



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202408526 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21) 申請案號：112118388 (22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 17 日
(51) Int. Cl. : A61K31/505 (2006.01) A61K9/10 (2006.01)
A61K47/10 (2006.01) A61P31/18 (2006.01)
(30) 優先權：2022/05/17 美國 63/342,994
(71) 申請人：愛爾蘭商健生科學愛爾蘭無限公司 (愛爾蘭) JANSSEN SCIENCES IRELAND
UNLIMITED COMPANY (IE)
愛爾蘭
(72) 發明人：維索 史蒂文 VESOLE, STEVEN M. (US)；克勞斯 君特 KRAUS, GUENTER
KARL WILHELM (DE)
(74) 代理人：何愛文；王仁君
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：141 項 圖式數：0 共 64 頁

(54) 名稱

治療或預防 HIV 感染(一)

(57) 摘要

本發明係關於使用呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽治療或預防 HIV 感染、及一種關於藉由皮下注射投予呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之方法。

The present invention relates to the treatment or prevention of HIV infection using rilpivirine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the form of micro- or nanoparticles in suspension, and to a method of administering rilpivirine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the form of micro- or nanoparticles in suspension by a subcutaneous injection.

【發明摘要】

【中文發明名稱】 治療或預防HIV感染(一)

【英文發明名稱】 TREATMENT OR PREVENTION OF HIV INFECTION

【中文】

本發明係關於使用呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽治療或預防HIV感染、及一種關於藉由皮下注射投予呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之方法。

【英文】

The present invention relates to the treatment or prevention of HIV infection using rilpivirine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the form of micro- or nanoparticles in suspension, and to a method of administering rilpivirine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the form of micro- or nanoparticles in suspension by a subcutaneous injection.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 治療或預防HIV感染(一)

【英文發明名稱】 TREATMENT OR PREVENTION OF HIV INFECTION

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案主張於2022年5月17日提交之美國臨時專利申請案第63/342994號之優先權，其揭露以引用方式併入本文中，如同完整陳述。

【0002】 本發明係關於使用呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽治療或預防HIV感染、及一種關於投予呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之方法。

【先前技術】

【0003】 人類免疫缺乏病毒(HIV)感染（已知為後天免疫缺乏症候群(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)之病因）之治療仍然是一重大醫學挑戰。

【0004】 目前可用的口服療法需要每天至少給藥一次。因此，感染HIV之人每天會被提醒其HIV陽性狀態，且每天給藥亦可能導致其HIV陽性狀態之揭露。每天給藥需要儲存及運輸大量或大體積的丸劑，且仍存在患者忘記服用其每日劑量之風險，從而無法遵守規定的劑量方案。除降低治療之有效性外，此亦導致病毒抗性之出現。

【0005】 常用於高效抗反轉錄病毒療法(highly active antiretroviral therapy, HAART)中之一類HIV藥物係非核苷反轉錄酶抑制劑(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)。利匹韋林係用於治療HIV感染之NNRTI類的抗反轉錄病毒藥物。利匹韋林係第二代NNRTI，相較於舊的NNRTI具有較高的效力及減少的副作用概況。利匹韋林活性係由HIV-1反轉錄酶之非競爭性抑制介導。

【0006】 利匹韋林不僅針對野生型HIV顯示出明顯活性，且對許多其突變體亦顯示出明顯活性。利匹韋林、其藥理活性、以及許多其製備程序已描述於WO 03/16306中。

【0007】 利匹韋林已被核准用於治療HIV感染，且可以單劑錠劑(single agent tablet) (EDURANT®)之形式商購，其每錠劑含有25 mg的利匹韋林鹼等效物，用於每天一次口服投予、以及每天一次口服投予之單錠劑方案(COMPLERA®, ODEFSEY®, JULUCA®)。

【0008】 WO2007/147882揭示治療有效量的呈微米或奈米粒子形式之利匹韋林的肌內或皮下注射，利匹韋林具有吸附至其表面之表面改質劑；及醫藥上可接受之水性載劑；其中該利匹韋林活性成分係懸浮的。

【0009】 注射用利匹韋林之長期釋放懸浮液與注射用卡博特韋(cabotegravir)之長期釋放懸浮液之組合投予已在例如美國及加拿大核准為合併包裝(co-pack) CABENUVA®、及在例如EU核准為REKAMBYS®。此等係第一種以長效可注射配方提供之抗反轉錄病毒藥物，其係用於以大於一天之間隔投予。

【0010】 仍然需要提供用於預防HIV傳播或治療HIV感染之有效方法，該方法需要不頻繁給藥，亦即每隔幾個月或更久才給藥一次。

【發明內容】

【0011】 在第一態樣中，提供一種用於治療或預防對象之HIV感染的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.1 mL/min至約15 mL/min的該懸浮液之流速投予，且其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至約七個月之時間間隔間歇地投予。

【0012】 在第二態樣中，提供一種用於治療或預防對象之HIV感染的方法，該方法包含向該對象投予治療有效量的呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其係藉由皮下注射以約0.1 mL/min至約15 mL/min的該懸浮液之流速投予，且其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至七個月之時間間隔間歇地投予。

【0013】 在第三態樣中，提供一種利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於治療或預防對象之HIV感染的藥劑之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.1 mL/min至約15 mL/min的該懸浮液之流速投予至該對象，且其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至約七個月之時間間隔間歇地投予。

本發明之揭露

【0014】 本申請案已分章節撰寫，以提高可讀性。然而，此並不意指各章節應該獨立閱讀。相反地，除非另有指明，否則各章節應以交叉參照其他章節閱讀，亦即將整個申請案視為一個整體。除非明確說明，否則並不意欲人為分離實施例。

【0015】 因此，本文所述之與本發明之第一態樣相關之所有實施例同樣地適用於本文所述之其他態樣，亦即亦在與本文所述之其他態樣相關/與其結合之情況下揭示。

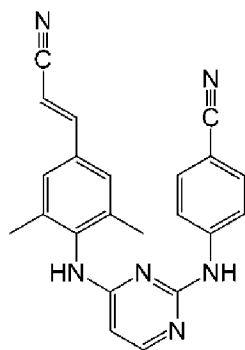
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

利匹韋林

【0016】 利匹韋林（4-[[4-[[4-[(1E)-2-氰基乙烯基]-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘓啶基]-胺基]苯甲腈；TMC278）具有以下結構式：



【0017】 「利匹韋林(rilpivirine)」意指具有以上所示之結構式（亦即游離鹼形式）之利匹韋林。

【0018】 如本發明中所使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式，亦即懸浮液中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之微米或奈米粒子，特別是懸浮於醫藥上可接受之載劑（諸如例如醫藥上可接受之水性載劑）中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之微米或奈米粒子。

【0019】 利匹韋林之醫藥上可接受之鹽意指其中相對離子係醫藥上可接受者。醫藥上可接受之鹽意指包含利匹韋林能夠形成之具治療活性之無毒酸加成鹽形式。此等鹽形式可藉由將利匹韋林用適當酸處理方便地獲得，諸如無機酸，例如氫鹵酸，例如鹽酸、氫溴酸、及類似者；硫酸；硝酸；磷酸及類似者；或有機酸，例如乙酸、丙酸、羥基乙酸、2-羥基丙酸、2-側氧基丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、2-羥基-1,2,3-丙烷三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基-苯磺酸、環己烷胺磺酸、2-羥基苯甲酸、4-氨基-2-羥基苯甲酸、及類似酸。

【0020】 在一較佳實施例中，用於本發明之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係利匹韋林。

【0021】 所屬技術領域中具有通常知識者將理解，微米或奈米粒子之尺寸應低於最大尺寸，當高於最大尺寸時，藉由皮下或肌內注射投予變得受阻或甚至不再可能。最大尺寸取決於例如由針頭直徑或由身體對大粒子之不良反應施加之限制、或兩者。

【0022】 在一較佳實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈奈米粒子之形式。

【0023】 本文設想兩個具有較佳粒徑的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之實施例。

【0024】 在第一較佳粒徑實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽微米或奈米粒子具有小於或約 $2\ \mu\text{m}$ 之 $D_{v,90}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約 $100\ \text{nm}$ 至約 $2\ \mu\text{m}$ 之 $D_{v,90}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有 $200\ \text{nm}$ 至約 $2\ \mu\text{m}$ 之 $D_{v,90}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有 $300\ \text{nm}$ 至約 $2\ \mu\text{m}$ 之 $D_{v,90}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有 $400\ \text{nm}$ 至約 $2\ \mu\text{m}$ 之 $D_{v,90}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有 $500\ \text{nm}$ 至約 $2\ \mu\text{m}$ 之 $D_{v,90}$ 。較佳地，在此實施例中，微米或奈米粒子具有 $500\ \text{nm}$ 至約 $1,600\ \text{nm}$ 之 $D_{v,90}$ 、或 $500\ \text{nm}$ 至約 $1,000\ \text{nm}$ 之 $D_{v,90}$ ，例如約 $800\ \text{nm}$ 。更佳地，在此實施例中，粒子具有約 $500\ \text{nm}$ 至約 $700\ \text{nm}$ 、甚至更佳地約 $500\ \text{nm}$ 至約 $650\ \text{nm}$ 、且最佳地約 $525\ \text{nm}$ 至約 $644\ \text{nm}$ 之 $D_{v,90}$ 。

