



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년04월12일
(11) 등록번호 10-2239196
(24) 등록일자 2021년04월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4188 (2006.01) A61K 31/7056 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4188 (2013.01)
A61K 31/7056 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7007662
- (22) 출원일자(국제) 2014년01월30일
심사청구일자 2019년01월25일
- (85) 번역문제출일자 2016년03월23일
- (65) 공개번호 10-2016-0047522
- (43) 공개일자 2016년05월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/013930
- (87) 국제공개번호 WO 2015/030853
국제공개일자 2015년03월05일
- (30) 우선권주장
61/870,712 2013년08월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2012068234 A2
KR1020110042356 A
Hepatology, 2012, Vol.56(4), pages 1072A-1073A

- (73) 특허권자
길리아드 파마셋 엘엘씨
미국, 캘리포니아주 94404, 포스터 시티, 레이크사이드 드라이브 333
- (72) 발명자
교만, 에릭
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리아드 파마셋 엘엘씨 내
모갈리안, 에릭
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리아드 파마셋 엘엘씨 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 10 항

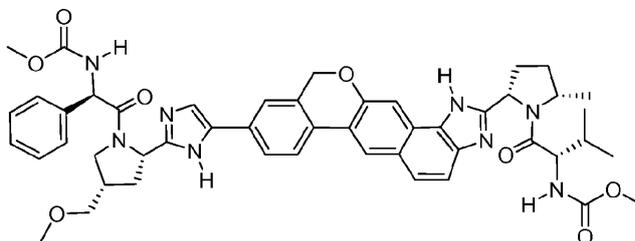
심사관 : 광희찬

(54) 발명의 명칭 2종의 항바이러스 화합물의 조합 제제

(57) 요약

하기 화학식 I을 갖는 화합물 I 및 유효량의 실질적으로 결정질인 소포스부비르를 포함하는 제약 조성물이 개시되어 있다. 제약 조성물의 사용 방법이 또한 개시되어 있다.

<화학식 I>



(52) CPC특허분류

A61K 31/7072 (2013.01)

A61K 9/1623 (2013.01)

A61K 9/1635 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/284 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

올리야이, 레자

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 파마셋 엘엘씨 내

스테파니디스, 디미트리오스

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 파마셋 엘엘씨 내

와이저, 로렌

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 파마셋 엘엘씨 내

지아, 바히드

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 파마셋 엘엘씨 내

(30) 우선권주장

61/898,690 2013년11월01일 미국(US)

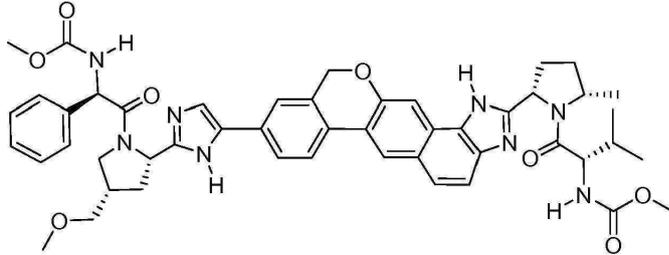
61/907,308 2013년11월21일 미국(US)

명세서

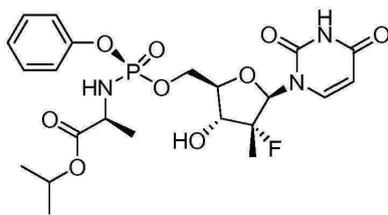
청구범위

청구항 1

a) 15% 내지 25% w/w의, 코포비돈에 의해 형성된 중합체 매트릭스 내에 분산된 화합물 I을 포함하는 고체 분산액이며, 여기서 고체 분산액 중 화합물 I 대 코포비돈의 중량비는 1:1이고 화합물 I은 하기 화학식을 갖는 무정형인 고체 분산액;



b) 35% 내지 45% w/w의, 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 및 23.3에서의 XRPD 2θ-반사 (° ± 0.2θ)를 특징으로 하며, 하기 화학식을 갖는 결정질인 소포스부비르;



c) 30% 내지 40% w/w의 미세결정질 셀룰로스;

d) 1% 내지 5% w/w의 크로스카르멜로스 소듐; 및

e) 0.5% 내지 2.5% w/w의 스테아르산마그네슘

을 포함하는, C형 간염의 치료를 위한 고정 용량 조합 정제의 형태인 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 40% w/w의 소포스부비르를 포함하는 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 20% w/w의 고체 분산액을 포함하는 제약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 35.5% w/w의 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 3% w/w의 크로스카르멜로스 소듐을 포함하는 제약 조성물.

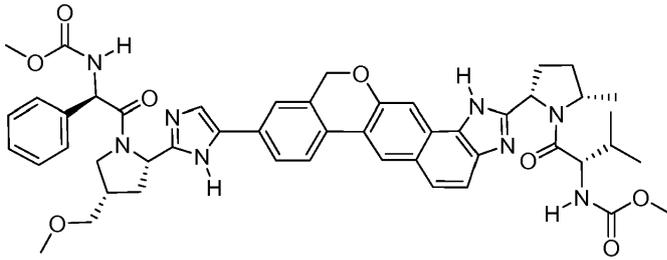
청구항 6

제1항에 있어서, 1.5% w/w의 스테아르산마그네슘을 포함하는 제약 조성물.

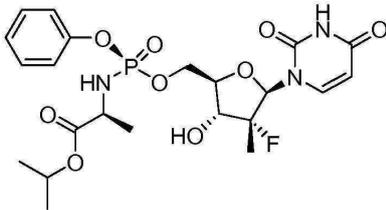
청구항 7

a) 20% w/w의, 코포비돈에 의해 형성된 중합체 매트릭스 내에 분산된 화합물 I을 포함하는 고체 분산액이며, 여

기서 고체 분산액 중 화합물 I 대 코포비돈의 중량비는 1:1이고 화합물 I은 하기 화학식을 갖는 무정형인 고체 분산액;



b) 40% w/w의, 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 및 23.3에서의 XRPD 2θ-반사 (° ± 0.2θ)를 특징으로 하며, 하기 화학식을 갖는 결정질인 소포스부비르;



c) 35.5% w/w의 미세결정질 셀룰로스;

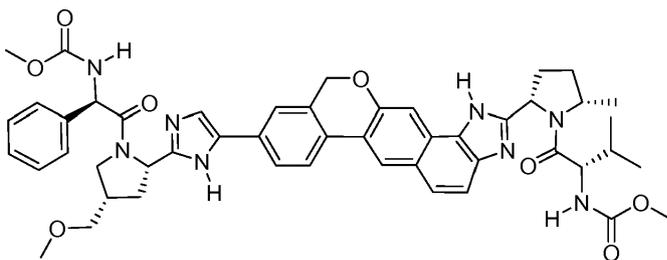
d) 3% w/w의 크로스카르멜로스 소듐; 및

e) 1.5% w/w의 스테아르산마그네슘

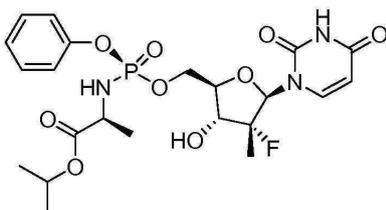
을 포함하는, C형 간염의 치료를 위한 고정 용량 조합 정제의 형태인 제약 조성물.

청구항 8

a) 200 mg의, 코포비돈에 의해 형성된 중합체 매트릭스 내에 분산된 화합물 I을 포함하는 고체 분산액이며, 여기서 고체 분산액 중 화합물 I 대 코포비돈의 중량비는 1:1이고 화합물 I은 하기 화학식을 갖는 무정형인 고체 분산액;



b) 400 mg의, 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 및 23.3에서의 XRPD 2θ-반사 (° ± 0.2θ)를 특징으로 하며, 하기 화학식을 갖는 결정질인 소포스부비르;



c) 355 mg의 미세결정질 셀룰로스;

d) 30 mg의 크로스카르멜로스 소듐; 및

e) 15 mg의 스테아르산마그네슘

을 포함하는, C형 간염의 치료를 위한 고정 용량 조합 정제의 형태인 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 정제가 필름 코팅을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 필름 코팅이 폴리비닐알콜-기재 코팅인 제약 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

- 청구항 24
- 삭제
- 청구항 25
- 삭제
- 청구항 26
- 삭제
- 청구항 27
- 삭제
- 청구항 28
- 삭제
- 청구항 29
- 삭제
- 청구항 30
- 삭제
- 청구항 31
- 삭제
- 청구항 32
- 삭제
- 청구항 33
- 삭제
- 청구항 34
- 삭제
- 청구항 35
- 삭제
- 청구항 36
- 삭제
- 청구항 37
- 삭제
- 청구항 38
- 삭제
- 청구항 39
- 삭제

- 청구항 40
삭제
- 청구항 41
삭제
- 청구항 42
삭제
- 청구항 43
삭제
- 청구항 44
삭제
- 청구항 45
삭제
- 청구항 46
삭제
- 청구항 47
삭제
- 청구항 48
삭제
- 청구항 49
삭제
- 청구항 50
삭제
- 청구항 51
삭제
- 청구항 52
삭제
- 청구항 53
삭제
- 청구항 54
삭제
- 청구항 55
삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본원은 2013년 8월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 61/870,712, 2013년 11월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 61/898,690, 및 2013년 11월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 61/907,308에 대한 이익을 35 U.S.C. § 119(e) 하에 주장하며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

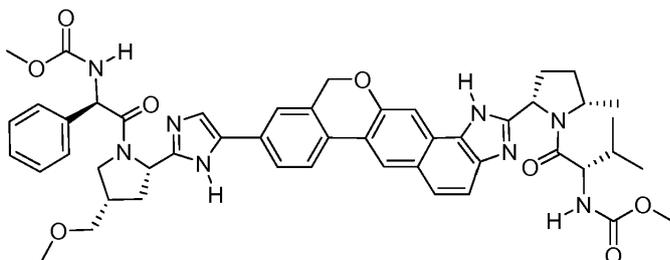
[0003] C형 간염은 간 질환을 특징으로 하는 간의 만성 바이러스성 질환으로 인식된다. 간을 표적으로 하는 약물이 폭 넓게 사용되고 있으며 유효성을 나타내 왔지만, 독성 및 다른 부작용이 그의 유용성을 제한해 왔다. C형 간염 바이러스 (HCV)의 억제제는 HCV에 의한 감염의 성립 및 진행을 제한하는데, 뿐만 아니라 HCV에 대한 진단 검정에서 유용하다.

