиц, и при этом рилпивирин и гиалуронидазу вводят посредством подкожной инъекции, причем предпочтительно микро- или наночастицы имеют  $D_v90$  в диапазоне от около 1 мкм до около 10 мкм или  $D_v90$ , как описано в настоящем документе, и при этом предпочтительно модификатор поверхности, например полоксамер 338, адсорбируется на поверхности микро- или наночастиц.

В конкретном варианте осуществления рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль, используемые по одиннадцатому аспекту изобретения, представляют собой рилпивирин, и рилпивирин применяют в способе лечения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, как описано в настоящем документе, причем суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором рилпивирин суспендируют в форме микро- или наночастиц, и при этом рилпивирин вводят посредством подкожной инъекции, причем предпочтительно микро- или наночастицы имеют  $D_v50$  в диапазоне от около 0,2 мкм до около 3 мкм в комбинации с  $D_v90$  в диапазоне от около 1 мкм до около 10 мкм или имеют комбинацию  $D_v50$  и  $D_v90$ , как описано в настоящем документе, и при этом предпочтительно модификатор поверхности, например полоксамер 338, адсорбируется на поверхности микро- или наночастиц.

В конкретном варианте осуществления рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по одиннадцатому аспекту изобретения представляет собой рилпивирин, и рилпивирин используют для лечения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, как описано в настоящем документе, причем суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором рилпивирин суспендируют в форме микро- или наночастиц, имеющих  $D_v90$  от около 1 мкм до около 7 мкм, и при этом рилпивирин вводят посредством подкожной инъекции, причем предпочтительно модификатор поверхности, например полоксамер 338, адсорбируется на поверхности микро- или наночастиц.

В одном варианте осуществления рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по первому аспекту изобретения и рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль по одиннадцатому аспекту изобретения применяют

в способе лечения или профилактики ВИЧ-инфекции типа 1 (ВИЧ-1) у субъекта, т. е. один вариант осуществления, описанный в настоящем документе, относится к применению рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли и гиалуронидазы по первому аспекту изобретения и применению рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли по одиннадцатому аспекту изобретения в соответствии с определением в настоящем документе для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции типа 1 (ВИЧ-1) у субъекта.

В одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит до около 600 мл суспензии, описанной в настоящем документе, т. е. объем суспензии, содержащей рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, может составлять до 600 мл. В одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 5 мл до около 600 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 5 мл до около 300 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 5 мл до около 150 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 5 мл до около 25 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 6 мл до около 20 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 6 мл до около 18 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 6 мл до около 15 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 6 мл до около 12 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 9 мл до около 18 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 9 мл до около 15 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит от около 9 мл до около 12 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит около 6 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит около 9 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления

одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит около 12 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит около 15 мл суспензии. В еще одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения каждое введение содержит около 18 мл суспензии.

- 5 В одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения суспензия рилпивирин содержит 300 мг рилпивирин / мл.

- В одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения для лечения ВИЧ-инфекции доза, подлежащая введению, может быть определена из расчета от
- 10 около 300 мг до около 1200 мг/месяц, или от около 450 мг до около 1200 мг/месяц, или от около 450 мг до около 900 мг/месяц, или от около 450 мг до около 750 мг/месяц, или от около 600 мг до около 900 мг/месяц, или 450 мг/месяц, или 600 мг/месяц, или 750 мг/месяц, или 900 мг/месяц. Дозы для других режимов дозирования можно легко рассчитать умножением ежемесячной дозы на количество месяцев между введениями.
- 15 Например, для дозы 450 мг/месяц в случае интервала времени 6 месяцев между введениями доза, которую нужно вводить при каждом введении, составляет 2700 мг. Или, например, в случае дозы 750 мг/месяц и интервала времени 6 месяцев между введениями доза, которую нужно вводить при каждом введении, составляет 4500 мг. Указанная единица измерения «мг» соответствует мг рилпивирин (т. е. рилпивирин в
- 20 форме свободного основания). Таким образом, в качестве примера 1 мг рилпивирин (т. е. рилпивирин в форме свободного основания) соответствует 1,1 мг гидрохлорида рилпивирин.

- В одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения для лечения
- 25 ВИЧ-инфекции доза, подлежащая введению, может быть определена из расчета от около 300 мг до около 1200 мг / 4 недели (28 дней), или от около 450 мг до около 1200 мг / 4 недели (28 дней), или от около 450 мг до около 900 мг / 4 недели (28 дней), или от около 450 мг до около 750 мг / 4 недели (28 дней), или от около 600 мг до около 900 мг / 4 недели (28 дней), или 450 мг / 4 недели (28 дней), или 600 мг / 4 недели (28 дней),
- 30 или 750 мг / 4 недели (28 дней), или 900 мг / 4 недели (28 дней). Дозы для других режимов дозирования можно легко рассчитать умножением недельной или суточной дозы на число недель между введениями. Например, для дозы 450 мг / 4 недели (28 дней) в случае интервала времени 24 недели между введениями доза, которую нужно вводить при каждом введении, составляет 2700 мг. Или, например, в случае дозы 750

мг / 4 недели (28 дней) и интервала времени 24 недели между введениями доза, которую нужно вводить при каждом введении, составляет 4500 мг. Указанная единица измерения «мг» соответствует мг рилпивирин (т. е. рилпивирин в форме свободного основания). Таким образом, в качестве примера 1 мг рилпивирин (т. е. рилпивирин в форме свободного основания) соответствует 1,1 мг гидрохлорида рилпивирин.

В одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения для лечения ВИЧ-инфекции каждое введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли может содержать от около 900 мг до около 28 800 мг (например, от около 900 мг до около 14 400 мг, или от около 900 мг до около 7200 мг, или от около 900 мг до около 3600 мг), предпочтительно от около 1200 мг до около 14 400 мг, предпочтительно от около 1350 мг до около 13 200 мг, предпочтительно от около 1500 мг до около 12 000 мг (например, от около 3000 мг до около 12 000 мг), предпочтительно от около 1800 мг до около 10 800 мг (например, от около 2700 мг до около 10 800 мг или от около 1800 мг до около 3600 мг), наиболее предпочтительно от около 1800 мг до около 7200 мг или от около 2700 мг до около 4500 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.

В случае профилактики ВИЧ-инфекции каждое введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли по одиннадцатому аспекту изобретения может содержать ту же дозу, что и при применении в терапевтических целях, как описано выше.

В одном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль используют в таком количестве, чтобы поддерживать концентрацию рилпивирин в плазме крови у субъекта на уровне выше около 12 нг/мл, предпочтительно в диапазоне от около 12 нг/мл до около 100 нг/мл, более предпочтительно от около 12 нг/мл до около 50 нг/мл, в течение по меньшей мере трех месяцев после введения, или по меньшей мере 6 месяцев после введения, или по меньшей мере 9 месяцев после введения, или по меньшей мере 1 года после введения, или по меньшей мере 2 лет после каждого введения. В предпочтительном варианте осуществления одиннадцатого аспекта изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль используют в таком количестве, чтобы

поддерживать концентрацию рилпивирин в плазме крови у субъекта на уровне от 12 нг/мл до 100 нг/мл в течение по меньшей мере 6 месяцев.

- Используемый в настоящем документе термин «лечение ВИЧ-инфекции» относится к лечению субъекта, инфицированного ВИЧ. Термин «лечение ВИЧ-инфекции» также относится к лечению заболеваний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, например СПИДа, или иных состояний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, включая тромбоцитопению, саркому Капоши и инфекцию центральной нервной системы, характеризующуюся прогрессирующей демиелинизацией, приводящей к деменции и таким симптомам, как прогрессирующая дизартрия, атаксия и потеря ориентации, и дополнительных состояний, с которыми также была ассоциирована ВИЧ-инфекция, такими как периферическая нейропатия, прогрессирующая генерализованная лимфаденопатия (PGL) и СПИД-ассоциированный комплекс (ARC).
- Используемый в настоящем документе термин «профилактика ВИЧ-инфекции» относится к профилактике или предотвращению инфицирования субъекта (который не инфицирован ВИЧ) ВИЧ. Источники инфицирования могут быть разными: содержащий ВИЧ материал, в частности биологическая жидкость, которая содержит ВИЧ, такая как кровь или сперма, или другой субъект, который инфицирован ВИЧ.
- Профилактика ВИЧ-инфекции относится к профилактике передачи вируса от содержащего ВИЧ материала или от инфицированного ВИЧ субъекта неинфицированному человеку или относится к профилактике попадания вируса в организм неинфицированного человека. Передача ВИЧ может происходить любым известным способом передачи ВИЧ, например половым путем или через контакт с кровью инфицированного субъекта, например для медицинского персонала, оказывающего медицинскую помощь инфицированным субъектам. Передача ВИЧ также может происходить при контакте с инфицированной ВИЧ кровью, например при работе с образцами крови или при переливании крови. Она также может происходить при контакте с инфицированными клетками, например при проведении лабораторных экспериментов с инфицированными ВИЧ клетками.

Термин «лечение ВИЧ-инфекции» относится к лечению, при котором вирусная нагрузка по ВИЧ (представляемая как число копий вирусной РНК в установленном объеме сыворотки крови) снижается. Чем эффективнее лечение, тем ниже вирусная

нагрузка. Предпочтительно вирусную нагрузку необходимо снижать до насколько возможно низких уровней, например ниже около 200 копий/мл, в частности ниже около 100 копий/мл, более конкретно ниже 50 копий/мл, по возможности ниже уровня порога обнаружения вируса. Снижение вирусной нагрузки на один, два или даже три порядка (например, снижение величины в от около 10 до около  $10^2$  раз или более, например в около  $10^3$  раз) указывает на эффективность лечения. Еще одним параметром для измерения эффективности лечения ВИЧ является количество клеток CD4, которое у здоровых взрослых пациентов находится в диапазоне от 500 до 1500 клеток на мкл. Сниженное количество клеток CD4 указывает на инфицирование ВИЧ, а при падении их количества ниже около 200 клеток на мкл возможно развитие СПИДа. Увеличение количества клеток CD4, например на около 50, 100, 200 или более клеток на мкл, также указывает на эффективность лечения ВИЧ-инфекции. Количество клеток CD4, в частности, должно вырасти до уровня выше около 200 клеток на мкл или выше около 350 клеток на мкл. Для диагностики степени инфицирования ВИЧ можно использовать вирусную нагрузку, или количество клеток CD4, или оба эти параметра.

Термин «лечение ВИЧ-инфекции» и аналогичные термины относятся к такому лечению, которое снижает вирусную нагрузку, или увеличивает количество клеток CD4, или дает оба эти результата, как описано выше. Термин «профилактика ВИЧ-инфекции» и аналогичные термины относятся к ситуации, когда наблюдается уменьшение относительного количества вновь инфицированных субъектов в популяции, находящейся в контакте с источником ВИЧ-инфекции, таким как содержащий ВИЧ материал или инфицированный ВИЧ субъект. Эффективность профилактики можно измерить, например, путем измерения в смешанной популяции ВИЧ-инфицированных и неинфицированных субъектов того, наблюдается ли уменьшение относительного количества вновь инфицированных субъектов при сравнении неинфицированных субъектов, получавших фармацевтическую композицию изобретения, и неинфицированных субъектов, не получавших ее. Такое уменьшение можно измерить путем статистического анализа количества инфицированных и неинфицированных субъектов в заданной популяции в зависимости от времени.

Во втором аспекте предложен рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции у субъекта, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в

форме микро- или наночастиц в суспензии, при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят субъекту посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, и при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

Следует понимать, что все варианты осуществления, описанные в настоящем документе в отношении первого аспекта, например варианты осуществления, относящиеся к рилпивирину в первом аспекте изобретения, гиалуронидазе в настоящем изобретении, и варианты использования рилпивирина и гиалуронидазы в первом аспекте изобретения, равносильно применимы к данному второму аспекту изобретения, т. е. также описаны во взаимосвязи с ним.

В третьем аспекте предложены препараты, содержащие рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу в форме комбинированного препарата для одновременного или последовательного применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, и при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

Следует понимать, что все варианты осуществления, описанные в настоящем документе в отношении первого аспекта, например варианты осуществления, относящиеся к рилпивирину в первом аспекте изобретения, гиалуронидазе в настоящем изобретении, и варианты использования рилпивирина и гиалуронидазы в первом аспекте изобретения, равносильно применимы к данному третьему аспекту изобретения, т. е. также описаны во взаимосвязи с ним.