【0025】 如本文中所使用，用語「 $D_{v,90}$ 」係指發現90體積%的粒子群體之直徑低於該直徑。如本文中所使用，用語「 $D_{v,50}$ 」係指發現50體積%的粒子群體之直徑低於該直徑。如本文中所使用，用語「 $D_{v,10}$ 」係指發現10體積%的粒子群體之直徑低於該直徑。

【0026】 在第一較佳粒徑實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽微米或奈米粒子可具有小於或約 $1,000\ \text{nm}$ 之 $D_{v,50}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約 $10\ \text{nm}$ 至約 $1,000\ \text{nm}$ 之 $D_{v,50}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約 $50\ \text{nm}$ 至約 $700\ \text{nm}$ 之 $D_{v,50}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約 $100\ \text{nm}$

至約600 nm之 $D_{v,50}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約150 nm至約500 nm之 $D_{v,50}$ 。較佳地，在此實施例中，微米或奈米粒子具有約200 nm至約500 nm之 $D_{v,50}$ 。

【0027】 在第一較佳粒徑實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽微米或奈米粒子可具有小於或約500 nm之 $D_{v,10}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約10 nm至約500 nm之 $D_{v,10}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約25 nm至約400 nm之 $D_{v,10}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約50 nm至約300 nm之 $D_{v,10}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約50 nm至約200 nm之 $D_{v,10}$ 。較佳地，在此實施例中，微米或奈米粒子具有約75 nm至約200 nm之 $D_{v,10}$ 。

【0028】 較佳地，在此實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽微米或奈米粒子具有約500 nm至約1,600 nm之 $D_{v,90}$ 、約200 nm至約500 nm之 $D_{v,50}$ 、及約75 nm至約200 nm之 $D_{v,10}$ 。

【0029】 替代地，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽微米或奈米粒子具有約500 nm至約1,000 nm之 $D_{v,90}$ 、約200 nm至約500 nm之 $D_{v,50}$ 、及約75 nm至約200 nm之 $D_{v,10}$ 。

【0030】 替代地，粒子具有約500 nm至約700 nm之 $D_{v,90}$ 、約200 nm至約500 nm之 $D_{v,50}$ 、及約75 nm至約200 nm之 $D_{v,10}$ 。

【0031】 在第二較佳粒徑實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽微米或奈米粒子可具有約1 μm 至約10 μm 之 $D_{v,90}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約2 μm 至約9 μm 之 $D_{v,90}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約3 μm 至約8 μm 之 $D_{v,90}$ 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約3 μm 至約7 μm

之 D_{v90} 。較佳地，在此實施例中，微米或奈米粒子具有約 $4\ \mu\text{m}$ 至約 $6\ \mu\text{m}$ 之 D_{v90} 。最佳地，在此實施例中，粒子具有約 $5\ \mu\text{m}$ 至約 $6\ \mu\text{m}$ ，例如約 $5\ \mu\text{m}$ 或約 $6\ \mu\text{m}$ 之 D_{v90} 。

【0032】 在第二較佳粒徑實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽微米或奈米粒子具有小於或約 $3\ \mu\text{m}$ 之 D_{v50} 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有小於約 $2.5\ \mu\text{m}$ 之 D_{v50} 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約 $1\ \mu\text{m}$ 至約 $2.5\ \mu\text{m}$ 之 D_{v50} 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約 $1.2\ \mu\text{m}$ 至約 $2.2\ \mu\text{m}$ 之 D_{v50} 。較佳地，在此實施例中，微米或奈米粒子具有約 $1.5\ \mu\text{m}$ 至約 $2\ \mu\text{m}$ 之 D_{v50} 。

【0033】 在第二較佳粒徑實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽微米或奈米粒子可具有小於或約 $1000\ \text{nm}$ 之 D_{v10} 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約 $10\ \text{nm}$ 至約 $1000\ \text{nm}$ 之 D_{v10} 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約 $100\ \text{nm}$ 至約 $700\ \text{nm}$ 之 D_{v10} 。在此實施例中，微米或奈米粒子可具有約 $200\ \text{nm}$ 至約 $600\ \text{nm}$ 之 D_{v10} 。較佳地，在此實施例中，微米或奈米粒子具有約 $300\ \text{nm}$ 至約 $500\ \text{nm}$ 之 D_{v10} 。

【0034】 較佳地，在此實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽微米或奈米粒子具有約 $4\ \mu\text{m}$ 至約 $6\ \mu\text{m}$ 之 D_{v90} 、約 $1.5\ \mu\text{m}$ 至約 $2\ \mu\text{m}$ 之 D_{v50} 、及約 $300\ \text{nm}$ 至約 $500\ \text{nm}$ 之 D_{v10} 。

【0035】 如本文中所使用， D_{v10} 、 D_{v50} 、及 D_{v90} 係藉由例如根據ISO 13320:2009之常規雷射繞射技術判定。

【0036】 雷射繞射依賴於以下原理：粒子將以取決於粒子之大小變化的角度散射光，且粒子之集合將產生由強度及角度定義之散射光圖案，該圖案可

與粒徑分布相關聯。許多雷射繞射儀器係商購可得，用於快速且可靠地判定粒徑分布。例如，粒徑分布可藉由來自 Malvern Instruments 之習知 Malvern Mastersizer™ 3000 粒徑分析儀測量。Malvern Mastersizer™ 3000 粒徑分析儀藉由將氦氖氣體雷射光束投射通過含有懸浮於水溶液中之感興趣粒子之透明槽 (transparent cell) 來運作。撞擊粒子之光線通過與粒徑成反比的角度散射，且光偵測器陣列測量數個預定角度之光強度，且藉由電腦使用標準理論原理處理不同角度之所測量強度，以判定粒徑分布。雷射繞射值可使用於蒸餾水中之粒子之濕分散液獲得。

【0037】 所屬技術領域常用以測量 D_v10 、 D_v50 、及 D_v90 之其他方法包括盤式離心、掃瞄式電子顯微鏡 (SEM)、沉降場流分離、及光子相關光譜法。

【0038】 在一實施例中，懸浮液包含約 100 至約 500 mg/mL 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，懸浮液包含約 150 至約 450 mg/mL 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，懸浮液包含約 200 至約 400 mg/mL 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，懸浮液包含約 250 至約 350 mg/mL 利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，例如約 300 mg/mL、特別是 300 mg/mL 的利匹韋林。

【0039】 在一實施例中，微米或奈米粒子具有吸附至其表面之一或多種表面改質劑。

【0040】 表面改質劑可選自己知的有機及無機醫藥賦形劑，包括各種聚合物、低分子量寡聚物、天然產物、及界面活性劑。可用於本發明中之特定表面改質劑包括非離子及陰離子界面活性劑。表面改質劑之代表性實例包括明膠、酪蛋白、卵磷脂、帶負電荷之磷脂質之鹽或其酸形式（諸如磷脂醯甘油、

磷脂醯肌醇(phosphatidyl inosite)、磷脂醯絲胺酸、磷酸、及其鹽，諸如鹼金屬鹽，例如其鈉鹽，例如蛋磷脂醯甘油鈉，諸如可以商品名稱Lipoid™ EPG購得之產品)、阿拉伯膠、硬脂酸、苯基氯卡鉍(benzalkonium chloride)、聚氧乙烯烷基醚(例如聚乙二醇醚(macrogol ether)，諸如聚乙二醇單鯨蠟基醚1000(cetomacrogol 1000))、聚氧乙烯蓖麻油衍生物；聚氧乙烯硬脂酸酯、膠體二氧化矽、十二基硫酸鈉、羧甲基纖維素鈉、膽鹽(諸如牛磺膽酸鈉、去氧牛磺膽酸鈉、去氧膽酸鈉)；甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、矽酸鎂鋁、聚乙烯醇(PVA)、泊洛沙姆(諸如Pluronic™ F68、F108、及F127，其係環氧乙烷及環氧丙烷之嵌段共聚物)；泰洛沙泊(tyloxapol)；維生素E-TGPS(α -生育酚聚乙二醇琥珀酸鹽，特別是 α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸鹽)；帕洛沙胺(poloxamine)，諸如Tetronic™ 908 (T908)，其係衍生自將環氧乙烷及環氧丙烷依序添加至乙二胺之四官能嵌段共聚物；右旋糖酐；卵磷脂；磺基琥珀酸鈉之二辛基酯，諸如以商品名稱Aerosol OT™ (AOT)銷售之產品；月桂基硫酸鈉(Duponol™ P)；可以商品名稱Triton™ X-200購得之烷基芳基聚醚磺酸鹽；聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯(Tweens™ 20、40、60、及80)；脂肪酸之山梨醇酐酯(Span™ 20、40、60、及80、或Arlacel™ 20、40、60、及80)；聚乙二醇(諸如以商品名稱Carbowax™ 3550及934銷售者)；蔗糖硬脂酸酯及蔗糖二硬脂酸酯混合物，諸如可以商品名稱Crodesta™ F110或Crodesta™ SL-40購得之產品；己基癸基三甲基氯化鉍(CTAC)；聚乙烯吡咯啉酮(PVP)。若為所欲，可組合使用二或更多種表面改質劑。

【0041】 在一實施例中，表面改質劑係選自泊洛沙姆、 α -生育酚聚乙二醇琥珀酸鹽、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、及帶負電荷之磷脂質之鹽或其酸形