[0004] 본원에서 화합물 I로 지정된 화합물 메틸 {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(메톡시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸}-4-(메톡시메틸)피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일}-1,11-디히드로이소크로메노[4',3':6,7]나프토[1,2-d]이미다졸-2-일)-5-메틸피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카르바메이트, 및 본원에서 소포스부비르로 지정된 (S)-이소프로필 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포틸)아미노) 프로파노에이트는, 예를 들어 미국 특허 번호 7,964,580 및 8,575,135에 기재된 바와 같이 효과적인 항-HCV 작용제인 것으로 공지되어 있다. 그러나, 화합물 I 및 결정질 소포스부비르의 투여의 치료 이익은 지금까지 공지되지 않았다.

발명의 내용

[0005] 화합물 I (예를 들어 WO 2013/075029 및 미국 특허 번호 8,575,135 참조)은 하기 화학 구조를 갖는다:

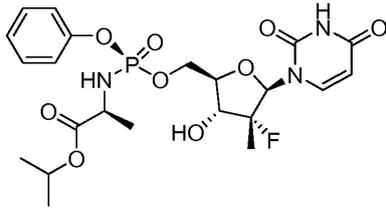
[0006] <화학식 I>



[0007]

[0008] 소포스부비르는 비-구조 단백질 5B (NS5B)의 선택적 억제제이다 (예를 들어 WO 2010/132601 및 미국 특허 번호 7,964,580 참조). 소포스부비르의 화학 명칭은 (S)-이소프로필 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포

릴)아미노)프로파노에이트이다:



[0009]

[0010]

본 개시내용의 측면은: a) 유효량의 실질적으로 무정형인 화합물 I; 및 b) 유효량의 실질적으로 결정질인 소포스부비르를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0011]

본 개시내용의 추가 측면은 제약 투여 형태 및 정제에 관한 것이다. 개시내용은 또한 C형 간염의 치료에서 조합물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0012]

본원에 개시된 고체 분산액은 화합물 I 및/또는 소포스부비르의 단독 투여와 비교 시 증가된 생체이용률, 음식물-영양의 제거 또는 감소, 산 억제 요법과의 감소된 음성 약물-약물 상호작용, 환자 집단에 걸쳐 감소된 변동성, 및/또는 보다 높은 용량에서의 개선된 용량 선형성 중 1종 이상을 입증할 것으로 고려된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013]

1. 정의

[0014]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 하기 단어 및 어구는 일반적으로 그들이 사용되는 문맥이 달리 나타내는 경우를 제외하고는 하기에 제시된 바와 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다.

[0015]

정량적 측정과 관련하여 본원에 사용된 용어 "약"은 지시된 양 \pm 10%를 의미한다. 예를 들어, "약 2:8"은 1.8-2.2:7.2-8.8을 의미할 것이다.

[0016]

용어 "무정형"은 물질이 분자 수준에서 장거리 질서가 결여되었고, 온도에 따라 고체 또는 액체의 물리적 특성을 나타낼 수 있는 상태를 지칭한다. 전형적으로, 이러한 물질은 뚜렷한 X선 회절 패턴을 제공하지 않고, 고체의 특성을 나타내는 반면에, 보다 형식적으로 액체로서 기재된다. 가열 시에는, 전형적으로 2차인 상태의 변화(유리 전이)를 특징으로 하는 고체로부터 액체 특성으로의 변화가 발생한다.

[0017]

용어 "결정질"은 물질이 분자 수준에서 규칙적 질서의 내부 구조를 갖고, 정의된 피크를 갖는 뚜렷한 X선 회절 패턴을 제공하는 고체 상을 지칭한다. 이러한 물질은 충분히 가열 시 또한 액체의 특성을 나타낼 것이지만, 고체로부터 액체로의 변화는 전형적으로 1차인 상 변화(용점)를 특징으로 한다.

[0018]

본원에 사용된 용어 "실질적으로 무정형"은 조성물 중에 존재하는 화합물의 50% 초과; 또는 55% 초과; 또는 60% 초과; 또는 65% 초과; 또는 70% 초과; 또는 75% 초과; 또는 80% 초과; 또는 85% 초과; 또는 90% 초과; 또는 95% 초과, 또는 99% 초과가 무정형 형태인 것을 의미하도록 의도된다. "실질적으로 무정형"은 또한 약 20% 이하 결정화도, 또는 약 10% 이하 결정화도, 또는 약 5% 이하 결정화도, 또는 약 2% 이하 결정화도를 갖는 물질을 지칭할 수 있다.

[0019]

본원에 사용된 용어 "실질적으로 결정질"은 조성물 중에 존재하는 화합물의 50% 초과; 또는 55% 초과; 또는 60% 초과; 또는 65% 초과; 또는 70% 초과; 또는 75% 초과; 또는 80% 초과; 또는 85% 초과; 또는 90% 초과; 또는 95% 초과, 또는 99% 초과가 결정질 형태인 것을 의미하도록 의도된다. "실질적으로 결정질"은 또한 약 20% 이하, 또는 약 10% 이하, 또는 약 5% 이하, 또는 약 2% 이하의 무정형 형태를 갖는 물질을 지칭할 수 있다.

[0020]

본원에 사용된 용어 "중합체 매트릭스"는 활성제가 매트릭스 내에 분산되거나 또는 포함된 것인 1종 이상의 중합체를 포함하는 조성물을 의미하는 것으로 정의된다.

[0021]

용어 "고체 분산액"은 분무 건조, 용융(융합), 용매 또는 용융-용매 방법을 비롯한 다양한 방법에 의해 제조된 고체 상태의 중합체 매트릭스 중 1종 이상의 활성제의 분산액을 지칭한다.

[0022]

본원에 사용된 용어 "무정형 고체 분산액"은 무정형 활성제 및 중합체를 포함하는 안정한 고체 분산액을 지칭한다. "무정형 활성제"는, 무정형 고체 분산액이 실질적으로 무정형 고체 상태 형태인 활성제를 함유하는 것을 의미한다.

- [0023] 용어 "제약상 허용되는"은 물질이, 치료될 질환 또는 상태 및 각각의 투여 경로를 고려하여 합리적으로 분별있는 의료 진료의가 환자에 대한 물질의 투여를 회피하도록 하는 특성을 갖지 않음을 나타낸다. 예를 들어, 이러한 물질이 예를 들어 주사용으로서 본질적으로 멸균되어야 한다는 것이 통상적으로 요구된다.
- [0024] 용어 "담체"는 화합물과 함께 투여되는 활택제, 희석제, 아주반트, 부형제 또는 비히클을 지칭한다. 담체의 예는 본원에, 및 또한 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin]에 기재된 바와 같다.
- [0025] 용어 "중합체"는 중합의 방법을 통해 생성된 반복 구조 단위로 이루어진 화학적 화합물 또는 화합물의 혼합물을 지칭한다. 본 발명에 유용한 적합한 중합체는 전반에 걸쳐 기재되어 있다.
- [0026] 용어 "제약상 허용되는 중합체"는 치료될 질환 또는 상태 및 각각의 투여 경로를 고려하여 합리적으로 분별있는 의료 진료의가 환자에 대한 물질의 투여를 회피하도록 하는 특성을 갖지 않는 중합체를 지칭한다.
- [0027] 용어 "희석제"는 관심 화합물을 전달 전에 희석하기 위해 사용되는 화학적 화합물을 지칭한다. 희석제는 또한 화합물을 안정화시키는 역할을 할 수 있다. 희석제의 비제한적 예는 전분, 사카라이드, 디사카라이드, 수크로스, 락토스, 폴리사카라이드, 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 히드록시프로필 셀룰로스, 당 알콜, 크실리톨, 소르비톨, 말티톨, 미세결정질 셀룰로스, 칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 락토스 1수화물, 인산이칼슘, 셀룰로스, 압축 당, 이염기성 인산칼슘 탈수화물, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스 및 삼염기성 인산칼슘을 포함한다.
- [0028] 본원에 사용되는 경우에 용어 "결합제"는 응집 및 이산 부분을 유지하기 위해 담체의 활성 및 불활성 성분을 함께 결합하는데 사용될 수 있는 임의의 제약상 허용되는 필름에 관한 것이다. 결합제의 비제한적 예는 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포비돈, 코포비돈 및 에틸 셀룰로스를 포함한다.
- [0029] 용어 "붕해제"는 고체 제제에 첨가 시에, 투여 후에 그의 파괴 및 붕해를 용이하게 하고, 활성 성분의 방출을 가능한 한 효율적으로 가능하게 하여 그의 신속한 용해를 허용하는 물질을 지칭한다. 붕해제의 비제한적 예는 옥수수 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 미세결정질 셀룰로스, 개질된 옥수수 전분, 소듐 카복시메틸 전분, 포비돈, 예비젤라틴화 전분 및 알긴산을 포함한다.
- [0030] 용어 "유회제"는 압축된 분말 물질이 정제화 또는 캡슐화 공정 동안 장비에 점착되는 것을 방지하기 위해 분말 배합물에 첨가되는 부형제를 지칭한다. 이는 정제의 토출을 보조하여 다이를 형성하고, 분말 유동을 개선시킬 수 있다. 유회제의 비제한적 예는 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 실리카, 지방, 스테아르산칼슘, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 스테아릴 푸마레이트 또는 활석; 가용화제, 예컨대 지방산, 예컨대 라우르산, 올레산 및 C₈/C₁₀ 지방산을 포함한다.
- [0031] 용어 "필름 코팅"은 기재 (예를 들어, 정제)의 표면 상의 얇은 균일한 필름을 지칭한다. 필름 코팅은 특히 활성 성분을 광분해성 분해로부터 보호하는데 유용하다. 필름 코팅의 비제한적 예는 폴리비닐알콜 기재, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 필름 코팅을 포함한다.
- [0032] 본원에 사용된 용어 "활택제"는 정제 압축 동안 유동-특성을 개선시키고 케이킹방지 효과를 생성하기 위해 정제 및 캡슐 제제 중에 사용되는 작용제를 의미하는 것으로 의도된다. 활택제의 비제한적 예는 콜로이드성 이산화규소, 활석, 발연 실리카, 전분, 전분 유도체 및 벤토나이트를 포함한다.
- [0033] 용어 "유효량"은 하기 정의된 바와 같은 치료를 필요로 하는 포유동물에 투여되는 경우에 하기 정의된 바와 같은 치료를 실행하기에 충분한 양을 지칭한다. 치료 유효량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있는, 치료될 환자, 환자의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이다.
- [0034] 질환 또는 상태와 관련된 범위에서의 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 상태의 발생 예방, 질환 또는 상태 억제, 질환 또는 상태 제거, 및/또는 질환 또는 상태의 1종 이상의 증상 완화를 포함한다.
- [0035] 용어 "지속 바이러스 반응"은 치료의 중단 후 구체적 기간 동안 환자 샘플 (즉, 혈액 샘플)에서의 바이러스 (즉, HCV)의 검출가능한 RNA의 부재 (또는 RNA가 검출 한계 미만인 경우)를 지칭한다. 예를 들어, 4주에서의 SVR은 HCV 요법을 중단한 후 4주에서 환자에서 RNA가 검출되지 않았거나, 또는 검출 한계 미만인 것을 나타낸다.
- [0036] 본원에 사용된 용어 "% w/w"는 성분을 포함하는 조성물의 총 중량을 기준으로 한 성분의 중량을 지칭한다. 예를 들어, 성분 A가 100 mg 조성물 중에 50% w/w의 양으로 존재하는 경우, 성분 A는 50 mg의 양으로 존재한다.

