



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0131816
(43) 공개일자 2020년11월24일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/40</i> (2006.01) <i>A61K 31/4439</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/522</i> (2006.01) <i>A61K 31/675</i> (2006.01)
 <i>A61K 38/21</i> (2006.01) <i>A61K 9/14</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61P 1/16</i> (2006.01)
 <i>A61P 31/20</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/40</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4439</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7023917
 (22) 출원일자(국제) 2019년03월13일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2020년08월19일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2019/000231
 (87) 국제공개번호 WO 2019/175657
 국제공개일자 2019년09월19일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/642,997 2018년03월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 얀센 사이언시즈 아일랜드 언리미티드 컴퍼니
 아일랜드 코 코크 링가스키디 바나헬리</p> <p>(72) 발명자
 렌즈, 올리버
 벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센 파
 마슈티카엔브이 내
 발메인, 클레어 엘리자베스
 벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센 파
 마슈티카엔브이 내
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인한성</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **캡시드 조립 조절제 투약 요법**

(57) 요약

본 발명은 B형 간염 바이러스 감염의 치료를 위한 캡시드 조립 억제제의 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/522 (2013.01)

A61K 31/675 (2013.01)

A61K 38/21 (2013.01)

A61K 9/146 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 31/20 (2018.01)

(72) 발명자

스뇌이스, 얀

벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30 양센 파
마슈티카엔브이 내

반덴보쉬, 요리스 요제프

벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30 양센 파
마슈티카엔브이 내

베르스트라에테, 도미니크 조시아네 더블유.

벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30 양센 파
마슈티카엔브이 내

요가라트남, 제이센 지반

미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드 애비뉴 260 2층 양센 바이오과마 인코퍼
레이티드 내

얀센스, 마리아

벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30 양센 파
마슈티카엔브이 내

반디크, 코엔

벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30 양센 파
마슈티카엔브이 내

반 디케, 프레데릭

벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30 양센 파
마슈티카엔브이 내

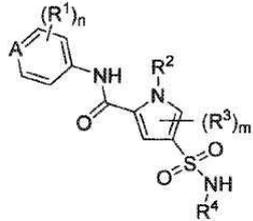
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물:

[화학식 1]



또는 이의 제약상 허용가능한 염

(여기서,

A는 N 또는 CH이며;

R¹은 각각의 경우 독립적으로 할로, CF₃, 및 CN으로부터 선택되며;

R²는 C₁-C₃ 알킬이며;

R³은 각각의 경우 독립적으로 C₁-C₃ 알킬 및 할로로부터 선택되며;

R⁴는 할로 또는 CF₃으로 1회 또는 2회 독립적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬이며;

n은 0, 1, 2, 또는 3이며;

m은 0, 1, 또는 2임)(여기서, 화학식 1의 화합물의 양은 50~500 mg임)을 포함하는 제약 조성물.

청구항 2

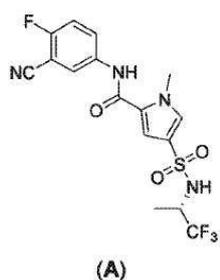
제1항에 있어서, HPMC-AS 및 HPMC, 더 구체적으로 HPMC-AS 및 HPMC E5 중에서 선택되는 하나 이상의 중합체를 추가로 포함하고, 상기 하나 이상의 중합체는 50~1500 mg의 양으로 존재하는 제약 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 양은 75~300 mg, 더 구체적으로 75~250 mg, 더 구체적으로 100~250 mg인 제약 조성물.

청구항 4

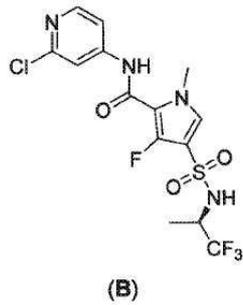
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 A:



또는 이의 제약상 허용가능한 염인 제약 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 B:

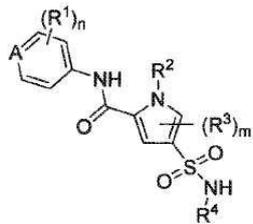


또는 이의 제약상 허용가능한 염인 제약 조성물.

청구항 6

대상체에서의 HBV 감염의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 또는 HBV-유도된 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 제약 조성물로서, 상기 사용은 상기 대상체에게 하기 화학식 1의 화합물:

[화학식 1]



또는 이의 제약상 허용가능한 염

(여기서,

A는 N 또는 CH이며;

R¹은 각각의 경우 독립적으로 할로, CF₃, 및 CN으로부터 선택되며;

R²는 C₁-C₃ 알킬이며;

R³은 각각의 경우 독립적으로 C₁-C₃ 알킬 및 할로로부터 선택되며;

R⁴는 할로 또는 CF₃으로 1회 또는 2회 독립적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬이며;

n은 0, 1, 2, 또는 3이며;

m은 0, 1, 또는 2임)(여기서, 상기 화학식 1의 화합물은 50-500 mg의 일일 용량으로 투여됨)을 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 일일 용량은 75-250 mg인 제약 조성물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 일일 용량은 250 mg인 제약 조성물.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물의 하나 이상의 투여 형태는 HPMC 및 HPMC-AS, 더 구체적으로 HPMC E5 및 HPMC-AS 중에서 선택되는 하나 이상의 중합체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 양 및 상기 하나 이상의 중합체의 양은 1:3의 중량비로 투여 형태에 존재하는 제약 조성물.

청구항 11

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물은 단일 투여 형태로 투여되는 제약 조성물.

청구항 12

제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 HBV 감염을 예방하기 위해 화학식 1 A의 화합물이 투여되는 제약 조성물.

청구항 13

제6항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사용은 전사 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 전사 억제제는 뉴클레오시드 유사체인 제약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 뉴클레오시드 유사체는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 또는 엔테카비르 일수화물인 제약 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 뉴클레오시드 유사체는 테노포비르, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그인 제약 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 테노포비르는 60~600 mg의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 18

제14항에 있어서, 뉴클레오시드 유사체는 엔테카비르, 또는 이의 제약상 허용가능한 염인 제약 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 엔테카비르는 0.1~1 mg의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 20

제6항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사용은 면역 조절제, 또는 하나 이상의 siRNA 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드, 또는 하나 이상의 핵산 중합체, 더 구체적으로 하나 이상의 면역 조절제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 면역 조절제는 인터페론인 제약 조성물.

청구항 22

제6항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 HBV-치료 나이브(*naive*)인 제약 조성물.

청구항 23

제6항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, HBV-유도된 질환은 간경변, 간부전 또는 간세포 암종인 제약 조성물.

청구항 24

제6항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 투여는 HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 제약 조성물.

청구항 25

제6항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 투여는 HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 제약 조성물.

청구항 26

제6항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 투여는 HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBeAg를 감소시키는 제약 조성물.

청구항 27

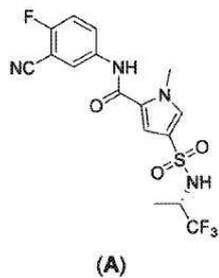
제6항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 투여는 혈청전환을 유도하는 제약 조성물.

청구항 28

제6항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물은 대상체의 혈장에서 3,000~15,000 ng/mL, 더 구체적으로 3,900~13,500 ng/mL의 최대 농도(C_{max}) 및/또는 대상체의 혈장에서 50,000~300,000 ng.h/mL의 AUC, 더 구체적으로 80,000~250,000 ng.h/mL의 AUC에 도달하도록 투여되는 제약 조성물.

청구항 29

제6항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 A:



또는 이의 제약상 허용가능한 염인 제약 조성물.

청구항 30

제6항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 B:



또는 이의 제약상 허용가능한 염인 제약 조성물.

발명의 설명

기술분야

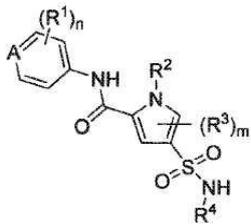
[0001] 만성 B형 간염 바이러스(HBV) 감염은 만성 HBV 감염과 관련된 지속적이고 잠재적으로 진행성인 괴사염증성 간질 환이다. 전 세계적으로 약 2억 4천만명~4억명의 사람들이 만성적으로 HBV에 감염되며, 만성 HBV 감염은 중증 간 이환 및 간 관련 사망의 주요한 세계적 원인이다(문헌[Hepatitis B Factsheet, World Health Organization, 2013]; 문헌[Hoofnagle JH, et al., Management of Hepatitis B: Summary of a Clinical Research Workshop, Hepatology, 2007, 45(4):1056-1075]; 문헌[EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection, J. Hepatology, 2012, 57:167-185 (EASL 2012)]; 문헌[Lesmana LA, et al. Hepatitis B: overview of the burden of disease in the Asia-Pacific region, Liver International, 2006, 26:3-10]; 문헌[Lok ASF and McMahon BJ, Chronic Hepatitis B: Update 2009, Hepatology, September 2009:1-36 (Lok 2009)]).

[0002] HBV-관련 사망 및 중증 이환의 계속된 전 세계적 만연으로, 치료 동안 및 치료 후에 지속적인 바이러스 반응을 달성할 수 있는 개선된 HBV 항바이러스 치료법이 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0003] 본 발명은 B형 간염 바이러스 감염의 치료를 위한 캡시드 조립 억제제의 사용 방법에 관한 것이다. 일 양태에서, 대상체에서 HBV 감염을 예방 또는 치료하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 하기 화학식 1의 화합물:

[0004] [화학식 1]



- [0005] 또는 이의 제약상 허용가능한 염
- [0007] (여기서,
- [0008] A는 N 또는 CH이며;
- [0009] R¹은 각각의 경우 독립적으로 할로, CF₃, 및 CN으로부터 선택되며;
- [0010] R²는 C₁-C₃ 알킬이며;
- [0011] R³은 각각의 경우 독립적으로 C₁-C₃ 알킬 및 할로로부터 선택되며;

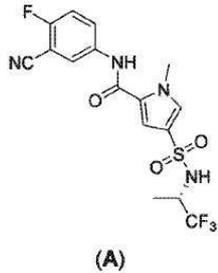
[0012] R⁴는 할로 또는 CF₃으로 1회 또는 2회 독립적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬이며;

[0013] n은 0, 1, 2, 또는 3이며;

[0014] m은 0, 1, 또는 2임)

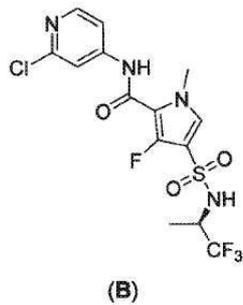
[0015] 을 50~500 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 화학식 1의 화합물은 안정화제를 포함하는 제형을 갖는 적어도 하나의 투여 형태로 투여된다.

[0016] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 A:



[0017] 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다.

[0019] 다른 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 B:



[0020] 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다.

[0022] 방법의 일 실시 형태에서, 일일 용량은 75~250 mg이다.

[0023] 방법의 또 다른 실시 형태에서, 일일 용량은 250 mg이다.

[0024] 방법의 또 다른 실시 형태에서, 안정화제는 히프로멜로스(HPMC) 및 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS) 중 적어도 하나이다. 히프로멜로스(HPMC)는 예를 들어 HPMC E5(즉, 5 mPa.s의 점도를 갖는 HPMC)일 수 있다.

[0025] 방법의 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 양 및 안정화제의 양은 중량 기준으로 1:1의 비로 투여 형태에 존재한다. 방법의 또 다른 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 양 및 안정화제의 양은 중량 기준으로 1:2의 비로 투여 형태에 존재한다. 방법의 또 다른 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 양 및 안정화제의 양은 중량 기준으로 1:3의 비로 투여 형태에 존재한다. 방법의 또 다른 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 양 및 안정화제의 양은 중량 기준으로 1:4의 비로 투여 형태에 존재한다. 방법의 또 다른 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 양 및 안정화제의 양은 중량 기준으로 1:5의 비로 투여 형태에 존재한다.

[0026] 방법의 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 단일 투여 형태로 투여된다.

[0027] 방법의 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 대상체에서 HBV 감염을 예방하기 위하여 투여된다.

[0028] 방법의 일 실시 형태에서, 본 방법은 대상체에게 전사 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 방법의 일 실시 형태에서, 전사 억제제는 뉴클레오시드 유사체이다. 방법의 일 실시 형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 테노포비르, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그, 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그, 또는 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 방법의 일 실시 형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 또는 엔테카비르 일수화물이다. 방법의 일 실시 형태

에서, 뉴클레오시드 유사체는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트이다. 방법의 일 실시 형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 엔테카비르 일수화물이다.