式。在一實施例中，表面改質劑係選自Pluronic™ F108、維生素E TGPS（ α -生育酚聚乙二醇琥珀酸鹽，特別是 α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸鹽）、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯（諸如Tween™ 80）、及磷脂醯甘油、磷脂醯肌醇、磷脂醯絲胺酸、磷酸、及其鹽（諸如鹼金屬鹽，例如其鈉鹽，例如蛋磷脂醯甘油鈉，諸如可以商品名稱Lipoid™ EPG購得之產品）。

【0042】 在一實施例中，表面改質劑係泊洛沙姆，特別是Pluronic™ F108。Pluronic™ F108對應於泊洛沙姆338 (poloxamer 338)且係聚氧乙烯、聚氧-丙 烯嵌段共聚物，其通常符合式 $\text{HO}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x-[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_y-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_z-\text{H}$ ，其中x、y、及z之平均值分別係128、54、及128。泊洛沙姆338之其他商業名稱係Hodag Nonionic™ 1108-F及Synperonic™ PE/F108。在一個實施例中，表面改質劑包含聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯及磷脂醯甘油鹽（特別是蛋磷脂醯甘油鈉）之組合。

【0043】 在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與表面改質劑之相對量(w/w)係約1:2至約20:1，特別是約1:1至約10:1，例如約4:1至約6:1，較佳的是約6:1。表面改質劑較佳地係泊洛沙姆，例如泊洛沙姆338。

【0044】 在一實施例中，本發明之微米或奈米粒子包含如本文所定義之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及如本文所定義之一或多種表面改質劑，其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之量係微米或奈米粒子之至少約50重量%、微米或奈米粒子之至少約80重量%、微米或奈米粒子之至少約85重量%、微米或奈米粒子之至少約90重量%、微米或奈米粒子之至少約95重量%、或微米或奈米粒子之至少約99重量%，特別是在微米或奈米粒子之80重量%與90重量%之間的範圍內、或在微米或奈米粒子之85重量%與90重量%之間的範圍內。

【0045】 在一實施例中，懸浮液包含醫藥上可接受之載劑，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽微米或奈米粒子懸浮於其中。醫藥上可接受之水性載劑包含無菌水，例如注射用水，其可選地與其他醫藥上可接受之成分混合。後者包含用於可注射配方中之任何成分。此等成分可選自懸浮劑、緩衝劑、pH調節劑、防腐劑、等張劑、表面改質劑、螯合劑、及類似成分中之一或多者。在一個實施例中，該等成分係選自懸浮劑、緩衝劑、pH調節劑、及可選地防腐劑及等張劑中之一或多者。特定成分可同時作用為此等劑中之二或更多者，例如表現如同防腐劑及緩衝劑，或表現如同緩衝劑及等張劑。在一實施例中，該等成分係選自緩衝劑、pH調節劑、等張劑、螯合劑、及表面改質劑中之一或多者。在一實施例中，該等成分係選自緩衝劑、pH調節劑、等張劑、及螯合劑中之一或多者。

【0046】 在一實施例中，懸浮液額外包含緩衝劑及/或pH調節劑。合適的緩衝劑及pH調節劑應以足以使分散液呈中性至極微鹼性（至高pH 8.5）、較佳地在7至7.5之pH範圍內的量使用。特定緩衝劑係弱酸之鹽。可添加之緩衝劑及pH調節劑可選自酒石酸、順丁烯二酸、甘胺酸、乳酸鈉/乳酸、抗壞血酸、檸檬酸鈉/檸檬酸、乙酸钠/乙酸、碳酸氫鈉/碳酸、琥珀酸鈉/琥珀酸、苯甲酸钠/苯甲酸、磷酸鈉、參(羥甲基)胺基-甲烷、碳酸氫鈉/碳酸鈉、氫氧化銨、苯磺酸、苯甲酸钠/苯甲酸、二乙醇胺、 δ -葡萄糖酸內酯、鹽酸、溴化氫、離胺酸、甲磺酸、單乙醇胺、氫氧化鈉、胺丁三醇(tromethamine)、葡萄糖酸、甘油酸、戊二酸(gluratic)、麩胺酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、三乙醇胺，包括其混合物。在一實施例中，緩衝劑係磷酸鈉緩衝劑，例如磷酸二氫鈉單水合物。在一實施例中，pH調節劑係氫氧化鈉。

【0047】 在一實施例中，懸浮液額外包含防腐劑。防腐劑包含抗微生物劑及抗氧化劑，其可選自由下列所組成之群組：苯甲酸、苯甲醇、丁基羥基甲氧苯(BHA)、二丁基羥基甲苯(BHT)、氯丁醇(chlorbutol)、沒食子酸酯、羥基苯甲酸酯、EDTA、酚、氯甲酚、間甲酚、氯化苯索寧(benzethonium chloride)、肉豆蔻基- γ -甲基吡啶鎊氯化物(myristyl- γ -piccolinium chloride)、乙酸苯汞、及硫柳汞(thimerosal)。自由基清除劑包括BHA、BHT、維生素E、及抗壞血酸棕櫚酸酯、及其混合物。氧清除劑包括抗壞血酸鈉、亞硫酸鈉、L-半胱胺酸、乙醯基半胱胺酸、甲硫胺酸、硫甘油、亞硫酸氫鈉丙酮、異抗壞血酸、羥丙基環糊精。螯合劑包括檸檬酸鈉、EDTA鈉、檸檬酸、及蘋果酸。在一實施例中，螯合劑係檸檬酸，例如檸檬酸單水合物。

【0048】 在一實施例中，懸浮液額外包含等張劑。可存在等張劑(isotonizing agent/isotonifier)以確保本發明之醫藥組成物之等張性，且包括糖，諸如葡萄糖、右旋糖、蔗糖、果糖、海藻糖、乳糖；多元糖醇(polyhydric sugar alcohols)，較佳地三元或較高級糖醇，諸如甘油、赤藻糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨醇、及甘露醇。替代地，可使用氯化鈉、硫酸鈉、或其他適當無機鹽以使溶液等張。此些等張劑可單獨使用或組合使用。懸浮液方便地包含0至10% (w/v)、特別是0至6%的等張劑。因電解質可影響膠體穩定性，因此所關注的是非離子性等張劑，例如葡萄糖、甘露醇。

【0049】 在一實施例中，各投予包含至多約150 mL的本文所述之懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約3 mL至約150 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約3 mL至約100 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約3 mL至約15 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約5 mL至約25 mL的

懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約6 mL至約20 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約6 mL至約18 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約6 mL至約15 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約6 mL至約12 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約9 mL至約18 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約9 mL至約15 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約9 mL至約12 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約8 mL至約10 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約3 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約4 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約5 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約6 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約7 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約8 mL的回溶水性組成物。在另一實施例中，各投予包含約9 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約12 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約15 mL的懸浮液。在另一實施例中，各投予包含約18 mL的懸浮液。

【0050】 在一實施例中，對於HIV感染之治療，待投予劑量可基於約300 mg至約1200 mg/月、或約350 mg至約900 mg/月計算。較佳地，待投予劑量可基於約350 mg至約550 mg/月、或400 mg/月至約500 mg/月、或450 mg/月來計算。替代地，待投予劑量可基於約500 mg至約700 mg/月、或約550 mg至約650 mg/月、或600 mg/月來計算。藉由將每月劑量乘以各投予之間的月數可容易地計算出用於其他給藥方案之劑量。例如，當劑量係450 mg/月時，在各投予之間的時間間隔係3個月之情況下，各投予中之待投予劑量係1350 mg，在各投予之間的時間間隔係4個月之情況下，各投予中之待投予劑量係1800 mg，在各投予之間

的時間間隔係5個月之情況下，各投予中之待投予劑量係2250 mg，在各投予之間的時間間隔係6個月之情況下，各投予中之待投予劑量係2700 mg，且在各投予之間的時間間隔係7個月之情況下，各投予中之待投予劑量係3150 mg。舉例而言，當劑量係600 mg/月時，在各投予之間的時間間隔為3個月之情況下，各投予中之待投予劑量係1800 mg，在各投予之間的時間間隔為4個月之情況下，各投予中之待投予劑量係2400 mg，在各投予之間的時間間隔為5個月之情況下，各投予中之待投予劑量係3000 mg，在各投予之間的時間間隔為6個月之情況下，各投予中之待投予劑量係3600 mg、及在各投予之間的時間間隔為7個月之情況下，各投予中之待投予劑量係4200 mg。所指示之「mg」對應於利匹韋林之mg。因此，舉實例而言，1 mg的利匹韋林對應於1.1 mg的利匹韋林鹽酸鹽。

【0051】 在一實施例中，對於HIV感染之治療，待投予劑量可基於約300 mg至約1200 mg/4週（28天）、或約350 mg至約900 mg/4週（28天）計算。較佳地，待投予劑量可基於約350 mg至約550 mg/4週（28天）、或約400 mg至約500 mg/4週（28天）、或450 mg/4週（28天）計算。替代地，待投予劑量可基於約或約500 mg至約700 mg/4週（28天）、或約550 mg至約650 mg/4週（28天）、或600 mg/4週（28天）計算。藉由將週劑量或日劑量乘以各投予之間的週數，可容易地計算出其他給藥方案之劑量。例如，當劑量係450 mg/4週時，在各投予之間的時間間隔係12週之情況下，各投予中之待投予劑量係1350 mg，在各投予之間的時間間隔係16週之情況下，各投予中之待投予劑量係1800 mg，在各投予之間的時間間隔係20週之情況下，各投予中之待投予劑量係2250 mg，在各投予之間的時間間隔係24週之情況下，各投予中之待投予劑量係2700

mg，且在各投予之間的時間間隔係28週之情況下，各投予中之待投予劑量係3150 mg。所指示之「mg」對應於利匹韋林之mg（亦即呈其游離鹼形式）。因此，舉實例而言，1 mg的利匹韋林（亦即呈其游離鹼形式之利匹韋林）對應於1.1 mg的利匹韋林鹽酸鹽。