- [0037] 2. 제약 조성물
- [0038] 본 개시내용의 제약 조성물은 유효량의 화합물 I 및 유효량의 실질적으로 결정질인 소포스부비르의 조합물을 제공한다.
- [0039] A. 화합물 I
- [0040] 화합물 I은 이전에 기재된 바 있고 (예를 들어 WO 2013/075029 참조), 그에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 제약상 허용되는 중합체에 의해 형성된 중합체 매트릭스 내에 분산된 고체 분산액으로서 제제화된 화합물 I을 포함한다. 고체 분산액의 출발 물질은 결정질 형태, 무정형 형태, 그의 염, 용매화물 및 유리 염기를 비롯한 화합물 I의 다양한 형태일 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물 I은 실질적으로 무정형이다. 특정 실시양태에서, 화합물 I은 유리 염기이다.
- [0041] 용융-압출, 분무-건조, 동결건조 및 용액-증발을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 고체 분산액을 제조하기 위한 다양한 기술이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.
- [0042] 용융-압출은 화합물을 열가소성 담체 내에 포매시키는 과정이다. 혼합물은 화합물을 분자 수준에서 매트릭스 내에 분산시켜 고체 용액을 형성하는 승온 및 승압에서 가공된다. 압출된 물질은 다양한 투여 형태, 예컨대 캡슐, 정제 및 경점막 시스템으로 추가로 가공될 수 있다.
- [0043] 용액-증발 방법을 위해, 고체 분산액은 화합물을 적합한 액체 용매 중에 용해시킨 다음, 용액을 중합체의 용융물 내로 직접 혼입시킴으로써 제조될 수 있고, 이어서 이를 투명한, 용매 무함유 필름이 남을 때까지 증발시킨다. 필름을 일정 중량까지 추가로 건조시킨다.
- [0044] 동결건조 기술을 위해, 화합물 및 담체를 통상의 용매 중에 공동-용해시키고, 동결시키고, 승화시켜 동결건조 분자 분산액을 형성할 수 있다.
- [0045] 분무 건조 고체 분산액을 위해, 고체 분산액은 a) 화합물 및 중합체를 용매 중에서 혼합하여 공급 용액을 형성하는 것; 및 b) 공급 용액을 분무 건조시켜 고체 분산액을 제공하는 것에 의해 제조될 수 있다.
- [0046] 화합물 I의 분무 건조 고체 분산액은 다른 제제화 접근법, 예컨대 습식 및 건식 과립화 제제화에 비해 개선된 생체내 및 시험관내 성능 및 제조성/확장성을 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 I은 실질적으로 무정형이다. 특정 실시양태에서, 화합물 I은 유리 염기이다. 다른 실시양태에서, 화합물 I은 무정형 유리 염기이다.
- [0047] 고체 분산액을 위한 중합체의 선택은 용액 중에서의 화합물 I의 안정성 및 물리적 특징을 기준으로 한다. 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 (솔루플러스®) 및 코포비돈 고체 분산액은 적당한 안정성 및 물리적 특징을 둘 다 나타내었다. 한 실시양태에서, 고체 분산액에 사용된 중합체는 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 (솔루플러스®) 또는 코포비돈이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 고체 분산액에 사용된 중합체는 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 (솔루플러스®)이다. 또 다른 실시양태에서, 고체 분산액에 사용된 중합체는 코포비돈이다.
- [0048] 한 실시양태에서, 화합물 I의 고체 분산액에 사용된 중합체는 친수성이다. 친수성 중합체의 비제한적 예는 폴리사카라이드, 폴리펩티드, 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트-숙시네이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 및 히드록시프로필셀룰로스, 포비돈, 코포비돈, 히프로멜로스, 피록실린, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 알콜, 및 메타크릴산 공중합체를 포함한다.
- [0049] 추가 실시양태에서, 중합체는 비-이온성이다. 비-이온성 중합체는 스크리닝 용해도 실험에서 이익을 나타내었다. 비-이온성 중합체의 비제한적 예는 히프로멜로스, 코포비돈, 포비돈, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 에틸셀룰로스, 피록실린, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 (솔루플러스®)을 포함한다.
- [0050] 또 다른 실시양태에서, 중합체는 이온성이다. 이온성 중합체의 예는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트-숙시네이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 메타크릴산 공중합체를 포함한다.
- [0051] 추가 실시양태에서, 중합체는 히프로멜로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 솔루플러스®, 코포비돈 및 포비돈으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 구체적 실시양태에서, 중합체는 코포비돈이다. 또 다른 구체적 실시양태에서,

중합체는 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 (솔루플러스®)이다.

- [0052] 특정 실시양태에서, 화합물 I 대 중합체의 중량비는 약 5:1 내지 약 1:5이다. 추가 실시양태에서, 화합물 I 대 중합체의 중량비는 약 5:1 내지 약 1:4, 또는 약 5:1 내지 약 1:3, 또는 약 5:1 내지 약 1:2, 또는 약 2:1 내지 약 1:2, 또는 약 2:1 내지 약 1:1이다. 구체적 실시양태에서, 화합물 I 대 중합체의 중량비는 약 1:1이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 I 대 중합체의 중량비는 약 1:2이다. 추가 실시양태에서, 화합물 I 대 중합체의 중량비는 약 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:5, 1:4, 1:3 또는 1:2이다.
- [0053] 화합물 I의 고체 분산액은 치료 유효량으로 제약 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 1% 내지 약 40% w/w의 화합물 I의 고체 분산액을 포함한다. 추가 실시양태에서, 조성물은 약 1% 내지 약 35% w/w, 또는 약 1% 내지 약 30% w/w, 또는 약 1% 내지 약 25% w/w, 또는 약 1% 내지 약 20% w/w의 화합물 I의 고체 분산액을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 제약 조성물은 약 8.3% w/w의 화합물 I의 고체 분산액을 포함한다. 추가의 구체적 실시양태에서, 제약 조성물은 약 20%의 화합물 I의 고체 분산액을 포함한다. 추가 실시양태에서, 제약 조성물은 약 1% w/w, 약 5% w/w, 약 8% w/w, 약 10% w/w, 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 30% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w 또는 약 45% w/w의 화합물 I의 고체 분산액을 포함한다.
- [0054] 화합물 I은 치료 유효량으로 제약 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 0.1% 내지 약 50% w/w의 화합물 I을 포함한다. 추가 실시양태에서, 조성물은 약 0.1% 내지 약 40% w/w, 또는 약 0.1% 내지 약 35% w/w, 또는 약 0.5% 내지 약 25% w/w, 또는 약 0.5% 내지 약 20% w/w, 또는 약 0.5% 내지 약 15% w/w, 또는 약 0.5% 내지 약 10% w/w의 화합물 I을 포함한다. 추가 실시양태에서, 제약 조성물은 약 0.1% w/w, 0.5% w/w, 1% w/w, 2% w/w, 4% w/w, 5% w/w, 약 7% w/w, 약 10% w/w, 약 12% w/w, 약 15% w/w, 약 17% w/w, 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 30% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w 또는 약 45% w/w의 화합물 I을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 제약 조성물은 약 4.2% w/w의 화합물 I을 포함한다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 제약 조성물은 약 10% w/w의 화합물 I을 포함한다.
- [0055] 상기 언급된 바와 같이, 화합물 I을 중합체와 혼합한 후, 혼합물을 이어서 용매 중에 용해시킬 수 있다. 약물 및/또는 중합체 특성, 예컨대 용해도, 유리 전이 온도, 점도 및 분자량을 기준으로 하여 적절한 용매를 선택하는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 기술 내에 있다. 허용가능한 용매는 물, 아세톤, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 염산화 용매, 에탄올, 디클로로메탄 및 메탄올을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 용매는 에탄올, 디클로로메탄 및 메탄올로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가 실시양태에서, 용매는 에탄올 또는 메탄올이다. 구체적 실시양태에서, 용매는 에탄올이다.
- [0056] 용매와의 화합물 및 중합체 혼합물의 가용화 시에, 혼합물은 이어서 분무 건조될 수 있다. 분무 건조는 액체 공급원료가 용매 제거를 보조하기 위한 가열된 공정 기체 스트림과 함께 건조 챔버 내로 액적으로 분산되어 분말 생성물을 생성하는 널리 공지된 공정이다. 적합한 분무 건조 파라미터는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 분무 건조를 위한 적절한 파라미터를 선택하는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 지식 내에 있다. 표적 공급 농도는 약 20%의 표적 및 약 1 내지 약 300 cP, 또는 약 1 내지 약 80 cP, 또는 약 4 내지 60 cP의 점도로 일반적으로 약 10 내지 약 50%이다. 분무 건조 장치의 유입구 온도는 전형적으로 약 50-190°C인 한편, 유출구 온도는 약 30-90°C이다. 2개의 유체 노즐 및 유압 노즐을 사용하여 화합물 I을 분무 건조시킬 수 있다. 2개의 유체 노즐 기체 유동은 약 1-100 kg/hr일 수 있고, 유압 노즐 유동은 약 15-300 kg/hr일 수 있고, 챔버 기체 유동은 약 25-2500 kg/hr일 수 있다. 분무-건조된 물질은 전형적으로 약 200 μm 미만, 또는 약 120 μm 미만, 또는 약 70 내지 약 80 μm, 또는 일부 경우에, 약 25 μm 미만의 입자 크기 (D₉₀)를 갖는다. 일부 경우에, 입자 크기를 추가로 감소시키기 원하는 경우에 밀링 단계가 사용될 수 있다. 무정형 분산액을 형성하기 위한 분무 건조 방법 및 다른 기술의 추가의 설명은 미국 특허 번호 6,763,607 및 미국 특허 공개 번호 2006-0189633에서 제공되며, 이들 각각의 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0057] 에탄올로부터의 분무 건조는 분무 건조 챔버 상에 어떠한 물질도 축적되지 않고 광범위한 분무-건조 유출구 온도에 걸쳐 높은 수율을 생성하였다. 게다가, 화합물 I은 에탄올성 공급 용액에서 우수한 화학적 안정성을 입증하였다.
- [0058] B. 소포스부비르
- [0059] 소포스부비르는 이전에 미국 특허 번호 7,964,580 및 미국 특허 공개 번호 2010/0016251, 2010/0298257, 2011/0251152 및 2012/0107278에서 기재된 바 있다. 소포스부비르는 본원에 기재된 제약 조성물 중에 실질적으로 결정질로 제공된다. 소포스부비르의 결정질 형태를 제조하는 실시예는 미국 특허 공개 번호 2010/0298257