- [0029] 방법의 일 실시 형태에서, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트는 60~600 mg의 양으로 투여된다. 방법의 또 다른 실시 형태에서, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트는 300 mg의 양으로 투여된다. 방법의 또 다른 실시 형태에서, 엔테카비르 일수화물은 0.1~1 mg의 양으로 투여된다. 방법의 또 다른 실시 형태에서, 엔테카비르 일수화물은 0.5 mg의 양으로 투여된다.
- [0030] 방법의 일 실시 형태에서, 본 방법은 면역 조절제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 방법의 일 실시 형태에서, 면역 조절제는 인터페론, 예를 들어 인터페론 알파 또는 폐결핵화된 인터페론 알파이다. 방법의 일 실시 형태에서, 대상체는 치료 나이브(*naïve*)이다.
- [0031] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 적어도 하나의 핵산 중합체(NAP), 더 구체적으로, 간세포로부터의 서브바이러스 입자의 방출을 억제하는 적어도 하나의 NAP를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0032] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 하나 이상의 짧은 간섭 RNA(siRNA) 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO), 더 구체적으로, HBV의 복제 또는 병인기전에 필요한 하나 이상의 유전자의 발현을 억제하는 siRNA류 및 ASO류의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 siRNA 또는 ASO를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0033] 또 다른 양태에서, 화학식 1의 화합물을 50~500 mg의 양으로 포함하는 제약 조성물이 본원에서 제공된다. 제약 조성물의 일 실시 형태에서, 조성물은 50~1500 mg의 안정화제를 추가로 포함한다. 제약 조성물의 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 양은 75~250 mg이다. 제약 조성물의 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 양은 250 mg이다.
- [0034] 제약 조성물은 HPMC-AS 및 HPMC E5 중에서 선택되는 하나 이상의 중합체를 포함할 수 있으며, 상기 하나 이상의 중합체는 50~1500 mg의 양으로 존재한다. 일 실시 형태에서, 제약 조성물의 하나 이상의 투여 형태는 HPMC(예를 들어, HPMC E5) 및 HPMC AS 중에서 선택되는 하나 이상의 중합체를 포함한다.
- [0035] 또 다른 양태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물을 50~500 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 화학식 1의 화합물은 안정화제를 포함하는 제형을 갖는 적어도 하나의 투여 형태로 투여된다.
- [0036] 또 다른 양태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물을 50~500 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 화학식 1의 화합물은 안정화제를 포함하는 제형을 갖는 적어도 하나의 투여 형태로 투여된다.
- [0037] 또 다른 양태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물을 50~500 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 화학식 1의 화합물은 안정화제를 포함하는 제형을 갖는 적어도 하나의 투여 형태로 투여된다.
- [0038] 본원에서 제공된 방법의 다양한 실시 형태에서, 본 방법은 뉴클레오시(티)드 유사체를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0039] 도 1에는 건강한 환자 및 만성 HBV 환자에서 화합물 A의 최초 인간 연구에 대한 연구 설계가 도시되어 있다.
- 도 2에는 28일 치료 후 인간 대상체에서의 화합물 A의 혈장 농도가 도시되어 있다.
- 도 3에는 HBV DNA에 대한 화합물 A의 영향이 도시되어 있다. * 및 ***는 각각 1명 및 3명의 환자가 HBV DNA 분석에서 정량 하한치 미만의 HBV DNA를 가짐을 나타낸다. 위약 데이터는 둘 다의 세션에서 플러깅된다. 값은 평균 ± SD이다.
- 도 4에는 건강한 인간 대상체에서 화합물 A의 안전성 및 내약성을 테스트하기 위한 연구 설계가 도시되어 있다.
- 도 5에는 건강한 인간 대상체에서의 화합물 A의 약동학적 특성이 도시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] 본 발명은 B형 간염 바이러스 감염의 치료를 위한 캡시드 조립 억제제의 사용 방법에 관한 것이다. 캡시드 조립 조절제(CAM)의 투여가 바이러스 생성의 핵심 단계인 HBV 캡시드 조립을 방해할 수 있으며, 따라서 매력적인 새로운 개발 분야임이 지금에 와서야 밝혀졌다. 예기치 않게, 만성 HBV 감염 환자에게 화학식 1의 화합물을 투여하면 그 환자에서 HBsAg, HBeAg가 감소될 수 있거나 또는 혈청전환이 유도될 수 있음이 밝혀졌다. 더 구체적으로, 이러한 결과는 환자에게 안전하고 치료적으로 효과적인 용량의 화학식 1의 화합물, 예컨대 50~500 mg의 화학식 1의 화합물의 일일 용량을 투여함으로써 달성될 수 있다.
- [0041] 정의
- [0042] 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는"은 "~으로 이루어진" 및 "~으로 본질적으로 이루어진" 실시 형태를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하다", "포함하고 있다", "갖는", "갖다", "할 수 있다", "함유하다", 및 이들의 변이형은 지명된 성분들/단계들의 존재를 필요로 하고 다른 성분들/단계들의 존재를 허용하는 개방형 연결 문구(open-ended transitional phrase), 용어 또는 단어인 것으로 의도된다. 그러나, 이러한 설명은 조성물 또는 공정을 열거된 화합물로 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진" 것으로 설명하는 것으로도 해석되어야 하며, 이는 지명된 화합물만이 임의의 제약상 허용가능한 담체와 함께 존재하는 것을 허용하고, 다른 화합물은 배제한다.
- [0043] 본원에 개시된 모든 범위는 인용된 종점을 포함하고 독립적으로 조합가능하다(예를 들어, "50 mg 내지 500 mg"의 범위는 종점인 50 mg 및 500 mg과, 모든 중간 값을 포함한다). 범위의 종점 및 본원에 개시된 임의의 값은 정확한 범위 또는 값으로 한정되지 않으며; 이러한 범위 및/또는 값의 근사치를 포함하기에 충분히 부정확하다.
- [0044] 본원에서 사용되는 바와 같이, 근사치에 대한 표현은 관련된 기본 기능을 변화시키지 않으면서 달라질 수 있는 임의의 정량적 표현을 수식하기 위해 적용될 수 있다. 따라서, "약" 및 "실질적으로"와 같은 용어(들)로 수식된 값은 경우에 따라서는 특정된 정확한 값으로 한정되지 않을 수 있다. 적어도 일부의 경우, 근사치에 대한 표현은 값을 측정하기 위한 기기의 정밀도에 해당할 수 있다. 수식이 "약"은 또한 두 종점의 절대값에 의해 정의되는 범위를 개시하는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, "약 50 내지 약 500"이라는 표현은 또한 "50 내지 500"의 범위를 개시한다. 용어 "약"은 지시된 수의 $\pm 10\%$ 를 지칭할 수 있다. 예를 들어, "약 10%"는 9% 내지 11%의 범위를 나타낼 수 있고, "약 1"은 0.9 내지 1.1을 의미할 수 있다. "약"의 다른 의미는 반올림과 같이 문맥으로부터 명백할 수 있고, 따라서 예를 들어 "약 1"은 또한 0.5 내지 1.4를 의미할 수 있다.
- [0045] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"또는 "치료하는"은, HBV 감염, HBV 감염의 증상 또는 HBV 감염이 발생할 가능성을 치유하거나, 고치거나, 경감시키거나, 완화하거나, 변경하거나, 해결하거나, 개선시키거나, 호전시키거나 영향을 줄 목적으로, 치료제, 즉 본 발명의 화합물(단독으로 또는 또 다른 약제와 조합하여), HBV 감염, 만성 HBV 감염, HBV 감염의 증상 또는 HBV 감염이 발생할 가능성이 있는 환자에게 적용하거나 투여하는 것으로 정의되거나, 환자로부터의 단리된 조직 또는 세포주에 (예를 들어, 진단 또는 생체 외 적용을 위하여) 치료제를 적용하거나 투여하는 것으로 정의된다. 이러한 치료는 약물유전체학 분야에서 얻은 지식에 기초하여 구체적으로 조정되거나 변형될 수 있다.
- [0046] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 예방할 상태, 질환 또는 장애와 관련되거나 이에 의해 야기되는 적어도 하나의 증상의 예방을 포함한다.
- [0047] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "환자", "개체" 또는 "대상체"는 인간 또는 비-인간 포유동물을 지칭한다. 비-인간 포유동물은 예를 들어 가축 및 애완동물, 예컨대 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 쫓과 포유동물을 포함한다. 바람직하게는, 환자, 대상체 또는 개체는 인간이다.
- [0048] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 손상시키지 않고 상대적으로 비독성인 담체 또는 희석제와 같은 물질을 지칭하며, 즉 이 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하지 않거나 이 물질을 함유하는 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않고서 개체에게 투여될 수 있다.
- [0049] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 염"은 본 개시 화합물의 유도체(여기서, 모 화합물은 기존의 산 또는 염기 모이머티를 그의 염 형태로 전환시킴으로써 변형됨)를 지칭한다. 제약상 허용가능한 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 광산 또는 유기 산 염; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 제약상 허용가능한 염은 예를 들어 비독성 무기 또는 유기

산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비독성 염을 포함한다. 본 발명의 제약상 허용가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이머터를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418] 및 문헌 [Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)]에서 발견되는데, 이들 각각은 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

[0050] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물" 또는 "제약 조성물"은 본 발명 내에서 유용한 하나 이상의 화합물과 제약상 허용가능한 담체의 혼합물을 지칭한다. 제약 조성물은 본 화합물을 환자 또는 대상체에게 투여하는 것을 용이하게 한다. 정맥내, 경구, 에어로졸, 비경구, 안과, 폐 및 국소 투여를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 화합물을 투여하는 다수의 기술이 당업계에 존재한다.

[0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 담체"는 본 발명 내에서 유용한 화합물을 환자 내로 또는 환자에게 운반하거나 수송하여 상기 화합물이 그의 의도된 기능을 수행할 수 있게 하는 데 관여하는, 제약상 허용가능한 물질, 조성물 또는 담체, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 안정제, 분산제, 현탁제, 희석제, 부형제, 증점제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 전형적으로, 이러한 구축물은 하나의 기관, 또는 신체의 일부로부터 또 다른 기관, 또는 신체의 일부로 운반 또는 수송된다. 각각의 담체는 본 발명 내에서 유용한 화합물을 비롯한 제형의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 제약상 허용가능한 담체로서의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: 당류, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말형 트래저캔스; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 표면 활성제; 알긴산; 발열원이 없는 물; 등장 식염수; 링거액(Ringer's solution); 에틸 알코올; 인산염 완충액; 및 제약 제형에 사용되는 다른 비독성 상용성 물질. 본원에서 사용되는 바와 같이, "제약상 허용가능한 담체"는 또한 본 발명 내에서 유용한 화합물의 활성과 양립가능하고 환자에게 생리학적으로 허용가능한 모든 코팅, 향균 및 향진균제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 보충적 활성 화합물이 또한 조성물 내에 혼입될 수 있다. "제약상 허용가능한 담체"는 본 발명 내에서 유용한 화합물의 제약상 허용가능한 염을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 실시예에 사용되는 제약 조성물에 포함될 수 있는 다른 추가 성분은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 본원에 참고로 포함된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)]에 기술되어 있다.

[0052] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "안정화제"는 화학식 1의 화합물의 분해의 화학적 억제 또는 방지가 가능한 중합체를 지칭한다. 안정화제는 화합물의 화학적 및 물리적 안정성을 향상시키기 위해 화합물의 제형에 첨가된다.

[0053] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조합물", "치료적 조합물", "제약 조합물" 또는 "조합 생성물"은 2가지 이상의 치료제가 독립적으로, 동시에, 또는 시간 간격 내에(특히, 이들 시간 간격이 조합 파트너가 협력 효과, 예를 들어 상승 효과를 나타내는 것을 허용하는 경우) 개별적으로 투여될 수 있는 병용 투여를 위한 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트를 지칭한다.

[0054] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료 나이브"는 HBV 감염에 대한 연구용 약물 또는 승인된 약물, 구체적으로 뉴클레오시(티)드 약물로 이전에 치료를 받은 적이 없는 환자를 지칭한다. "치료 나이브"는 또한 임상 연구에 들어간지 6개월 이내에 HBV 항바이러스 약으로 치료를 받은 적이 없는 환자를 지칭한다.

[0055] 대안적으로, 본 발명의 방법에 따라 치료를 받은 환자는 "치료를 경험한" 환자일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료를 경험한"은 HBV 항바이러스 치료법의 적어도 하나의 이전 과정, 구체적으로 뉴클레오시(티)드 약물이 있었던 환자를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 이러한 이전 과정에서의 마지막 투약은 본 발명에 따른 방법을 구현하기 적어도 3개월 전에 발생하였다.

[0056] 개시된 방법에 따라 치료될 수 있는 HBV 감염은 HBV 유전자형 A, B, C 및/또는 D 감염을 포함한다. 그러나, 일 실시 형태에서, 개시된 방법은 임의의 HBV 유전자형을 치료할 수 있다("범-유전자형 치료"). HBV 유전자형 결정

은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, INNO-LIPA® HBV Genotyping(Innogenetics N.V., 벨기에 겐트 소재)을 사용하여 수행될 수 있다.

[0057] "상승 효과"라는 용어는 예를 들어, 캡시드 조립 조절제 및 뉴클레오시(티)드 유사체와 같은 2가지 에이전트가 작용하여 효과를 생성하는, 예를 들어, HBV 감염 또는 이의 증상의 증상 진행을 늦추는 효과를 지칭하는데, 이는 단독으로 투여되는 각각의 약물의 효과들을 단순히 더한 것보다 더 크다. 상승 효과는 예를 들어 적합한 방법, 예컨대 Sigmoid-Emax 방정식(문헌[Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)]), Loewe 상가성의 방정식(문헌[Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)]) 및 중간 효과 방정식(문헌[Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)] 및 문헌[Chou, Pharmacol. Rev. 58: 621-681 (2006)])을 사용하여 계산될 수 있다. 상기 언급된 각각의 방정식을 실험 데이터에 적용하여 상응하는 그래프를 생성하여 약물 조합의 효과의 평가에 도움을 줄 수 있다. 상기 언급된 방정식과 관련된 상응하는 그래프는 각각 농도-효과 곡선, 이소볼로그그램 곡선 및 조합 지수 곡선이다. 일부 실시 형태에서, 화합물들의 조합물은 HBV 감염의 치료에서 상승 효과(즉, 상가 효과보다 더 큼)를 나타낸다.

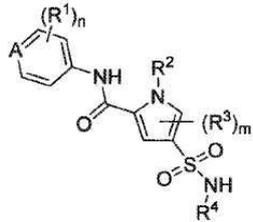
[0058] <-100, -100 내지 -50, -50 내지 -25, -25 내지 25, 25 내지 50, 50 내지 100, 및 >100의 시너지 볼륨은 각각 강한 길항 작용, 중등도의 길항 작용, 약간의 길항 작용, 유의하지 않은 상승 작용/길항 작용(상가성), 약간의 상승 작용, 중등도의 상승 작용 및 강한 상승 작용을 나타낸다.

[0059] 시너지는 단독의 또는 조합된 각각의 화학식 1의 화합물 또는 뉴클레오시(티)드 유사체의 임의의 유익한 효과의 개선으로 정의될 수 있다. 상기 개선은 조합의 상가 효과를 넘어서거나 조합의 결과로서만 발생할 수 있다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 상기 효과는 치료 동안 및/또는 치료 후에 바이러스 부하, HBsAg 및/또는 항-HBsAb의 완전하거나 지속적인 감소이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 상기 효과는 지속적인 바이러스 반응(SVR) 및/또는 지속적인 바이러스 제거이다.