В четвертом аспекте предложен набор компонентов, содержащий рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу для одновременного или последовательного применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или



наночастиц в суспензии, и при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

- 5 Следует понимать, что все варианты осуществления, описанные в настоящем документе в отношении первого аспекта, например варианты осуществления, относящиеся к рилпивирину в первом аспекте изобретения, гиалуронидазе в настоящем изобретении, и варианты использования рилпивирин и гиалуронидазы в первом аспекте изобретения, равносильно применимы к данному четвертому аспекту
- 10 изобретения, т. е. также описаны во взаимосвязи с ним.

В пятом аспекте предложен рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль в форме микро- или наночастиц в суспензии для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции посредством внутримышечной инъекции или подкожной

15 инъекции, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с гиалуронидазой, которую вводят посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, и при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

- 20
- Следует понимать, что все варианты осуществления, описанные в настоящем документе в отношении первого аспекта, например варианты осуществления, относящиеся к рилпивирину в первом аспекте изобретения, гиалуронидазе в настоящем изобретении, и варианты использования рилпивирин и гиалуронидазы в первом
- 25 аспекте изобретения, равносильно применимы к данному пятому аспекту изобретения, т. е. также описаны во взаимосвязи с ним.

В шестом аспекте предложено применение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или

30 профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, и их вводят в комбинации с гиалуронидазой, при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят субъекту посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, и при этом рилпивирин или его

фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

5 Следует понимать, что все варианты осуществления, описанные в настоящем документе в отношении первого аспекта, например варианты осуществления, относящиеся к рилпивирину в первом аспекте изобретения, гиалуронидазе в первом аспекте изобретения, и варианты использования рилпивирин и гиалуронидазы в настоящем изобретении, равносильно применимы к данному шестому аспекту изобретения, т. е. также описаны во взаимосвязи с ним.

10

В седьмом аспекте предложена комбинация, содержащая рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии.

15

Следует понимать, что все варианты осуществления, описанные в настоящем документе в отношении первого аспекта, например варианты осуществления, относящиеся к рилпивирину в первом аспекте изобретения и гиалуронидазе в первом аспекте изобретения, равносильно применимы к данному седьмому аспекту изобретения, т. е. также описаны во взаимосвязи с ним.

20

В некоторых вариантах осуществления предложена комбинация седьмого аспекта изобретения для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции, вводимая периодически посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

25

В восьмом аспекте предложен набор компонентов, содержащий рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии.

30

Следует понимать, что все варианты осуществления, описанные в настоящем документе в отношении первого аспекта, например варианты осуществления, относящиеся к рилпивирину в первом аспекте изобретения и гиалуронидазе в первом

аспекте изобретения, равносильно применимы к данному восьмому аспекту изобретения, т. е. также описаны во взаимосвязи с ним.

5 В двенадцатом аспекте предложен способ лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта, в котором субъекту вводят рилпивириин или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с девятым аспектом изобретения, т. е. в форме микро- или наночастиц в суспензии, причем микро- или наночастицы имеют  $D_v90$  от около 1 мкм до около 10 мкм.

10 Следует понимать, что все варианты осуществления, описанные в настоящем документе в отношении одиннадцатого аспекта, например варианты осуществления, относящиеся к рилпивириину в одиннадцатом аспекте изобретения, равносильно применимы к данному двенадцатому аспекту изобретения, т. е. также описаны во взаимосвязи с ним.

15 В тринадцатом аспекте предложено применение рилпивирина или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с девятым аспектом изобретения, т. е. в форме микро- или наночастиц в суспензии, причем микро- или наночастицы имеют  $D_v90$  от около 1 мкм до около 10 мкм, для получения лекарственного средства для лечения или  
20 профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта.

Следует понимать, что все варианты осуществления, описанные в настоящем документе в отношении одиннадцатого аспекта, например варианты осуществления, относящиеся к рилпивириину в одиннадцатом аспекте изобретения, равносильно  
25 применимы к данному тринадцатому аспекту изобретения, т. е. также описаны во взаимосвязи с ним.

В одном варианте осуществления первого–восьмого аспектов изобретения способ, или использование, или комбинация, или препараты, или набор компонентов, как описано в  
30 настоящем документе, используют в комбинации с одним или более другими активными агентами, в частности одним или более другими антиретровирусными агентами, в частности одним или более другими антиретровирусными агентами другого класса, такими как, например, антиретровирусный агент класса INSTI, такой как, например, каботегравир. В одном варианте осуществления первого–восьмого

аспектов изобретения указанные один или более других антиретровирусных агентов, например каботегравир, вводят в виде внутримышечной или подкожной инъекции, в частности в виде пригодной для инъекции микро- или наносuspензии, с перерывом во времени от около трех месяцев до около двух лет. В одном варианте осуществления

5 первого–восьмого аспектов изобретения указанные один или более других антиретровирусных агентов, например каботегравир, вводят с тем же перерывом во времени для периодического введения, что и рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу по первому–восьмому аспектам изобретения, как описано в настоящем документе, например рилпивирин или его фармацевтически

10 приемлемую соль, гиалуронидазу и другой антиретровирусный агент вводят периодически с перерывом во времени около трех месяцев, или около четырех месяцев, или около пяти месяцев, или около шести месяцев, или около семи месяцев, или около восьми месяцев, или около десяти месяцев, или около одиннадцати месяцев, или около одного года, или от около одного года до около 2 лет. В одном варианте осуществления

15 первого–восьмого аспектов изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, гиалуронидазу и один или более других антиретровирусных агентов, например каботегравир, вводят одновременно или последовательно посредством внутримышечной или подкожной инъекции, в частности путем подкожной инъекции. В

20 одном варианте осуществления первого–восьмого аспектов изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, гиалуронидазу и один или более других антиретровирусных агентов, например каботегравир, вводят одновременно, в частности путем подкожной инъекции. В одном варианте осуществления первого–восьмого аспектов изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, гиалуронидазу и один или более других антиретровирусных агентов, например

25 каботегравир, вводят последовательно, в частности путем подкожной инъекции. В одном варианте осуществления первого–восьмого аспектов изобретения сначала вводят гиалуронидазу с последующим введением рилпивирина или его фармацевтически приемлемой соли с последующей инъекцией каботегравира. В одном варианте осуществления первого–восьмого аспектов изобретения сначала вводят гиалуронидазу

30 с последующей инъекцией каботегравира с последующим введением рилпивирина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления одиннадцатого–тринадцатого аспектов изобретения лечение/профилактику согласно изобретению используют в комбинации с одним или

более другими активными агентами, в частности одним или более другими антиретровирусными агентами, в частности одним или более другими антиретровирусными агентами другого класса, такими как, например, антиретровирусный агент класса INSTI, такой как, например, каботегравир. В одном варианте осуществления одиннадцатого–тринадцатого аспектов изобретения указанные один или более других антиретровирусных агентов, например каботегравир, вводят в виде внутримышечной или подкожной инъекции, в частности в виде пригодной для инъекции микро- или наносуспензии, с перерывом во времени от около трех месяцев до около двух лет. В одном варианте осуществления одиннадцатого–тринадцатого аспектов изобретения указанные один или более других антиретровирусных агентов, например каботегравир, вводят с тем же перерывом во времени для периодического введения, что и рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, например рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и другой антиретровирусный агент вводят периодически с перерывом во времени около трех месяцев, или около четырех месяцев, или около пяти месяцев, или около шести месяцев, или около семи месяцев, или около восьми месяцев, или около десяти месяцев, или около одиннадцати месяцев, или около одного года, или от около одного года до около 2 лет. В одном варианте осуществления одиннадцатого–тринадцатого аспектов изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и один или более других антиретровирусных агентов, например каботегравир, вводят одновременно или последовательно посредством внутримышечной или подкожной инъекции, в частности путем подкожной инъекции. В одном варианте осуществления одиннадцатого–тринадцатого аспектов изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и один или более других антиретровирусных агентов, например каботегравир, вводят одновременно, в частности путем подкожной инъекции. В одном варианте осуществления одиннадцатого–тринадцатого аспектов изобретения рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и один или более других антиретровирусных агентов, например каботегравир, вводят последовательно, в частности путем подкожной инъекции. В одном варианте осуществления одиннадцатого–тринадцатого аспектов изобретения сначала вводят рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль с последующей инъекцией каботегравира. В одном варианте осуществления одиннадцатого–тринадцатого аспектов изобретения сначала проводят инъекцию каботегравира с последующим введением рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.

Во избежание неопределенности, фармацевтическую композицию согласно десятому аспекту изобретения также можно использовать для лечения или профилактики согласно одиннадцатому–тринадцатому аспектам изобретения.

5

## **ОБЩИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

10 Термин «содержащий» охватывает значения «включающий», а также «состоящий из», например, «содержащая» X композиция может состоять исключительно из X или может включать что-то дополнительно, например X + Y. Используемый в настоящем документе термин «содержащий» также охватывает значение «состоящий по существу из», например, «содержащая» X композиция может состоять из X и любых других компонентов, которые не оказывают заметного влияния на существенные свойства композиции.

15

Термин «около» в отношении числового значения Y является необязательным и означает, например,  $Y \pm 10\%$ .

20 Когда промежуток времени выражен как установленное число месяцев, он отсчитывается от заданного номера дня в заданном месяце до дня с тем же номером того месяца, который наступает через установленное число месяцев. Если в том месяце, который наступает через установленное число месяцев, отсутствует день с тем же номером, промежуток времени переходит в следующий месяц на такое же количество дней, которое он бы продолжался, если бы день с тем же номером существовал в том  
25 месяце, который наступает через установленное число месяцев.

30 Когда промежуток времени выражен как число лет, он отсчитывается от заданной даты заданного года до такой же даты в том году, который наступает через установленное число лет. Если в том году, который наступает через установленное число лет, отсутствует такая же дата, промежуток времени продолжается такое же количество дней, которое он бы продолжался, если бы день с тем же номером существовал в том месяце, который наступает через установленное число месяцев. Другими словами, если промежуток времени начинается 29 февраля заданного года, но заканчивается в году, в котором нет 29 февраля, промежуток времени завершится 1 марта того года.

Термин «около» в отношении такого определения означает, что промежуток времени может завершиться на дату  $\pm 10\%$  от заданного промежутка времени.

5 В одном варианте осуществления промежуток времени может начаться вплоть до 7 дней до или после начала промежутка времени и завершиться вплоть до 7 дней до или после окончания промежутка времени.

Все процитированные в настоящем документе публикации полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

10

Изобретение будет описано ниже со ссылкой на следующие примеры. Во избежание неопределенности, данные примеры не ограничивают объем изобретения. Допускаются различные модификации, не выходящие за пределы объема и сущности изобретения.

## 15 **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1. Введение рилпивирин с гиалуронидазой**

20 В данном примере сравнивают кинетику в плазме после введения суспензии рилпивирин с кинетикой в плазме после последовательного введения сначала раствора гиалуронидазы и затем суспензии рилпивирин.

### **Получение композиций рилпивирин и гиалуронидазы**

25 (a) Суспензия рилпивирин

Готовили по 3,380 мл суспензии рилпивирин 300 мг/мл ( $D_{v50} = \sim 200$  нм) в стеклянных флаконах 4R со следующими эксципиентами:

30

- полуксамер 338 (50 мг/мл);
- моногидрат глюкозы (19,25 мг/мл);
- моногидрат дигидрофосфата натрия (2,00 мг/мл);
- моногидрат лимонной кислоты (1,00 мг/мл);

- гидроксид натрия (0,866 мг/мл);
- вода для инъекций (до 3 мл).

Суспензию получали следующим образом.

5

Получали буферный раствор посредством растворения моногидрата лимонной кислоты, моногидрата дигидрофосфата натрия, гидроксида натрия и моногидрата глюкозы в воде для инъекций в сосуде из нержавеющей стали. В буферный раствор добавляли полоксамер 338 и перемешивали до растворения. Первую фракцию

10 буферного раствора с полоксамером 338 пропускали последовательно через фильтр предварительной очистки и 2 последовательно соединенных стерильных фильтра в стерилизованный сосуд из нержавеющей стали. Стерильное лекарственное вещество (микронизированное облученное) асептически диспергировали в стерильном растворе

15 полоксамером 338 пропускали последовательно через фильтр предварительной очистки и 2 последовательно соединенных стерильных фильтра в сосуд для помола для получения концентрата суспензии. Во время и после добавления лекарственного вещества концентрат суспензии перемешивали для смачивания и диспергирования лекарственного вещества.