【0052】 在一實施例中，如本文所述之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之懸浮液係藉由皮下注射以約0.1 mL/min至約15 mL/min的懸浮液之流速投予。在另一實施例中，利匹韋林之懸浮液係藉由皮下注射以約0.25 mL/min至約9 mL/min的懸浮液之流速投予。在另一實施例中，利匹韋林之懸浮液係藉由皮下注射以約0.3 mL/min至約6 mL/min的懸浮液之流速投予。在另一實施例中，利匹韋林之懸浮液係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約3 mL/min的懸浮液之流速投予。在另一實施例中，利匹韋林之懸浮液係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約2 mL/min的懸浮液之流速投予。在另一實施例中，利匹韋林之懸浮液係藉由皮下注射以約9 mL/min的懸浮液之流速投予。在另一實施例中，利匹韋林之懸浮液係藉由皮下注射以約6 mL/min的懸浮液之流速投予。在另一實施例中，利匹韋林之懸浮液係藉由皮下注射以約3 mL/min的懸浮液之流速投予。在另一實施例中，利匹韋林之懸浮液係藉由皮下注射以約2 mL/min的懸浮液之流速投予。在另一實施例中，利匹韋林之懸浮液係藉由皮下注射以約1 mL/min的懸浮液之流速投予。在另一實施例中，利匹韋林之懸浮液係藉由皮下注射以約0.5 mL/min的懸浮液之流速投予。

【0053】 在一些實施例中，流速在整個投予過程中係恆定的，例如，在整個投予過程中流速變化不超過±10%、或不超過±5%。

【0054】 在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之懸浮液係藉由皮下注射至單一注射部位來投予。

【0055】 在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，利匹韋林係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約6 mL/min的懸浮液之流速投予且所投予之懸浮液之體積係約6 mL至12 mL。較佳地，利匹韋林係以六個月之時間間隔間歇地投予。較佳地，利匹韋林係以恆定速率投予。

【0056】 在一實施例中，利匹韋林之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量計算，利匹韋林係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約3 mL/min的懸浮液之流速投予，且所投予之懸浮液之體積係約8 mL至10 mL。較佳地，利匹韋林係以六個月之時間間隔間歇地投予。較佳地，利匹韋林係以恆定速率投予。

【0057】 在一較佳實施例中，利匹韋林之各投予係基於約450 mg/月之利匹韋林之劑量計算，利匹韋林係藉由皮下注射以約0.1 mL/min至約2 mL/min的懸浮液之流速以六個月之時間間隔投予，且所投予之懸浮液之體積係約9 mL。較佳地，利匹韋林係以恆定速率投予。

【0058】 在預防HIV感染之情況下，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予可包含與如上所述之治療性施用相同的劑量。

【0059】 在一實施例中，在醫藥組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽所使用之量使得對象中利匹韋林之血漿濃度在投予之後至少3個月、或在投予之後至少4個月、或在投予之後至少5個月、或在投予之後至少6個月、或在投予之後至少7個月保持在高於約12 ng/ml之水平、較佳地在約12 ng/ml至約

100 ng/ml之範圍內、更佳地約12 ng/ml至約50 ng/ml。在一較佳實施例中，在醫藥組成物中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽所使用之量使得對象中利匹韋林之血漿濃度保持在12 ng/ml至100 ng/ml之水平至少6個月。

【0060】 在一特定實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係調配為懸浮液中之微米或奈米粒子並投予，其中配方包含下列組分：

利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，特別是利匹韋林；

如本文所定義之表面改質劑，特別是泊洛沙姆338；

等張劑，特別是葡萄糖單水合物；

緩衝劑，特別是磷酸二氫鈉；

螯合劑，特別是檸檬酸單水合物；

pH調節劑，特別是氫氧化鈉；及

水，特別是注射用水。

【0061】 在另一特定實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係調配為懸浮液中之微米或奈米粒子並投予，其中配方包含下列組分：

利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，特別是利匹韋林；

泊洛沙姆338；

葡萄糖單水合物；

磷酸二氫鈉；

檸檬酸單水合物；

氫氧化鈉；及

水，特別是注射用水。

【0062】 在一個實施例中，以懸浮液之總體積計，水性懸浮液以重量計可包含：

- (a) 3%至50% (w/v)、或10%至40% (w/v)、或10%至30% (w/v)的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；特別是利匹韋林；
- (b) 0.5%至10% (w/v)、或0.5%至5% (w/v)、或0.5%至2% (w/v)的表面改質劑；特別是泊洛沙姆338；
- (c) 0%至10% (w/v)、或0%至5% (w/v)、或0%至2% (w/v)、或0%至1% (w/v)的一或多種緩衝劑；特別是磷酸二氫鈉；
- (d) 0%至10% (w/v)、或0%至6% (w/v)、或0%至5% (w/v)、或0%至3% (w/v)、或0%至2% (w/v)的等張劑；特別是葡萄糖單水合物；
- (e) 0%至2% (w/v)、或0%至1% (w/v)、或0%至0.5% (w/v)、或0%至0.1% (w/v)的pH調節劑；特別是氫氧化鈉；
- (f) 0%至2% (w/v)、或0%至1% (w/v)、或0%至0.5% (w/v)、或0%至0.1% (w/v)的螯合劑；特別是檸檬酸單水合物；
- (g) 0%至2% (w/v)防腐劑；及
- (h) 注射用水，其量足以加至100%。

【0063】 在一個實施例中，以懸浮液之總體積計，水性懸浮液以重量計可包含：

- (a) 3%至50% (w/v)、或10%至40% (w/v)、或10%至30% (w/v)的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽；特別是利匹韋林；
- (b) 0.5%至10% (w/v)、或0.5%至5% (w/v)、或0.5%至2% (w/v)的表面改質劑；特別是泊洛沙姆338；

- (c) 0%至10% (w/v)、或0%至5% (w/v)、或0%至2% (w/v)、或0%至1% (w/v)的一或多種緩衝劑；特別是磷酸二氫鈉；
- (d) 0%至10% (w/v)、或0%至6% (w/v)、或0%至5% (w/v)、或0%至3% (w/v)、或0%至2% (w/v)的等張劑；特別是葡萄糖單水合物；
- (e) 0%至2% (w/v)、或0%至1% (w/v)、或0%至0.5% (w/v)、或0%至0.1% (w/v)的pH調節劑；特別是氫氧化鈉；
- (f) 0%至2% (w/v)、或0%至1% (w/v)、或0%至0.5% (w/v)、或0%至0.1% (w/v)的螯合劑；特別是檸檬酸單水合物；及
- (g) 注射用水，其量足以加至100%。

【0064】 在一特定實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係調配為微米或奈米粒子之懸浮液（並投予），其中懸浮液包含下列組分：

- (a) 利匹韋林(300 mg)；
- (b) 泊洛沙姆338 (50 mg)；
- (c) 葡萄糖單水合物(19.25 mg)；
- (d) 磷酸二氫鈉(2.00 mg)；
- (e) 檸檬酸單水合物(1.00 mg)；
- (f) 氫氧化鈉(0.866 mg)；及
- (g) 注射用水（加至1 ml）。

本發明中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之用途

【0065】 用於治療或預防對象之HIV感染的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈懸浮液中之微米或奈米粒子之

形式，其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.1 mL/min至約15 mL/min的懸浮液之流速投予，且其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至約七個月之時間間隔間歇地投予。

【0066】 因此，本文所述之用於治療或預防的利匹韋林之用途涉及多次投予利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，且在投予利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽與後續投予利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之間的時間間隔（亦即給藥間隔）係約三個月至約七個月。亦即，將根據本發明之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽如本文所述投予至對象，接著在三個月至七個月之期間之後，將根據本發明之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽再次投予至如本文所定義之對象。

【0067】 在一實施例中，用於治療或預防對象之HIV感染的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式，其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.1 mL/min至約15 mL/min的懸浮液之流速投予，且其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至約兩年之時間間隔間歇地投予。在一實施例中，時間間隔係約三個月至約十八個月。在一實施例中，時間間隔係約三個月至約一年。在一實施例中，時間間隔係約三個月至約七個月。在一實施例中，時間間隔係約三個月至約六個月。在一實施例中，時間間隔係約六個月至約一年。在一實施例中，時間間隔係約一年。在一實施例中，時間間隔係約三個月。在一實施例中，時間間隔係約六個月。

【0068】 如本文中與本文所述之用於治療或預防之方法及用途相關所使用，用語「投予(is administered/are administered)」可涵蓋用語「待投予(is to be administered/are to be administered)」。

【0069】 在一較佳實施例中，對象係人類。更佳地，對象係感染HIV之成人。最佳地，對象係感染HIV且已接受穩定的反轉錄病毒方案達例如至少20週的經病毒學抑制(virologically suppressed) (HIV-1 RNA < 50個拷貝數/mL) 之成人。