[0060] 투약/ 투여

[0061] 일 양태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이며, 본 방법은 환자에게 하기 화학식 1의 화합물:

[0062] [화학식 1]



[0063]

[0064] 또는 이의 제약상 허용가능한 염

[0065] (여기서,

[0066] A는 N 또는 CH이며;

[0067] R¹은 각각의 경우 독립적으로 할로, CF₃, 및 CN으로부터 선택되며;

[0068] R²는 C₁-C₃ 알킬이며;

[0069] R³은 각각의 경우 독립적으로 C₁-C₃ 알킬 및 할로로부터 선택되며;

[0070] R⁴는 할로 또는 CF₃으로 1회 또는 2회 독립적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬이며;

[0071] n은 0, 1, 2, 또는 3이며;

[0072] m은 0, 1, 또는 2(을)를 투여하는 단계를 포함한다.

[0073] 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 양은 일일 약 50 mg 내지 일일 약 500 mg(예를 들어 50, 75, 100,

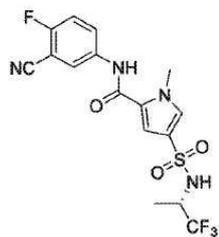
150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 mg)이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 양은 일일 75 mg 내지 일일 250 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 양은 일일 75 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 양은 일일 150 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 양은 일일 250 mg이다.

[0074] 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물, 더 구체적으로 화합물 (A) 또는 (B)의 용량 또는 일일 용량은 5~300 mg, 더 구체적으로 25~300 mg, 더 구체적으로 50~300 mg, 더 구체적으로 75~300 mg, 더 구체적으로 80~300 mg, 더 구체적으로 100~300 mg, 더 구체적으로 100~250 mg이다.

[0075] 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물, 더 구체적으로 화합물 (A) 또는 (B)의 용량 또는 일일 용량은 5~250 mg, 더 구체적으로 25~250 mg, 더 구체적으로 50~250 mg, 더 구체적으로 75~250 mg, 더 구체적으로 80~250 mg, 더 구체적으로 100~250 mg이다.

[0076] 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물, 더 구체적으로 화합물 (A) 또는 (B)의 용량 또는 일일 용량은 50~300 mg, 더 구체적으로 75~250 mg, 더 구체적으로 100~250 mg이다.

[0077] 본원에서 제공된, HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법의 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 하기 화합물:



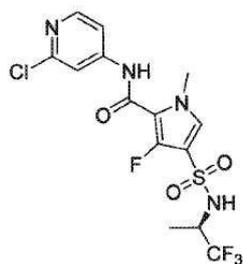
(A)

[0078]

[0079] 또는 이의 제약상 허용가능한 염(이하, "화합물 A")(일일 약 50 mg 내지 일일 약 500 mg(예를 들어 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 mg))이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 A의 양은 일일 75 mg 내지 일일 250 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 A의 양은 일일 75 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 A의 양은 일일 150 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 A의 양은 일일 250 mg이다.

[0080] 화합물 A(이의 합성을 포함함)는 국제 공개 제2014/184350호(또는 이의 미국 대응 특허)에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0081] 본원에서 제공된, HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법의 또 다른 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 하기 화합물:



(B)

[0082]

[0083] 또는 이의 제약상 허용가능한 염(이하, "화합물 B")(일일 약 50 mg 내지 일일 약 500 mg(예를 들어 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 mg))이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 B의 양은 일일 75 mg 내지 일일 250 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 B의 양은 일일 75 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 B의 양은 일일 150 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 B의 양은 일일 250 mg이다.

[0084] 화합물 B(이의 합성을 포함함)는 국제 공개 제2015/118057호(또는 이의 미국 대응 특허)에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0085] 본 발명의 방법은 환자에서 혈청 HBV DNA, 혈청 HBV RNA 및 정량적 혈청 HBsAg 및 HBeAg를 감소시키는 것을 목표로 한다. 본원에서 제공된 HBV 감염을 치료하는 방법은 특히, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시킴으로써, 환자

에서 혈청 HBV RNA를 감소시킴으로써 및/또는 환자에서 혈청 HBsAg 및 HBeAg를 감소시킴으로써 및/또는 환자에서 (sAg 및/또는 eAg에 대하여) 혈청전환을 유도함으로써 HBV 감염을 치료한다.

- [0086] 본원에서 제공된 HBV 감염을 치료하는 방법의 특정 실시 형태에서, 치료는 치유적이며 환자는 특정 치료 시간 후에 치료를 계속할 필요가 없다. 본원에서 제공된 HBV를 치료하는 방법의 특정 실시 형태에서, 치료는 유한하다.
- [0087] 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 화학식 1의 화합물은 일일 1회 투여된다. 실시 형태들에서, 환자에게는 28일의 지속 시간 동안 화학식 1의 화합물이 투여된다. 일부 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 화학식 1의 화합물의 양은 일일 75 mg 내지 일일 250 mg이다. 일부 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 화학식 1의 화합물의 양은 일일 75 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 양은 일일 150 mg이다. 특정 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 화학식 1의 화합물의 양은 일일 250 mg이다.
- [0088] 대안적인 실시 형태에서, 본 발명은 HBV에 감염될 위험이 있는 환자에서 HBV 감염을 예방하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 화학식 1의 화합물은 일일 1회 투여된다. 따라서, 특정 실시 형태에서, 본 발명은 HBV에 감염될 위험이 있는 환자에서 HBV 감염을 예방하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 250 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0089] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 면역 조절제, 예컨대 인터페론을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 치료 나이브이다.
- [0090] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 적어도 하나의 핵산 중합체(NAP), 더 구체적으로, 간세포로부터의 서브바이러스 입자의 방출을 억제하는 적어도 하나의 NAP를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0091] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 하나 이상의 짧은 간섭 RNA(siRNA) 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO), 더 구체적으로, HBV의 복제 또는 병인에 필요한 하나 이상의 유전자의 발현을 억제하는 siRNA류 및 ASO류의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 siRNA 또는 ASO를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0092] 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 전사 억제제와 함께 공동-투여된다. 일부 실시 형태에서, 전사 억제제는 뉴클레오시(티)드 유사체이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시(티)드 억제제는 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 이의 프로드러그(예컨대 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(TDF), 테노포비르 알라페나미드(TAF) 또는 이의 제약상 허용가능한 염) 또는 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 함께 공동-투여된다. 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 테노포비르 알라페나미드와 함께 공동-투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 엔테카비르 일수화물과 함께 공동-투여된다.
- [0093] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 전사 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0094] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 뉴클레오시(티)드 유사체를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0095] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 60 mg 내지 일일 600 mg의 양의 테노포비르, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0096] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 60 mg 내지 일일 600 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0097] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하

며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.1 mg 내지 일일 1 mg의 양의 엔테카비르, 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0098] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 75 mg 내지 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그의 공동-투여는 상승 효과를 생성한다.

[0099] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 75 mg 내지 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 공동-투여는 상승 효과를 생성한다.

[0100] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 75 mg 내지 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.5 mg의 양의 엔테카비르, 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 엔테카비르 또는 제약상 허용가능한 염의 공동-투여는 상승 효과를 생성한다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.

[0101] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0102] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.5 mg의 양의 엔테카비르, 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0103] HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법으로서, 환자에게 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에서 또한 제공되며, 여기서, 화합물 A는 일일 1회 투여된다. 실시 형태들에서, 환자에게는 28일의 지속 시간 동안 화합물 A가 투여된다. 일부 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 화합물 A의 양은 일일 75 mg 내지 일일 250 mg이다. 일부 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 화합물 A의 양은 일일 75 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 A, 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 양은 일일 150 mg이다. 특정 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 화합물 A의 양은 일일 250 mg이다.

[0104] 대안적인 실시 형태에서, 본 발명은 HBV에 감염될 위험이 있는 환자에서 HBV 감염을 예방하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 화합물 A는 일일 1회 투여된다. 따라서, 특정 실시 형태에서, 본 발명은 HBV에 감염될 위험이 있는 환자에서 HBV 감염을 예방하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 250 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0105] 방법의 일부 실시 형태에서, 화합물 A는 전사 억제제와 함께 공동-투여된다. 일부 실시 형태에서, 전사 억제제는 뉴클레오시(티)드 유사체이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시(티)드 억제제는 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 이의 프로드러그(예컨대 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(TDF), 테노포비르 알라페나미드(TAF) 또는 이의 제약상 허용가능한 염) 또는 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 A는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 함께 공동-투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 A는 테노포비르 알라페나미드와 함께 공동-투여된다. 다른 실시 형태에서, 화합물 A는 엔테카비르 일수화물과 함께 공동-투여된다.

[0106] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하

며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 전자 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.

- [0107] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 뉴클레오시(티)드 유사체를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0108] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 60 mg 내지 일일 600 mg의 양의 테노포비르, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0109] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 60 mg 내지 일일 600 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0110] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.1 mg 내지 일일 1 mg의 양의 엔테카비르, 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0111] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 75 mg 내지 일일 250 mg의 양의 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그의 공동-투여는 상승 효과를 생성한다.
- [0112] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 75 mg 내지 일일 250 mg의 양의 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 공동-투여는 상승 효과를 생성한다.
- [0113] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 75 mg 내지 일일 250 mg의 양의 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.5 mg의 양의 엔테카비르, 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 엔테카비르 또는 제약상 허용가능한 염의 공동-투여는 상승 효과를 생성한다.
- [0114] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 250 mg의 양의 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0115] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 250 mg의 양의 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0116] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 250 mg의 양의 화합물 A 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.5 mg의 양의 엔테카비르, 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0117] HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법으로서, 환자에게 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에서 또한 제공되며, 여기서, 화합물 B는 일일 1회 투여된다. 실시 형태들에서, 환자에게는 28일의 지속 시간 동안 화합물 B가 투여된다. 일부 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 화합물 B의 양은 일일 75 mg 내지 일일 250 mg이다. 일부 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 화합물 B의 양은 일일 75 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 B, 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 양은 일일 150 mg이다. 특정 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 화합물 B의 양은 일일

250 mg이다.

- [0118] 대안적인 실시 형태에서, 본 발명은 HBV에 감염될 위험이 있는 환자에서 HBV 감염을 예방하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 화합물 B는 일일 1회 투여된다. 따라서, 특정 실시 형태에서, 본 발명은 HBV에 감염될 위험이 있는 환자에서 HBV 감염을 예방하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 250 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0119] 방법의 일부 실시 형태에서, 화합물 B는 전사 억제제와 함께 공동-투여된다. 일부 실시 형태에서, 전사 억제제는 뉴클레오시(티)드 유사체이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시(티)드 억제제는 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 이의 프로드러그(예컨대 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(TDF), 테노포비르 알라페나미드(TAF) 또는 이의 제약상 허용가능한 염) 또는 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 B는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 함께 공동-투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 B는 테노포비르 알라페나미드와 함께 공동-투여된다. 다른 실시 형태에서, 화합물 B는 엔테카비르 일수화물과 함께 공동-투여된다.
- [0120] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 전사 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0121] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 뉴클레오시(티)드 유사체를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0122] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 60 mg 내지 일일 600 mg의 양의 테노포비르, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0123] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 60 mg 내지 일일 600 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0124] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 50 mg 내지 일일 500 mg의 양의 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.1 mg 내지 일일 1 mg의 양의 엔테카비르, 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0125] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 75 mg 내지 일일 250 mg의 양의 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그의 공동-투여는 상승 효과를 생성한다.
- [0126] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 75 mg 내지 일일 250 mg의 양의 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 공동-투여는 상승 효과를 생성한다.
- [0127] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 75 mg 내지 일일 250 mg의 양의 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.5 mg의 양의 엔테카비르, 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 엔테카비르 또는 제약상 허용가능한 염의 공동-투여는 상승 효과를 생성한다.
- [0128] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하

며, 본 방법은 환자에게 일일 250 mg의 양의 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.

- [0129] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 250 mg의 양의 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드, 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0130] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 HBV 감염 치료를 필요로 하는 환자에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 환자에게 일일 250 mg의 양의 화합물 B 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.5 mg의 양의 엔테카비르, 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0131] 일부 실시 형태에서, 기술된 방법들을 사용하여 치료받을 수 있는 환자는 인간이다. 다른 온혈 동물도 치료받을 수 있다.
- [0132] 본원에서 제공된 HBV 감염 치료 방법의 실시 형태에서, 이를 필요로 하는 환자는 근본적인 간 염증의 증거를 갖거나 갖지 않는 만성 HBV 감염 환자이다. 일부 실시 형태에서, 환자는 만성 HBV 감염을 갖는다. 다른 실시 형태에서, 환자는 HBV-유도된 질환을 앓고 있다. 일부 실시 형태에서, HBV-유도된 질환은 간경변, 간부전 또는 간세포 암종이다. 다른 실시 형태에서, 환자는 치료 나이브 환자이다. 더 구체적으로, 환자는 만성적으로 HBV에 감염된 치료 나이브 환자이다. 추가 실시 형태에서, 환자는 HBeAg-양성이다. 다른 추가 실시 형태에서, 환자는 치료 나이브이고 HBeAg-양성이다.
- [0133] 개시된 방법에 따라 치료될 수 있는 HBV 감염은 HBV 유전자형 A, B, C 및/또는 D 감염을 포함한다. 그러나, 일 실시 형태에서, 개시된 방법은 임의의 HBV 유전자형을 치료할 수 있다("범-유전자형 치료"). HBV 유전자형 결정은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, INNO-LIPA® HBV Genotyping(Innogenetics N.V., 벨기에 겐트 소재)을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0134] 본원에서 제공된 바와 같은 HBV 감염 치료 방법은 특히, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시킴으로써, 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시킴으로써 및/또는 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시킴으로써 HBV 감염을 치료한다.
- [0135] 따라서, 추가 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 50 mg 내지 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0136] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 75 mg 내지 250 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0137] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 250 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0138] 추가적인 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 50 mg 내지 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 60 mg 내지 600 mg의 양의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0139] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 75 mg 내지 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0140] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0141] 추가적인 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 50 mg 내지 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 60 mg 내지 600 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0142] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 75 mg 내지 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0143] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0144] 추가적인 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 50 mg 내지 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.1 mg 내지 1 mg의 양의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0145] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 75 mg 내지 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.5 mg의 양의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0146] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV DNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.5 mg의 양의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0147] 본원에서 제공된 혈청 HBV DNA 감소 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 화합물 A이다. 본원에서 제공된 혈청 HBV DNA 감소 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 화합물 B이다.
- [0148] 추가 실시 형태에서, 본 발명은 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시키는 방법에 관한 것이며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 50 mg 내지 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0149] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 75 mg 내지 250 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0150] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 250 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0151] 추가적인 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 50 mg 내지 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 60 mg 내지 600 mg의 양의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0152] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 75 mg 내지 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0153] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0154] 추가적인 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 50 mg 내지 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 60 mg 내지 600 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0155] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 75 mg 내지 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 알라페나미드 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0156] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의