및 2011/0251152에 개시되어 있고, 둘 다 참조로 포함된다. 소포스부비르의 결정질 형태인 형태 1-6은 미국 특허 공개 번호 2010/0298257 및 2011/0251152에 기재되어 있고, 둘 다 참조로 포함된다. 소포스부비르의 형태 1-6은 그에 개시된 XRPD 방법에 따라 측정된 하기 특징적 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 2θ-값을 갖는다:

- [0060] (1) 약: 7.5, 9.6 및 18.3 ° 2θ ± 0.2에서의 2θ-반사 (형태 1);
- [0061] (2) 약: 5.0, 7.3 및 18.1° 2θ ± 0.2에서의 2θ-반사 (형태 1);
- [0062] (3) 약: 6.9, 24.7 및 25.1 ° 2θ ± 0.2에서의 2θ-반사 (형태 2);
- [0063] (4) 약: 19.7, 20.6 및 24.6 ° 2θ ± 0.2에서의 2θ-반사 (형태 3);
- [0064] (5) 약: 5.0, 6.8 및 24.9 ° 2θ ± 0.2에서의 2θ-반사 (형태 4);
- [0065] (6) 약: 5.2, 6.6 및 19.1 ° 2θ ± 0.2에서의 2θ-반사 (형태 5); 및
- [0066] (7) 약: 6.1, 20.1 및 20.8 ° 2θ ± 0.2에서의 2θ-반사 (형태 6).
- [0067] 상기 특허 공개에 기재된 바와 같은 형태 6은, 예컨대 예를 들어 미국 식품 의약품국에 의한 형태 2를 지칭할 수 있다. 형태 1 및 6은 대안적으로 미국 특허 공개 번호 2010/0298257 및 2011/0251152에 개시된 방법에 따라 측정된 바와 같은 하기 특징적 XRPD 패턴 2θ-값에 의해 특징화된다:
- [0068] (1) 약: 5.0 및 7.3 ° 2θ ± 0.2에서의 2θ-반사 (형태 1); 및
- [0069] (2) 약: 6.1 및 12.7 ° 2θ ± 0.2에서의 2θ-반사 (형태 6).
- [0070] 한 실시양태에서, 결정질 소포스부비르는 약:
- [0071] (1) 7.5, 9.6 및 18.3 ° 2θ ± 0.2 (형태 1A);
- [0072] (2) 5.0, 7.3 및 18.1 ° 2θ ± 0.2 (형태 1B);
- [0073] (3) 6.9, 24.7 및 25.1 ° 2θ ± 0.2 (형태 2);
- [0074] (4) 19.7, 20.6 및 24.6 ° 2θ ± 0.2 (형태 3);
- [0075] (5) 5.0, 6.8 및 24.9 ° 2θ ± 0.2 (형태 4);
- [0076] (6) 5.2, 6.6 및 19.1 ° 2θ ± 0.2 (형태 5); 또는
- [0077] (7) 6.1, 20.1 및 20.8 ° 2θ ± 0.2 (형태 6)
- [0078] 에서 XRPD 2θ-반사 (° 2θ ± 0.2)를 갖는다.
- [0079] 특정 실시양태에서, 결정질 소포스부비르는 약:
- [0080] (1) 5.2, 7.5, 9.6, 16.7, 18.3 및 22.2 ° 2θ ± 0.2 (형태 1);
- [0081] (2) 5.0, 7.3, 9.4 및 18.1° 2θ ± 0.2 (형태 1);
- [0082] (3) 4.9, 6.9, 9.8, 19.8, 20.6, 24.7, 25.1 및 26.1 ° 2θ ± 0.2 (형태 2);
- [0083] (4) 6.9, 9.8, 19.7, 20.6 및 24.6 ° 2θ ± 0.2 (형태 3);
- [0084] (5) 5.0, 6.8, 19.9, 20.6, 20.9 및 24.9 ° 2θ ± 0.2 (형태 4);
- [0085] (6) 5.2, 6.6, 7.1, 15.7, 19.1 및 25.0 ° 2θ ± 0.2 (형태 5); 또는
- [0086] (7) 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 및 23.3 ° 2θ ± 0.2 (형태 6)
- [0087] 에서 XRPD 2θ-반사를 갖는다.
- [0088] 추가 실시양태에서, 결정질 소포스부비르는 약: 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 및 23.3° 2θ ± 0.2에서 XRPD 2θ-반사를 갖는다. 추가 실시양태에서, 결정질 소포스부비르는 약: 6.1 및 12.7 ° 2θ ± 0.2에서 XRPD 2θ-반사를 갖는다.
- [0089] 소포스부비르는 치료 유효량으로 제약 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 10%

내지 약 70% w/w의 소포스부비르를 포함한다. 추가 실시양태에서, 조성물은 약 15% 내지 약 65% w/w, 또는 약 20% 내지 약 60% w/w, 또는 약 25% 내지 약 55% w/w, 또는 약 30% 내지 약 50% w/w, 또는 약 35% 내지 약 45% w/w의 소포스부비르를 포함한다. 추가 실시양태에서, 제약 조성물은 약 10% w/w, 약 15% w/w, 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 30% w/w, 약 35% w/w, 약 40%, 약 45% w/w, 약 50% w/w, 약 55% w/w, 약 60% w/w, 약 65% w/w 또는 약 70% w/w 또는 약 75% w/w를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 제약 조성물은 약 40% w/w의 소포스부비르를 포함한다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 제약 조성물은 약 67% w/w의 소포스부비르를 포함한다.

[0090] C. 부형제

[0091] 본 개시내용에 따라 제공되는 제약 조성물은 통상적으로 경구로 투여된다. 따라서 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물 I 및 소포스부비르 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 비제한적으로 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 예컨대 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매, 투과 증진제, 가용화제, 붕해제, 운활제, 결합제, 활택제, 아주반트, 및 그의 조합을 포함하는 고체 분산액을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 제약 기술분야에 널리 공지된 방식으로 제조된다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985); 및 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)] 참조).

[0092] 제약 조성물은 경구 투여에 의해 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 투여는 캡슐, 정제 등을 통할 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물 I은 정제 형태이다. 추가 실시양태에서, 정제는 압축 정제이다. 본원에 기재된 고체를 포함하는 제약 조성물의 제조에서, 활성 성분은 통상적으로 부형제에 의해 희석되고/거나 캡슐, 정제, 사쇄, 종이 또는 다른 용기 형태일 수 있는 이러한 담체 내에 동봉된다. 부형제가 희석제로서 작용하는 경우, 이는 활성 성분에 대해 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질 (상기와 같음)의 형태일 수 있다.

[0093] 제약 조성물은 즉시 방출 또는 지속 방출을 위해 제제화될 수 있다. "지속 방출 제제"는 연장된 기간에 걸쳐 신체에서 치료제를 천천히 방출하도록 설계된 제제인 한편, "즉시 방출 제제"는 단축된 기간에 걸쳐 치료제를 신속하게 방출하도록 설계된 제제이다. 일부 경우에 즉시 방출 제제는 코팅되어 치료제가 신체 내의 목적하는 표적 (예를 들어, 위)에 도달하였을 때에만 방출되도록 할 수 있다. 구체적 실시양태에서, 제약 조성물은 즉시 방출을 위해 제제화된다.

[0094] 제약 조성물은 추가로 제약 부형제, 예컨대 희석제, 결합제, 충전제, 활택제, 붕해제, 운활제, 가용화제 및 그의 조합을 포함할 수 있다. 적합한 부형제의 일부 예가 본원에 기재되어 있다. 제약 조성물이 정제로 제제화되는 경우에, 정제는 비코팅될 수 있거나, 또는 위장관에서 붕해 및 흡수를 지연시키고 이에 따라 보다 긴 기간에 걸쳐 지연된 작용을 제공하기 위한 마이크로캡슐화를 비롯한 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트는 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

[0095] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 인산이칼슘, 셀룰로스, 압축 당, 이염기성 인산칼슘 탈수화물, 락토스, 락토스 1수화물, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 삼염기성 인산칼슘 및 그의 조합으로부터 선택된 희석제를 포함한다.

[0096] 추가 실시양태에서, 제약 조성물은 약 0 내지 약 60% w/w, 또는 약 0 내지 약 45% w/w, 또는 약 5 내지 약 40% w/w, 또는 약 5 내지 약 35% w/w, 또는 약 5 내지 약 25% w/w, 또는 약 10 내지 약 20% w/w의 양으로 락토스 1수화물을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 락토스 1수화물은 약 0% w/w, 약 5% w/w, 약 10% w/w, 약 15% w/w, 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 30% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w, 약 45% w/w, 또는 약 50% w/w로 존재한다.

[0097] 추가 실시양태에서, 제약 조성물은 약 1 내지 약 40% w/w 또는 약 1 내지 약 35% w/w 또는 약 5% 내지 약 35% w/w 또는 약 15 내지 약 35% w/w 또는 약 20 내지 약 35% w/w의 양으로 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 약 5% 또는 약 10% 또는 약 15% 또는 약 20% 또는 약 25% 또는 약 30% 또는 약 35% 또는 약 40% w/w의 양으로 존재한다.

[0098] 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 미세결정질 셀룰로스, 개질된 옥수수 전분, 포비돈, 예비젤라틴화 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 붕해제를 포함한다.

[0099] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 1 내지 약 20% w/w, 또는 약 1 내지 약 15% w/w, 또는 약 1 내지 약 10% w/w, 또는 약 1 내지 약 8% w/w, 또는 약 2 내지 약 8% w/w의 양으로 크로스카르멜로스 소듐을 포함한다. 구체

적 실시양태에서, 크로스카르멜로스 소듐은 약 1%, 또는 약 3%, 또는 약 6%, 또는 약 8%, 또는 약 10%, 또는 약 13%, 또는 약 15% w/w의 양으로 존재한다. 추가의 구체적 실시양태에서, 크로스카르멜로스 소듐은 약 5% w/w의 양으로 존재한다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 크로스카르멜로스 소듐은 약 3% w/w의 양으로 존재한다.