【0070】 在一實施例中，時間間隔係約三個月至約兩年。在一實施例中，時間間隔係約三個月至約十八個月。在一實施例中，時間間隔係約三個月至約一年。在一實施例中，時間間隔係約三個月至約六個月。在一實施例中，時間間隔係約六個月至約一年。在一實施例中，時間間隔係約一年。在一實施例中，本文所述之時間間隔係約三個月至約七個月。在一實施例中，本文所述之時間間隔係約三個月。在一實施例中，本文所述之時間間隔係約四個月。在一實施例中，本文所述之時間間隔係約五個月。在一實施例中，本文所述之時間間隔係約六個月。在一實施例中，本文所述之時間間隔係約七個月。

【0071】 本發明之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係用於治療或預防對象之HIV感染。利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以治療有效量投予。「治療有效量(therapeutically effective amount)」意指足以提供治療效應之量。

【0072】 在一特定實施例中，用於本發明中之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係利匹韋林，且利匹韋林係用於治療如本文所述之對象之HIV感染，其中懸浮液包含醫藥上可接受之水性載劑，利匹韋林以微米或奈米粒子之形式懸浮於水性載劑中，較佳地其中微米或奈米粒子具有約500 nm至約1,600 nm之 D_{v90} 、約200 nm至約500 nm之 D_{v50} 、及約75 nm至約200 nm之 D_{v10} ，或微米或奈米粒子具有約4 μm 至約6 μm 之 D_{v90} 、約1.5 μm 至約2 μm 之 D_{v50} 、及約300 nm

至約500 nm之D_v10，且較佳地其中表面改質劑（例如泊洛沙姆338）係吸附至微米或奈米粒子之表面。

【0073】 在一實施例中，在用於治療或預防對象之HIV 1型(HIV-1)感染之方法中使用本發明之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，亦即本文所述之一實施例係關於如本文所定義之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽用於治療或預防對象之HIV 1型(HIV-1)感染之用途。

【0074】 如本文所用，用語「HIV感染之治療(treatment of HIV infection)」係關於感染有HIV之對象之治療。用語「HIV感染之治療」亦係關於以下之治療：與HIV感染相關之疾病，例如AIDS或與HIV感染相關之其他疾患，包括血小板減少症、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)及特徵在於進行性脫鞘作用之中樞神經系統之感染，從而導致失智及諸如進行性發音困難、運動失調及失向之症狀，及已與HIV感染相關之其他疾患，諸如周邊神經病變、進行性全身性淋巴腺病(PGL)、及AIDS相關併發症(ARC)。

【0075】 如本文中所使用，用語「HIV感染之預防(prevention of HIV infection)」係關於預防或避免對象（未感染HIV）感染HIV。感染源可係各種含有HIV之物質，特別為含有HIV之體液，諸如血液或精液，或感染HIV之另一對象。HIV感染之預防係關於預防來自含有HIV之物質或HIV感染個體之病毒傳染至未感染人或係關於預防病毒進入未感染人之身體。HIV病毒之傳染可藉由任何已知HIV移轉之原因，諸如藉由性傳染或與感染對象之血液接觸，例如醫療人員提供對感染對象之護理來進行。HIV移轉亦可藉由與HIV感染之血液接觸，例如當處理血液樣本或血液輸血時發生。移轉亦可藉由與感染細胞接觸，例如當用HIV感染之細胞進行實驗室實驗時發生。

【0076】 用語「HIV感染之治療」係指HIV之病毒負荷（表示為在指定體積之血清中病毒RNA之拷貝數）減小之治療。治療越有效，病毒負荷越低。較佳地，病毒負荷應降低至儘可能低的水準，例如低於約200個拷貝數/mL，特別為低於約100個拷貝數/mL，更特別為低於50個拷貝數/mL，可能低於病毒之偵測極限。將病毒負荷減小一、兩或甚至三個數量級（例如，減小約 10^2 ，或甚至諸如約 10^3 ）係治療有效性之指示。測量HIV治療有效性之另一參數係CD4計數，其中正常成人範圍係500至1500個細胞/ μL 。降低的CD4計數係HIV感染之指示，且一旦低於200個細胞/ μL ，即可發展為AIDS。CD4計數（例如，具有約50、100、200或更多個細胞/ μL ）之增加亦係抗HIV治療有效性之指示。CD4計數特別應增加至高於200個細胞/ μL 或高於約350個細胞/ μL 之水準。病毒負荷或CD4計數或兩者可用於診斷HIV感染程度。當根據本發明進行治療時，用以測量HIV治療有效性之另一參數係將HIV感染之對象保持病毒抑制（HIV-1 RNA < 50個拷貝數/mL）。

【0077】 用語「HIV感染之治療」及類似用語係指如上所述之減低病毒負荷量、或增加CD4計數、或兩者的治療。在一實施例中，用語「HIV感染之治療」及類似用語係指如上所述之減低病毒負荷量、或增加CD4計數、或使感染HIV之對象保持病毒學抑制、或此三者中之二或更多者的治療。用語「HIV感染之預防」及類似用語係指群體中與HIV感染源（諸如含有HIV之物質或HIV感染對象）接觸之新感染對象的相對數目減少之情況。有效的預防可例如藉由測量在感染HIV及未感染個體之混合族群中，當比較用本發明之醫藥組成物治療之未感染個體及未經治療之未感染個體時，新感染個體之相對數目是否減少

來測量。此減少可藉由在給定族群中受感染及未感染個體數目隨時間的統計分析來測量。

【0078】 在本發明之第二態樣中，提供一種用於治療或預防對象之HIV感染的方法，該方法包含向該對象投予治療有效量的呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其係藉由皮下注射以約0.1 mL/min至約15 mL/min的該懸浮液之流速投予，且其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至七個月之時間間隔間歇地投予。

【0079】 將理解，本文所述之與第一態樣相關之所有實施例（例如與本發明中之利匹韋林及本發明中之利匹韋林之用途相關之實施例）同等適用於本發明之此第二態樣，亦即亦在與本發明之此第二態樣相關之情況下在本文中揭示。

【0080】 在第三態樣中，提供一種利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於治療或預防對象之HIV感染的藥劑之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.1 mL/min至約15 mL/min的該懸浮液之流速投予至該對象，且其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至約七個月之時間間隔間歇地投予。

【0081】 將理解，本文所述之與第一態樣相關之所有實施例（例如與本發明中之利匹韋林及本發明中之利匹韋林之用途相關之實施例）同等適用於本發明之此第三態樣，亦即亦在與本發明之此第三態樣相關之情況下在本文中揭示。

【0082】 在一實施例中，本文所述之方法或用途係與一或多種其他活性劑組合使用，特別是一或多種其他抗反轉錄病毒劑，特別是另一類的一或多種其他抗反轉錄病毒劑，諸如例如整合酶鏈轉移抑制劑(Integrase Strand Transfer Inhibitor, INSTI)類的抗反轉錄病毒藥物，諸如例如卡博特韋(cabotegravir)。在一實施例中，該一或多種其他抗反轉錄病毒劑（例如卡博特韋）係作為皮下注射劑、特別是作為可注射微米或奈米懸浮液以約三個月至約七個月之時間間隔投予。在一實施例中，該一或多種其他抗反轉錄病毒劑（例如卡博特韋）係以與如本文所述之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽相同的間歇性時間間隔投予，例如利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及其他抗反轉錄病毒劑係以約三個月、或約四個月、或約五個月、或約六個月、或約七個月之時間間隔間歇地投予。在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及一或多種其他抗反轉錄病毒劑（例如卡博特韋）係藉由皮下注射同時或依序投予。在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及一或多種其他抗反轉錄病毒劑（例如卡博特韋）係藉由皮下注射同時投予。在一實施例中，利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽及一或多種其他抗反轉錄病毒劑（例如卡博特韋）係藉由皮下注射依序投予。在一實施例中，先投予利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，接著投予卡博特韋注射劑。在一實施例中，先投予卡博特韋注射劑，接著投予利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽。

【0083】 在一個實施例中，一或多種其他抗反轉病毒劑、特別是另一類的一或多種其他抗反轉錄病毒劑係整合酶抑制劑。

通用定義

【0084】 用語「包含(comprising)」涵蓋「包括(including)」以及「組成(consisting)」，例如，「包含」X之組成物可僅由X組成或可包括一些額外事物，例如X + Y。在本文中所使用的用語「包含」亦涵蓋「基本上由.....組成(consisting essentially of)」，例如「包含」X之組成物可由X及任何不實質上影響該組成物之必要特性的任何其他組分組成。

【0085】 與數值Y相關之用語「約(about)」係可選的且意指例如Y $\pm 10\%$ 。

【0086】 當時間間隔表示為指定的月數時，其自給定月份的給定編號日到指定月份之後的月份的相同編號日運行。如果在指定月數之後的月份中不存在相同編號日，則時間間隔會延續到下個月的相同日數，如果在指定月數之後的月份中存在相同編號日，則時間間隔就會運行。

【0087】 當時間間隔表示為年數時，其自給定年份的給定日到指定年數之後的年份中的相同日。如果在指定年數之後的年份中不存在相同日，則時間間隔運行相同的日數，如果在指定年數之後的月份中存在相同編號日，則時間間隔就會運行。換言之，若時間間隔在給定年之二月29日開始，但在非二月29日之一年中結束，時間週期反而在該年之三月1日結束。