양의 테노포비르 알라파나미드 또는 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0157] 추가적인 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 50 mg 내지 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.1 mg 내지 1 mg의 양의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0158] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 75 mg 내지 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.5 mg의 양의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0159] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBV RNA를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.5 mg의 양의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0160] 본원에서 제공된 혈청 HBV RNA 감소 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 화합물 A이다. 본원에서 제공된 혈청 HBV RNA 감소 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 화합물 B이다.
- [0161] 추가적인 실시 형태에서, 본 발명은 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시키는 방법에 관한 것이며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 50 mg 내지 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0162] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 75 mg 내지 250 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0163] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 일일 250 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0164] 추가적인 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 50 mg 내지 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 60 mg 내지 600 mg의 양의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0165] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 75 mg 내지 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0166] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0167] 추가적인 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 50 mg 내지 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 60 mg 내지 600 mg의 양의 테노포비르 알라파나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0168] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 75 mg 내지 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 알라파나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0169] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 300 mg의 양의 테노포비르 알라파나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0170] 추가적인 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 50 mg 내지 500 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.1 mg 내지 1 mg의 양의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0171] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로

하는 환자에게 일일 75 mg 내지 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.5 mg의 양의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0172] 또 다른 실시 형태에서, 환자에서 혈청 HBeAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일일 250 mg의 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 일일 0.5 mg의 양의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0173] 본원에서 제공된 혈청 HBeAg 감소 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 화합물 A이다. 본원에서 제공된 혈청 HBeAg 감소 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 화합물 B이다.
- [0174] 혈청 HBV DNA 정량화는 당업계에서 공지된 방법에 따라, 예를 들어, 정량화를 위해 WHO 풀링된 혈청 기준 표준을 사용하여, 보고된 35 IU/mL의 검출 하한치 및 1.7×10^2 내지 8.5×10^8 IU/mL의 선형 동적 정량화 범위를 이용하여, 프리(pre)-코어 돌연변이 HBV 주를 포함하는 다양한 HBV 유전자형(A-H)에 대한 혈청 샘플로부터 HBV DNA를 정량화하는 것으로 검증된 폴리머라아제 연쇄 반응(PCR) 기반 어세이(assay) COBAS® TAQMAN® HBV Test v2.0(Roche Diagnostics)을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0175] 혈청 HBsAg 및 HBeAg 수준은 예를 들어, 연구용 Abbott ARCHITECT™ 어세이(Abbott Laboratories; 미국 일리노이주 에보트 파크 소재)를 사용하여 측정될 수 있다.
- [0176] 또 다른 양태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물을 50~500 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0177] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물을 75~250 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0178] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물을 250 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0179] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 50~500 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 60~600 mg의 일일 용량의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0180] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 75~250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 300 mg의 일일 용량의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0181] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 300 mg의 일일 용량의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0182] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 50~500 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 60~600 mg의 일일 용량의 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0183] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 75~250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 300 mg의 일일 용량의 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0184] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 300 mg의 일일 용량의 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0185] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시

키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 50~500 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 0.1~1 mg의 일일 용량의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0186] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 75~250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 0.5 mg의 일일 용량의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0187] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 0.5 mg의 일일 용량의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0188] HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법의 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 안정화제를 이용하여 제형화된다. HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법의 일 실시 형태에서, 안정화제는 HPMC(예를 들어 HPMC E5) 또는 HPMC-AS이다. HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법의 일 실시 형태에서, 안정화제는 HPMC(예를 들어 HPMC E5)이다. HBV cccDNA의 형성을 감소시키는 방법의 일 실시 형태에서, 안정화제는 HPMC-AS이다.
- [0189] 본원에서 제공된 HBV cccDNA 형성 감소 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 화합물 A이다. 본원에서 제공된 HBV cccDNA 형성 감소 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 화합물 B이다.
- [0190] 또 다른 양태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물을 50~500 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0191] 일 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물을 75~250 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0192] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물을 250 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0193] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 50~500 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 60~600 mg의 일일 용량의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0194] 일 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 75~250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 300 mg의 일일 용량의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0195] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 300 mg의 일일 용량의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0196] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 50~500 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 60~600 mg의 일일 용량의 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0197] 일 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 75~250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 300 mg의 일일 용량의 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0198] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 300 mg의 일일 용량의 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0199] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 50~500 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 0.1~1 mg의 일일 용량의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0200] 일 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 75~250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 0.5 mg의 일일 용량의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0201] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염되었거나 HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBsAg를 감소시키는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 0.5 mg의 일일 용량의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0202] HBsAg를 감소시키는 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 정제 제형으로 투여된다. HBsAg를 감소시키는 방법의 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 안정화제를 이용하여 제형화된다. HBsAg를 감소시키는 방법의 일 실시 형태에서, 안정화제는 HPMC(예를 들어 HPMC E5) 또는 HPMC-AS이다. HBsAg를 감소시키는 방법의 일 실시 형태에서, 안정화제는 HPMC(예를 들어 HPMC E5)이다. HBsAg를 감소시키는 방법의 일 실시 형태에서, 안정화제는 HPMC-AS이다.
- [0203] 본원에서 제공된 HBsAg 감소 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 화합물 A이다. 본원에서 제공된 HBsAg 감소 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 화합물 B이다.
- [0204] 또 다른 양태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물을 50~500 mg의 일일 용량으로(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들로) 투여하는 단계를 포함한다.
- [0205] 일 실시 형태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물을 75~250 mg의 일일 용량으로(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들로) 투여하는 단계를 포함한다.
- [0206] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물을 250 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0207] 일 실시 형태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 50~500 mg의 일일 용량(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 화학식 1의 화합물; 및 60~600 mg의 일일 용량의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0208] 일 실시 형태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 75~250 mg의 일일 용량(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 화학식 1의 화합물; 및 300 mg의 일일 용량의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0209] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 300 mg의 일일 용량의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0210] 일 실시 형태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 50~500 mg의 일일 용량(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 화학식 1의 화합물; 및 60~600 mg의 일일 용량의 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0211] 일 실시 형태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 75~250 mg의 일일 용량(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 화학식 1의 화합물; 및 300 mg의 일일 용량의 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0212] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 300 mg의 일일 용량의 테노포비르 알라페나미드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0213] 일 실시 형태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 50~500 mg의 일일 용량(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 화학식 1의 화합물; 및 0.1~1 mg의 일일 용량의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0214] 일 실시 형태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 75~250 mg의 일일 용량(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 화학식 1의 화합물; 및 0.5 mg의 일일 용량의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0215] 또 다른 실시 형태에서, HBV에 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV cccDNA의 형성의 감소에 의해 HBV 감염을 예방하는 방법이 본원에서 제공되며, 본 방법은 상기 대상체에게 250 mg의 일일 용량의 화학식 1의 화합물; 및 0.5 mg의 일일 용량의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0216] HBV cccDNA의 형성을 감소시킴으로써 HBV 감염을 예방하는 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 정제 제형으로 투여된다. HBV cccDNA의 형성을 감소시킴으로써 HBV 감염을 예방하는 방법의 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 안정화제를 이용하여 제형화된다. HBV cccDNA의 형성을 감소시킴으로써 HBV 감염을 예방하는 방법의 일 실시 형태에서, 안정화제는 HPMC(예를 들어 HPMC E5) 또는 HPMC-AS이다. HBV cccDNA의 형성을 감소시킴으로써 HBV 감염을 예방하는 방법의 일 실시 형태에서, 안정화제는 HPMC(예를 들어 HPMC E5)이다. HBV cccDNA의 형성을 감소시킴으로써 HBV 감염을 예방하는 방법의 일 실시 형태에서, 안정화제는 HPMC-AS이다.
- [0217] 본원에서 제공된, HBV cccDNA의 형성을 감소시킴으로써 HBV 감염을 예방하는 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 화합물 A이다. 본원에서 제공된, HBV cccDNA의 형성을 감소시킴으로써 HBV 감염을 예방하는 방법의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 화합물 B이다.
- [0218] 본원에서 제공된 방법의 일 양태에서, 특정 투약 전략은 DANE 입자, RNA-함유 입자 및 이중 가닥 DNA 입자의 억제를 초래하지만 HBsAg를 함유하는 서브바이러스 입자를 억제하지는 않는다.
- [0219] 본원에서 제공된 방법의 또 다른 양태에서, 특정 투약 전략은 cccDNA의 억제를 초래하며, 이는 HBsAg를 함유하는 서브바이러스 입자의 억제를 초래한다.
- [0220] 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 정제 제형으로 투여된다. 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 안정화제를 이용하여 제형화된다. 일 실시 형태에서, 안정화제는 HPMC(예를 들어 HPMC E5) 또는 HPMC-AS이다. 일 실시 형태에서, 안정화제는 HPMC(예를 들어 HPMC E5)이다. 일 실시 형태에서, 안정화제는 HPMC AS이다.
- [0221] 일 실시 형태에서, 정제는 화학식 1의 화합물 및 안정화제를 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5의 비로 포함한다. 특정 실시 형태에서, 정제는 화학식 1의 화합물 및 안정화제를 1:3의 비로 포함한다.
- [0222] 또 다른 실시 형태에서, 정제는 50~500 mg(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 화학식 1의 화합물 및 150~1500 mg의 안정화제, 더 구체적으로 50~1500 mg의 안정화제를 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 정제는 75~250 mg(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 화학식 1의 화합물 및 225~750 mg의 안정화제, 더 구체적으로 75~750 mg의 안정화제를 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 정제는 250 mg의 화학식 1의 화합물 및 750 mg의 안정화제를 포함한다.
- [0223] 본 출원의 정제는 충전제, 붕해제, 글리칸트 및 활택제로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 출원의 정제는 미정질 셀룰로오스, 규화 미정질 셀룰로오스 및 예비-젤라틴화 옥수수 전분으로부터 선택되는 적어도 하나의 충전제, 적어도 하나의 붕해제, 예컨대 크로스카르멜로스 나트륨, 적어도 하나의 글리칸트, 예컨대 콜로이드성 무수 실리카 및 적어도 하나의 활택제, 예컨대 스테아르산마그네슘을 추가로 포함할 수 있다.
- [0224] 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 투여는 약 24주의 투여 기간 동안 수행된다. 또 다른 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 투여는 24주 초과 투여 기간 동안 수행된다. 또 다른 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물의 투여는 24주보다 짧은 투여 기간(예를 들어, 10, 12, 14, 16, 18, 20 또는 22주) 동안 수행된다. 실시 형태들에서, 화학식 1의 화합물은 28일의 지속 기간 동안 투여된다. 실시 형태들에서, 화학식 1의 화합물은 약 48주의 지속 기간 동안 투여된다. 실시 형태들에서, 화학식 1의 화합물은 48주 초과 투여 기간 동안 투여된다.
- [0225] 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물 및 전사 억제제의 공동-투여는 약 24주의 투여 기간 동안 수행된다. 또 다른 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물 및 전사 억제제의 투여는 24주 초과 투여 기간 동안 수행된다. 또 다

된다. 실시 형태들에서, 화합물 B 및 테노포비르는 48주 초과지 지속 기간 동안 투여된다.