- [0100] 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 콜로이드성 이산화규소, 활석, 전분, 전분 유도체 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 활택제를 포함한다.
- [0101] 추가 실시양태에서, 제약 조성물은 약 0 내지 약 5% w/w, 또는 약 0 내지 약 4.5% w/w, 또는 약 0 내지 약 4% w/w, 또는 약 0.5 내지 약 5.0% w/w, 또는 약 0.5 내지 약 3% w/w, 또는 약 0.5 내지 약 2% w/w, 또는 약 0.5 내지 약 1.5% w/w의 양으로 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 콜로이드성 이산화규소는 약 0% w/w, 0.1% w/w, 0.5% w/w, 0.75% w/w, 1.25% w/w, 1.5% w/w 또는 2% w/w의 양으로 존재한다. 추가의 구체적 실시양태에서, 콜로이드성 이산화규소는 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 콜로이드성 이산화규소는 약 0% w/w의 양으로 존재한다.
- [0102] 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 활석 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 윤활제를 포함한다.
- [0103] 추가 실시양태에서, 제약 조성물은 약 0.1 내지 약 3% w/w, 또는 약 0.1 내지 약 2.5% w/w, 또는 약 0.5 내지 약 3% w/w, 또는 약 0.5 내지 약 2.5% w/w, 또는 약 0.5 내지 약 2% w/w, 또는 약 1 내지 약 3% w/w, 또는 약 1 내지 약 2% w/w의 양으로 스테아르산마그네슘을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 스테아르산마그네슘은 약 0.1%, 또는 약 0.5, 또는 약 1%, 또는 약 1.5%, 또는 약 2%, 또는 약 2.5%, 또는 약 3% w/w의 양으로 존재한다. 추가의 구체적 실시양태에서, 스테아르산마그네슘은 약 1.5% w/w의 양으로 존재한다.
- [0104] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 a) 약 30 내지 약 50% w/w의 소포스부비르 및 b) 약 1 내지 약 45% w/w의, 화합물 I을 포함하는 고체 분산액을 포함한다. 관련 실시양태에서, 조성물은 a) 약 40% w/w의 소포스부비르 및 b) 약 20% w/w의, 화합물 I을 포함하는 고체 분산액을 포함한다. 추가의 관련 실시양태에서, 조성물은 a) 약 5 내지 약 40% w/w 미세결정질 셀룰로스, b) 약 1 내지 약 10% w/w 크로스카르멜로스 소듐, 및 c) 약 0.1 내지 약 3% w/w 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 a) 약 67% w/w의 소포스부비르 및 b) 약 8% w/w의, 화합물 I을 포함하는 고체 분산액을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 a) 약 5 내지 약 25% w/w 미세결정질 셀룰로스, b) 약 1 내지 약 10% w/w 크로스카르멜로스 소듐, 및 c) 약 0.1 내지 약 3% w/w 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다.
- [0105] 3. 제약 투여 형태
- [0106] 본 개시내용은 본원에 기재된 제약 조성물 또는 투여 형태를 포함하는 정제, 환제 등을 제공한다. 본 개시내용의 정제 또는 환제는 코팅되어 지속 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공할 수 있거나, 또는 위의 산 조건으로부터 보호할 수 있다. 정제는 또한 상기 기재된 바와 같은 즉시 방출을 위해 제제화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 필름 코팅을 포함한다. 필름 코팅은 광분해성 분해를 제한하는데 유용하다. 적합한 필름 코팅은 상업적으로 입수가능한 제제의 상용 스크리닝에 의해 선택된다. 한 실시양태에서, 필름 코팅은 폴리비닐알콜-기재 코팅이다.
- [0107] 정제는 단층 또는 이중층 정제로 제제화될 수 있다. 전형적으로, 단층 정제는 단일 균일 층 중에 공동-혼합된 활성 성분 (즉, 화합물 I 및 소포스부비르)을 포함한다. 단층 정제를 제조하기 위해, 예시적인 방법은 공동 배합 (또는 이중-과립화) 및 공동 건식 과립화를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 공동 배합 과립화는 각각의 활성 성분을 부형제와 개별 건식 과립화한 다음, 2종의 과립을 함께 배합하는 것으로 이루어진 다단계 공정이다. 공동 건식 과립화는 활성 성분 및 부형제 둘 다를 함께 건식 과립화하는 것을 포함한다.
- [0108] 이중층 정제는 개별 층에 활성 성분 (즉, 화합물 I 및 소포스부비르)을 포함하고, 부형제 및 1종의 활성 성분 (즉, 화합물 I)을 포함하는 배합물을 제조하고 제2 활성 성분 (즉, 소포스부비르) 및 부형제를 포함하는 개별 배합물을 제조함으로써 제조될 수 있다. 이어서, 1종의 배합물을 예비압축할 수 있고, 이어서 제2 배합물을 제1 예비압축된 배합물의 상단에 첨가할 수 있다. 생성된 정제는 2개의 개별 층을 포함하며, 각각의 층은 상이한 활성 성분을 포함한다.
- [0109] 한 실시양태에서, 정제는 a) 약 30 내지 약 70% w/w의 소포스부비르 및 b) 약 1 내지 약 45% w/w의, 화합물 I을 포함하는 고체 분산액을 포함한다. 관련 실시양태에서, 정제는 a) 약 40% w/w의 소포스부비르 및 b) 약 20% w/w의, 화합물 I을 포함하는 고체 분산액을 포함한다. 관련 실시양태에서, 정제는 a) 약 67% w/w의 소포스부비르 및 b) 약 8% w/w의, 화합물 I을 포함하는 고체 분산액을 포함한다. 추가 실시양태에서, 정제는 a) 약 300

내지 약 500 mg의 소포스부비르 및 b) 약 5 내지 약 150 mg의 화합물 I을 포함한다. 추가 실시양태에서, 정제는 a) 약 400 mg의 소포스부비르 및 b) 약 100 mg의 화합물 I을 포함한다. 추가 실시양태에서, 정제는 a) 약 400 mg의 소포스부비르 및 b) 약 25 mg의 화합물 I을 포함한다. 관련 실시양태에서, 정제는 추가로 a) 약 5 내지 약 40% w/w 미세결정질 셀룰로스, b) 약 1 내지 약 10% w/w 크로스카르멜로스 소듐, 및 c) 약 0.1 내지 약 3% w/w 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 관련 실시양태에서, 정제는 a) 약 15 내지 약 40% w/w 미세결정질 셀룰로스, b) 약 1 내지 약 10% w/w 크로스카르멜로스 소듐, 및 c) 약 0.1 내지 약 3% w/w 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다.

[0110] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 단위 투여량 또는 제약 투여 형태로 제제화된다. 용어 "단위 투여 형태" 또는 "제약 투여 형태"는 인간 환자 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적합한 제약 부형제와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하기 위해 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다 (예를 들면, 정제 또는 캡슐). 화합물은 일반적으로 제약 유효량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 단위는 1 mg 내지 2 g의 화합물 I을 포함한다. 다른 실시양태에서, 제약 투여 형태는 약 1 내지 약 450 mg, 또는 약 5 내지 약 300 mg, 또는 약 5 내지 약 150 mg, 또는 약 5 내지 약 100 mg, 또는 약 5 내지 약 50 mg, 또는 약 5 내지 약 25 mg, 또는 약 50 내지 약 150 mg, 또는 약 5 내지 약 10 mg, 또는 약 70 내지 약 120 mg, 또는 약 90 내지 약 110 mg을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 제약 투여 형태는 약 5, 또는 약 10, 또는 약 15, 또는 약 25, 또는 약 50, 또는 약 100, 또는 약 150, 또는 약 200, 또는 약 250, 또는 약 300, 또는 약 450, 또는 약 600 mg의 화합물 I을 포함한다. 추가의 구체적 실시양태에서, 제약 투여 형태는 약 25 mg의 화합물 I을 포함한다. 추가의 구체적 실시양태에서, 제약 투여 형태는 약 100 mg의 화합물 I을 포함한다.

[0111] 다른 실시양태에서, 제약 투여 형태는 약 1 mg 내지 약 3g의 소포스부비르를 포함한다. 다른 실시양태에서, 제약 투여 형태는 약 1 내지 약 800 mg, 또는 약 100 내지 약 700 mg, 또는 약 200 내지 약 600 mg, 또는 약 300 내지 약 500 mg, 또는 약 350 내지 약 450 mg의 소포스부비르를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 제약 투여 형태는 약 50, 또는 약 100, 또는 약 150, 또는 약 200, 또는 약 250, 또는 약 300, 또는 약 350, 또는 약 450, 또는 약 500, 또는 약 550, 또는 약 600, 또는 약 650, 또는 약 700, 또는 약 750, 또는 약 800 mg의 소포스부비르를 포함한다. 추가의 구체적 실시양태에서, 제약 투여 형태는 약 400 mg의 소포스부비르를 포함한다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물 I 및/또는 소포스부비르의 양은 통상적으로 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물 및 그의 관련된 활성, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자 증상의 중증도 등에 비추어 의사에 의해 결정될 것임을 이해할 것이다.

[0112] 구체적 실시양태에서, 제약 투여 형태는 약 400 mg의 소포스부비르 및 약 100 mg의 화합물 I을 포함한다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 제약 투여 형태는 약 400 mg의 소포스부비르 및 약 25 mg의 화합물 I을 포함한다.

[0113] 한 실시양태에서, 제약 조성물 또는 대안적으로, 제약 투여 형태 또는 정제는 1:1의 중합체:화합물 I 비, 약 400 mg의 결정질 소포스부비르, 약 5 내지 약 40% w/w의 양의 미세결정질 셀룰로스, 약 1 내지 약 10% w/w의 양의 크로스카르멜로스 소듐, 및 약 0.1 내지 약 3% w/w의 양의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고체 분산액 중에 제제화된 약 100 mg의 화합물 I을 포함한다. 한 실시양태에서, 중합체는 코포비돈이다.

[0114] 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물 또는 대안적으로, 제약 투여 형태 또는 정제는 1:1의 중합체:화합물 I 비, 약 400 mg의 결정질 소포스부비르, 약 5 내지 약 25% w/w의 양의 미세결정질 셀룰로스, 약 1 내지 약 10% w/w의 양의 크로스카르멜로스 소듐, 및 약 0.1 내지 약 3% w/w의 양의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고체 분산액 중에 제제화된 약 25 mg의 화합물 I을 포함한다. 한 실시양태에서, 중합체는 코포비돈이다.

[0115] 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물, 제약 투여 형태, 또는 정제는 음성 약물-약물 상호작용이 없다.

[0116] 4. 사용 방법

[0117] 본원에 기재된 화합물 I 및 소포스부비르의 고체 분산액, 제약 조성물, 제약 투여 형태, 및 정제는 C형 간염 바이러스 (HCV)를 앓는 환자에게 경구 투여에 의해 1일 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 환자는 인간이다.