【0088】 與此類定義相關之用語「約(about)」意指時間間隔可在該時間間隔 $\pm 10\%$ 之日期結束。

【0089】 在一實施例中，時間間隔可在該時間間隔開始前或後至多7天開始，且在該時間間隔結束前或後至多7天結束。

【0090】 本文所引述之全部參考文獻均以引用方式全文併入本文中。

【0091】 現將參照以下編號條項說明本發明。為避免疑義，此等編號條項不限制本發明之範疇。可在保持在本發明之範疇及精神內的同時進行修改。

1. 一種用於治療或預防對象之HIV感染的利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.1 mL/min至約15 mL/min的該懸浮液之流速投予，且

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至約七個月之時間間隔間歇地投予。

2. 如實施例1使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該時間間隔係約六個月。

3. 如實施例1或實施例2所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約300 mg至約1200 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

4. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約900 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

5. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

6. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約400 mg至約500 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
7. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於約450 mg/月之利匹韋林之劑量來計算的。
8. 如實施例1至4中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約500 mg至約700 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
9. 如實施例8所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約550 mg至約650 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
10. 如實施例9所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於約600 mg/月之利匹韋林之劑量來計算的。
11. 如實施例1所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約1350 mg，且其中該時間間隔係約三個月。
12. 如實施例1所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約1800 mg，且其中該時間間隔係約四個月。

13. 如實施例1所述之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約2250 mg，且其中該時間間隔係約五個月。
14. 如實施例1或實施例2所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約2700 mg，且其中該時間間隔係約六個月。
15. 如實施例1所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約3150 mg，且其中該時間間隔係約七個月。
16. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.25 mL/min至約9 mL/min的該懸浮液之流速投予。
17. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.3 mL/min至約6 mL/min的該懸浮液之流速投予。
18. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約3 mL/min的該懸浮液之流速投予。
19. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約2 mL/min的該懸浮液之流速投予。

20. 如實施例1至16中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約9 mL/min的該懸浮液之流速投予。
21. 如實施例1至17中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約6 mL/min之流速投予。
22. 如實施例1至18中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約3 mL/min的該懸浮液之流速投予。
23. 如實施例1至19中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約2 mL/min的該懸浮液之流速投予。
24. 如實施例1至19中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約1 mL/min的該懸浮液之流速投予。
25. 如實施例1至19中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min的該懸浮液之流速投予。
26. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中所投予之該懸浮液之體積係約3 mL至約150 mL。
27. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中所投予之該懸浮液之體積係約6 mL至約12 mL。

28. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中所投予之該懸浮液之體積係約8 mL至約10 mL。
29. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中所投予之該懸浮液之體積係約9 mL。
30. 如實施例1所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，
其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，
其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.3 mL/min至約6 mL/min的該懸浮液之流速投予，且
其中所投予之該懸浮液之體積係約6 mL至12 mL。
31. 如實施例1所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，
其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，
其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約3 mL/min的該懸浮液之流速投予，且
其中所投予之該懸浮液之體積係約8 mL至10 mL。
32. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該等微米或奈米粒子具有吸附至其表面之表面改質劑。
33. 如實施例32所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該表面改質劑係泊洛沙姆。
34. 如實施例33所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該泊洛沙姆係泊洛沙姆338。

35. 如前述實施例中任一者使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該等微米或奈米粒子具有約100 nm至約10 μm 之Dv90。
36. 如實施例35所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該等微米或奈米粒子具有約500 nm至約6 μm 之Dv90，可選地其中該等微米或奈米粒子具有約500 nm至約1,600 nm之Dv90。
37. 如實施例35或36所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該等微米或奈米粒子具有約75 nm至約200 nm之Dv10，且/或其中該等微米或奈米粒子具有約200 nm至約500 nm之Dv50。
38. 如實施例35使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該等微米或奈米粒子具有約4 μm 至約6 μm 之Dv90。
39. 如實施例35或38使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該等微米或奈米粒子具有約300 nm至約500 nm之Dv10，且/或其中該等粒子具有約1.5 μm 至約2 μm 之Dv50。
40. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該懸浮液包含醫藥上可接受之水性載劑，該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽懸浮於其中。
41. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中HIV感染之該治療或預防係HIV感染之治療。
42. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該HIV感染係HIV 1型(HIV-1)感染。
43. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該對象係人類。

44. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係利匹韋林。
45. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該流速在整個投予過程中係恆定的。
46. 如前述實施例中任一者所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該懸浮液係與對該NNRTI利匹韋林為另一類之HIV抑制劑共投予。
47. 如實施例46所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中對該NNRTI利匹韋林為另一類之該HIV抑制劑係整合酶抑制劑。
48. 一種治療或預防對象之HIV感染之方法，該方法包含向該對象投予利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，
其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式，
其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.1 mL/min至約15 mL/min的該懸浮液之流速投予，且
其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至約七個月之時間間隔間歇地投予。
49. 如實施例48所述之方法，其中該時間間隔係約六個月。
50. 如實施例48或49之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約300 mg至約1200 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
51. 如實施例48至50中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約900 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

52. 如實施例48至51中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
53. 如實施例48至52中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約400 mg至約500 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
54. 如實施例48至53中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於約450 mg/月之利匹韋林之劑量來計算的。
55. 如實施例48至51中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約500 mg至約700 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
56. 如實施例55所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約550 mg至約650 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
57. 如實施例56所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於約600 mg/月之利匹韋林之劑量來計算的。
58. 如實施例48所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約1350 mg，且其中該時間間隔係約三個月。
59. 如實施例48所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約1800 mg，且其中該時間間隔係約四個月。
60. 如實施例48所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含從2250 mg，且其中該時間間隔係約五個月。

61. 如實施例48或實施例49所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約2700 mg，且其中該時間間隔係約六個月。
62. 如實施例48所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約3150 mg，且其中該時間間隔係約七個月。
63. 如實施例48至62中任一者所述之方法，其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.25 mL/min至約9 mL/min的該懸浮液之流速投予。
64. 如實施例48至63中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.3 mL/min至約6 mL/min的該懸浮液之流速投予。
65. 如實施例48至64中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約3 mL/min的該懸浮液之流速投予。
66. 如實施例48至65中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約2 mL/min的該懸浮液之流速投予。
67. 如實施例48至63中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約9 mL/min的該懸浮液之流速投予。
68. 如實施例48至64中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約6 mL/min之流速投予。
69. 如實施例48至65中任一者所述之方法其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約3 mL/min的該懸浮液之流速投予。
70. 如實施例48至66中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約2 mL/min的該懸浮液之流速投予。
71. 如實施例48至66中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約1 mL/min的該懸浮液之流速投予。

72. 如實施例48至66中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min的該懸浮液之流速投予。

73. 如實施例48至72中任一者所述之方法，其中所投予之該懸浮液之體積係約3 mL至約150 mL。

74. 如實施例48至73中任一者所述之方法，其中所投予之該懸浮液之體積係約6 mL至約12 mL。

75. 如實施例48至74中任一者所述之方法，其中所投予之該懸浮液之體積係約8 mL至約10 mL。

76. 如實施例48至75中任一者所述之方法，其中所投予之該懸浮液之體積係約9 mL。

77. 如實施例48所述之方法，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.3 mL/min至約6 mL/min的該懸浮液之流速投予，且

其中所投予之該懸浮液之體積係約6 mL至12 mL。

78. 如實施例48所述之方法，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約3 mL/min的該懸浮液之流速投予，且

其中所投予之該懸浮液之體積係約8 mL至10 mL。

79. 如實施例48至78中任一者所述之方法，其中該等微米或奈米粒子具有吸附至其表面之表面改質劑。
80. 如實施例79所述之方法，其中該表面改質劑係泊洛沙姆。
81. 如實施例80所述之方法，其中該泊洛沙姆係泊洛沙姆338。
82. 如實施例48至81中任一者之方法，其中該等微米或奈米粒子具有約100 nm至約10 μm 之Dv90。
83. 如實施例82之方法，其中該等微米或奈米粒子具有約500 nm至約6 μm 之Dv90，可選地其中該等微米或奈米粒子具有約500 nm至約1,600 nm之Dv90。
84. 如實施例82或83之方法，其中該等微米或奈米粒子具有約75 nm至約200 nm之Dv10，且/或其中該等微米或奈米粒子具有約200 nm至約500 nm之Dv50。
85. 如實施例82之方法，其中該等微米或奈米粒子具有約4 μm 至約6 μm 之Dv90。
86. 如實施例82至85中任一者所述之方法，其中該等微米或奈米粒子具有約300 nm至約500 nm之Dv10，且/或其中該等粒子具有約1.5 μm 至約2 μm 之Dv50。
87. 如實施例48至86中任一者所述之方法，其中該懸浮液包含醫藥上可接受之水性載劑，該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽懸浮於其中。
88. 如實施例48至87中任一者所述之方法，其中HIV感染之該治療或預防係HIV感染之治療。
89. 如實施例48至88中任一者所述之方法，其中該HIV感染係HIV 1型(HIV-1)感染。
90. 如實施例48至89中任一者所述之方法，其中該對象係人類。

91. 如實施例48至90中任一者所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係利匹韋林。
92. 如實施例48至91中任一者所述之方法，其中該流速在整個投予過程中係恆定的。
93. 如實施例48至92中任一者所述之方法，其中該懸浮液係與對該NNRTI利匹韋林為另一類之HIV抑制劑共投予。
94. 如實施例93所述之方法，其中對該NNRTI利匹韋林為另一類之該HIV抑制劑係整合酶抑制劑。
95. 一種利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽於製造用於治療或預防對象之HIV感染的藥劑之用途，
其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式，
其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.1 mL/min至約15 mL/min的該懸浮液之流速投予，且
其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至約七個月之時間間隔間歇地投予。
96. 如實施例95之用途，其中該時間間隔係約六個月。
97. 如實施例95或96之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約300 mg至約1200 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
98. 如實施例95至97中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約900 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