- [0241] 일부 실시 형태에서, 화합물 B 및 엔테카비르의 공동-투여는 약 24주의 투여 기간 동안 수행된다. 또 다른 실시 형태에서, 화합물 B 및 엔테카비르의 투여는 24주 초과지 투여 기간 동안 수행된다. 또 다른 실시 형태에서, 화합물 B 및 엔테카비르의 투여는 24주보다 짧은 투여 기간(예를 들어, 10, 12, 14, 16, 18, 20 또는 22주) 동안 수행된다. 실시 형태들에서, 화합물 B 및 엔테카비르는 28일지 지속 기간 동안 투여된다. 실시 형태들에서, 화합물 B 및 엔테카비르는 약 48주지 지속 기간 동안 투여된다. 실시 형태들에서, 화합물 B 및 엔테카비르는 48주 초과지 지속 기간 동안 투여된다.
- [0242] 본원에서 제공된 방법지 일부 실시 형태에서, 화학식 1지 화합물은 분무 건조 분말지 형태이다. 본원에서 제공된 방법지 다른 실시 형태에서, 분무 건조 분말은 정제, 캡슐, 또는 물 중 현탁액, 또는 수성 완충액 중 현탁액으로 제형화된다. 본원에서 제공된 방법지 다른 실시 형태에서, 이들 제형 각각은 대상체에게 경구 투여하기 위한 것이다. 본원에서 제공된 방법지 특정 실시 형태에서, 화학식 1지 화합물은 5 mg, 25 mg, 또는 100 mg 정제로 경구 투여된다.
- [0243] 본원에서 제공된 방법지 실시 형태에서, 화학식 1지 화합물은 환자지 혈장에서 (예를 들어, 정상 상태에서) 적어도 3,000 ng/mL지 최대 농도(Cmax), 및/또는 환자지 혈장에서 (예를 들어, 정상 상태에서) 적어도 50,000 ngh/mL지 AUC에 도달하도록 투여된다.
- [0244] 본원에서 제공된 방법지 실시 형태에서, 화합물 A는 환자지 혈장에서 적어도 3,000 ng/mL지 최대 농도(Cmax), 및/또는 환자지 혈장에서 적어도 50,000 ng. h/mL지 AUC에 도달하도록 투여된다.
- [0245] 본원에서 제공된 방법지 실시 형태에서, 화합물 B는 환자지 혈장에서 적어도 3,000 ng/mL지 최대 농도(Cmax), 및/또는 환자지 혈장에서 적어도 50,000 ng. h/mL지 AUC에 도달하도록 투여된다.
- [0246] 본원에 기술된 일일 용량은 약 60 내지 약 70 kg지 평균 체중에 대해 계산되며 소아과적 적용지 경우, 또는 상당히 벗어나는 체중을 가진 환자에게 사용될 경우, 재계산되어야 한다.
- [0247] 제약 조성물 및 키트
- [0248] 일 양태에서, 화학식 1지 화합물 또는 이지 제약상 허용가능한 염을 50~500 mg지 양으로 포함하는 제약 조성물이 본원에서 제공된다.
- [0249] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 1지 화합물 또는 이지 제약상 허용가능한 염, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 포함하는 의약품을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 제약 조성물은 약 50 mg 내지 약 500 mg인 양(더 구체적으로, 진술한 용량들 또는 일일 용량들)지 화학식 1지 화합물 또는 이지 제약상 허용가능한 염, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 제약 조성물은 50, 75, 100, 150, 250, 300, 400 및 500 mg으로부터 선택되는 양지 화학식 1지 화합물을 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 제약 조성물은 화학식 1지 화합물지 양이 250 mg인 것을 포함한다.
- [0250] 제약 조성물지 일 실시 형태에서, 조성물은 하나 이상지 안정화제를 추가로 포함한다. 제약 조성물지 일부 실시 형태에서, 상기 하나 이상지 안정화제는 HPMC(예를 들어 HPMC E5) 및 HPMC-AS로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 안정화제 중 적어도 하나는 HPMC(예를 들어 HPMC E5)이다. 일 실시 형태에서, 안정화제 중 적어도 하나는 HPMC-AS이다.
- [0251] 제약 조성물지 일 실시 형태에서, 조성물은 화학식 1지 화합물 및 안정화제를 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5지 비로 포함한다. 특정 실시 형태에서, 조성물은 화학식 1지 화합물 및 안정화제를 1:3지 비로 포함한다.
- [0252] 제약 조성물지 또 다른 실시 형태에서, 조성물은 50~500 mg지 화학식 1지 화합물 및 150~1500 mg지 안정화제, 더 구체적으로 50~1500 mg지 안정화제를 포함한다. 제약 조성물지 또 다른 실시 형태에서, 조성물은 75~250 mg(더 구체적으로, 진술한 용량들 또는 일일 용량들)지 화학식 1지 화합물 및 225~750 mg지 안정화제, 더 구체적으로 75~750 mg지 안정화제를 포함한다. 제약 조성물지 또 다른 실시 형태에서, 조성물은 250 mg지 화학식 1지 화합물 및 750 mg지 안정화제를 포함한다.
- [0253] 제약 조성물은 정제, 환제 또는 캡슐과 같은 고체 제형, 또는 폴리에틸렌 글리콜 용액과 같은 액체 제형으로 제형화될 수 있다.
- [0254] 제약 조성물은 경구 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0255] 또 다른 양태에서, 본 발명은 일일 50 mg 내지 500 mg의 양(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 전사 억제제를 포함하는, HBV 감염을 치료하기 위한 부분들의 키트를 제공한다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 50 mg 내지 500 mg의 양(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 뉴클레오시(티)드 유사체를 포함하는, HBV 감염을 치료하기 위한 부분들의 키트를 제공한다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 50 mg 내지 500 mg의 양(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 60 mg 내지 600 mg의 양의 테노포비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 프로드러그를 포함하는, HBV 감염을 치료하기 위한 부분들의 키트를 제공한다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 50 mg 내지 500 mg의 양(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 0.1 mg 내지 1 mg의 양의 엔테카비르 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는, HBV 감염을 치료하기 위한 부분들의 키트를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 부분들의 키트는 패키징 및 설명서를 추가로 포함한다.

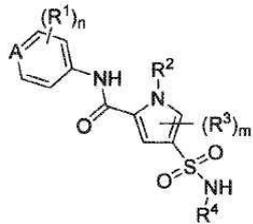
[0256] 일부 실시 형태에서, 부분들의 키트는 화학식 1의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염; 추가의 HBV 항바이러스제; 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0257] 상기 추가의 HBV 항바이러스제는 예를 들어 면역 조절제(예컨대 인터페론), 적어도 하나의 핵산 중합체(더 구체적으로, 간세포로부터의 서브바이러스 입자의 방출을 억제하는 적어도 하나의 NAP), 또는 적어도 하나의 소형 간섭 RNA(siRNA) 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드(더 구체적으로, HBV의 복제 또는 병인기전에 필요한 하나 이상의 유전자의 발현을 억제하는 siRNA류 및 ASO류의 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 siRNA 또는 ASO)일 수 있다.

[0258] 또 다른 실시 형태에서, 부분들의 키트는 다음을 포함하는 의약품을 포함한다:

[0259] 50 mg 내지 500 mg의 양(더 구체적으로, 전술한 용량들 또는 일일 용량들)의 하기 화학식 1의 화합물:

[0260] [화학식 1]



[0261] 또는 이의 제약상 허용가능한 염

[0262] (여기서,

[0263] A는 N 또는 CH이며;

[0264] A는 N 또는 CH이며;

[0265] R¹은 각각의 경우 독립적으로 할로, CF₃, 및 CN으로부터 선택되며;

[0266] R²는 C₁-C₃ 알킬이며;

[0267] R³은 각각의 경우 독립적으로 C₁-C₃ 알킬 및 할로로부터 선택되며;

[0268] R⁴는 할로 또는 CF₃으로 1회 또는 2회 독립적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬이며;

[0269] n은 0, 1, 2, 또는 3이며;

[0270] m은 0, 1, 또는 2임), 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물; 및

[0271] 뉴클레오시(티)드 유사체;

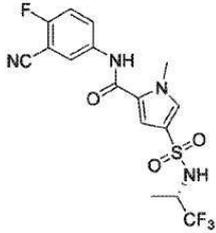
[0272] 제약 조성물을 하우징하기 위한 밀봉 용기;

[0273] 뉴클레오시(티)드 유사체를 하우징하기 위한 밀봉 용기; 및

[0274] 사용 설명서.

[0275] 추가적인 실시 형태에서, 제약 키트가 제공된다. 키트는 제약 조성물들의 보관용으로 승인된 밀봉 용기를 포함하며, 상기 용기는 전술한 제약 조성물들 중 하나를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 밀봉 용기는 공기와 성분들의 접촉을 최소화한다(예를 들어, 에어리스(airless) 병). 다른 실시 형태에서, 밀봉 용기는 밀봉 튜브이다. 조성물에 대한 사용 설명서 및 조성물에 관한 정보가 키트 내에 포함되어야 한다.

[0276] 본원에서 제공된 부분들의 키트의 일부 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 A:



(A)

[0277]

[0278] 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다.

[0279] 본원에서 제공된 부분들의 키트의 다른 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 B:



(B)

[0280]

[0281] 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다.

[0282] 하기 실시예는 단지 예시적인 것이며, 본 발명을 본원에 개시된 재료, 조건 또는 공정 파라미터로 한정하고자 하는 것이 아니다.

[0283] **실시예**

[0284] **실시예 1: 치료 나이브 만성 HBV 환자에서의 화합물 A의 안전성, 약동학적 특성 및 항바이러스 활성**

[0285] 이 연구의 파트 1(도 1, 세션 1~7)에서, 화합물 A는 건강한 대상체에서 최대 600 mg의 단회 용량, 및 2일 동안 150 mg의 다회 용량, 이어서 10일 동안 일일 1회 100 mg에서 내약성이 우수한 것으로 나타났다.

[0286] 이 연구의 파트 2(도 1, 세션 8~9)에서, 목적은 28일의 치료 기간에 걸쳐 치료 나이브 만성 B형 간염 환자에서 화합물 A의 안전성, PK 및 항바이러스 활성을 평가하는 것이었다. 환자 기준은 다음과 같았다:

[0287] · HBeAg-양성 또는 음성

[0288] · 혈장 HBV DNA >2.0 log₁₀ IU/mL

[0289] · ALT/AST <2.5x ULN

[0290] · METAVIR 단계 <F3.

[0291] 1.1 환자 기준선 특성

[0292] 이 연구에서의 환자의 기준선 특성이 하기 표 1에 기술되어 있다.

표 1

환자 기준선 특성

분석 세트: 치료 의도	세션 8 (n=12)*	세션 9 (n=12)*
평균 연령(세)(SD)	39.5 (11.6)	36.5 (10.2)
성별 - 남성, n (%)	11 (92)	10 (83)
인종 - 백인, n (%)	6 (50)	12 (100)
HBeAg 양성, n (%)	6 (50)	3 (25)
평균 HBV DNA log ₁₀ IU/mL (SD)	6.41 (1.99)	5.36 (1.54)
ALT 등급, n (%)		
0 등급	9 (75)	9 (75)
1 등급	3 (25)	3 (25)
섬유증 병기 n, (%)		
F0	4 (33)	5 (42)
F1	6 (50)	4 (33)
F2	2 (17)	3 (25)
HBV 유전자형, n (%)		
A	2 (20)	1 (11)
C	2 (20)	0
D	5 (50)	8 (89)
E	1 (10)	0

[0293]

[0294]

이 연구는 임상적 관심사의 심각한 유해 사례(SAE) 또는 유해 사례(AE)가 없고 치료 중단이 없음을 보여주었다. 또한, 환자는 임상적으로 유의한 ECG 변화 또는 지속성/악화성 활력 징후 이상을 나타내지 않았다(하기 표 2 참조). 환자는 치료 중 3등급 또는 4등급 AE가 없었지만, 1명의 환자는 치료 중 1등급 및 2등급 ALT 및 1등급 AST 상승이 있었으며, 이는 추적에서 3등급 및 4등급 ALT 및 3등급 AST 상승으로 올라갔다. 3등급 아밀라아제 증가를 제외하고는, 치료-긴급 3등급 또는 4등급 실험실 이상은 보고되지 않았다.

표 2

유해 사례의 평가

	25 mg 의 화합물 A (100 mg, 제 1 일; n=8)	75 mg 의 화합물 A (n=8)	플링된 위약 (n=8)
치료 중 AE (28 일)			
적어도 하나의 AE	5 (63)	4 (50)	5 (63)
최악의 1 등급 AE, n (%)	3 (38)	2 (25)	4 (50)
최악의 2 등급 AE, n (%)	1 (13)	1 (13)	1 (13)
최악의 3 등급 AE, n (%)	1 (13)	0 (0)*	0 (0)
가장 일반적인 AE (2 명 이상의 환자)			
아밀라아제의 증가	2 (25)**	0	0
두통	2 (25)	0	3 (38)

[0295]

[0296]

1.2 약동학적 특성

[0297]

도 2는 둘 다의 치료 아암(arm)에서 약동학적 특성이 용량-비례적이고 걸보기 제거율이 낮음을 보여준다. 노출 (C_{max}, AUC)은 시간-선형 PK로 용량-의존적 방식으로 증가하였다. 화합물 A의 약동학적 특성은 건강한 지원자와 환자 사이에서 현저하게 다른 것은 아니었다. CHB 환자에서의 평균 화합물 A 노출을 건강한 지원자의 데이터로부터 예측할 수 있었다. 75 mg 아암에서의 평균 (± SD) 노출은 90% 예측 구간 내에 있었다. 정상 상태에서의 평균 용량 정규화 C_{max}는 56.6 ng/mL (25 mg) 및 53.2 ng/mL (75 mg)였다. 평균 용량 정규화 AUC 0-24h는 25 mg 및 75 mg 군 둘 다에 대해 1109 ng*h/mL였다. 상기 두 투약군에서 걸보기 제거율은 낮고 유사하였다(각각 25 mg 및 75 mg에서 1 및 0.9 L/h).

[0298]

1.3 HBV 감소

[0299]

이 연구 동안 매주 각각의 환자에 대해 HBV DNA를 평가하였다(**도 3** 참조). 28일 후에 기준선으로부터의 2.16 (± 0.49 SD) log₁₀ IU/mL (25 mg의 화합물 A) 및 2.89 (± 0.48 SD) log₁₀ IU/mL (75 mg의 화합물 A)의 혈장 HBV DNA 수준의 평균 감소가 관찰되었다. 75 mg QD(매일)를 투약받은 3명의 환자는 HBV DNA 분석의 정량화 수준 미만의 HBV DNA를 달성한 반면, 25 mg의 화합물 A 군에서는 아무도 이를 달성하지 못하였다. HBV DNA의 더욱 현저하고 일관된 감소는 25 mg 군과 비교하여 75 mg 군의 환자에서 관찰되었다. HBV DNA와 일관되게, 기준선 수준은 낮음에도 불구하고 화합물 A 치료에 의해 HBV RNA 수준의 상당한 감소가 관찰되었다(하기 **표 3** 참조).

표 3

HBV DNA 및 RNA 의 분석

	HBV DNA				HBV RNA			
	기준선		제 29 일		기준선*		제 29 일	
치료 아암	N	평균 (SD) log ₁₀ IU/mL	기준선으로부터 의 평균 (SD) 변화 log ₁₀ IU/mL	<LLO Q	N	평균 (SD) log ₁₀ cp/mL	기준선으로부터 의 평균 (SD) 변화 log ₁₀ cp/mL	검출되 지 않음
25 mg QD	8	6.90 (1.91)	-2.16 (0.49)	0	8	5.60 (2.37)	-2.30 (0.59)	3
75 mg QD	8	5.26 (1.50)	-2.89 (0.48)	3	8	3.39 (2.21)	-1.85 (1.42)	6
풀링 된 위약	8	5.49 (1.77)	-0.01 (0.31)	0	8	4.03 (2.64)	-0.18 (0.72)	2

[0300]

[0301]

1.4 결론

[0302]

두 용량 군 (n=24)에서, 환자의 중위 연령은 36세(범위: 21~58세)였으며 남성은 88%이고, 백인은 75%였다. 전체적으로, 환자의 38%가 HBeAg-양성이고, 평균 (± SD) 기준선 HBV DNA는 5.88 (± 1.82) log₁₀ IU/mL였다. 3등급 이상의 AE 또는 실험실 이상은 드물었다(2명 이하의 환자/용량). 위약 아암에서의 63%(8명 중 5명)와 비교하여, 화합물 A로 치료받은 환자 중 56%(16명 중 9명)가 치료 동안 적어도 하나의 유해 사례(AE)를 경험했다(25 mg 아암에서 5명의 환자, 및 75 mg 아암에서 4명의 환자). 심각한 AE, AE로 인한 중단 및 용량-제한 독성은 없었다. 28일 후, 2.16 (±0.49) log₁₀ IU/mL (25mg QD) 및 2.89 (±0.48) log₁₀ IU/mL (75mg QD)의 기준선으로부터의 HBV DNA 수준의 평균 (± SD) 감소가 관찰되었다. 75 mg QD를 투약받은 3명의 환자는 HBV DNA 분석의 정량화 수준 미만의 HBV DNA를 달성했지만, 25 mg QD를 투약받은 환자는 정량화 미만의 HBV DNA에 도달하지 않았다. 게다가, HBV RNA 수준의 감소가 둘 다의 화합물 A 치료군에서 관찰되었으며; HBV RNA의 감소는 75 mg 군보다 25 mg 군에서 더 높았지만, 25 mg 군 (n = 3)보다 75 mg (n = 6)에서 더 많은 환자가 HBV RNA 분석의 정량화 수준 미만의 HBV RNA를 달성하였다.