[0118] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I 및 소포스부비르의 고체 분산액, 제약 조성물, 제약 투여 형태, 및 정제는 유전자형 1 HCV 감염된 환자, 유전자형 2 HCV 감염된 환자, 유전자형 3 HCV 감염된 환자, 유전자형 4 HCV 감염된 환자, 유전자형 5 HCV 감염된 환자 및/또는 유전자형 6 HCV 감염된 환자 중 1종 이상을 치료하는데 효과적이다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I 및 소포스부비르의 고체 분산액, 제약 조성물, 제약 투

여 형태, 및 정제는 유전자형 1a 및/또는 유전자형 1b를 비롯한, 유전자형 1 HCV 감염된 환자를 치료하는데 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I 및 소포스부비르의 고체 분산액, 제약 조성물, 제약 투여 형태, 및 정제는 유전자형 2a, 유전자형 2b, 유전자형 2c 및/또는 유전자형 2d를 비롯한, 유전자형 2 HCV 감염된 환자를 치료하는데 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I 및 소포스부비르의 고체 분산액, 제약 조성물, 제약 투여 형태, 및 정제는 유전자형 3a, 유전자형 3b, 유전자형 3c, 유전자형 3d, 유전자형 3e 및/또는 유전자형 3f를 비롯한, 유전자형 3 HCV 감염된 환자를 치료하는데 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I 및 소포스부비르의 고체 분산액, 제약 조성물, 제약 투여 형태, 및 정제는 유전자형 4a, 유전자형 4b, 유전자형 4c, 유전자형 4d, 유전자형 4e, 유전자형 4f, 유전자형 4g, 유전자형 4h, 유전자형 4i 및/또는 유전자형 4j를 비롯한, 유전자형 4 HCV 감염된 환자를 치료하는데 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I 및 소포스부비르의 고체 분산액, 제약 조성물, 제약 투여 형태, 및 정제는 유전자형 5a를 비롯한, 유전자형 5 HCV 감염된 환자를 치료하는데 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I 및 소포스부비르의 고체 분산액, 제약 조성물, 제약 투여 형태, 및 정제는 유전자형 6a를 비롯한, 유전자형 6 HCV 감염된 환자를 치료하는데 효과적이다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I 및 소포스부비르의 고체 분산액, 제약 조성물, 제약 투여 형태, 및 정제는 범유전자형이며, 이들이 모든 유전자형 및 약물 내성 돌연변이체에 걸쳐 유용하다는 것을 의미한다.

[0119] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I 및 소포스부비르의 제약 조성물, 제약 투여 형태, 또는 정제는 단독으로, 또는 HCV를 치료하기 위한 1종 이상의 치료제(들) (예컨대 HCV NS3 프로테아제 억제제 또는 HCV NS5B 폴리머라제의 억제제)와 조합하여 약 24주 이하 동안, 약 16주 이하 동안, 또는 약 12주 이하 동안 투여된다. 추가 실시양태에서, 화합물 I 및 소포스부비르의 제약 조성물, 제약 투여 형태, 또는 정제는 단독으로 또는 HCV를 치료하기 위한 1종 이상의 치료제(들) (예컨대 HCV NS3 프로테아제 억제제 또는 HCV NS5B 폴리머라제의 억제제)와 조합하여 약 24주 이하, 약 22주 이하, 약 20주 이하, 약 18주 이하, 약 16주 이하, 약 12주 이하, 약 10주 이하, 약 8주 이하, 약 6주 이하, 또는 약 4주 이하 동안 투여된다. 제약 조성물, 제약 투여 형태, 또는 정제는 1일 1회, 1일 2회, 격일 1회, 1주 2회, 1주 3회, 1주 4회, 또는 1주 5회 투여될 수 있다.

[0120] 추가 실시양태에서, 지속 바이러스 반응은 약 24주, 약 20주, 약 16주, 약 12주, 약 10주, 약 8주, 약 6주, 또는 약 4주, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월, 또는 약 6개월, 또는 약 1년, 또는 약 2년에 달성된다.

[0121] 한 실시양태에서, 1일 용량은 정제 형태로 투여되는 25 mg의 화합물 I 및 400 mg의 소포스부비르이다. 추가 실시양태에서, 1일 용량은 a) 약 50 내지 약 70% w/w의 소포스부비르, b) 약 1 내지 약 45% w/w의, 화합물 I을 포함하는 고체 분산액, c) 약 5 내지 약 25% w/w 미세결정질 셀룰로스, d) 약 1 내지 약 10% w/w 크로스카르멜로스 소듐, 및 e) 약 0.1 내지 약 3% w/w 스테아르산마그네슘을 포함하는 정제이다.

[0122] 한 실시양태에서, 1일 용량은 정제 형태로 투여되는 100 mg의 화합물 I 및 400 mg의 소포스부비르이다. 추가 실시양태에서, 1일 용량은 a) 약 30 내지 약 50% w/w의 소포스부비르, b) 약 1 내지 약 45% w/w의, 화합물 I을 포함하는 고체 분산액, c) 약 5 내지 약 40% w/w 미세결정질 셀룰로스, d) 약 1 내지 약 10% w/w 크로스카르멜로스 소듐, 및 e) 약 0.1 내지 약 3% w/w 스테아르산마그네슘을 포함하는 정제이다.

[0123] 추가 실시양태에서, 환자는 또한 간경변증을 앓고 있다. 추가 실시양태에서, 환자는 간경변증을 앓고 있지 않다.

[0124] 5. 조합 요법

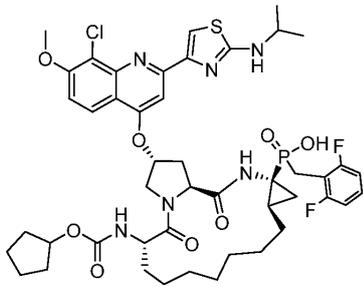
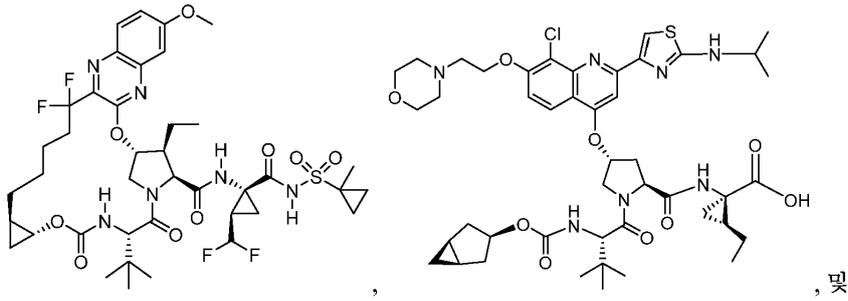
[0125] 본원에 기재된 방법에서, 방법은 HCV 및 다른 상태, 예컨대 HIV 감염을 치료하기 위한 또 다른 치료제의 투여를 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 적합한 추가의 치료제의 비제한적 예는 1종 이상의 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인헨서, 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물 또는 치료제를 포함한다.

[0126] 보다 구체적으로, 추가의 치료제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

[0127] 1) 인터페론, 예를 들어, PEG화 rIFN-알파 2b (PEG-인트론(Intron)), PEG화 rIFN-알파 2a (페가시스(Pegasys)), rIFN-알파 2b (인트론 A), rIFN-알파 2a (로페론(Roferon)-A), 인터페론 알파 (MOR-22, OPC-18, 알파페론(Alfaferone), 알파나티브(Alfanative), 멀티페론(Multiferon), 수발린(subalin)), 인터페론 알파콘-1 (인퍼젠(Infergen)), 인터페론 알파-n1 (웰페론(Wellferon)), 인터페론 알파-n3 (알페론(Alferon)), 인터페론-

베타 (아보넥스(Avonex), DL-8234), 인터페론-오메가 (오메가 듀로스(DUROS), 바이오메드(Biomed) 510), 알빈 테르페론 알파-2b (알부페론(Albupheron)), IFN 알파-2b XL, BLX-883 (록테론(Locteron)), DA-3021, 글리코실화 인터페론 알파-2b (AVI-005), PEG-인퍼젠, PEG화 인터페론 람다-1 (PEG화 IL-29), 및 벨레로폰;

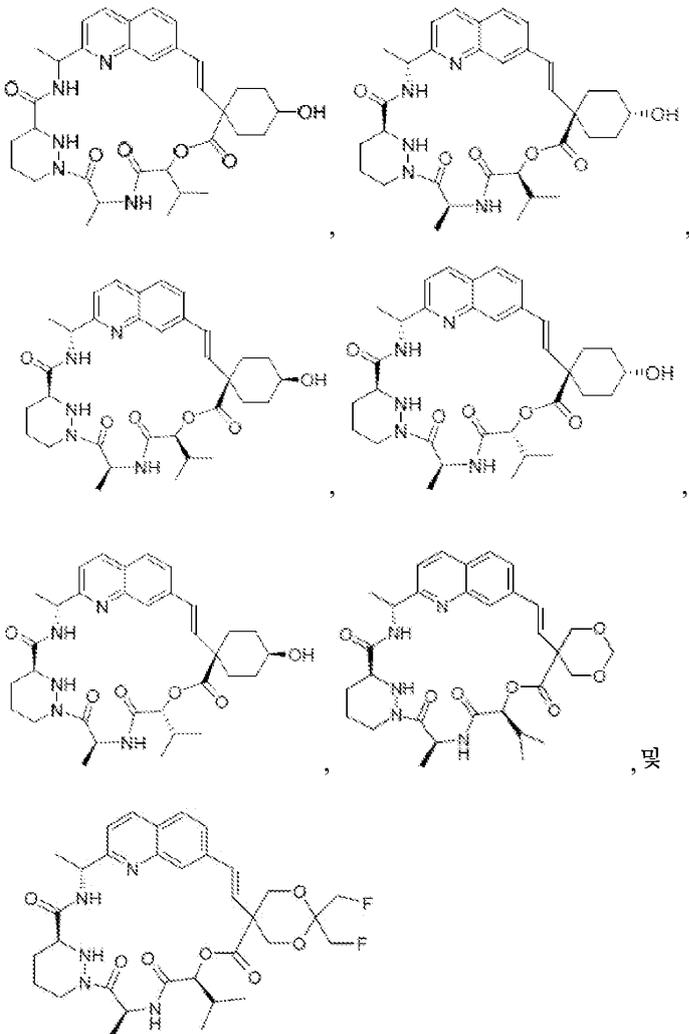
- [0128] 2) 리바비린 및 그의 유사체, 예를 들어, 리바비린 (레베톨(Rebetol), 코페구스(Copegus)), 및 타리바비린 (비라미딘(Viramidine));
- [0129] 3) HCV NS3 프로테아제 억제제, 예를 들어, 보세프레비르 (SCH-503034, SCH-7), 텔라프레비르 (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ABT-450, ACH-1625, ITMN-191, MK5172, MK6325, 및 MK2748;
- [0130] 4) 알파-글루코시다제 1 억제제, 예를 들어, 셀고시비르 (MX-3253), 미글리톨(Miglitol), 및 UT-231B;
- [0131] 5) 간보호제, 예를 들어, 에메리카산 (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), 실리빌린, 및 미토큐(MitoQ);
- [0132] 6) HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 예를 들어, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, 발로피시타빈 (NM-283), MK-0608, 및 INX-189 (현재 BMS986094);
- [0133] 7) HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, 예를 들어, PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (네스부비르), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, ABT-072, ABT-333, GS-9669, PSI-7792, 및 GS-9190;
- [0134] 8) HCV NS5A 억제제, 예를 들어, GS-5885, AZD-2836 (A-831), BMS-790052, ACH-3102, ACH-2928, MK8325, MK4882, MK8742, PSI-461, IDX719, ABT-267 및 A-689;
- [0135] 9) TLR-7 효능제, 예를 들어, 이미퀴모드, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), 및 SM-360320;
- [0136] 10) 시클로필린 억제제, 예를 들어, 데비오(DEBIO)-025, SCY-635, 및 NIM811;
- [0137] 11) HCV IRES 억제제, 예를 들어, MCI-067;
- [0138] 12) 약동학적 인핸서, 예를 들어, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, 및 록시트로마이신; 및
- [0139] 13) HCV를 치료하기 위한 다른 약물, 예를 들어, 티모신 알파 1 (자닥신(Zadaxin)), 니타족사니드 (알리니아(Alinea), NTZ), BIVN-401 (비로스타트(virostat), PYN-17 (알티렉스(altirex)), KPPE02003002, 액틸론 (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, 시바시르, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, 타르바신, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, 바비톡시맵, MDX-1106 (ONO-4538), 오글루파니드, 및 VX-497 (메리메포딤).
- [0140] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물과 조합하여 사용된 추가의 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물과 조합하여 사용되는 경우에 치료 효과를 갖는 임의의 작용제일 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물과 조합하여 사용되는 치료제는 인터페론, 리바비린 유사체, NS3 프로테아제 억제제, NS5B 폴리머라제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV의 비-뉴클레오시드 억제제, 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물일 수 있다.
- [0141] 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제 (ABT-072 및 ABT-333), HCV NS5A 억제제 (ABT-267, ACH-3102 및 ACH-2928) 및 HCV NS3 프로테아제 억제제 (ABT-450 및 ACH-1625)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0142] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물과 조합되어 사용되는 추가의 치료제는 HCV NS3 프로테아제 억제제이다. 비제한적 예는