99. 如實施例95至98中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
100. 如實施例95至99中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約400 mg至約500 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
101. 如實施例95至100中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於約450 mg/月之利匹韋林之劑量來計算的。
102. 如實施例95至98中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約500 mg至約700 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
103. 如實施例102所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約550 mg至約650 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。
104. 如實施例103所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於約600 mg/月之利匹韋林之劑量來計算的。
105. 如實施例95所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約1350 mg，且其中該時間間隔係約三個月。
106. 如實施例95所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約1800 mg，且其中該時間間隔係約四個月。
107. 如實施例95所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約2250 mg，且其中該時間間隔係約五個月。

108. 如實施例95或實施例96所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約2700 mg，且其中該時間間隔係約六個月。
109. 如實施例95所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約3150 mg，且其中該時間間隔係約七個月。
110. 如實施例95至109中任一者所述之用途，其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.25 mL/min至約9 mL/min的該懸浮液之流速投予。
111. 如實施例95至110中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.3 mL/min至約6 mL/min的該懸浮液之流速投予。
112. 如實施例95至111中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約3 mL/min的該懸浮液之流速投予。
113. 如實施例95至112中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約2 mL/min的該懸浮液之流速投予。
114. 如實施例95至110中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約9 mL/min的該懸浮液之流速投予。
115. 如實施例95至111中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約6 mL/min之流速投予。
116. 如實施例95至112中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約3 mL/min的該懸浮液之流速投予。

117. 如實施例95至112中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約2 mL/min的該懸浮液之流速投予。

118. 如實施例95至113中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約1 mL/min的該懸浮液之流速投予。

119. 如實施例95至113中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min的該懸浮液之流速投予。

120. 如實施例95至119中任一者所述之用途，其中所投予之該懸浮液之體積係約3 mL至約150 mL。

121. 如實施例95至120中任一者所述之用途，其中所投予之該懸浮液之體積係約6 mL至約12 mL。

122. 如實施例95至121中任一者所述之用途，其中所投予之該懸浮液之體積係約8 mL至約10 mL。

123. 如實施例95至122中任一者所述之用途，其中所投予之該懸浮液之體積係約9 mL。

124. 如實施例95所述之用途，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.3 mL/min至約6 mL/min的該懸浮液之流速投予，且

其中所投予之該懸浮液之體積係約6 mL至12 mL。

125. 如實施例95所述之用途，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約3 mL/min的該懸浮液之流速投予，且

其中所投予之該懸浮液之體積係約8 mL至10 mL。

126. 如實施例95至125中任一者所述之用途，其中該等微米或奈米粒子具有吸附至其表面之表面改質劑。

127. 如實施例126所述之用途，其中該表面改質劑係泊洛沙姆。

128. 如實施例127所述之用途，其中該泊洛沙姆係泊洛沙姆338。

129. 如實施例95至128中任一者之用途，其中該等微米或奈米粒子具有約100 nm至約10 μm 之Dv90。

130. 如實施例129之用途，其中該等微米或奈米粒子具有約500 nm至約6 μm 之Dv90，可選地其中該等微米或奈米粒子具有約500 nm至約1,600 nm之Dv90。

131. 如實施例129或130之用途，其中該等微米或奈米粒子具有約75 nm至約200 nm之Dv10，且/或其中該等微米或奈米粒子具有約200 nm至約500 nm之Dv50。

132. 如實施例129之用途，其中該等微米或奈米粒子具有約4 μm 至約6 μm 之Dv90。

133. 如實施例129或132之用途，其中該等微米或奈米粒子具有約300 nm至約500 nm之Dv10，且/或其中該等粒子具有約1.5 μm 至約2 μm 之Dv50。

134. 如實施例95至133中任一者所述之用途，其中該懸浮液包含醫藥上可接受之水性載劑，該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽懸浮於其中。

135. 如實施例95至134中任一者所述之用途，其中HIV感染之該治療或預防係HIV感染之治療。
136. 如實施例95至135中任一者所述之用途，其中該HIV感染係HIV 1型(HIV-1)感染。
137. 如實施例95至136中任一者所述之用途，其中該對象係人類。
138. 如實施例95至137中任一者所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係利匹韋林。
139. 如實施例95至138中任一者所述之用途，其中該流速在整個投予過程中係恆定的。
140. 如實施例95至139中任一者所述之用途，其中該懸浮液係與對該NNRTI利匹韋林為另一類之HIV抑制劑共投予。
141. 如實施例140所述之用途，其中對該NNRTI利匹韋林為另一類之該HIV抑制劑係整合酶抑制劑。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於治療或預防對象之HIV感染的利匹韋林(rilpivirine)或其醫藥上可接受之鹽，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約 0.1 mL/min 至約 15 mL/min 的該懸浮液之流速投予，且

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至約七個月之時間間隔間歇地投予。

【請求項2】 如請求項1所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該時間間隔係約六個月。

【請求項3】 如請求項1或請求項2所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約300 mg至約1200 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項4】 如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約900 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項5】 如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項6】 如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約400 mg至約500 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項7】 如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於約450 mg/月之利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項8】 如請求項1至4中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約500 mg至約700 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項9】 如請求項8所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約550 mg至約650 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項10】 如請求項9所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於約600 mg/月之利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項11】 如請求項1所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約1350 mg，且其中該時間間隔係約三個月。

【請求項12】 如請求項1所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約1800 mg，且其中該時間間隔係約四個月。

【請求項13】如請求項1所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約2250 mg，且其中該時間間隔係約五個月。

【請求項14】如請求項1或請求項2所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約2700 mg，且其中該時間間隔係約六個月。

【請求項15】如請求項1所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約3150 mg，且其中該時間間隔係約七個月。

【請求項16】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.25 mL/min至約9 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項17】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.3 mL/min至約6 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項18】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約3 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項19】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約2 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項20】 如請求項1至16中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約9 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項21】 如請求項1至17中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約6 mL/min之流速投予。

【請求項22】 如請求項1至18中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約3 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項23】 如請求項1至19中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約2 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項24】 如請求項1至19中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約1 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項25】 如請求項1至19中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項26】 如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中所投予之該懸浮液之體積係約3 mL至約150 mL。

【請求項27】 如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中所投予之該懸浮液之體積係約6 mL至約12 mL。

【請求項28】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中所投予之該懸浮液之體積係約8 mL至約10 mL。

【請求項29】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中所投予之該懸浮液之體積係約9 mL。

【請求項30】如請求項1所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約 350 mg 至約 550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約 0.3 mL/min 至約 6 mL/min 的該懸浮液之流速投予，且其中所投予之該懸浮液之體積係約 6 mL 至 12 mL。

【請求項31】如請求項1所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約 350 mg 至約 550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約 0.5 mL/min 至約 3 mL/min 的該懸浮液之流速投予，且其中所投予之該懸浮液之體積係約 8 mL 至 10 mL。

【請求項32】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該等微米或奈米粒子具有吸附至其表面之表面改質劑。

【請求項33】如請求項32所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該表面改質劑係泊洛沙姆(poloxamer)。

【請求項34】如請求項33所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該泊洛沙姆係泊洛沙姆338。

【請求項35】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該等微米或奈米粒子具有約100 nm至約10 μm 之Dv90。

【請求項36】如請求項35所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該等微米或奈米粒子具有約500 nm至約6 μm 之Dv90，可選地其中該等微米或奈米粒子具有約500 nm至約1,600 nm之Dv90。

【請求項37】如請求項35或36所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該等微米或奈米粒子具有約75 nm至約200 nm之Dv10，且/或其中該等微米或奈米粒子具有約200 nm至約500 nm之Dv50。

【請求項38】如請求項35所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該等微米或奈米粒子具有約4 μm 至約6 μm 之Dv90。

【請求項39】如請求項35或38所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該等微米或奈米粒子具有約300 nm至約500 nm之Dv10，且/或其中該等粒子具有約1.5 μm 至約2 μm 之Dv50。

【請求項40】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該懸浮液包含醫藥上可接受之水性載劑，該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽懸浮於其中。

【請求項41】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中HIV感染之該治療或預防係HIV感染之治療。

【請求項42】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該HIV感染係HIV 1型(HIV-1)感染。

【請求項43】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該對象係人類。

【請求項44】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係利匹韋林。

【請求項45】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該流速在整個投予過程中係恆定的。

【請求項46】如前述請求項中任一項所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該懸浮液係與對該NNRTI利匹韋林為另一類之HIV抑制劑共投予。

【請求項47】如請求項46所述使用之利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中對該NNRTI利匹韋林為另一類之該HIV抑制劑係整合酶抑制劑。

【請求項48】一種治療或預防對象之HIV感染之方法，該方法包含向該對象投予利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約 0.1 mL/min 至約 15 mL/min 的該懸浮液之流速投予，且其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至約七個月之時間間隔間歇地投予。

【請求項49】如請求項48所述之方法，其中該時間間隔係約六個月。

【請求項50】如請求項48或49之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約300 mg至約1200 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項51】 如請求項48至550中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約900 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項52】 如請求項48至51中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項53】 如請求項48至52中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約400 mg至約500 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項54】 如請求項48至53中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於約450 mg/月之利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項55】 如請求項48至51中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約500 mg至約700 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項56】 如請求項55所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約550 mg至約650 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項57】 如請求項56所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於約600 mg/月之利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項58】 如請求項48所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約1350 mg，且其中該時間間隔係約三個月。