20

#### *Помол концентрата суспензии*

Концентрат суспензии в сосуде для помола асептически мололи посредством циркуляции через стерилизованную камеру для помола из нержавеющей стали,

25 используя в качестве размалывающей среды стерилизованные гранулы оксида циркония. Во время процесса помола суспензия циркулировала между камерой для помола и сосудом для помола с помощью перистальтического насоса до достижения целевого размера частиц.

#### *Разбавление концентрата суспензии до конечной концентрации*

Концентрат суспензии в сосуде для выдержки разбавляли водой для инъекций, которую стерильно фильтровали в данный сосуд через фильтр предварительной очистки и 2 последовательно соединенных стерильных фильтра через камеру для помола и фильтр



из нержавеющей стали 70 мкм. После конечного разбавления свободное пространство в верхней части сосуда заполняли азотом и перемешивали суспензию до однородности.

#### *Выдержка и расфасовка конечной суспензии*

5

Продолжая перемешивать, суспензию асептически переносили из сосуда для выдерживания в сосуд для дозирования в режиме время/давление (t/p), из которого суспензию расфасовывали во флаконы, которые были продуты азотом, укупорены и закрыты алюминиевым колпачком с отламывающейся крышкой.

10

#### (b) Раствор гиалуронидазы (гHuPH20)

Раствор гHuPH20 получали посредством разбавления концентрата гHuPH20 ( $1 \times 10^6$ ) до 10 000 ед./мл путем добавления 10 мМ гистидина, 300 мМ сорбита, 1 мг/мл метионина, рН 5,6, 0,04% буфера с полисорбатом 20.

15

Раствор стерильно фильтровали и разделяли на 1 мл аликвоты с активностью 10 000 ед./мл, разлитые в стерильные стеклянные флаконы 2R.

#### 20 Процедура

Использовали шесть карликовых свиней с массой тела на начало исследования от 20 до 25 кг. Перед введением карликовым свиньям в течение ночи не давали пищи. Трём карликовым свиньям подкожно в области поясницы вводили 0,19 мл раствора гиалуронидазы (10 000 ед./мл) с последующим введением 900 мг / 3 мл наносуспензии рилпивирин в то же место инъекции (экспериментальная группа А). Трём карликовым свиньям подкожно в области поясницы вводили 900 мг / 3 мл контрольной суспензии рилпивирин (экспериментальная группа В — контроль). Объём инъекции в обеих экспериментальных группах составлял 3 мл суспензии рилпивирин.

30

*Способ — последовательное введение*

1. Отламывали откидной колпачок у флакона с раствором гHuPH20 и протирали салфеткой с изопропиловым спиртом. Дожидались высыхания. Устанавливали иглу-переходник размером 18G на шприц объемом 1 мл.
2. Набирали 0,35 мл в шприц.
- 5 3. Удаляли воздух из шприца и устанавливали уровень жидкости в шприце равным 0,25 мл.
4. Снимали иглу-переходник и устанавливали колпачок на шприц объемом 1 мл.
5. Перемешивали рилпивирином посредством горизонтального встряхивания контейнера 30 раз с амплитудой приблизительно 25 см в течение
- 10 приблизительно 10 с (движение руки вперед и назад = 2 раза). Убеждались в качестве смешивания / полноте ресуспендирования.
6. Отламывали откидной колпачок у флакона с рилпивирином и протирали салфеткой с изопропиловым спиртом. Дожидались высыхания.
7. Устанавливали иглу-переходник размером 18G на шприц объемом 5 мл.
- 15 8. Переворачивали флакон и набирали > 3,2 мл в шприц объемом 5 мл (или сколько возможно извлечь из флакона). Введение 1–2 мл воздуха помогает облегчить набор из флакона.
9. Отсоединяли иглу и устанавливали колпачок на шприц объемом 5 мл.
10. Переворачивали шприц. Ждали 5 минут для оседания пузырьков.
- 20 11. Присоединяли к шприцу объемом 1 мл с гHuPH20 инфузионный набор с иглой-бабочкой. Переворачивали шприц и удаляли из шприца воздух до появления жидкости на срезе иглы (в трубке должно быть 0,19 мл гHuPH20).
12. Вводили инфузионный набор с иглой-бабочкой в подкожную ткань в нужном месте инъекции, ухватив кожу и вводя иглу под углом 30–45 градусов.
- 25 13. Отпускали кожу.
14. Отсоединяли шприц с гHuPH20 от инфузионной системы, оставляя иглу в коже. Во время приготовления шприца с рилпивирином конец с люэровским соединителем (открытый конец) держали обращенным вверх во избежание вытекания жидкости из инфузионной трубки. Рекомендуется подготовить этот
- 30 шприц, пока лаборант вводит инфузионную трубку с гHuPH20.
15. Снимали колпачок со шприца объемом 5 мл с рилпивирином. Удаляли воздух и устанавливали дозировку на уровне 3,2 мл.
16. Присоединяли заполненный рилпивирином шприц к открытому концу инфузионной системы.

17. Вводили в течение 1 минуты с постоянной скоростью, пока поршень шприца не дойдет до упора (при этом в инфузионной трубке остается приблизительно 0,19 мл рилпивирин).

18. Извлекали и выбрасывали инфузионный набор с иглой-бабочкой.

5 19. Фиксировали любые утечки на месте инъекции.

#### *Фотография места инъекции*

- Выпуклости на месте инъекции оценивали визуально.

#### 10 *Забор крови*

- Образцы крови объемом 2 мл забирали из яремной вены каждой карликовой свиньи через определенные промежутки времени в течение следующих 2160 часов. Образцы крови помещали на ЭДТА. В пределах 1 часа после забора крови образцы центрифугировали при 5 °С на около 1900x g в течение ± 10 минут для 15 отделения плазмы. Плазму немедленно переносили во вторую пробирку и помещали в холодильник в пределах 1 часа после начала центрифугирования. Образцы плазмы анализировали отдельно с помощью валидированного метода ЖХ-МС/МС.

#### 20 *Анализ данных фармакокинетики*

- Фармакокинетический профиль образцов плазмы крови оценивали с использованием фармакокинетического анализа без компарментализации (используя индивидуальные профили зависимости  $C_p$  от времени). Измеряли средние концентрации в плазме и ФК-параметры (значения  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $t_{1/2}$  и 25 AUC), полученные результаты представлены в таблице 1.

#### Результаты и описание

Параметр	гHuPH20 + рилпивирин (экспериментальная группа А) согласно изобретению	Контроль рилпивирин (экспериментальная группа В)
N	3	3
$C_{max}$ (нг/мл)	52,2 ± 24,1	28,5 ± 9,56

$T_{\max}^a$ (ч)	312 (24–312)	744 (312–1248)
$T_{\text{посл.}}^a$ (ч)	2160 (2160–2160)	2160 (2160–2160)
$AUC_{\text{посл.}}$ (нг*ч/мл)	24 900 ± 7840	22 330 ± 2930
$AUC_{\infty}$ (нг*ч/мл)	31 200 <sup>b</sup>	27 000 ± 3200
$\lambda_z$ (1/ч)	0,0008 ± 0,0002	0,0009 ± 0,00009

a. Медиана (мин. - макс.).

b. N = 2, СУБЪЕКТ 0005 не включен в расчет суммарной статистики.

#### 5 Таблица 1. Фармакокинетические параметры

Таблица 1 и Фиг. 1 показывают, что введение гиалуронидазы и наносуспензии рилпивиринина согласно изобретению и введение только наносуспензии рилпивиринина приводят к поддержанию уровней рилпивиринина в плазме крови в течение по меньшей мере 3 месяцев. Неожиданно было обнаружено, что при введении с гиалуронидазой поддерживается пролонгированный, длительный, замедленный профиль высвобождения рилпивиринина.

#### 15 **Пример 2. Эффекты последовательного и смешанного введения рилпивиринина с гиалуронидазой в течение 6 месяцев после однократного введения**

В данном примере сравнивают кинетику в плазме на протяжении периода 6 месяцев для следующих трех условий: (i) введение суспензии рилпивиринина (контроль), (ii) последовательное введение сначала раствора гиалуронидазы и затем суспензии рилпивиринина и (iii) смешанное введение раствора гиалуронидазы и суспензии рилпивиринина.

#### Получение композиций рилпивиринина и гиалуронидазы

#### 25 (a) Суспензия рилпивиринина

Суспензию рилпивиринина получали так же, как описано в примере 1.

(b) Раствор гиалуронидазы (гНuPH20)

Раствор гиалуронидазы получали так же, как описано в примере 1.

5 Процедура

Использовали девять карликовых свиней с массой тела на начало исследования от 17 до 21 кг. Перед введением карликовым свиньям в течение ночи не давали пищи. Перед введением раствора карликовых свиней анестезировали пропофолом. Трём карликовым свиньям подкожно в области поясницы вводили 0,44 мл раствора гиалуронидазы (10 000 ед./мл) с последующим введением 1818 мг / 6,06 мл наносуспензии рилпивирин в то же место инъекции (экспериментальная группа А — последовательное введение). Трём карликовым свиньям подкожно в области поясницы вводили 1816 мг / 6,5 мл смешанного раствора гиалуронидазы (10 000 ед./мл) + суспензии рилпивирин (экспериментальная группа В — смешанное введение). Трём карликовым свиньям подкожно в области поясницы вводили 1830 мг / 6,1 мл контрольной суспензии рилпивирин (экспериментальная группа С — контроль). При необходимости для заклеивания места инъекции для ограничения возможной утечки использовали хирургический герметик Vetbond 3М.

20

*Способ — контроль рилпивирин*

Контрольную суспензию рилпивирин получали и вводили следующим способом.

- 25
1. Перемешивали рилпивирин посредством горизонтального встряхивания контейнера 30 раз с амплитудой приблизительно 25 см в течение приблизительно 10 с (движение руки вперед и назад = 2 раза). Убеждались в качестве смешивания / полноте ресуспендирования.
  2. Отламывали откидной колпачок у флакона с рилпивирин и протирали салфеткой с изопропиловым спиртом. Дожидались высыхания.
  3. Повторяли стадии 1–2 со вторым флаконом рилпивирин. При малом заборе из флакона или неожиданном количестве воздуха / оседании пузырьков после забора может потребоваться подготовить третий флакон для обеспечения набора в шприц требуемой дозы.
- 30

4. Устанавливали иглу-переходник размером 18G на шприц объемом 10 мл.
5. Переворачивали флакон и набирали > 3,2 мл в шприц объемом 10 мл (или сколько возможно извлечь из флакона). Введение 1–2 мл воздуха помогает облегчить набор из флакона.
5. Повторяли стадию 5 со вторым флаконом, чтобы в шприце объемом 10 мл оказалось приблизительно 6,5 мл лекарственного препарата. Важно: см. примечание на стадии 3 о подготовке третьего флакона в случае малого объема забора.
6. Отсоединяли иглу и устанавливали колпачок на шприц объемом 10 мл.
10. 7. Ждали 5 минут с перевернутым шприцем для оседания пузырьков.
8. Снимали со шприца колпачок, переворачивали шприц и удаляли из шприца воздух.
9. Присоединяли инфузионный набор с иглой-бабочкой.
10. Устанавливали дозировку на уровне 6,1 мл после заполнения трубки
15. инфузионной системы до появления жидкости на срезе иглы (в инфузионной системе остается 0,44 мл недоступного для введения / мертвого объема препарата).
11. Вводили инфузионный набор с иглой-бабочкой в подкожную ткань в нужном месте инъекции, ухватив кожу и вводя иглу под углом 30–45 градусов.
20. 12. Отпускали кожу.
13. Вводили суспензию в течение 2 минут с постоянной скоростью, пока поршень шприца не дойдет до упора.
14. Извлекали и выбрасывали инфузионный набор с иглой-бабочкой.
15. Фиксировали любые утечки на месте инъекции.

25

*Способ — (i) последовательное введение*

Последовательное введение раствора гиалуронидазы и затем суспензии рилпивирина проводили согласно следующему способу.

30

1. Отламывали откидной колпачок у флакона с раствором гHuPH20 и протирали салфеткой с изопропиловым спиртом. Крутили флакон. Дожидались высыхания пробки флакона. Устанавливали иглу-переходник размером 18G на шприц объемом 1 мл.