[0143]

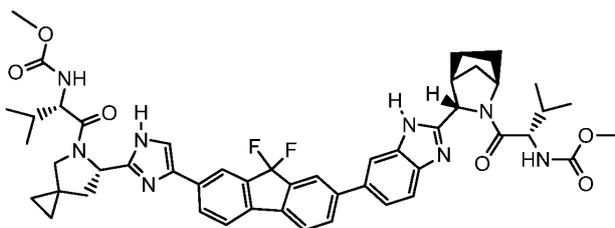
[0144] 로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물을 포함한다.

[0145] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물과 조합하여 사용되는 추가의 치료제는 시클로필린 억제제, 예컨대 예를 들어 WO 2013/185093에 개시된 시클로필린 억제제이다. 비제한적 예는



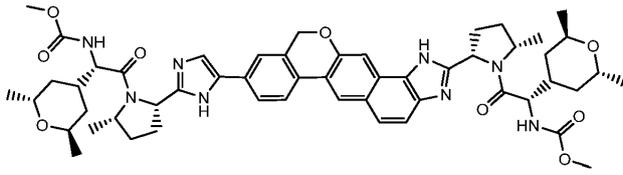
[0146]

- [0147] 로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물 및 그의 입체이성질체 및 입체이성질체의 혼합물을 포함한다.
- [0148] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물과 조합하여 사용되는 추가의 치료제는 HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제이다. 비제한적 예는 GS-9669를 포함한다.
- [0149] 본원에 제공된 조성물과 조합될 수 있는 추가의 항-HCV 작용제의 예는, 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:
- [0150] A. 인터페론, 예를 들어, PEG화 rIFN-알파 2b (PEG-인트론), PEG화 rIFN-알파 2a (페가시스), rIFN-알파 2b (인트론 A), rIFN-알파 2a (로페론-A), 인터페론 알파 (MOR-22, OPC-18, 알파페론, 알파나티브, 멀티페론, 수발린), 인터페론 알파콘-1 (인퍼젠), 인터페론 알파-n1 (웰페론), 인터페론 알파-n3 (알페론), 인터페론-베타 (아보넥스, DL-8234), 인터페론-오메가 (오메가 듀로스, 바이오메드 510), 알빈테르페론 알파-2b (알부페론), IFN 알파 XL, BLX-883 (록테론), DA-3021, 글리코실화 인터페론 알파-2b (AVI-005), PEG-인퍼젠, PEG화 인터페론 람다 (PEG화 IL-29), 또는 벨레로폰, IFN 알파-2b XL, rIFN-알파 2a, 컨센서스 IFN 알파, 인퍼젠, 레비프, PEG화 IFN-베타, 경구 인터페론 알파, 페론, 레아페론, 인터맥스 알파, r-IFN-베타, 및 인퍼젠 + 액티몰리바비린 및 리바비린 유사체, 예를 들어, 레베톨, 코페구스, VX-497, 및 비라미딘 (타리바비린);
- [0151] B. NS5A 억제제, 예를 들어, 화합물 X-1 (하기 기재됨), 화합물 X-2 (하기 기재됨), ABT-267, 화합물 X-3 (하기 기재됨), JNJ-47910382, 다클라타스비르 (BMS-790052), ABT-267, MK-8742, EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSK-2336805, ACH-3102, A-831, A-689, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689), 및 BMS-790052;
- [0152] C. NS5B 폴리머라제 억제제, 예를 들어, 화합물 X-4 (하기 기재됨), 화합물 X-5 (하기 기재됨), ABT-333, 화합물 X-6 (하기 기재됨), ABT-072, 화합물 X-7 (하기 기재됨), 테고부비르 (GS-9190), GS-9669, TMC647055, 세트로부비르 (ANA-598), 필리부비르 (PF-868554), VX-222, IDX-375, IDX-184, IDX-102, BI-207127, 발로피스타빈 (NM-283), PSI-6130 (R1656), PSI-7851, BCX-4678, 네스부비르 (HCV-796), BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, GSK625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, A848837, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, BMS-791325, 및 BILB-1941;
- [0153] D. NS3 프로테아제 억제제, 예를 들어, 화합물 X-8, 화합물 X-9, 화합물 X-10, ABT-450, 화합물 X-11 (하기 기재됨), 시메프레비르 (TMC-435), 보세프레비르 (SCH-503034), 나플라프레비르 (SCH-900518), 바니프레비르 (MK-7009), MK-5172, 다노프레비르 (ITMN-191), 소바프레비르 (ACH-1625), 네세프레비르 (ACH-2684), 텔라프레비르 (VX-950), VX-813, VX-500, 팔다프레비르 (BI-201335), 아수나프레비르 (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065, 및 BILN-2061;
- [0154] E. 알파-글루코시다제 1 억제제, 예를 들어, 셀고시비르 (MX-3253), 미글리톨, 및 UT-231B;
- [0155] F. 간보호제, 예를 들어, IDN-6556, ME 3738, 미토큐, 및 LB-84451;
- [0156] G. HCV의 비-뉴클레오시드 억제제, 예를 들어, 벤즈이미다졸 유도체, 벤조-1,2,4-티아디아진 유도체, 및 페닐알라닌 유도체; 및
- [0157] H. 다른 항-HCV 작용제, 예를 들어, 자닥신, 니타족사니드 (알리니아), BIVN-401 (비로스타트), 데비오-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, 바비특시맵, 오글루파니드, PYN-17, KPE02003002, 액틸론 (CPG-10101), KRN-7000, 시바시르, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, 타르바신, EHC-18, 및 NIM811.
- [0158] 화합물 X-1은 HCV NS5A 단백질의 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



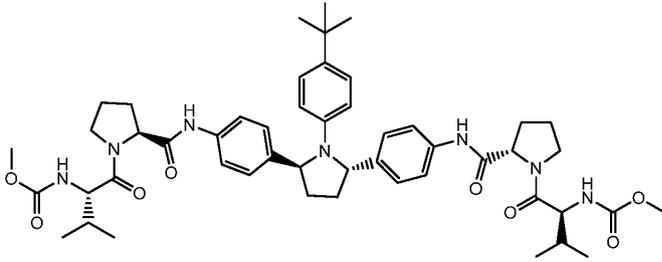
- [0159]
- [0160] (예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 2010/0310512 A1 참조.).

[0161] 화합물 X-2는 NS5A 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0162]

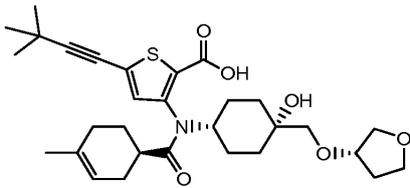
[0163] 화합물 X-3은 NS5A 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0164]

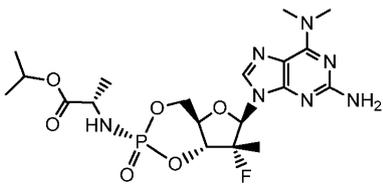
[0165] 미국 공개 번호 2013/0102525 및 그 안의 참고문헌을 참조한다.

[0166] 화합물 X-4는 NS5B 섬(Thumb) II 폴리머라제 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



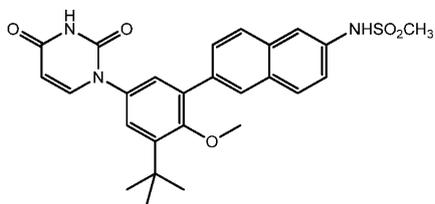
[0167]

[0168] 화합물 X-5는 HCV NS5B 폴리머라제에 의한 바이러스 RNA의 복제를 억제하기 위해 설계된 뉴클레오티드 억제제 전구약물이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0169]

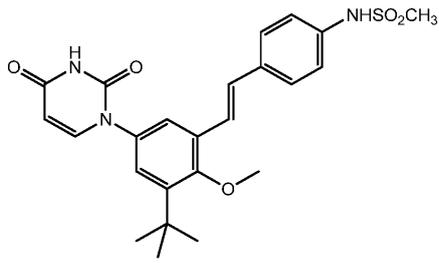
[0170] 화합물 X-6은 HCV 폴리머라제 억제제이고, 하기 구조에 의해 나타내어진다:



[0171]

[0172] 미국 공개 번호 2013/0102525 및 그 안의 참고문헌을 참조한다.