[0303]

실시예 2: 건강한 대상체에서의 화합물 A의 상승 단회 용량의 안전성, 내약성 및 약동학적 특성

[0304]

화합물 A의 안전성, 내약성 및 약동학적 특성(PK)을 평가하기 위해 이중 맹검, 위약-대조 연구를 수행하였다. 32명의 건강한 성인 일본인 지원자를 4개의 코호트로 무작위 배정하였다. 지원자들을 3:1로 무작위 배정하여 공복 상태에서 단회 용량의 화합물 A 또는 위약을 받도록 하였다(도 4 참조). 화합물 A의 안전성, 내약성 및 PK 혈장 프로파일을 각각의 용량 후에 평가하였다. 전체 혈장 PK 프로파일을 화합물 A의 각각의 단회 용량 후 28일까지 결정하였다. 7일 동안 코호트 C에서 소변 배출을 평가하였다(도 4 참조).

[0305]

2.1 건강한 지원자의 기준선 특성

[0306]

대상체의 기준선 특성이 하기 표 4에 요약되어 있다.

표 4

환자 기준선 특성

	위약 (n=8)	화합물 A			
		25 mg (n=6)	150 mg (n=6)	300 mg (n=6)	500 mg (n=6)
중위 연령 (세 [범위])	47.0 (32; 54)	34.0 (32; 51)	31.5 (26; 55)	40.0 (31; 55)	42.0 (28; 55)
성별, n (%) 남성	7 (88)	6 (100)	6 (100)	5 (83)	4 (67)
인종 아시아인	8 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
중위 BMI (kg/m ²)	22.90	23.29	21.74	24.40	22.25

[0307]

[0308]

화합물 A는 내약성이 우수하였다. 지원자는 SAE를 경험하지 않았거나 AE로 인해 연구를 조기에 중단하지 않았다. 보고된 치료 긴급 유해 사례(TEAE)는 딸꾹질, 상부 호흡기 감염, 코막힘 및 기침이었다. 모든 TEAE는 경중이었고, 연구가 끝나기 전에 해결되었다. AE가 하기 표 5에 요약되어 있다.

표 5

유해 사례

	위약 (n=8)	화합물 A				합계 (n=32)
		25 mg (n=6)	150 mg (n=6)	300 mg (n=6)	500 mg (n=6)	
치료-긴급 AE						
1 가지 이상의 AE 를 갖는 지원자	0	0	2 (33)	0	2 (33)	4 (17)
화합물 A 와 관련됨	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0	0	0
사망	0	0	0	0	0	0

[0309]

[0310]

유의한 실험실 이상은 발견되지 않았으며 대부분의 실험실 이상은 1등급이었다. 3등급 또는 4등급의 이상은 보고되지 않았다. 이 연구의 실험실 이상은 하기 표 6에 요약되어 있다.

표 6

실험실 이상						
	위약 (n=8)	화합물 A				합계 (n=32)
		25 mg (n=6)	150 mg (n=6)	300 mg (n=6)	500 mg (n=6)	
2 등급 AE						
빌리루빈 증가	0	0	0	0	0	0
콜레스테롤 증가	0	0	0	0	0	0
트리글리세리드 증가	1 (13)	1 (17)	0	1 (17)	0	2 (8)
백혈구 감소	0	0	0	0	0	0
피브리노겐 감소	0	0	0	0	0	0

[0311]

[0312]

2.2 약동학적 특성

[0313]

PK는 모든 4개의 치료 코호트에서 용량 의존적이었다. PK 데이터는 하기 도 5 및 표 7에 요약되어 있다. CL/F, Vd/F 및 T_{1/2term}의 평균값은 용량 수준들 사이에서 비슷하였다. %CV로 표현된 대상체간 변동성은 용량 수준 전체에 걸쳐 유사하고 낮음~중등도였다. 코호트 C에서 300 mg의 화합물 A의 단회 용량 투여 후, 53.9 mg의 변화지 않은 약물이 소변으로 배출되었다. 화합물 A는 저 제거율 약물이며, 이때 투여 용량의 18%가 신장을 통해 배출된다.

표 7

약동학적 특성				
약동학적 특성	화합물 A			
	25 mg (n=6)*	150 mg (n=6)	300 mg (n=6)	500 mg (n=6)
중위 t _{max} , h (범위)	1.75 (1.00~2.00)	3.00 (1.50~6.00)	3.00 (1.50~6.00)	1.75 (1.00~3.00)
평균 C _{max} , ng/mL (SD) [†] 용량 정규화됨	375 (89.8)	296 (88.8)	308 (131)	328 (88.1)
AUC _{24hr} , ng·h/mL (SD) [†]	4627 (687)	4298 (739)	4012 (885)	4382 (792)
평균 t _{1/2term} , h (SD)	106.3 (35.9)	100.2 (31.1)	115.9 (27.2)	95.6 (36.5)
평균 CL/F, L/h (SD)	1.03 (0.33)	0.929 (0.24)	0.852 (0.17)	0.919 (0.23)
평균 V _d /F, L (SD)	132 (17.8)	126 (12.9)	137 (16.3)	119 (20.7)

[0314]

[0315]

실시예 3: 화합물 A의 제형

[0316] 화합물 A의 250 mg/g 분무 건조 분말(G001)의 정량적 및 정성적 조성이 하기 표 8에 제공되어 있다.

표 8

성분	품질 기준	기능	양 (mg)
화합물 A	회사 사양	활성제	250
히드록시프로필 메틸셀룰로오스 E5 ^b	유럽 약전, NF	안정화제	750
메탄올 ^a	유럽 약전, NF	용매	--
메틸렌 클로라이드 ^a	유럽 약전, NF	용매	--
합계			1,000
^a 가공 동안 제거됨			
^b 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)는 히프로멜로스로도 칭해짐			

[0317]

[0318] 화합물 A의 100 mg(G009), 25 mg(G008) 및 5 mg(G007) 경구 정제의 정성적 및 정량적 조성이 하기 표 9에 제공되어 있다.

표 9

성분	품질 기준	기능	정제당	정제당	정제당
			양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)
			G009	G008	G007
250 mg/g의 분무 건조 분말(G001)	회사 사양	활성제	400.00	100.00	20.00
미정질 셀룰로오스	유럽 약전, NF	충전제	477.70	119.42	177.66
만니톨	유럽 약전, NF	충전제	178.30	44.58	66.34
크로스카르멜로스 소듐	유럽 약전, NF	붕해제	120.00	30.00	30.00
콜로이드성 무수 실리카	유럽 약전, NF	글리단트	12.00	3.00	3.00
스테아르산마그네슘 ^a	유럽 약전, NF	활택제	12.00	3.00	3.00
공칭 중량			1,200.00	300.00	300.00
^a 식물(vegetable) 기원의 것으로부터 얻음.					

[0319]

[0320] 화합물 A의 250 mg/g 분무 건조 분말(G021)의 정량적 및 정성적 조성이 하기 표 10에 제공되어 있다.

표 10

화합물 A의 250 mg/g 분무 건조 분말(G021)의 정량적 및 정성적 조성			
성분	품질 기준	기능	양 (mg)
화합물 A	회사 사양	활성제	250
히프로멜로스 아세테이트 속시네이트(HPMC-AS) ^a	NF	안정화제	750
메탄올 ^b	유럽 약전	용매	--
메틸렌 클로라이드 ^b	유럽 약전	용매	--
합계			1,000
^a 히프로멜로스 아세테이트 속시네이트(HPMC-AS)는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 속시네이트로도 칭해짐			
^b 가공 동안 제거됨			

[0321]

[0322] 화합물 A의 100 mg(G022) 경구 정제의 정성적 및 정량적 조성이 하기 표 11에 제공되어 있다.

표 11

화합물 A의 100 mg 경구 정제(G022), 100 mg 경구 정제(G024) 및 25 mg 경구 정제(G025)의 정성적 및 정량적 조성

성분	품질 기준	기능	정제당	정제당	정제당
			양 (mg) G022	양 (mg) G024	양 (mg) G025
<i>과립내 상</i>					
250 mg/g 의 분무 건조 분말(G021)	회사 사양	활성제	400.00	400.00	100.00
미정질 셀룰로오스	유럽 약전	충전제	400.00	256.00	64.00
크로스카르멜로스 소듐	유럽 약전	붕해제	30.00	30.00	7.50
콜로이드성 무수 실리카	유럽 약전	글리단트	6.00	6.00	1.50
스테아르산마그네슘, NF ^a	유럽 약전	활택제	3.00	3.00	0.75
<i>과립외 상</i>					
규화 미정질 셀룰로오스	NF	충전제	316.00	394.00	98.50
크로스카르멜로스 소듐	유럽 약전	붕해제	30.00	30.00	7.50
콜로이드성 무수 실리카	유럽 약전	글리단트	6.00	6.00	1.50
스테아르산마그네슘, NF ^a	유럽 약전	활택제	9.00	9.00	2.25
예비-젤라틴화 옥수수 전분	유럽 약전	충전제	-	66.00	16.50
공칭 중량			1,200.00	1,200.00	300.00

[0323]

^a 식물 등급

[0324] 실시예 4: 정제 G009 및 G022의 생체이용성

[0325] 경구 정제로서 투여된 단위 용량의 화학식 1의 화합물의 생체이용성을 평가하기 위해 건강한 성인 대상체에서의

1상, 공개 연구를 수행하였다(약동학적 분석).

- [0326] 정제 G009 또는 정제 G022(상기 실시예 3의 표 10 및 표 11 참조)를 공복 상태 및 급식 상태에서 건강한 성인 대상체에서 300 mg 단회 경구 용량으로 투여하였다. 총 28명의 대상체를 2개의 코호트(코호트당 14명의 대상체)로 동등하게 나누어 이 연구에 등록시켰다.
- [0327] 연구의 파트 I에서, 코호트(n=14)의 모든 대상체는 치료 기간 1에서 3x100 mg 테스트 정제로 제형화된 단회 300 mg 경구 용량의 화학식 1의 화합물(정제 G022, 치료 A), 이어서 치료 기간 2에서 3x100 mg 정제로 제형화된 단회 300 mg 경구 용량의 화학식 1의 화합물(정제 G009, 치료 B)을 받았다. 둘 다의 치료를 제1일에 공복 상태 하에 가하였다.
- [0328] 파트 I에서, 개별 대상체에서 치료 기간 1 및 2에서의 연구 약물 섭취는 적어도 37일의 약효세척 기간에 의해 분리되었다.
- [0329] 파트 II에서, 코호트(n=14)의 모든 대상체는 치료 기간 1에서 3x100 mg G022 정제로 제형화된 단회 300 mg 경구 용량의 화학식 1의 화합물을 받았다(치료 C). 치료 C를 제1일에 급식 상태 하에 가하였다.
- [0330] 파트 I 및 II의 모든 치료의 제1일에 화학식 (A)의 화합물의 약물 투여 후 대략 864시간(37일)에 걸쳐 화학식 (A)의 화합물의 전체 약동학(PK) 프로파일을 결정하였다.

표 12

약동학적 특성	300 mg API 정제 G022 단회 용량, 공복 상태 치료 A	300 mg API 정제 G009 단회 용량, 공복 상태 치료 B	300 mg API 정제 G022 단회 용량, 급식 상태 치료 C
(평균 [SD], t_{max} , t_{last} : 중위값 [범위])			
n	14	12 ^a	13 ^b
C_{max} (ng/mL)	3105 (631)	2121 (615)	2522 (606)
t_{max} (h)	3.00 (0.99 ~ 8.00)	2.99 (1.00 ~ 12.01)	4.00 (1.50 ~ 12.00)
C_{last} (ng/mL)	58.3 (65.8)	54.8 (65.2)	41.1 (27.9)
t_{last} (h)	815.91 (312.00 ~ 840.63)	816.00 (480.05 ~ 840.00)	480.00 (456.00 ~ 864.46)
AUC _{72h} (ng.h/mL)	107309 (17414)	93105 (18074)	108211 (23333)
AUC _{last} (ng.h/mL)	331296 (123779)	326043 (119556)	296699 (87563)
AUC _∞ (ng.h/mL)	345465 (148016)	343222 (151988)	302793 (90245)
$t_{1/2}$ (h)	124.6 (57.7)	142.2 (76.2)	95.7 (31.3)
CL/F (L/h)	1.00 (0.419)	0.994 (0.342)	1.09 (0.367)
V_d/F (L)	156 (24.4)	177 (32.4)	141 (34.9)
^a C_{max} 및 t_{max} 에 대하여 n=13			
^b C_{max} , t_{max} 및 AUC _{72h} 에 대하여 n=14			

[0331]

표 13

제형의 효과

약동학적 파라미터	기하 평균		기하 평균 비, (%)	90% CI, (%)	대상체 내 CV, (%)
	치료 B 300 mg API 정제 G009 단회 용량, 공복 상태	치료 A 300 mg API 정제 G022 단회 용량, 공복 상태			
n	12 ^a 2047	14 3043	148.70	127.46 ~ 173.48	22.8
C _{max} (ng/mL)				108.61 ~ 124.83	9.6
AUC _{72h} (ng.h/mL)	91062	106032	116.44	100.76 ~ 114.52	8.8
AUC _{last} (ng.h/mL)	290089	311608	107.42	100.26 ~ 114.16	8.9
AUC _∞ (ng.h/mL)	300237	321212	106.99		