2. Набирали 0,70 мл в шприц.
3. Удаляли воздух из шприца и устанавливали уровень жидкости в шприце равным 0,60 мл.
4. Снимали иглу-переходник и устанавливали колпачок на шприц объемом 1 мл.
5. 5. Перемешивали рилпивирин посредством горизонтального встряхивания контейнера 30 раз с амплитудой приблизительно 25 см в течение приблизительно 10 с (движение руки вперед и назад = 2 раза). Убеждались в качестве смешивания / полноте ресуспендирования.
6. 10. Отламывали откидной колпачок у флакона с рилпивиринем и протирали салфеткой с изопропиловым спиртом. Дожидались высыхания.
7. Повторяли стадии 5–6 со вторым флаконом рилпивиринем. При малом заборе из флакона или неожиданном количестве воздуха / оседании пузырьков после забора может потребоваться подготовить третий флакон для обеспечения набора в шприц требуемой дозы.
8. 15. Устанавливали иглу-переходник размером 18G на шприц объемом 10 мл.
9. 9. Переворачивали флакон и набирали > 3,2 мл в шприц объемом 10 мл (или сколько возможно извлечь из флакона). Введение 1–2 мл воздуха помогает облегчить набор из флакона.
10. 20. Повторяли стадию 9 со вторым флаконом, чтобы в шприце объемом 10 мл оказалось приблизительно 6,5 мл лекарственного препарата. Важно: см. примечание на стадии 7 о подготовке третьего флакона в случае малого объема забора.
11. 11. Отсоединяли иглу и устанавливали колпачок на шприц объемом 10 мл.
12. 12. Переворачивали шприц. Ждали 5 минут для оседания пузырьков.
13. 25. Присоединяли к шприцу объемом 1 мл с гHuPH20 инфузионный набор с иглой-бабочкой. Переворачивали шприц и удаляли из шприца воздух до появления жидкости на срезе иглы (в трубке должно быть 0,44 мл гHuPH20).
14. 14. Вводили инфузионный набор с иглой-бабочкой в подкожную ткань в нужном месте инъекции, ухватив кожу и вводя иглу под углом 30–45 градусов.
15. 30. Отпускали кожу.
16. 16. Отсоединяли шприц с гHuPH20 от инфузионной системы, оставляя иглу в коже. Во время приготовления шприца с рилпивиринем открытый конец держали обращенным вверх во избежание вытекания жидкости из инфузионной трубки.

Рекомендуется подготовить этот шприц, пока лаборант вводит инфузионную трубку с гHuPH20.

17. Снимали колпачок со шприца объемом 10 мл с рилпивиринном. Удаляли воздух и устанавливали дозировку на уровне приблизительно 6,5 мл.
- 5 18. Присоединяли заполненный рилпивиринном шприц к открытому концу инфузионной системы.
19. Вводили в течение 1 минуты с постоянной скоростью, пока поршень шприца не дойдет до упора (при этом в инфузионной трубке остается приблизительно 0,44 мл рилпивиринна).
- 10 20. Извлекали и выбрасывали инфузионный набор с иглой-бабочкой.
21. Фиксировали любые утечки на месте инъекции.

*Способ — (ii) смешанное введение*

- 15 Смешанное введение раствора гиалуронидазы и суспензии рилпивиринна проводили согласно следующему способу.
  1. Отламывали откидной колпачок у флакона с раствором гHuPH20 и протирали салфеткой с изопропиловым спиртом. Дожидались высыхания. Устанавливали
    - 20 иглу-переходник размером 18G на шприц объемом 1 мл.
    2. Набирали 0,40 мл в шприц.
    3. Удаляли воздух из шприца и устанавливали уровень жидкости в шприце равным 0,35 мл.
    4. Снимали иглу-переходник и устанавливали колпачок на шприц объемом 1 мл.
    - 25 5. Перемешивали рилпивирин посредством горизонтального встряхивания контейнера 30 раз с амплитудой приблизительно 25 см в течение приблизительно 10 с (движение руки вперед и назад = 2 раза). Убеждались в качестве смешивания / полноте ресуспендирования.
    6. Отламывали откидной колпачок у флакона с рилпивиринном и протирали
      - 30 салфеткой с изопропиловым спиртом. Дожидались высыхания.
      7. Снимали колпачок с заполненного PH20 шприца объемом 1 мл и устанавливали иглу размером 25G.
      8. Удаляли воздух из шприца до появления жидкости на срезе иглы и устанавливали шприц на приблизительно 0,25 мл.



9. Вводили иглу размером 25G шприца с раствором гHuPH20 во флакон так, чтобы игла оказалась в жидкости.
10. Переносили 0,25 мл раствора гHuPH20 (2500 ед) во флакон с рилпивиринном.
11. Осторожно встряхивали флакон.
- 5 12. Повторяли стадии 1–10 для подготовки второго флакона рилпивиринна с гHuPH20. При малом заборе из флакона или неожиданном количестве воздуха / оседании пузырьков после забора может потребоваться подготовить третий флакон для обеспечения набора в шприц требуемой дозы.
13. Устанавливали иглу-переходник размером 18G на шприц объемом 10 мл.
- 10 14. Переворачивали флакон и набирали > 3,4 мл (или сколько возможно извлечь из флакона) в шприц объемом 10 мл. Введение 1–2 мл воздуха помогает облегчить набор из флакона.
15. Повторяли стадию 14 со вторым подготовленным флаконом, чтобы в шприце объемом 10 мл оказалось приблизительно 7,0 мл лекарственного препарата.
- 15 Важно: см. примечание на стадии 12 о подготовке третьего флакона в случае малого объема забора.
16. Отсоединяли иглу и устанавливали колпачок на шприц объемом 10 мл.
17. Переворачивали шприц и ждали 5 минут для оседания пузырьков.
18. Снимали со шприца колпачок и удаляли из шприца воздух, чтобы на срезе иглы
- 20 появилась жидкость, после удаления воздуха устанавливали дозировку на уровне 6,5 мл.
19. Присоединяли к шприцу объемом 10 мл инфузионный набор с иглой-бабочкой. Переворачивали шприц и удаляли из шприца воздух до появления жидкости на срезе иглы
- 25 20. Вводили инфузионный набор с иглой-бабочкой в подкожную ткань в нужном месте инъекции, ухватив кожу и вводя иглу под углом 30–45 градусов.
21. Вводили в течение 1 минуты с постоянной скоростью, пока поршень шприца не дойдет до упора (при этом в инфузионной трубке остается приблизительно 0,44 мл рилпивиринна).
- 30 22. Извлекали и выбрасывали инфузионный набор с иглой-бабочкой.
23. Фиксировали любые утечки на месте инъекции.

#### *Фотография места инъекции*

- Выпуклости на месте инъекции оценивали визуально.

*Забор крови*

- Образцы крови объемом 2 мл забирали из яремной вены каждой карликовой свиньи через определенные промежутки времени в течение следующих 6 месяцев. Образцы крови помещали на ЭДТА. В пределах 1 часа после забора крови образцы центрифугировали при 5 °С на около 1900x g в течение ± 10 минут для отделения плазмы. Плазму немедленно переносили во вторую пробирку и помещали в холодильник в пределах 1 часа после начала центрифугирования. Образцы плазмы анализировали отдельно с помощью валидированного метода ЖХ-МС/МС.

*Анализ данных фармакокинетики*

- ФК-профили образцов плазмы крови оценивали с использованием фармакокинетического анализа без компартментализации (используя индивидуальные профили зависимости  $C_p$  от времени). Измеряли средние концентрации в плазме и ФК-параметры (значения  $C_{max}$  и AUC), полученные результаты представлены в таблице 2.

Результаты и описание

- ФК-параметры после однократного подкожного введения наносуспензии рилпивирин в количестве 6 мл с раствором гНuPH20 (последовательное и смешанное введение) и без него представлены в таблице 2.

	<b>гНuPH20 + рилпивирин последовательно (экспериментальная группа А) согласно изобретению</b>	<b>гНuPH20 + рилпивирин в смеси (экспериментальная группа В) согласно изобретению</b>	<b>Контроль рилпивирин (экспериментальная группа С)</b>
N	3	3	3
Средняя $C_{max}$ (нг/мл)	146	94	49 <sup>a</sup>
Средняя	38 400	21 000	22 000

	<b>гHuPH20 + рилпивирин последовательно (экспериментальная группа А) согласно изобретению</b>	<b>гHuPH20 + рилпивирин в смеси (экспериментальная группа В) согласно изобретению</b>	<b>Контроль рилпивирин (экспериментальная группа С)</b>
AUC <sub>0-1</sub> месяц (нг*ч/мл)			
Средняя AUC <sub>0-6</sub> месяцев (нг*ч/мл)	136 000	107 000	78 300

Таблица 2. Фармакокинетические параметры

<sup>a</sup> За исключением одной карликовой свиньи с резко отличающимся значением (с  
5 величиной  $C_{\max}$  563 нг/мл через 7 часов после введения).

Таблица 2 и Фиг. 2 показывают, что как последовательное и смешанное введение  
гиалуронидазы и наносуспензии рилпивирин согласно изобретению, так и введение  
только наносуспензии рилпивирин приводили к медленному высвобождению из места  
10 инъекции с поддержанием измеримых уровней рилпивирин в плазме крови в течение  
по меньшей мере 6 месяцев. Неожиданно было обнаружено, что при введении с  
гиалуронидазой как последовательно, так и после смешанного введения,  
поддерживается пролонгированный, длительный, замедленный профиль  
высвобождения рилпивирин.

15

### **Пример 3. Исследование растворения при разном размере частиц**

В данном примере сравнивают профиль растворения трех суспензий рилпивирин,  
имеющих разный размер частиц.

20

Получение суспензий рилпивирин и измерение размера частиц

Суспензию рилпивиринна получали согласно способу, описанному в примере 1 (суспензия 1). Две дополнительные суспензии, имеющие тот же состав, что и в примере 1, но другие размеры частиц, получали посредством приготовления композиции и помола (суспензии 2 и 3), как описано ниже.

5

#### Получение суспензий 2 и 3

1. 586,62 г воды для инъекций добавляли в стеклянный лабораторный стакан объемом 2 л с помещенным внутрь якорем магнитной мешалки.
- 10 2. Добавляли нужное количество моногидрата лимонной кислоты, моногидрата дигидрофосфата натрия, гидроксида натрия и перемешивали до растворения.
3. Добавляли нужное количество полоксамера 338 и моногидрата глюкозы и перемешивали до растворения.
4. Разбавитель фильтровали через фильтр 0,22 мкм, лабораторный стакан ополаскивали 15 оставшимися 100 мл воды для инъекций и фильтровали.
5. Добавляли мелкодисперсный рилпивирин и перемешивали до получения однородной суспензии.
6. 500 мл суспензии переносили в стерилизованный лабораторный стакан и помещали в охлаждаемый стеклянный лабораторный стакан с двойной стенкой с помещенным 20 внутрь якорем магнитной мешалки.
7. Начинали помол с помощью мельницы Netzsch Labstar, размалывали до получения целевого распределения частиц по размерам. Для суспензии 2 продолжительность помола составляла около 180 минут. Для суспензии 3 продолжительность помола составляла около 35 минут.
- 25 8. Распределение частиц по размерам измеряли в процессе помола.
9. Каждую суспензию разбавляли до 300 мг/мл.

#### Измерение распределения частиц по размерам

- 30 Объемное распределение частиц по размерам в суспензиях рилпивиринна определяли с помощью метода лазерной дифракции жидких дисперсий с использованием лазерного дифракционного анализатора Malvern Mastersizer 3000 (Malvern Instruments) и модуля для анализа жидких дисперсий Hydro MV.

Размеры частиц трех суспензий рилпивирин представлены в таблице 3.

Суспензия	D <sub>v</sub> 50 (мкм)	D <sub>v</sub> 90 (мкм)
1	0,29	0,69
2	0,39	1,91
3	2,46	5,55

Таблица 3. Размеры частиц

#### 5 Исследование растворения in vitro

Растворение трех суспензий рилпивирин в воде выполняли с использованием прибора Paddle Apparatus (Фармакопея США тип 2, Европейская фармакопея, Японская фармакопея) при 50 об./мин в 900 мл 6,0% (масс./об.) полисорбата 20 в 0,05 М натрий-фосфатном буферном растворе, pH 7,4, при  $5,0 \pm 0,5$  °C. Добавляли однородную суспензию рилпивирин в количестве 64,98 мг (= 0,06 мл x 1,083 г/мл (теоретическая плотность суспензии))  $\pm 5\%$  (соответствует  $18 \pm 0,9$  мг рилпивирин).