【請求項59】如請求項48所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約1800 mg，且其中該時間間隔係約四個月。

【請求項60】如請求項48所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含從2250 mg，且其中該時間間隔係約五個月。

【請求項61】如請求項48或請求項49所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約2700 mg，且其中該時間間隔係約六個月。

【請求項62】如請求項48所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約3150 mg，且其中該時間間隔係約七個月。

【請求項63】如請求項48至62中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.25 mL/min至約9 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項64】如請求項48至63中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.3 mL/min至約6 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項65】如請求項48至64中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約3 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項66】如請求項48至65中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約2 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項67】如請求項48至63中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約9 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項68】如請求項48至64中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約6 mL/min之流速投予。

【請求項69】如請求項48至65中任一項所述之方法其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約3 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項70】如請求項48至66中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約2 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項71】如請求項48至66中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約1 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項72】如請求項48至66中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項73】如請求項48至72中任一項所述之方法，其中所投予之該懸浮液之體積係約3 mL至約150 mL。

【請求項74】如請求項48至73中任一項所述之方法，其中所投予之該懸浮液之體積係約6 mL至約12 mL。

【請求項75】如請求項48至74中任一項所述之方法，其中所投予之該懸浮液之體積係約8 mL至約10 mL。

【請求項76】如請求項48至75中任一項所述之方法，其中所投予之該懸浮液之體積係約9 mL。

【請求項77】如請求項48所述之方法，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約 350 mg 至約 550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約 0.3 mL/min 至約 6 mL/min 的該懸浮液之流速投予，且

其中所投予之該懸浮液之體積係約 6 mL 至 12 mL。

【請求項78】如請求項48所述之方法，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約 350 mg 至約 550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，

其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約 0.5 mL/min 至約 3 mL/min 的該懸浮液之流速投予，且

其中所投予之該懸浮液之體積係約 8 mL 至 10 mL。

【請求項79】如請求項48至78中任一項所述之方法，其中該等微米或奈米粒子具有吸附至其表面之表面改質劑。

【請求項80】如請求項79所述之方法，其中該表面改質劑係泊洛沙姆。

【請求項81】如請求項80所述之方法，其中該泊洛沙姆係泊洛沙姆338。

【請求項82】如請求項48至81中任一項所述之方法，其中該等微米或奈米粒子具有約100 nm至約10 μ m之Dv90。

【請求項83】如請求項82所述之方法，其中該等微米或奈米粒子具有約500 nm至約6 μ m之Dv90，可選地其中該等微米或奈米粒子具有約500 nm至約1,600 nm之Dv90。

【請求項84】如請求項82或83所述之方法，其中該等微米或奈米粒子具有約75 nm至約200 nm之Dv10，且/或其中該等微米或奈米粒子具有約200 nm至約500 nm之Dv50。

【請求項85】如請求項82所述之方法，其中該等微米或奈米粒子具有約4 μm至約6 μm之Dv90。

【請求項86】如請求項82至85中任一項所述之方法，其中該等微米或奈米粒子具有約300 nm至約500 nm之Dv10，且/或其中該等粒子具有約1.5 μm至約2 μm之Dv50。

【請求項87】如請求項48至86中任一項所述之方法，其中該懸浮液包含醫藥上可接受之水性載劑，該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽懸浮於其中。

【請求項88】如請求項48至87中任一項所述之方法，其中HIV感染之該治療或預防係HIV感染之治療。

【請求項89】如請求項48至88中任一項所述之方法，其中該HIV感染係HIV 1型(HIV-1)感染。

【請求項90】如請求項48至89中任一項所述之方法，其中該對象係人類。

【請求項91】如請求項48至90中任一項所述之方法，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係利匹韋林。

【請求項92】如請求項47至91中任一項所述之方法，其中該流速在整個投予過程中係恆定的。

【請求項93】如請求項47至92中任一項所述之方法，其中該懸浮液係與對該NNRTI利匹韋林為另一類之HIV抑制劑共投予。

【請求項94】如請求項93所述之方法，其中對該NNRTI利匹韋林為另一類之該HIV抑制劑係整合酶抑制劑。

【請求項95】一種利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽於製造用於治療或預防對象之HIV感染的藥劑之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係呈懸浮液中之微米或奈米粒子之形式，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約 0.1 mL/min 至約 15 mL/min 的該懸浮液之流速投予，且其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係以約三個月至約七個月之時間間隔間歇地投予。

【請求項96】如請求項95所述之用途，其中該時間間隔係約六個月。

【請求項97】如請求項95或96之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約300 mg至約1200 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項98】如請求項95至97中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約900 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項99】如請求項95至98中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約350 mg至約550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項100】如請求項95至99中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約400 mg至約500 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項101】如請求項95至100中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於約450 mg/月之利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項102】如請求項95至98中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約500 mg至約700 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項103】如請求項102所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約550 mg至約650 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項104】如請求項103所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於約600 mg/月之利匹韋林之劑量來計算的。

【請求項105】如請求項95所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約1350 mg，且其中該時間間隔係約三個月。

【請求項106】如請求項95所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約1800 mg，且其中該時間間隔係約四個月。

【請求項107】如請求項95所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約2250 mg，且其中該時間間隔係約五個月。

【請求項108】如請求項95或請求項96所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約2700 mg，且其中該時間間隔係約六個月。

【請求項109】如請求項95所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予在各投予中包含約3150 mg，且其中該時間間隔係約七個月。

【請求項110】如請求項95至109中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.25 mL/min至約9 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項111】如請求項95至110中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.3 mL/min至約6 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項112】如請求項95至111中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約3 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項113】如請求項95至112中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min至約2 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項114】如請求項95至113中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約9 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項115】如請求項95至114中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約6 mL/min之流速投予。

【請求項116】如請求項95至113中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約3 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項117】如請求項95至113中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約2 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項118】如請求項95至113中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約1 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項119】如請求項95至113中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約0.5 mL/min的該懸浮液之流速投予。

【請求項120】如請求項95至1119中任一項所述之用途，其中所投予之該懸浮液之體積係約3 mL至約150 mL。

【請求項121】如請求項95至120中任一項所述之用途，其中所投予之該懸浮液之體積係約6 mL至約12 mL。

【請求項122】如請求項95至121中任一項所述之用途，其中所投予之該懸浮液之體積係約8 mL至約10 mL。

【請求項123】如請求項95至122中任一項所述之用途，其中所投予之該懸浮液之體積係約9 mL。

【請求項124】如請求項95所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約 350 mg 至約 550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約 0.3 mL/min 至約 6 mL/min 的該懸浮液之流速投予，且其中所投予之該懸浮液之體積係約 6 mL 至 12 mL。

【請求項125】如請求項95所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽之各投予係基於在約 350 mg 至約 550 mg/月之範圍內的利匹韋林之劑量來計算的，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係藉由皮下注射以約 0.5 mL/min 至約 3 mL/min 的該懸浮液之流速投予，且其中所投予之該懸浮液之體積係約 8 mL 至 10 mL。

【請求項126】如請求項95至125中任一項所述之用途，其中該等微米或奈米粒子具有吸附至其表面之表面改質劑。

【請求項127】如請求項126所述之用途，其中該表面改質劑係泊洛沙姆。

【請求項128】如請求項127所述之用途，其中該泊洛沙姆係泊洛沙姆338。

【請求項129】如請求項95至128中任一項所述之用途，其中該等微米或奈米粒子具有約100 nm至約10 μm 之Dv90。

【請求項130】如請求項129所述之用途，其中該等微米或奈米粒子具有約500 nm至約6 μm 之Dv90，可選地其中該等微米或奈米粒子具有約500 nm至約1,600 nm之Dv90。

【請求項131】如請求項129或130所述之用途，其中該等微米或奈米粒子具有約75 nm至約200 nm之Dv10，且/或其中該等微米或奈米粒子具有約200 nm至約500 nm之Dv50。

【請求項132】如請求項129所述之用途，其中該等微米或奈米粒子具有約4 μm 至約6 μm 之Dv90。

【請求項133】如請求項129或132所述之用途，其中該等微米或奈米粒子具有約300 nm至約500 nm之Dv10，且/或其中該等粒子具有約1.5 μm 至約2 μm 之Dv50。

【請求項134】如請求項95至133中任一項所述之用途，其中該懸浮液包含醫藥上可接受之水性載劑，該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽懸浮於其中。

【請求項135】如請求項95至134中任一項所述之用途，其中HIV感染之該治療或預防係HIV感染之治療。

【請求項136】如請求項95至135中任一項所述之用途，其中該HIV感染係HIV 1型(HIV-1)感染。

【請求項137】如請求項95至136中任一項所述之用途，其中該對象係人類。

【請求項138】如請求項95至137中任一項所述之用途，其中該利匹韋林或其醫藥上可接受之鹽係利匹韋林。

【請求項139】如請求項95至138中任一項所述之用途，其中該流速在整個投予過程中係恆定的。

【請求項140】如請求項95至139中任一項所述之用途，其中該懸浮液係與對該NNRTI利匹韋林為另一類之HIV抑制劑共投予。

【請求項141】如請求項140所述之用途，其中對該NNRTI利匹韋林為另一類之該HIV抑制劑係整合酶抑制劑。