^a C_{max}에 대하여 n=13

[0332]

표 14

음식의 효과

약동학적 파라미터	기하 평균		기하 평균 비, (%)	90% CI, (%)	대상체 간 CV, (%)
	치료 A 300 mg API 정제 G022 단회 용량, 공복 상태	치료 C 300 mg API 정제 G022 단회 용량, 급식 상태			
n	14 3043	13 ^a 2440	80.18	68.25 ~ 94.20	25.4
C _{max} (ng/mL)				87.54 ~ 113.40	20.3
AUC _{72h} (ng.h/mL)	106032	105647	99.64	72.81 ~ 114.22	35.2
AUC _{last} (ng.h/mL)	311608	284160	91.19	71.30 ~ 114.13	36.9
AUC _∞ (ng.h/mL)	321212	289763	90.21		

^a C_{max} 및 AUC_{72h}에 대하여 n=14

[0333]

표 15

C_{max}	최대 관찰 분석물 농도;
t_{max}	최대 관찰 분석물 농도에 도달하기 위한 실제 샘플링 시간;
C_{last}	최종 관찰 측정가능(정량화 한계 이상[비-BQL]) 혈장 분석물 농도;
t_{last}	최종 측정가능(비-BQL) 혈장 분석물 농도의 실제 샘플링 시간;
AUC_{72h}	선형-선형 사다리꼴 합산에 의해 계산된, 투약 후 시점 0 내지 72 시간으로부터의 분석물 농도-시간 곡선 하의 면적(AUC);
AUC_{last}	선형-선형 사다리꼴 합산에 의해 계산된, 시점 0 으로부터 최종 측정가능(비-BQL) 농도의 시점까지의 분석물 농도 대 시간의 곡선 하의 면적;
AUC_{∞}	$AUC_{last} + C_{last}/\lambda_z$ 로 계산된, 시점 0 으로부터 무한대 시점까지의 분석물 농도-시간 곡선 하의 면적(여기서, C_{last} 는 최종 관찰 측정가능(비-BQL) 농도이며; 총 AUC 의 20.00% 초과외삽은 근사치로 보고됨);
$t_{1/2}$	$0.693/\lambda_z$ 로 계산되는, 겉보기 종점 제거 반감기;
λ_z	로그 변환된 농도 대 시간의 곡선의 최종 로그-선형 상을 사용하여 선형 회귀에 의해 계산되는 겉보기 종점 제거율 상수;
CL/F	용량/ AUC_{∞} 로 계산되는 총 겉보기 경구 제거율;
Vd_z/F	용량/ $(\lambda_z * AUC_{\infty})$ 로 계산되는, 겉보기 분포 용적.

[0334]

[0335]

비-구획 분석(모델 유형: 혈장 [200-202], 투약 유형: 혈관외)를 PK 분석에 적용하였다. 또한, SAS(버전 9.3, SAS Institute Inc., 미국 노스캐롤라이나주 캐리 소재)를 주로 PK 표의 생성에 사용하였다.

[0336]

제형의 효과(G022 대 G009)

[0337]

- 기하 평균 비에 기초하면, 정제 G022는 정제 G009보다 1.49배 더 높은 C_{max} 를 제공한다(둘 다 300 mg 용량에서 공복 상태 하에서). AUC_{72h} , AUC_{last} , 및 AUC_{∞} 는 둘 다의 정제 제형에 있어서 유사하였다(80~125% 내의 기하 평균 비의 90% CI).

[0338]

- 중위 t_{max} 는 공복 상태 하에서 정제 G022(3.00시간) 및 정제 G009(2.99시간)에 대하여 동일하였다.

[0339]

- 공복 상태 하에서, 평균 $t_{1/2}$ 은 정제 G022의 경우 124.6시간이고 정제 G009의 경우 142.2시간이었다.

[0340]

음식의 효과

[0341]

- 급식 상태 하에서 및 공복 상태 하에서 정제 G022의 섭취 사이의 기하 평균 비에 기초하면, C_{max} , AUC_{last} 및 AUC_{∞} 는 급식 상태 하에서 섭취 후 약간 더 낮았으며(각각 19.82%, 8.81% 및 9.79%), 반면에 AUC_{72h} 는 두 치료(300 mg 용량)에 있어서 유사하였다. C_{max} , AUC_{last} 및 AUC_{∞} 의 기하 평균 비의 90% CI의 하한치는 80% 아래로 떨어졌다. 파트 1에는 화합물 A의 더 느린 제거로 인하여 다른 대상체와 비교하여 상대적으로 높은 AUC_{last} 및 AUC_{∞} 값을 나타내는 1명의 대상체가 있었다. 이 대상체에 있어서 AUC_{last} 및 AUC_{∞} 값은 치료 A와 비교하여 치료 C에서의 약간 더 낮은 기하 평균 값을 설명할 수 있다.

[0342]

- 정제 G022의 경우, 중위 t_{max} 는 투약한지 각각 4.00시간 및 3.00시간 후에 공복 상태 하에서의 투여와 비교하여 급식 상태 하에서 다소 늦게 나타났다.

[0343]

- 평균 $t_{1/2}$ 은 공복 및 급식 상태 하에서 정제 G022를 섭취한 후 동일한 범위 내에 있었으며, 124.6시간(공복 상태) 및 95.7시간(급식 상태)의 값을 가졌다.

[0344]

실시예 5: 정제 G009 및 G024의 생체이용성

[0345]

정제 G009 및 G022(상기 실시예 4)에 대해 설명된 생체이용성 연구 프로토콜을 정제 G009 및 G024에 적용할 수

있다.

[0346] 실시예 6:

[0347] 일차 목적은, 건강한 성인 대상체에서 공복 및 급식 상태 하에서 6x25 mg 경구 정제로 구성된 150 mg의 단회 용량으로 투여되는 경우 및 공복 상태 하에서 3x100 mg 경구 정제로 구성된 300 mg의 단회 용량으로 투여되는 경우의, 화합물 A의 경구 생체이용성을 평가하는 것이었다.

[0348] 건강한 성인 대상체에서 공복 및 급식 상태 하에서 화합물 A의 새로운 25 mg 경구 정제 및 공복 상태 하에서 화합물 A의 새로운 100 mg 경구 정제의 생체이용성을 평가하기 위해 파트 I을 수행하였다. 파트 I의 치료 기간 1에서, 모든 16명의 대상체는 급식 상태 하에서 단회 150 mg 용량(6x25 mg 경구 정제)을 받았다(치료 A). 그 후, 대상체를 1:1의 비로 아암 1 또는 아암 2에 무작위로 할당하였다. 아암 1에서, 대상체는 치료 기간 2에서 공복 상태 하에서 단회 150 mg 용량(6x25 mg 경구 정제)을 받았다(치료 B). 아암 2에서, 대상체는 치료 기간 2에서 공복 상태 하에서 단회 300 mg 용량(3x100 mg 경구 정제)을 받았다(치료 C).

[0349] 각 치료 기간의 제1일에 화합물 A를 투여한 후 대략 768시간(33일)에 걸쳐 화합물 A의 전체 약동학(PK) 프로파일을 결정하였다. 안전성 및 내약성을 연구 전체에 걸쳐 평가하였다.

[0350] 파트 I에서, 16명의 건강한 성인 대상체를 포함시켰다. 치료 기간 1에서 치료 A(150 mg 화합물 A, 급식 상태) 후, 치료 기간 2에서 대상체를 아암 1(n=8; 치료 B[150 mg 화합물 A, 공복 상태]) 또는 아암 2(치료 C[n=7; 300 mg 화합물 A, 공복 상태])에 1:1의 비로 무작위로 할당하였다. 15명의 대상체가 파트 I에서의 연구 참여를 완료했지만, 모든 16명의 대상체를 PK 및 안전성 분석에 포함시켰다.

[0351] 체질량 지수(BMI)가 18.0~30.0 kg/m²(극한값 포함)이고 체중이 50.0 kg 이상인 18세 내지 55세의 건강한 남성 및 여성 대상체가 연구에의 등록에 적격이었다. 대상체는 의학적 및 외과적 병력, 신체 검사, 12 리드 심전도(ECG), 활력 징후 및 스크리닝시 수행되는 임상 실험실 검사를 바탕으로 건강해야 했다. 남성 및 여성 대상체는 프로토콜에 명시된 바와 같이 피입 요건을 준수해야 했다.

표 16

치료	용량(제형)
A	150 mg (6 개의 25 mg 정제)
B	150 mg (6 개의 25 mg 정제)
C	300 mg (3 개의 100 mg 정제)

[0352]

[0353] 연구는 스크리닝 단계, 입원 단계, 치료 단계 및 추적 단계(후처리 단계)로 구성되었다. 추적 단계 동안, 대상체는 추적 방문을 위해 마지막 치료 기간 동안 연구 약물을 투여한지 10 ~ 14일 후 및 30 ~ 35일 후에 연구 현장으로 돌아왔다. 각 치료 단계의 지속 기간은 33 ± 3일이었고, 개별 대상체당 연구 지속 기간은 적어도 61일(입원 및 추적 기간 포함)이며, 스크리닝 기간은 포함되지 않았다.

[0354] 연구 집단:

[0355] 기간 1에서 총 16명의 대상체가 등록하였고 치료 A를 받았다. 1명의 대상체는 기간 1에서 치료 A를 받은 후 연구를 조기에 종료했다(대상체의 동의 철회). 15명의 대상체를 치료 B(N=8) 또는 치료 C(N=7)에 무작위로 배당하고 치료 및 연구를 완료하였으며 이는 계획된 바와 같았다.

표 17

인구 통계 및 기준선 특성의 요약: 파트 1; 안전성 분석 세트	
분석 세트: 안전성, N	16
연령(세)	
중위값	47.0
범위	(19; 55)
성별	
남성	13 (81.3%)
여성	3 (18.8%)
인종	
아시아인	1 (6.3%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1 (6.3%)
백인	14 (87.5%)
체질량 지수(kg/m ²)	
중위값	25.75
범위	(19.3; 29.7)
주: SD = 표준 편차 스크리닝 값은 모든 파라미터의 기준선 특성으로 간주됨.	

[0356]

표 18

약동학적 결과

화합물 A의 약동학적 특성 (평균 [SD], t _{max} : 중위값 [범위])	150 mg 화합물 A 6x 25 mg 급식 상태(표준 아침 식사) 치료 A	150 mg 화합물 A 6x 25 mg 공복 상태 치료 B	300 mg 화합물 A 3x 100 mg 공복 상태 치료 C
n	16	8	7
C _{max} (ng/mL)	1543 (279)	1918 (458)	2773 (460)
t _{max} (h)	4.00 (1.00 ~ 4.05)	1.75 (1.00 ~ 3.00)	3.00 (1.00 ~ 4.02)
AUC _{last} (ng.h/mL)	171012 (45636)	176800 (34478)	371406 (123728)
AUC _∞ (ng.h/mL)	177482 (47313)	181907 (35169)	392969 (142342)
용량 정규화 PK 파라미터 ^a			
C _{max} (ng/mL)	257 (46.5)	320 (76.3)	231 (38.3)
AUC _{last} (ng.h/mL)	28502 (7606)	29467 (5746)	30951 (10311)
AUC _∞ (ng.h/mL)	29580 (7886)	30318 (5861)	32747 (11862)
^a 25 mg으로 정규화된 용량.			

[0357]

[0358] 음식 효과

[0359] 치료 A와 치료 B 사이의 화합물 A의 PK를 비교한 통계적 결과(식품 효과)가 하기 표에 제시되어 있다.

표 19

약동학적 파라미터 화합물 A	기하 평균		기하 평균 비, (%)	90% CI, (%)
	150 mg 화합물 A 6x 25 mg 공복 상태 치료 B (기준)	150 mg 화합물 A 6x 25 mg 급식 상태(표준 아침 식사) 치료 A (테스트)		
n	8	16		
C _{max} (ng/mL)	1766	1516	85.84	77.01 ~ 95.68
AUC _{last} (ng.h/mL)	163356	165071	101.05	96.86 ~ 105.42
AUC _∞ (ng.h/mL)	168064	171275	101.91	96.66 ~ 107.45

[0360]

[0361]

치료 A(급식 상태, 테스트, n=16)와 치료 B(공복 상태, 기준, n=8) 사이의 기하 평균 비에 기초하면, C_{max}는 급식 상태 하에서 14.2%(GMR, 85.8%; 90% CI, 77.0 ~ 95.7%) 더 낮은 반면, AUC_{last} 및 AUC_∞는 공복 상태 또는 급식 상태 하에서 유사하였다. C_{max}의 기하 평균 비의 90% CI의 상한치는 100% 아래로 떨어졌다.

[0362]

정제 강도의 효과

[0363]

치료 B와 치료 C 사이의 화합물 A의 용량 정규화 PK 파라미터를 비교한 통계적 결과(정제 강도의 효과)가 하기 표에 제시되어 있다.

표 20

약동학적 파라미터 화합물 A	기하 평균		기하 평균 비, (%)	90% CI, (%)
	150 mg 화합물 A 6x 25 mg 공복 상태 치료 B (기준)	300 mg 화합물 A 3x 100 mg 공복 상태 치료 C (테스트)		
n	8	7		
C _{max} , 용량 정규화 (ng/mL) ^a	294	231	78.44	67.44 ~ 91.22
AUC _{last} , 용량 정규화 (ng.h/mL) ^a	27226	30835	113.26	106.48 ~ 120.47
AUC _∞ , 용량 정규화 (ng.h/mL) ^a	28011	32329	115.42	106.86 ~ 124.66
^a 25 mg 으로 정규화된 용량.				

[0364]

[0365]

용량 정규화된 PK 파라미터의 치료 C와 치료 B 사이의 기하 평균 비에 기초하면, C_{max}는 25 mg 정제의 강도와 비교하여 100 mg 정제의 강도에 대해 21.6%(GMR, 78.4%; 90% CI, 67.4 ~ 91.2%) 더 낮았다. C_{max}의 기하 평균 비의 90% CI의 상한치는 100% 아래로 떨어졌다. AUC_{last} 및 AUC_∞는 공복 상태 또는 급식 상태 하에서 유사하였다.