Определение количества рилпивирин, присутствующего в образцах для растворения, основывали на методе градиентной ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии (УВЭЖХ) с УФ-детекцией на 280 нм. Результаты показаны на Фиг. 3.

#### Результаты и описание

Фиг. 3 показывает, что введение рилпивирин в форме микро- или наночастиц, имеющих большие размеры частиц, как показано в таблице 3, неожиданно привело к понижению, т. е. уплощению, профиля растворения рилпивирин.

#### **Пример 4. Дополнительное исследование растворения при разном размере частиц**

В данном примере сравнивают профиль растворения пяти суспензий рилпивирин, имеющих разный размер частиц.

#### Получение суспензий рилпивирин и измерение размера частиц

Пять суспензий рилпивирин получают согласно способу, соответствующему способу, описанному для суспензий 2 и 3 в примере 3. Объемное распределение частиц по размерам для микро- или наночастиц рилпивирин в суспензиях определяют методом согласно способу, соответствующему способу, который указан в примере 3.

5

Суспензия	D <sub>v</sub> 50 (мкм)	D <sub>v</sub> 90 (мкм)
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

Таблица 4. Размеры частиц

#### Исследование растворения in vitro

10

Растворение пяти суспензий рилпивирин в воде выполняли согласно способу, который указан в примере 3.

#### Результаты и описание

15

Фиг. 4 и таблица 4 показывают, что с увеличением размера частиц рилпивирин в форме микро- или наночастиц профиль растворения рилпивирин понижается, т. е. уплощается.

20 В настоящем документе также описаны следующие нумерованные пункты.

1. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции у субъекта,

25 причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии,

при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят субъекту посредством подкожной или внутримышечной инъекции, и

при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

- 5 2. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 1, причем гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (например, фермент гHuPH20), например содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.
- 10 3. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из предшествующих пунктов, причем промежуток времени составляет от около трех месяцев до около одного года.
4. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для  
15 применения по п. 3, причем промежуток времени составляет от около трех месяцев до около шести месяцев.
5. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для  
20 применения по п. 3, причем промежуток времени составляет от около шести месяцев до около одного года, при этом, в частности, промежуток времени составляет около шести месяцев.
6. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для  
25 применения по любому из предшествующих пунктов, вводимые одновременно или последовательно.
7. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для  
30 применения по любому из предшествующих пунктов, причем микро- или наночастицы имеют адсорбированный на их поверхности модификатор поверхности.
8. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 7, причем модификатор поверхности представляет собой поллоксамер.

9. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 8, причем полоксамер представляет собой полоксамер 338.
10. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из предшествующих пунктов, причем средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 1 мкм.
11. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 10, причем средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 500 нм.
12. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 11, причем средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 100 нм до около 300 нм.
13. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 12, причем средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 150 нм до около 250 нм.
14. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 13, причем средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 180 нм до около 220 нм.
15. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из предшествующих пунктов, вводимые последовательно.
16. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из предшествующих пунктов, вводимые в отдельных фармацевтических композициях.
17. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 16, причем содержащая гиалуронидазу фармацевтическая композиция представляет собой раствор, а концентрация гиалуронидазы в растворе



составляет от около 50 до около 10 000 ед./мл, в частности составляет около 2000 ед./мл.

5 18. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из пп. 1–14, вводимые в виде комбинированной фармацевтической композиции.

10 19. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из предшествующих пунктов, вводимые посредством подкожной инъекции.

15 20. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из предшествующих пунктов, причем суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором суспендирован рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль.

20 21. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из предшествующих пунктов, причем лечение или профилактика ВИЧ-инфекции представляет собой лечение ВИЧ-инфекции.

25 22. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 21, причем каждое введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли содержит от около 2700 мг до около 5400 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, в частности от около 2700 мг до около 4500 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.

30 23. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из предшествующих пунктов, причем ВИЧ-инфекция представляет собой ВИЧ-инфекцию типа 1 (ВИЧ-1).

24. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из предшествующих пунктов, причем субъект представляет собой человека.

25. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из предшествующих пунктов, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой рилпивирин.
- 5 26. Комбинация для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции, содержащая рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, и
- 10 при этом комбинацию вводят периодически посредством подкожной или внутримышечной инъекции с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.
27. Комбинация для применения по п. 26, в которой гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (например, гHuPH20), например
- 15 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.
28. Комбинация для применения по любому из пп. 26–27, причем промежуток времени составляет от около трех месяцев до около одного года.
- 20 29. Комбинация для применения по п. 28, причем промежуток времени составляет от около трех месяцев до около шести месяцев.
30. Комбинация для применения по п. 28, причем промежуток времени составляет от около шести месяцев до около одного года, при этом, в частности, промежуток
- 25 времени составляет около шести месяцев.
31. Комбинация для применения по любому из пп. 26–30, в которой рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят одновременно или последовательно.
- 30 32. Комбинация для применения по любому из пп. 26–31, в которой микро- или наночастицы имеют адсорбированный на их поверхности модификатор поверхности.

33. Комбинация для применения по п. 32, в которой модификатор поверхности представляет собой полоксамер.
34. Комбинация для применения по п. 33, в которой полоксамер представляет собой  
5 полоксамер 338.
35. Комбинация для применения по любому из пп. 26–34, в которой средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 1 мкм.
- 10 36. Комбинация для применения по п. 35, в которой средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 500 нм.
37. Комбинация для применения по п. 36, в которой средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 100 нм до около 300 нм.  
15
38. Комбинация для применения по п. 37, в которой средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 150 нм до около 250 нм.
39. Комбинация для применения по п. 38, в которой средний эффективный размер  
20 микро- или наночастиц составляет от около 180 нм до около 220 нм.
40. Комбинация для применения по любому из пп. 26–39, в которой рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят последовательно.
- 25 41. Комбинация для применения по любому из пп. 26–40, в которой рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят в отдельных фармацевтических композициях.
- 30 42. Комбинация для применения по п. 41, в которой содержащая гиалуронидазу фармацевтическая композиция представляет собой раствор, а концентрация гиалуронидазы в растворе составляет от около 50 до около 10 000 ед./мл, в частности составляет около 2000 ед./мл.

43. Комбинация для применения по любому из пп. 26–39, в которой рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят в виде комбинированной фармацевтической композиции.
- 5 44. Комбинация для применения по любому из пп. 26–43, в которой рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят посредством подкожной инъекции.
45. Комбинация для применения по любому из пп. 26–44, в которой суспензия  
10 содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором суспендированы рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль.
46. Комбинация для применения по любому из пп. 26–45, причем лечение или профилактика ВИЧ-инфекции представляет собой лечение ВИЧ-инфекции.  
15
47. Комбинация для применения по п. 46, причем каждое введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли содержит от около 2700 мг до около 5400 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, в частности от около 2700 мг до около 4500 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.  
20
48. Комбинация для применения по любому из пп. 26–47, причем ВИЧ-инфекция представляет собой ВИЧ-инфекцию типа 1 (ВИЧ-1).
49. Комбинация для применения по любому из пп. 26–48, причем субъект  
25 представляет собой человека.
50. Комбинация для применения по любому из пп. 26–49, в которой рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой рилпивирин.
- 30 51. препараты, содержащие рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу в виде комбинированного препарата для одновременного или последовательного применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции посредством подкожной или внутримышечной инъекции,

причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, и

при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до  
5 около двух лет.

52. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 51, в которых гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (например, rHuPH20), например содержащую аминокислотную  
10 последовательность SEQ ID NO: 1.

53. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–52, причем промежуток времени составляет от около трех месяцев до около одного года.

15

54. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 53, причем промежуток времени составляет от около трех месяцев до около шести месяцев.

20 55. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 53, причем промежуток времени составляет от около шести месяцев до около одного года, при этом, в частности, промежуток времени составляет около шести месяцев.

25 56. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–55, в которых рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят последовательно.

57. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–56, в которых микро- или наночастицы имеют адсорбированный на их  
30 поверхности модификатор поверхности.

58. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 57, в которых модификатор поверхности представляет собой полоксамер.

59. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 58, в которых полоксамер представляет собой полоксамер 338.
60. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–59, в которых средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 1 мкм.
61. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 60, в которых средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 500 нм.
62. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 61, в которых средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 100 нм до около 300 нм.
63. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 62, в которых средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 150 нм до около 250 нм.
64. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 63, в которых средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 180 нм до около 220 нм.
65. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–64, в которых рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят последовательно посредством подкожной инъекции.
66. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–65, в которых рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят в отдельных фармацевтических композициях.
67. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 66, в которых содержащая гиалуронидазу фармацевтическая композиция представляет собой

раствор, а концентрация гиалуронидазы в растворе составляет от около 50 до около 10 000 ед./мл, в частности составляет около 2000 ед./мл.

5 68. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–64, в которых рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят в виде комбинированной фармацевтической композиции.

10 69. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–68, в которых рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят посредством подкожной инъекции.

15 70. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–69, в которых суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором суспендированы рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль.

20 71. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–70, причем лечение или профилактика ВИЧ-инфекции представляет собой лечение ВИЧ-инфекции.

25 72. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 71, в которых каждое введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли включает от около 2700 мг до около 5400 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, в частности от около 2700 мг до около 4500 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.

30 73. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–72, причем ВИЧ-инфекция представляет собой ВИЧ-инфекцию типа 1 (ВИЧ-1).

74. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–73, причем субъект представляет собой человека.

75. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–74, в которых рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой рилпивирин.
- 5 76. Набор компонентов, содержащий рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу для одновременного или последовательного применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции посредством подкожной или внутримышечной инъекции,  
причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в  
10 форме микро- или наночастиц в суспензии, и  
при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.
- 15 77. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 76, в котором гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (например, rHuPH20), например включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.
- 20 78. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–77, причем промежуток времени составляет от около трех месяцев до около одного года.
79. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по  
25 п. 78, причем промежуток времени составляет от около трех месяцев до около шести месяцев.
80. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по  
30 п. 78, причем промежуток времени составляет от около шести месяцев до около одного года, при этом, в частности, промежуток времени составляет около шести месяцев.
81. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–80, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят последовательно.



82. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–81, в котором микро- или наночастицы имеют адсорбированный на их поверхности модификатор поверхности.

5

83. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 82, в котором модификатор поверхности представляет собой полоксамер.

84. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 83, в котором полоксамер представляет собой полоксамер 338.

10

85. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–84, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 1 мкм.

15

86. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 85, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 500 нм.

87. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 86, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 100 нм до около 300 нм.

20

88. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 87, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 150 нм до около 250 нм.

25

89. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 88, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 180 нм до около 220 нм.

30

90. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–89, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят последовательно посредством подкожной инъекции.

91. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–90, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят в отдельных фармацевтических композициях.

5

92. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 91, в которой содержащая гиалуронидазу фармацевтическая композиция представляет собой раствор, а концентрация гиалуронидазы в растворе составляет от около 50 до около 10 000 ед./мл, в частности составляет около 2000 ед./мл.

10

93. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–89, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят в виде комбинированной фармацевтической композиции.

15

94. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–93, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят посредством подкожной инъекции.

20

95. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–94, в которой суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в которой суспендированы рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль.

25

96. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–95, причем лечение или профилактика ВИЧ-инфекции представляет собой лечение ВИЧ-инфекции.

30

97. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 96, в котором каждое введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли включает от около 2700 мг до около 5400 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, в частности от около 2700 мг до около 4500 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.

98. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–97, причем ВИЧ-инфекция представляет собой ВИЧ-инфекцию типа 1 (ВИЧ-1).

5 99. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–98, причем субъект представляет собой человека.

10 100. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–99, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой рилпивирин.

101. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль в форме микро- или наночастиц в суспензии для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции посредством подкожной или внутримышечной инъекции,

15 причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с гиалуронидазой, которую вводят посредством подкожной или внутримышечной инъекции, и

20 при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

102. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 101, причем гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (например, гHuPH20), например содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

103. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–102, причем промежуток времени составляет от около трех месяцев до около одного года.

30 104. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 103, причем промежуток времени составляет от около трех месяцев до около шести месяцев, при этом, в частности, промежуток времени составляет около шести месяцев.

105. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 103, причем промежуток времени составляет от около шести месяцев до около одного года.

5 106. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–105, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят одновременно или последовательно.

10 107. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–106, в которых микро- или наночастицы имеют адсорбированный на их поверхности модификатор поверхности.

108. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 107, в которых модификатор поверхности представляет собой поллоксамер.

15

109. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 108, в которых поллоксамер представляет собой поллоксамер 338.

20 110. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–109, в которых средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 1 мкм.

25 111. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 110, в которых средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 500 нм.

112. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 111, в которых средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 100 нм до около 300 нм.

30

113. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 112, в которых средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 150 нм до около 250 нм.

114. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 113, в которых средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 180 нм до около 220 нм.

5 115. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–114, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят последовательно.

10 116. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–115, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят в отдельных фармацевтических композициях.

15 117. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 116, причем содержащая гиалуронидазу фармацевтическая композиция представляет собой раствор, а концентрация гиалуронидазы в растворе составляет от около 50 до около 10 000 ед./мл, в частности составляет около 2000 ед./мл.

20 118. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–114, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят в виде комбинированной фармацевтической композиции.

25 119. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–118, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят посредством подкожной инъекции.

30 120. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–119, причем суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором суспендированы рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль.

121. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–120, причем лечение или профилактика ВИЧ-инфекции представляет собой лечение ВИЧ-инфекции.

122. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 121, причем каждое введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли содержит от около 2700 мг до около 5400 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, в частности от около 2700 мг до около 4500 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.
123. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–122, причем ВИЧ-инфекция представляет собой ВИЧ-инфекцию типа 1 (ВИЧ-1).
124. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–123, причем субъект представляет собой человека.
125. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–124, представляющие собой рилпивирин.
126. Применение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта,  
причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, и их вводят в комбинации с гиалуронидазой,  
при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят субъекту посредством подкожной или внутримышечной инъекции, и  
при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.
127. Применение по п. 126, в котором гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (например, rHuPH20), например содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

128. Применение по любому из пп. 126–127, в котором промежуток времени составляет от около трех месяцев до около одного года.

5 129. Применение по п. 128, в котором промежуток времени составляет от около трех месяцев до около шести месяцев.

130. Применение по п. 129, в котором промежуток времени составляет от около шести месяцев до около одного года, причем, в частности, промежуток времени составляет около шести месяцев.

10

131. Применение по любому из пп. 126–130, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят одновременно или последовательно.

15 132. Применение по любому из пп. 126–131, в котором микро- или наночастицы имеют адсорбированный на их поверхности модификатор поверхности.

133. Применение по п. 132, в котором модификатор поверхности представляет собой полксамер.

20

134. Применение по п. 133, в котором полксамер представляет собой полксамер 338.

25 135. Применение по любому из пп. 126–134, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 1 мкм.

136. Применение по п. 135, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 500 нм.

30 137. Применение по п. 136, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 100 нм до около 300 нм.

138. Применение по п. 137, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 150 нм до около 250 нм.

139. Применение по п. 138, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 180 нм до около 220 нм.
- 5 140. Применение по любому из пп. 126–139, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят последовательно.
141. Применение по любому из пп. 126–140, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят в отдельных  
10 фармацевтических композициях.
142. Применение по п. 141, в котором содержащая гиалуронидазу фармацевтическая композиция представляет собой раствор, а концентрация гиалуронидазы в растворе составляет от около 50 до около 10 000 ед./мл, в частности составляет около 2000  
15 ед./мл.
143. Применение по любому из пп. 126–139, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят в виде комбинированной фармацевтической композиции.  
20
144. Применение по любому из пп. 126–143, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят посредством подкожной инъекции.
- 25 145. Применение по любому из пп. 126–144, в котором суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором суспендированы рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль.
146. Применение по любому из пп. 126–145, предназначенное для получения  
30 лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции у субъекта.
147. Применение по п. 146, в котором каждое введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли содержит от около 2700 мг до около 5400 мг



рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, в частности от около 2700 мг до около 4500 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.

5 148. Применение по любому из пп. 126–147, в котором ВИЧ-инфекция представляет собой ВИЧ-инфекцию типа 1 (ВИЧ-1).

149. Применение по любому из пп. 126–148, в котором субъект представляет собой человека.

10 150. Применение по любому из пп. 126–149, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой рилпивирин.

151. Комбинация, содержащая рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии.

152. Комбинация по п. 151, в которой гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (например, гHuPH20), например содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

20 153. Комбинация по любому из пп. 151–152, в которой рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу составляют для одновременного или последовательного введения.

25 154. Комбинация по любому из пп. 151–153, в которой микро- или наночастицы имеют адсорбированный на их поверхности модификатор поверхности.

155. Комбинация по п. 154, в которой модификатор поверхности представляет собой полоксамер.

30 156. Комбинация по п. 155, в которой полоксамер представляет собой полоксамер 338.

157. Комбинация по любому из пп. 151–156, в которой средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 1 мкм.
158. Комбинация по п. 157, в которой средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 500 нм.
159. Комбинация по п. 158, в которой средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 100 нм до около 300 нм.
160. Комбинация по п. 159, в которой средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 150 нм до около 250 нм.
161. Комбинация по п. 160, в которой средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 180 нм до около 220 нм.
162. Комбинация по любому из пп. 151–161, в которой рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу составляют для последовательного введения.
163. Комбинация по любому из пп. 151–162, в которой рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и/или гиалуронидазу составляют для введения в отдельных фармацевтических композициях.
164. Комбинация по п. 163, в которой содержащая гиалуронидазу фармацевтическая композиция представляет собой раствор, а концентрация гиалуронидазы в растворе составляет от около 50 до около 10 000 ед./мл, в частности составляет около 2000 ед./мл.
165. Комбинация по любому из пп. 151–161, в которой рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу составляют для введения в виде комбинированной фармацевтической композиции.

166. Комбинация по любому из пп. 151–165, в которой рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу составляют для введения посредством подкожной инъекции.
- 5 167. Комбинация по любому из пп. 151–166, в которой суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором суспендированы рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль.
168. Комбинация по любому из пп. 151–167, в которой рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой рилпивирин.
- 10 169. Набор компонентов, содержащий рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии.
- 15 170. Набор компонентов по п. 169, в котором гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (например, rHuPH20), например содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.
- 20 171. Набор компонентов по любому из пп. 169–170, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу составляют для одновременного или последовательного введения.
172. Набор компонентов по любому из пп. 169–171, в котором микро- или наночастицы имеют адсорбированный на их поверхности модификатор поверхности.
- 25 173. Набор компонентов по п. 172, в котором модификатор поверхности представляет собой полоксамер.
- 30 174. Набор компонентов по п. 173, в котором полоксамер представляет собой полоксамер 338.
175. Набор компонентов по любому из пп. 169–174, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 1 мкм.

176. Набор компонентов по п. 175, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 500 нм.

5 177. Набор компонентов по п. 176, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 100 нм до около 300 нм.

178. Набор компонентов по п. 177, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 150 нм до около 250 нм.

10

179. Набор компонентов по п. 178, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 180 нм до около 220 нм.

15 180. Набор компонентов по любому из пп. 169–179, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу составляют для последовательного введения.

20 181. Набор компонентов по любому из пп. 169–180, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и/или гиалуронидазу составляют для введения в отдельных фармацевтических композициях.

25 182. Набор компонентов по п. 181, в котором содержащая гиалуронидазу фармацевтическая композиция представляет собой раствор, а концентрация гиалуронидазы в растворе составляет от около 50 до около 10 000 ед./мл, в частности составляет около 2000 ед./мл.

30 183. Набор компонентов по любому из пп. 169–179, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу составляют для введения в виде комбинированной фармацевтической композиции.

184. Набор компонентов по любому из пп. 169–183, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу составляют для введения посредством подкожной инъекции.

185. Набор компонентов по любому из пп. 169–184, в котором суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором суспендированы рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль.

5 186. Набор компонентов по любому из пп. 169–185, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой рилпивирин.

187. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из пп. 1–9 и 15–25 при условии независимости от любого из пп.  
10 10–14, причем микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм.

188. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 187, причем микро- или наночастицы имеют средний эффективный  
15 размер частиц от около 1 мкм до около 3 мкм, предпочтительно от около 1,5 мкм до около 3 мкм, более предпочтительно от около 2 мкм до около 3 мкм.

189. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 187, причем микро- или наночастицы имеют средний эффективный  
20 размер частиц от около 1 мкм до около 2,5 мкм.

190. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 189, причем микро- или наночастицы имеют средний эффективный  
25 размер частиц около 2,5 мкм.

191. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из пп. 1–9 и 15–25 при условии независимости от любого из пп.  
10–14, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 2 мкм до около 7 мкм.

30 192. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 191, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 6 мкм.

193. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 192, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 5,5 мкм.
- 5 194. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по п. 193, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  около 5,5 мкм.
195. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения по любому из пп. 1–9 и 15–25 при условии независимости от любого из пп. 10 10–14, причем микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм и  $D_{v90}$  от около 1,8 мкм до около 7 мкм.
196. Комбинация для применения по любому из пп. 26–34 и 40–50 при условии независимости от любого из пп. 35–39, в которой микро- или наночастицы имеют 15 средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм.
197. Комбинация для применения по п. 196, в которой микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 3 мкм, предпочтительно от около 1,5 мкм до около 3 мкм, более предпочтительно от около 20 2 мкм до около 3 мкм.
198. Комбинация для применения по п. 196, в которой микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 2,5 мкм.
- 25 199. Комбинация для применения по п. 198, в которой микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц около 2,5 мкм.
200. Комбинация для применения по любому из пп. 26–34 и 40–50 при условии независимости от любого из пп. 35–39, в которой микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  30 от около 2 мкм до около 7 мкм.
201. Комбинация для применения по п. 200, в которой микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 6 мкм.

202. Комбинация для применения по п. 201, в которой микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 5,5 мкм.
203. Комбинация для применения по п. 202, в которой микро- или наночастицы  
5 имеют  $D_{v90}$  около 5,5 мкм.
204. Комбинация для применения по любому из пп. 26–34 и 40–50 при условии независимости от любого из пп. 35–39, в которой микро- или наночастицы имеют  
10 средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм и  $D_{v90}$  от около 1,8 мкм до около 7 мкм.
205. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–59 и 65–75 при условии независимости от любого из пп. 60–64, в которых микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм  
15 до около 3 мкм.
206. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 205, в которых микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 3 мкм, предпочтительно от около 1,5 мкм до около 3 мкм, более  
20 предпочтительно от около 2 мкм до около 3 мкм.
207. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 205, в которых микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 2,5 мкм.  
25
208. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 207, в которых микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц около 2,5 мкм.
- 30 209. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–59 и 65–75 при условии независимости от любого из пп. 60–64, в которых микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 2 мкм до около 7 мкм.

210. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 209, в которых микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 6 мкм.
211. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 210, в  
5 которых микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 5,5 мкм.
212. Препараты для одновременного или последовательного применения по п. 211, в которых микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  около 5,5 мкм.
- 10 213. Препараты для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 51–59 и 65–75 при условии независимости от любого из пп. 60–64, в которых микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм и  $D_{v90}$  от около 1,8 мкм до около 7 мкм.
- 15 214. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–84 и 90–100 при условии независимости от любого из пп. 85–89, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм.
- 20 215. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 214, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 3 мкм, предпочтительно от около 1,5 мкм до около 3 мкм, более предпочтительно от около 2 мкм до около 3 мкм.
- 25 216. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 214, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 2,5 мкм.
- 30 217. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 216, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц около 2,5 мкм.



218. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–84 и 90–100 при условии независимости от любого из пп. 85–89, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 2 мкм до около 7 мкм.
- 5 219. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 218, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 3 мкм до около 6 мкм.
220. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 219, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 3 мкм до около  
10 5,5 мкм.
221. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по п. 210, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  около 5,5 мкм.
- 15 222. Набор компонентов для одновременного или последовательного применения по любому из пп. 76–84 и 90–100 при условии независимости от любого из пп. 85–89, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм и  $D_{v,90}$  от около 1,8 мкм до около 7 мкм.
- 20 223. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–109 и 115–125 при условии независимости от любого из пп. 110–114, в которых микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм.
- 25 224. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 223, в которых микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 3 мкм, предпочтительно от около 1,5 мкм до около 3 мкм, более предпочтительно от около 2 мкм до около 3 мкм.
- 30 225. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 223, в которых микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 2,5 мкм.

226. Рилпивири́н или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 225, в которых микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц около 2,5 мкм.
- 5 227. Рилпивири́н или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–109 и 115–125 при условии независимости от любого из пп. 110–114, в которых микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 2 мкм до около 7 мкм.
- 10 228. Рилпивири́н или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 227, в которых микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 3 мкм до около 6 мкм.
229. Рилпивири́н или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 228, в которых микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 3 мкм до около 5,5 мкм.
- 15 230. Рилпивири́н или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 229, в которых микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  около 5,5 мкм.
231. Рилпивири́н или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 101–109 и 115–125 при условии независимости от любого из пп. 110–20 114, в которых микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм и  $D_{v,90}$  от около 1,8 мкм до около 7 мкм.
232. Применение по любому из пп. 126–134 и 140–150 при условии независимости от любого из пп. 135–139, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм.
- 25 233. Применение по п. 232, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 3 мкм, предпочтительно от около 1,5 мкм до около 3 мкм, более предпочтительно от около 2 мкм до около 3 мкм.
- 30 234. Применение по п. 232, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 2,5 мкм.

235. Применение по п. 234, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц около 2,5 мкм.

236. Применение по любому из пп. 126–134 и 140–150 при условии независимости от  
5 любого из пп. 135–139, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 2 мкм до около 7 мкм.

237. Применение по п. 236, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около  
3 мкм до около 6 мкм.

10

238. Применение по п. 237, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около  
3 мкм до около 5,5 мкм.

15

239. Применение по п. 238, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  около  
5,5 мкм.

20

240. Применение по любому из пп. 126–134 и 140–150 при условии независимости от  
любого из пп. 135–139, в котором микро- или наночастицы имеют средний  
эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм и  $D_{v90}$  от около 1,8 мкм  
до около 7 мкм.

25

241. Комбинация по любому из пп. 151–156 и 162–169 при условии независимости от  
любого из пп. 157–161, в которой микро- или наночастицы имеют средний  
эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм.

242. Комбинация по п. 241, в которой микро- или наночастицы имеют средний  
эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 3 мкм, предпочтительно от около  
1,5 мкм до около 3 мкм, более предпочтительно от около 2 мкм до около 3 мкм.

30

243. Комбинация по п. 241, в которой микро- или наночастицы имеют средний  
эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 2,5 мкм.

244. Комбинация по п. 243, в которой микро- или наночастицы имеют средний  
эффективный размер частиц около 2,5 мкм.

245. Комбинация по любому из пп. 151–156 и 162–168 при условии независимости от любого из пп. 157–161, в которой микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 2 мкм до около 7 мкм.

5

246. Комбинация по п. 245, в которой микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 6 мкм.

10

247. Комбинация по п. 246, в которой микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 5,5 мкм.

248. Комбинация по п. 247, в которой микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  около 5,5 мкм.

15

249. Комбинация по любому из пп. 151–156 и 162–168 при условии независимости от любого из пп. 157–161, в которой микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм и  $D_{v90}$  от около 1,8 мкм до около 7 мкм.

20

250. Набор компонентов по любому из пп. 169–174 и 180–186 при условии независимости от любого из пп. 175–179, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм.

25

251. Набор компонентов по п. 250, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 3 мкм, предпочтительно от около 1,5 мкм до около 3 мкм, более предпочтительно от около 2 мкм до около 3 мкм.

30

252. Набор компонентов по п. 250, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 2,5 мкм.

253. Набор компонентов по п. 252, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц около 2,5 мкм.

254. Набор компонентов по любому из пп. 169–174 и 180–86 при условии независимости от любого из пп. 175–179, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 2 мкм до около 7 мкм.

5 255. Набор компонентов по п. 254, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 6 мкм.

256. Набор компонентов по п. 255, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 5,5 мкм.

10

257. Набор компонентов по п. 256, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  около 5,5 мкм.

15 258. Набор компонентов по любому из пп. 169–174 и 180–186 при условии независимости от любого из пп. 175–179, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм и  $D_{v90}$  от около 1,8 мкм до около 7 мкм.

20 259. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль в форме микро- или наночастиц в суспензии, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 1 мкм до около 10 мкм.

25 260. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 259, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 1 мкм до около 7 мкм, предпочтительно от около 2 мкм до около 7 мкм.

261. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 260, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 6 мкм.

30 262. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 261, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 5,5 мкм.

263. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 259, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v,90}$  от около 1,8 мкм до около 7 мкм и средний эффективный размер частиц ( $D_{v,50}$ ) от около 0,2 мкм до около 3 мкм.
- 5 264. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 262 или п. 263, причем  $D_{v,90}$  составляет около 5,5 мкм.
265. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 263 или п. 264, причем средний эффективный размер частиц составляет около 2,5 мкм.
- 10 266. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 259–265, причем микро- или наночастицы имеют адсорбированный на их поверхности модификатор поверхности.
- 15 267. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 266, причем модификатор поверхности представляет собой полксамер.
268. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 267, причем полксамер представляет собой полксамер 338.
- 20 269. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 259–268, причем суспензия включает фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором суспендированы рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль.
- 25 270. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 259–269, которые представляют собой рилпивирин (т. е. рилпивирин в форме свободного основания).
- 30 271. Фармацевтическая композиция, содержащая рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль в форме микро- или наночастиц в суспензии, определенные, как указано в любом из пп. 259–270.
272. Фармацевтическая композиция по п. 271, составленная для введения путем подкожной или внутримышечной инъекции.

273. Фармацевтическая композиция по п. 271, составленная для введения путем подкожной инъекции.

5 274. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль, определенные, как указано в любом из пп. 259–270, для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции у субъекта.

10 275. Способ лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта, при этом способ включает в себя этапы, на которых субъекту вводят рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, определенные, как указано в любом из пп. 259–270.

15 276. Применение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, определенных, как указано в любом из пп. 259–270, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта.

20 277. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 274, способ по п. 275 или применение по п. 276, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту с перерывом во времени от около трех месяцев до около двух лет.

25 278. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по п. 277, причем промежуток времени составляет от около трех месяцев до около шести месяцев.

30 279. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по п. 277, причем промежуток времени составляет от около шести месяцев до около двух лет.

280. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по п. 279, причем промежуток времени составляет от около шести месяцев до около одного года, в частности составляет около 6 месяцев.

281. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по любому из пп. 274–280, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту посредством подкожной или внутримышечной инъекции.

5

282. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по п. 281, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту посредством подкожной инъекции.

10 283. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по любому из пп. 274–282, причем лечение или профилактика ВИЧ-инфекции представляет собой лечение ВИЧ-инфекции.

15 284. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по п. 283, причем каждое введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли содержит от около 2700 мг до около 5400 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.

20 285. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по любому из пп. 274–284, причем ВИЧ-инфекция представляет собой ВИЧ-инфекцию типа 1 (ВИЧ-1).

25 286. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по любому из пп. 274–285, причем субъект представляет собой человека.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает в себя этапы, на которых субъекту вводят  
5 терапевтически эффективное количество рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли в форме микро- или наночастиц в суспензии посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции,  
причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с гиалуронидазой, которую вводят посредством внутримышечной  
10 инъекции или подкожной инъекции, и  
при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.
- 15 2. Способ по п. 1, в котором гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (например, rHuPH20), например содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.
3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором промежуток  
20 времени составляет от около трех месяцев до около одного года.
4. Способ по п. 3, в котором промежуток времени составляет от около трех месяцев до около шести месяцев.
- 25 5. Способ по п. 3, в котором промежуток времени составляет от около шести месяцев до около одного года, причем предпочтительно промежуток времени составляет около шести месяцев.
6. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рилпивирин или его  
30 фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят одновременно или последовательно.
7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором микро- или наночастицы имеют адсорбированный на их поверхности модификатор поверхности.

8. Способ по п. 7, в котором модификатор поверхности представляет собой полуксамер.
- 5 9. Способ по п. 8, в котором полуксамер представляет собой полуксамер 338.
10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 1 мкм.
- 10 11. Способ по п. 10, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет менее около 500 нм.
12. Способ по п. 11, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 100 нм до около 300 нм.
- 15 13. Способ по п. 12, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц составляет от около 150 нм до около 250 нм.
14. Способ по п. 13, в котором средний эффективный размер микро- или наночастиц
- 20 составляет от около 180 нм до около 220 нм.
15. Способ по любому из пп. 1–9, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм.
- 25 16. Способ по п. 15, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 3 мкм, предпочтительно от около 1,5 мкм до около 3 мкм, более предпочтительно от около 2 мкм до около 3 мкм.
17. Способ по п. 15, в котором микро- или наночастицы имеют средний
- 30 эффективный размер частиц от около 1 мкм до около 2,5 мкм.
18. Способ по п. 17, в котором микро- или наночастицы имеют средний эффективный размер частиц около 2,5 мкм.

19. Способ по любому из пп. 1–9, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_v90$  от около 2 мкм до около 7 мкм.
20. Способ по п. 19, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_v90$  от около 3 мкм до около 6 мкм.
21. Способ по п. 20, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_v90$  от около 3 мкм до около 5,5 мкм.
22. Способ по п. 21, в котором микро- или наночастицы имеют  $D_v90$  около 5,5 мкм.
23. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят последовательно.
24. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят в отдельных фармацевтических композициях.
25. Способ по п. 24, в котором содержащая гиалуронидазу фармацевтическая композиция представляет собой раствор, и концентрация гиалуронидазы в растворе составляет от около 50 до около 10 000 ед./мл, предпочтительно около 2000 ед./мл.
26. Способ по любому из пп. 1–22, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят в виде комбинированной фармацевтической композиции.
27. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят посредством подкожной инъекции.
28. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором суспензия содержит фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором суспендированы рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Способ по любому из предшествующих пунктов, представляющий собой способ лечения ВИЧ-инфекции.
30. Способ по п. 29, в котором каждое введение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли содержит от около 2700 мг до около 5400 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно от около 2700 мг до около 4500 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.
31. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ВИЧ-инфекция представляет собой ВИЧ-инфекцию типа 1 (ВИЧ-1).
32. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором субъект представляет собой человека.
33. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой рилпивирин.
34. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль и гиалуронидаза для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции у субъекта, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят субъекту посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, и при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.
35. Препараты, содержащие рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу в виде комбинированного препарата для одновременного или последовательного применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, и

при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

- 5 36. Набор компонентов, содержащий рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу для одновременного или последовательного применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции,

10 причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, и

при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

- 15 37. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль в форме микро- или наночастиц в суспензии для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции,

20 причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с гиалуронидазой, которую вводят посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, и

при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

- 25 38. Применение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта,

30 причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии, и их вводят в комбинации с гиалуронидазой,

при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят субъекту посредством внутримышечной инъекции или подкожной инъекции, и

при этом рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу вводят периодически с перерывами во времени от около трех месяцев до около двух лет.

- 5 39. Комбинация, содержащая рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии.
40. Набор компонентов, содержащий рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль и гиалуронидазу, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме микро- или наночастиц в суспензии.
- 10 41. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль в форме микро- или наночастиц в суспензии, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 1 мкм до около 10 мкм.
- 15 42. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 41, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 1 мкм до около 7 мкм, предпочтительно от около 2 мкм до около 7 мкм.
- 20 43. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 42, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 3 мкм до около 6 мкм, предпочтительно от около 3 мкм до около 5,5 мкм.
- 25 44. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 41, причем микро- или наночастицы имеют  $D_{v90}$  от около 1,8 мкм до около 7 мкм и средний эффективный размер частиц от около 0,2 мкм до около 3 мкм.
45. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 43 или п. 44, причем  $D_{v90}$  составляет около 5,5 мкм.
- 30 46. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 44 или п. 45, причем средний эффективный размер частиц составляет около 2,5 мкм.

47. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 41–46, причем микро- или наночастицы имеют адсорбированный на их поверхности модификатор поверхности.
- 5 48. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 47, причем модификатор поверхности представляет собой полоксамер.
49. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по п. 48, причем полоксамер представляет собой полоксамер 338.
- 10 50. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 41–49, причем суспензия включает фармацевтически приемлемый водный носитель, в котором суспендированы рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль.
- 15 51. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 41–50, представляющие собой рилпивирин.
52. Фармацевтическая композиция, содержащая рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль в форме микро- или наночастиц в суспензии, 20 определенные как указано в любом из пп. 41–51.
53. Фармацевтическая композиция по п. 52, составленная для введения посредством подкожной или внутримышечной инъекции.
- 25 54. Фармацевтическая композиция по п. 53, составленная для введения посредством подкожной инъекции.
55. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль, определенные как 30 указано в любом из пп. 41–51, для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции у субъекта.
56. Способ лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта, при этом способ включает в себя этапы, на которых субъекту вводят рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль, определенные как указано в любом из пп. 41–51.

57. Применение рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, определенных как указано в любом из пп. 41–51, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта.

5

58. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 55, способ по п. 56 или применение по п. 57, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту с перерывом во времени от около трех месяцев до около двух лет.

10

59. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по п. 58, причем промежуток времени составляет от около трех месяцев до около шести месяцев.

15

60. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по п. 58, причем промежуток времени составляет от около шести месяцев до около одного года, при этом предпочтительно промежуток времени составляет около 6 месяцев.

20

61. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по любому из пп. 55–60, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту посредством подкожной или внутримышечной инъекции.

25

62. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по п. 61, причем рилпивирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту посредством подкожной инъекции.

30

63. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по любому из пп. 55–62, причем лечение или профилактика ВИЧ-инфекции представляет собой лечение ВИЧ-инфекции.

64. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по п. 63, причем каждое введение рилпивирин или его

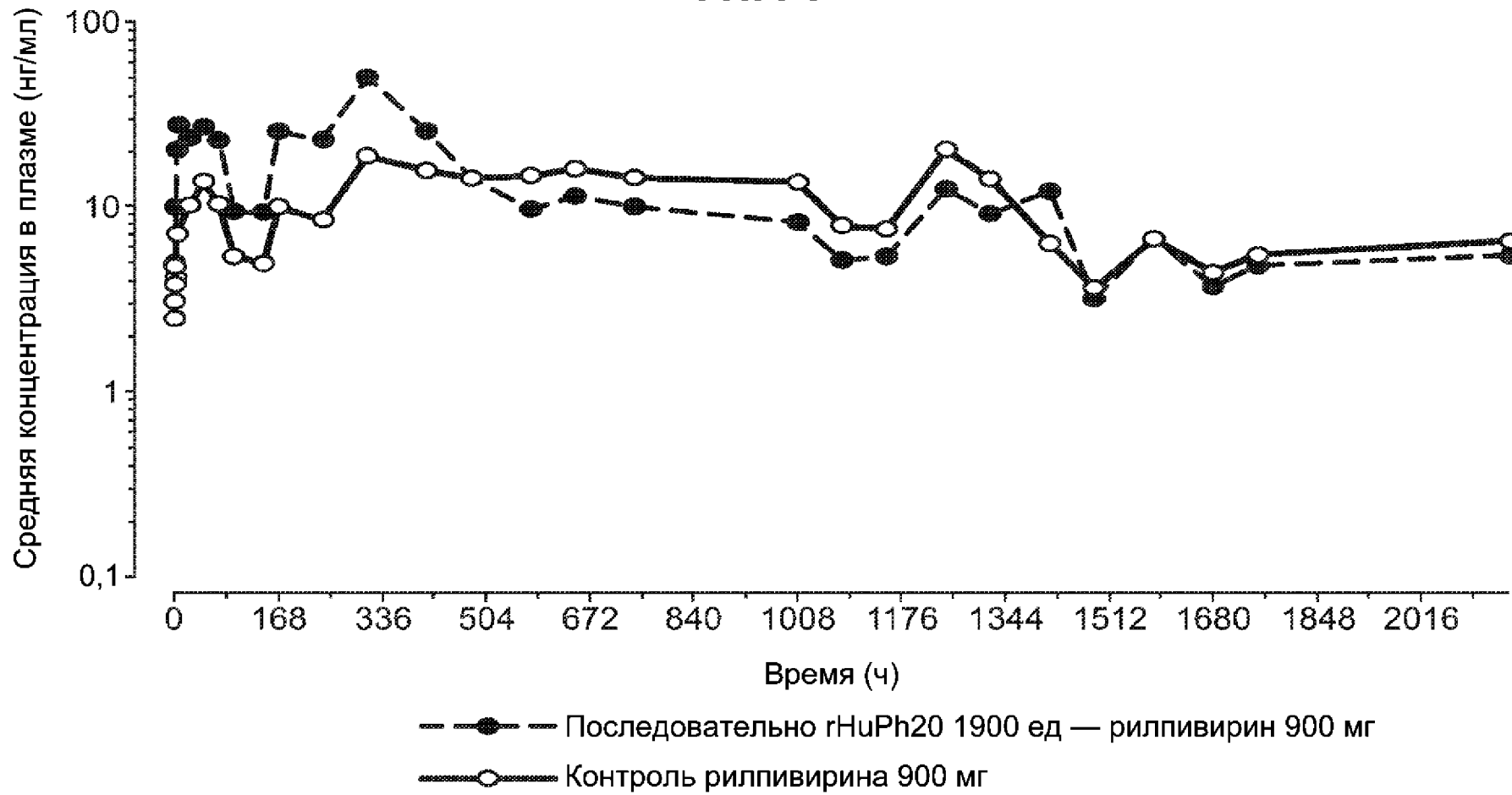


фармацевтически приемлемой соли содержит от около 2700 мг до около 5400 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно от около 2700 мг до около 4500 мг рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли.

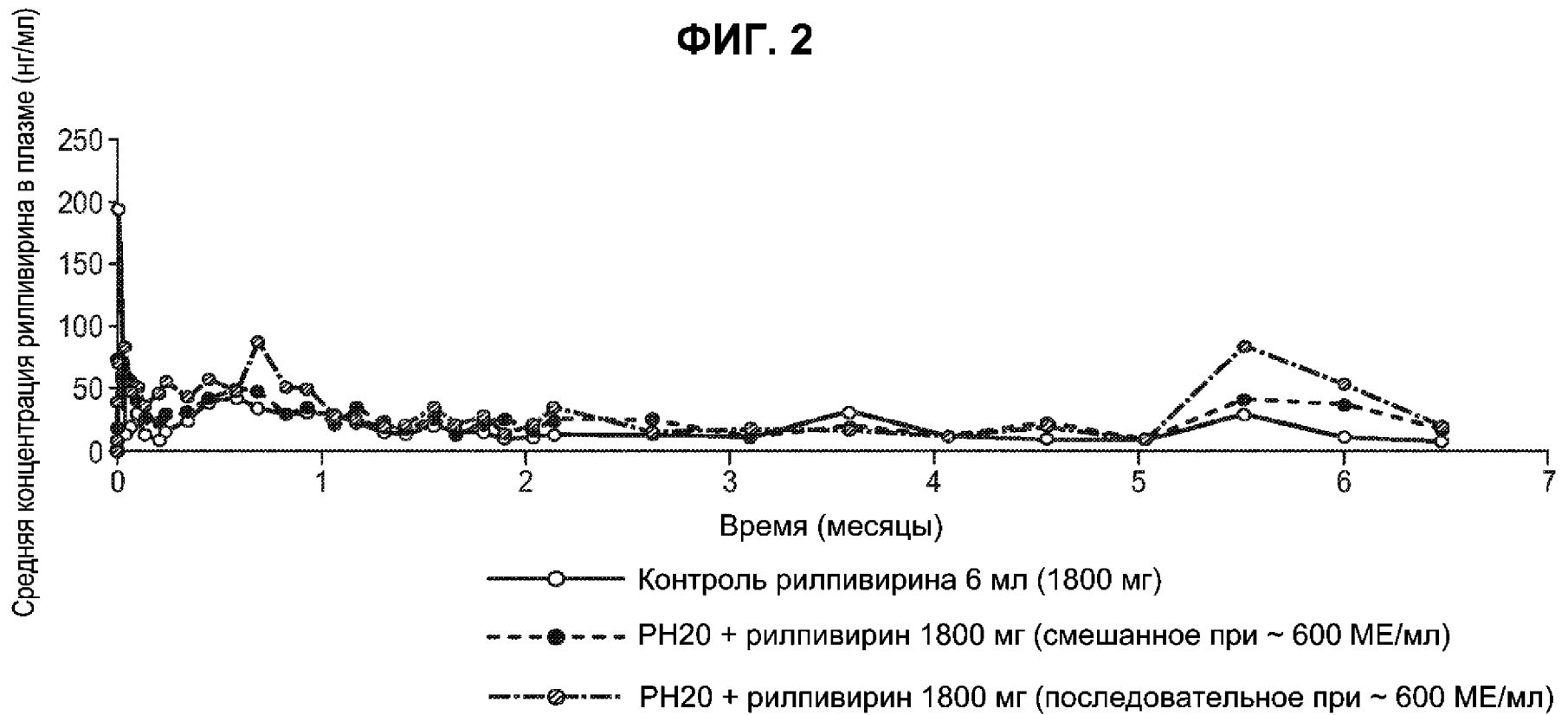
5 65. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по любому из пп. 55–64, причем ВИЧ-инфекция представляет собой ВИЧ-инфекцию типа 1 (ВИЧ-1).

10 66. Рилпивирин или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ или применение по любому из пп. 55–65, причем субъект представляет собой человека.

ФИГ. 1

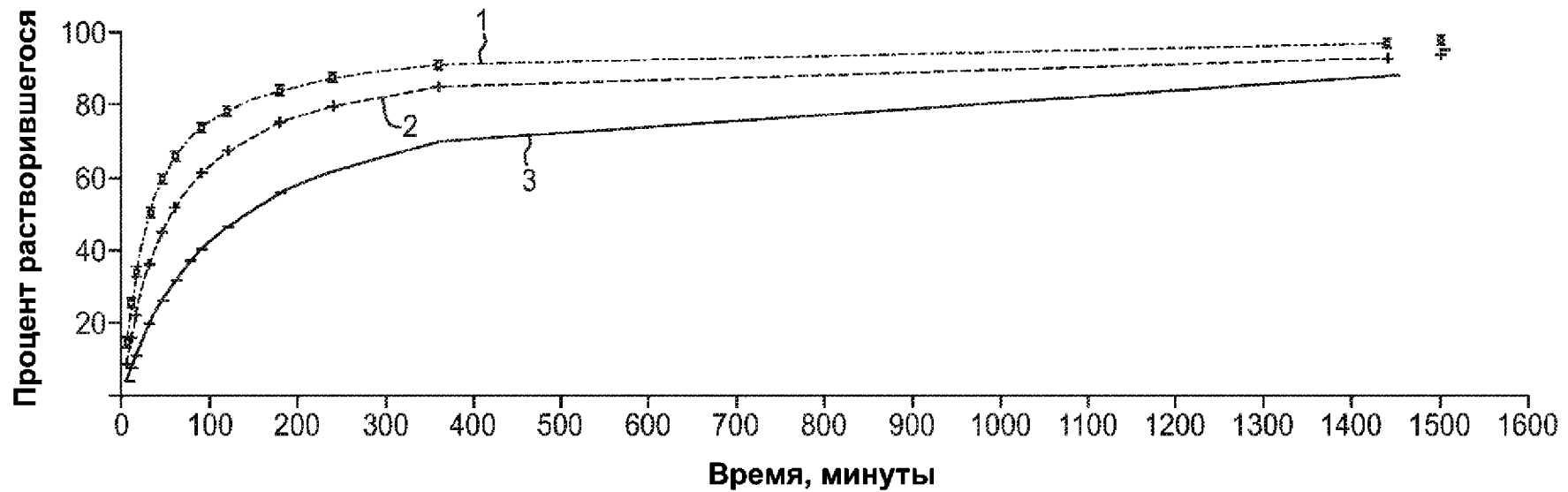


ФИГ. 2



**ФИГ. 3**

Кривые растворения рилпивирина при разном размере частиц



- 1:  $Dv50 = 285 \text{ нм}$ ;  $Dv90 = 685 \text{ нм}$
- 2:  $Dv50 = 0,394 \text{ мкм}$ ;  $Dv90 = 1,91 \text{ мкм}$
- 3:  $Dv50 = 2,46 \text{ мкм}$ ;  $Dv90 = 5,55 \text{ мкм}$

ФИГ. 4