[0366]

중위(범위) t_{max}는 150 mg 화합물 A를 6x25 mg 경구 정제로서 투약하는 경우 1.75시간(1.00 ~ 3.00시간)이고, 300 mg 화합물 A를 3x100 mg 경구 정제로 투약하는 경우 3.00시간(1.00 ~ 4.02시간)이었다.

[0367]

평균(범위) t_{1/2term}은 치료들간에 유사하였다. 값들은 각각 치료 A, B 및 C에 있어서 대상체들 사이에서 변동하였다(즉, 134.3시간(65.7 ~ 221.6시간), 123.9시간(72.3 ~ 195.7시간) 및 161.1시간(111.5 ~ 257.3시간)).

[0368]

제거율(CL/F)은 모든 치료 및 개인에 있어서 0.47 내지 1.55 L/h의 범위였다.

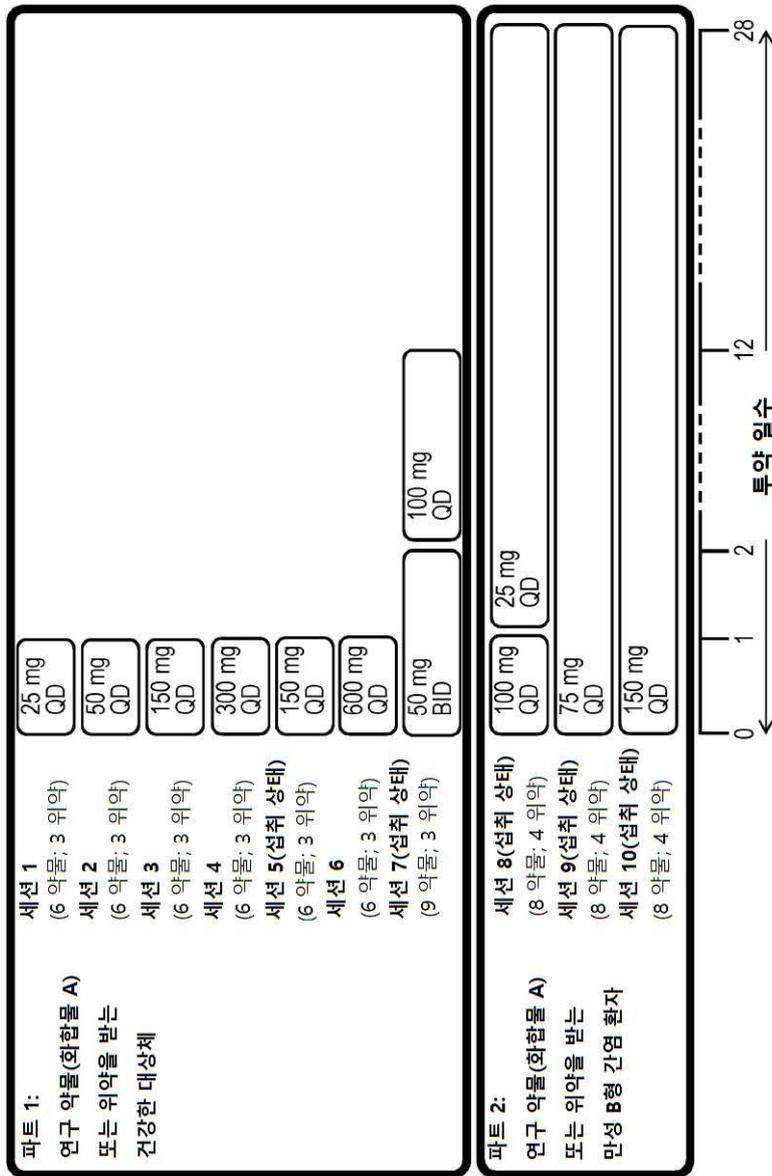
[0369]

실시예 7: 만성 HBV 감염 환자에서의 화합물 A에 대한 치료적 탐색 단계 II 연구

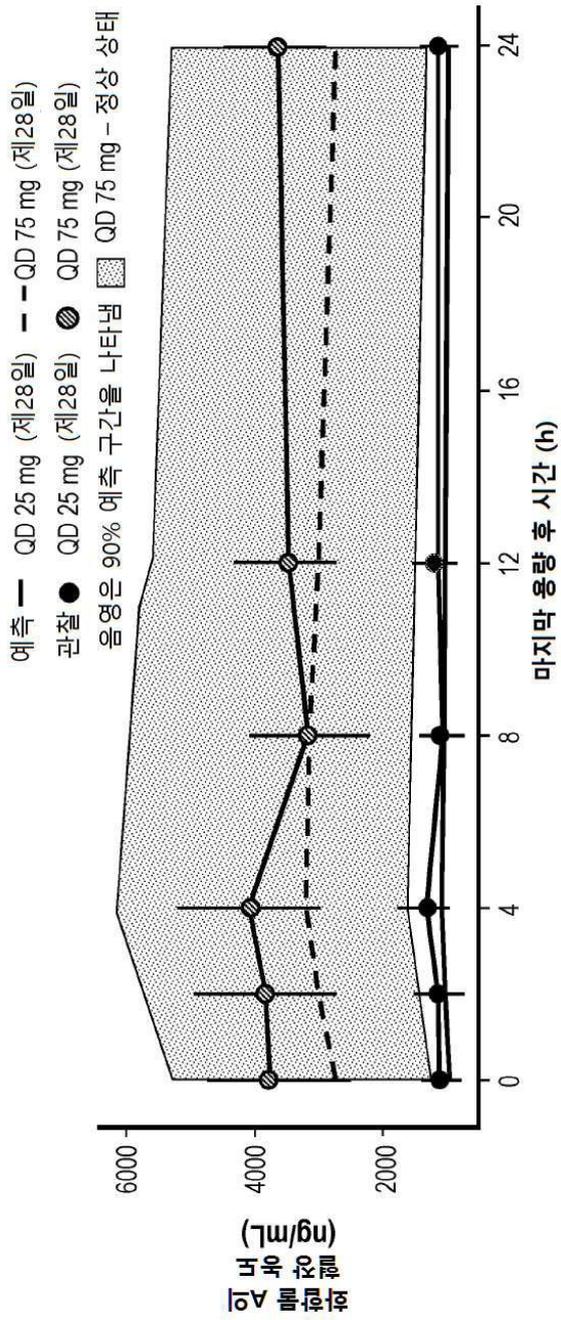
- [0370] B형 간염 표면 항원(HBsAg) 수준의 변화 측면에서 단독의 또는 뉴클레오시드 유사체와 조합된 24주의 화합물 A 치료의 효능을 평가하기 위해 이중 맹검, 위약 대조 연구를 수행한다.
- [0371] 7.1 환자 기준선 특성
- [0372] 치료 나이브, 만성 HBV 감염 성인 환자를 연구를 위하여 무작위 배정한다.
- [0373] 7.2 투약 및 조합
- [0374] 화합물 A를 경구 투여에 의해 정제 제형으로 일일 250 mg으로 투여한다. 화합물 A를 단독으로 또는 뉴클레오시드 유사체와 조합하여 투여한다. 뉴클레오시드 유사체는 경구 투여에 의해 필름-코팅 정제로 일일 300 mg으로 투여되는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(비리어드(Viread), Gilead Sciences International) 또는 경구 투여에 의해 필름-코팅 정제로 일일 0.5 mg으로 투여되는 엔테카비르 일수화물(바라크루드(Baraclude), Bristol-Myers Squibb Pharma)이다.
- [0375] 7.3 결과
- [0376] 이 연구는 24주의 연구 치료의 안전성 및 내약성을 평가한다. HBsAg 수준의 변화, HBV DNA 수준, HBeAg 수준의 변화(HBeAg 양성 대상체에서만) 및 HBsAg (모든 대상체에서) 또는 HBeAg (HBeAg-양성 대상체에서만) 혈청소실(seroclearance) 및/또는 혈청전환의 관점에서 효능을 평가한다. 이 연구는 또한 생화학적 반응 및 HBV 바이러스 돌과 현상(virological breakthrough)을 가진 대상체의 빈도를 평가한다. 이 연구는 또한 공동투여되는 경우 뉴클레오시(티)드 유사체(NA)의 약동학적 특성에 대한 화합물 A의 잠재적 영향을 평가한다. 이 연구는 또한 단일요법제로 투여되는 경우의 화합물 A의 약동학적 특성을 평가한다. 이 연구는 또한 공동투여되는 경우의 화합물 A의 약동학적 특성에 대한 NA의 잠재적 영향을 평가한다. 이 연구는 단독의 또는 NA와 조합된 화합물 A로 치료한 후 HBV 게놈 서열의 변화를 평가한다.
- [0377] 마지막으로, 이 연구는 화합물 A와 NA의 상승 효과를 평가한다. Pritchard 및 Shipman 모델을 사용하여 시너지, 상가성 및 길항 작용을 평가한다. 농도 조합에 대한 시너지 또는 길항 작용을 하기 2가지 규칙에 기초하여 결정한다: 첫째, 각 농도 조합에서의 관찰된 억제 분율과 예측된 억제 분율 사이의 평균 차이의 95% CI를 계산한다. 95% CI의 하한선이 0보다 크면, 약물 조합은 상승 효과를 갖는 것으로 간주될 것이며; 95% CI의 상한선이 0보다 작으면, 약물 조합은 길항 효과를 갖는 것으로 간주될 것이며; 그렇지 않으면, 이 농도 조합에서 유의한 길항 작용 또는 시너지가 없다. 둘째, 상승 효과 또는 길항 효과는 1%보다 큰 상대 평균 차이(절대 평균 차이를 해당 관찰 평균 억제율로 나눈 것)를 가져야 한다. 이렇게 하면 매우 작은 분산에 의해 야기되는 통계적 유의도의 작은 차이를 배제할 수 있다.
- [0378] 본원에 인용된 각각의 모든 특허, 특허 출원 및 간행물의 개시 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0379] 본 발명은 특정 실시 형태를 참조하여 개시되었지만, 본 발명의 진정한 사상 및 범주를 벗어나지 않고서 본 발명의 다른 실시 형태 및 변형이 당업자에 의해 고안될 수 있음이 명백하다. 첨부된 청구범위는 모든 이러한 실시 형태 및 동등한 변형을 포함하는 것으로 해석되도록 의도된다.

도면

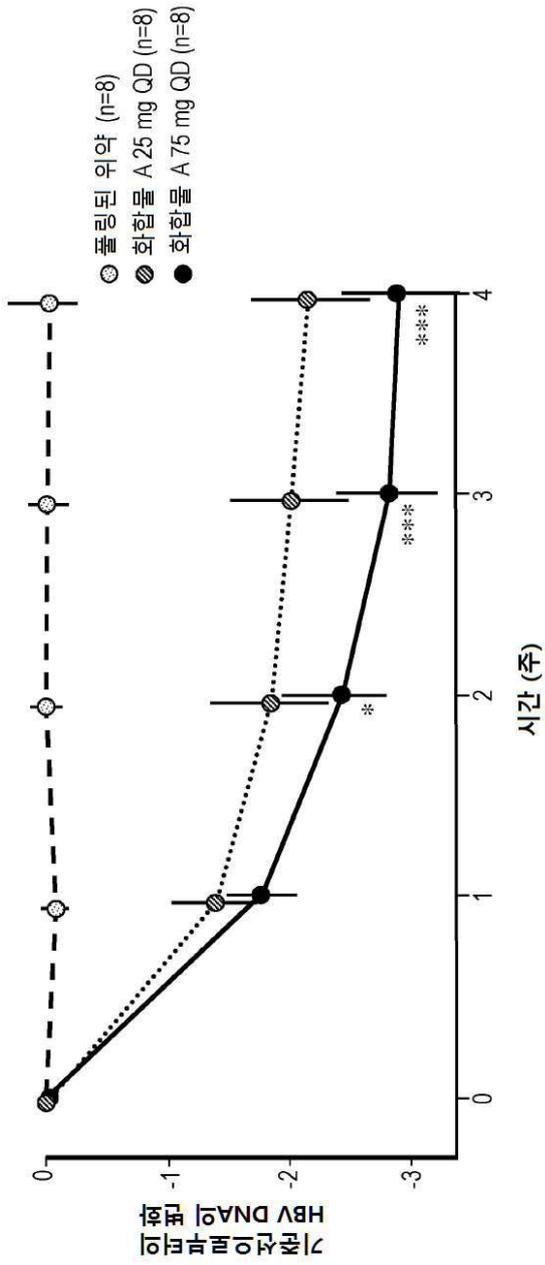
도면1



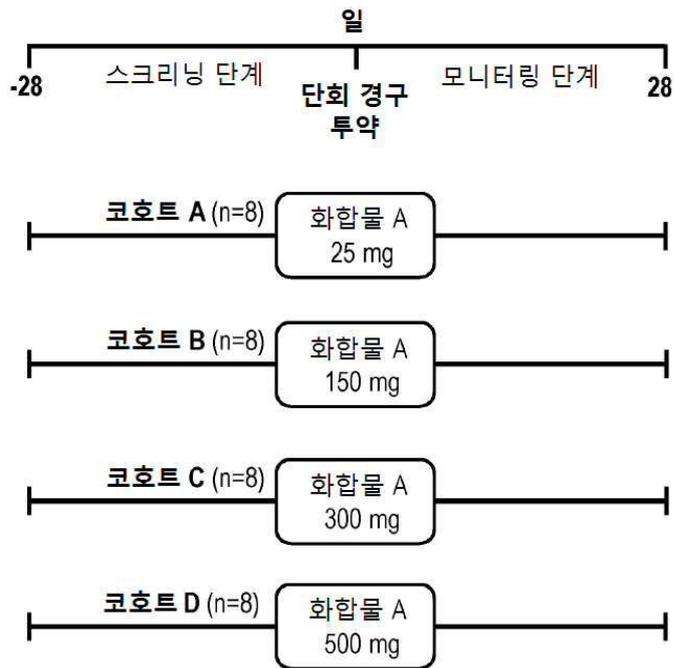
도면2



도면3



도면4



도면5