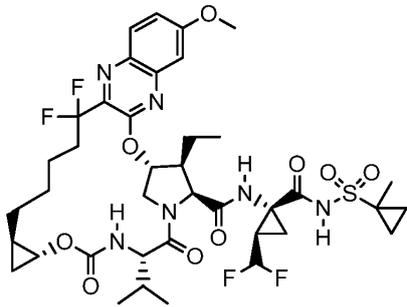
[0173] 화합물 X-7은 HCV 폴리머라제 억제제이고, 하기 구조에 의해 나타내어진다:



[0174]

[0175] 미국 공개 번호 2013/0102525 및 그 안의 참고문헌을 참조한다.

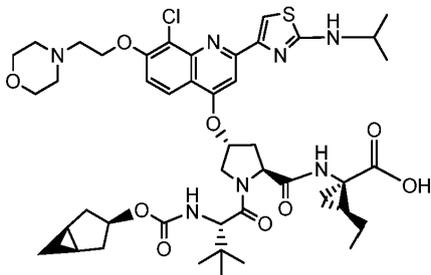
[0176] 화합물 X-8은 HCV 프로테아제 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0177]

[0178] 미국 공개 번호 2014/0017198 및 그 안의 참고문헌을 참조한다.

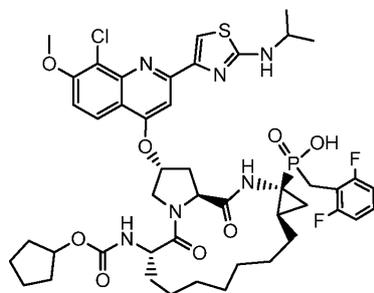
[0179] 화합물 X-9는 HCV 프로테아제 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0180]

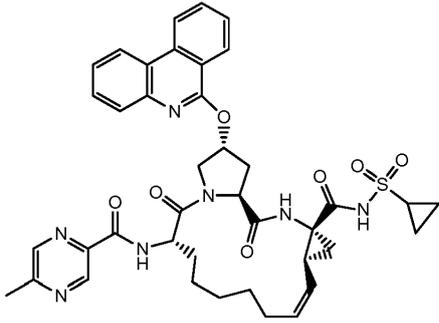
[0181] 미국 특허 번호 8,178,491 및 그 안의 참고문헌을 참조한다.

[0182] 화합물 X-10은 HCV 프로테아제 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0183]

[0184] 화합물 X-11은 HCV 프로테아제 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0185]

[0186] 미국 공개 번호 2013/0102525 및 그 안의 참고문헌을 참조한다.

[0187] 또 다른 실시양태에서, 본원은 치료 유효량의 본원에 기재된 제약 조성물, 및 PEG화 rIFN-알파 2b, PEG화 rIFN-알파 2a, rIFN-알파 2b, IFN 알파-2b XL, rIFN-알파 2a, 컨센서스 IFN 알파, 인퍼젠, 레비프, 록테론, AVI-005, PEG-인퍼젠, PEG화 IFN-베타, 경구 인터페론 알파, 페론, 레아페론, 인터맥스 알파, r-IFN-베타, 인퍼젠 + 액티몬, 듀로스를 갖는 IFN-오메가, 알부페론, 레베톨, 코페구스, 레보비린, VX-497, 비라미딘 (타리바비린), A-831, A-689, NM-283, 발로피시타빈, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (텔라프레비르), ITMN-191, 및 BILN-2065, MX-3253 (셀고시비르), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, 미토큐, 및 LB-84451, 벤즈이미다졸 유도체, 벤조-1,2,4-티아디아진 유도체, 및 페닐알라닌 유도체, 자다신, 니타족사나이드 (알리니아), BIVN-401 (비로스타트), 데비오-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, 바비톡시맵, 오글루파니드, PYN-17, KPE02003002, 액틸론 (CPG-10101), KRN-7000, 시바시르, GI-5005, ANA-975 (이사토리빈), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, 타르바신, EHC-18, 및 NIM811 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 치료제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, C형 간염의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 C형 간염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0188] 또 다른 실시양태에서, 본원은 하기를 포함하는 조합 제약 작용제를 제공한다:

[0189] a) 유효량의 화합물 I; 및 유효량의 본원에 기재된 바와 같이 실질적으로 결정질인 소포스부비르를 포함하는 제 1 제약 조성물, 및

[0190] b) HIV 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 인터페론, 리바비린 유사체, NS3 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV의 비-뉴클레오시드 억제제, 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 추가의 치료제를 포함하는 제2 제약 조성물.

[0191] 추가의 치료제는 다른 상태, 예컨대 HIV 감염을 치료하는 것일 수 있다. 따라서, 추가의 치료제는 HIV를 치료하는데 유용한 화합물, 예를 들어 HIV 프로테아제 억제 화합물, HIV 역전사효소의 비-뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 인터페론, 리바비린 유사체, NS3 프로테아제 억제제, NS5b 폴리머라제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV의 비-뉴클레오시드 억제제, 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물일 수 있다.

[0192] 보다 구체적으로, 추가의 치료제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

[0193] 1) HIV 프로테아제 억제제, 예를 들어, 암프레나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 로피나비르 + 리토나비르, 넬피나비르, 사쿠나비르, 티프라나비르, 브레카나비르, 다루나비르, TMC-126, TMC-114, 모제나비르 (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, 및 GW640385X, DG17, PPL-100,

[0194] 2) 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 예를 들어, 카프라비린, 에미비린, 텔라비리딘, 에파비렌즈, 네비라핀, (+) 칼라놀리드 A, 에트라비린, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, 및 TMC-120, TMC-278

(릴피비린), 에파비렌즈, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806,

- [0195] 3) 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 예를 들어, 지도부딘, 엠트리시타빈, 디다노신, 스타부딘, 잘시타빈, 라미부딘, 아바카비르, 암독소비르, 엘부시타빈, 알로부딘, MIV-210, 라시비르 (±-FTC), D-d4FC, 엠트리시타빈, 포스파지드, 포지부딘 티독실, 포살부딘 티독실, 아프리시타빈 (AVX754), 암독소비르, KP-1461, 아바카비르 + 라미부딘, 아바카비르 + 라미부딘 + 지도부딘, 지도부딘 + 라미부딘,
- [0196] 4) 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, 예를 들어, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 + 에파비렌즈, 및 아테포비르,
- [0197] 5) HIV 인테그라제 억제제, 예를 들어, 쿠르쿠민, 쿠르쿠민의 유도체, 키코르산, 키코르산의 유도체, 3,5-디카페오일퀸산, 3,5-디카페오일퀸산의 유도체, 아우린트리카르복실산, 아우린트리카르복실산의 유도체, 카페인산 페네틸 에스테르, 카페인산 페네틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴의 유도체, 퀘르세틴, 퀘르세틴의 유도체, S-1360, 진테비르 (AR-177), L-870812, 및 L-870810, MK-0518 (랄테그라비르), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C,
- [0198] 6) gp41 억제제, 예를 들어, 엔푸비르티드, 시푸비르티드, FB006M, 트리-1144, SPC3, DES6, 로커스(Locus) gp41, CovX, 및 REP 9,
- [0199] 7) CXCR4 억제제, 예를 들어, AMD-070,
- [0200] 8) 진입 억제제, 예를 들어, SP01A, TNX-355,
- [0201] 9) gp120 억제제, 예를 들어, BMS-488043 및 블록에이드(BlockAide)/CR,
- [0202] 10) G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 예를 들어, 이뮤니틴,
- [0203] 11) CCR5 억제제, 예를 들어, 아플라비록, 비크리비록, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, 및 마라비록,
- [0204] 12) 인터페론, 예를 들어, PEG화 rIFN-알파 2b, PEG화 rIFN-알파 2a, rIFN-알파 2b, IFN 알파-2b XL, rIFN-알파 2a, 컨센서스 IFN 알파, 인퍼젠, 레비프, 록테론, AVI-005, PEG-인퍼젠, PEG화 IFN-베타, 경구 인터페론 알파, 페론, 레아페론, 인터맥스 알파, r-IFN-베타, 인퍼젠 + 액티문, 듀로스를 갖는 IFN-오메가, 및 알부페론,
- [0205] 13) 리바비린 유사체, 예를 들어, 레베톨, 코페구스, 레보비린, VX-497, 및 비라미딘 (타리바비린),
- [0206] 14) NS5a 억제제, 예를 들어, A-831, A-689, 및 BMS-790052,
- [0207] 15) NS5b 폴리머라제 억제제, 예를 들어, NM-283, 발로피시타빈, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, 및 XTL-2125,
- [0208] 16) NS3 프로테아제 억제제, 예를 들어, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (텔라프레비르), ITMN-191, 및 BILN-2065,
- [0209] 17) 알파-글루코시다제 1 억제제, 예를 들어, MX-3253 (셀고시비르) 및 UT-231B,
- [0210] 18) 간보호제, 예를 들어, IDN-6556, ME 3738, 미토큐, 및 LB-84451,
- [0211] 19) HCV의 비-뉴클레오시드 억제제, 예를 들어, 벤즈이미다졸 유도체, 벤조-1,2,4-티아디아진 유도체, 및 페닐알라닌 유도체,
- [0212] 20) C형 간염을 치료하기 위한 다른 약물, 예를 들어, 자탁신, 니타족사니드 (알리니아), BIVN-401 (비로스타트), 데비오-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, 바비투시맙, 오글루파니드, PYN-17, KPE02003002, 액틸론 (CPG-10101), KRN-7000, 시마시르, GI-5005, ANA-975 (이사토리빈), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, 타르바신, EHC-18, 및 NIM811,
- [0213] 21) 약동학적 인헨서, 예를 들어, BAS-100 및 SPI452, 20) RNAse H 억제제, 예를 들어, ODN-93 및 ODN-112, 및
- [0214] 22) 다른 항-HIV제, 예를 들어, VGV-1, PA-457 (베비리마트), 앰플리젠, HRG214, 시톨린, 폴리문, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (이플리무맙), PBS119, ALG889, 및 PA-1050040.
- [0215] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 리바비린이다. 따라서, 본원에 기재된 방법은 환자에게 치료 유효량의 리바

비린 및 치료 유효량의 본원에 기재된 제약 조성물, 제약 투여 형태, 또는 정제를 투여하는 것을 포함하는, C형 간염의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 C형 간염을 치료하는 방법을 포함한다. 추가 실시양태에서, 리바비린, 및 소포스부비르 및 화합물 I을 포함하는 제약 조성물, 제약 투여 형태, 또는 정제는 약 12주 이하 동안 투여된다. 추가 실시양태에서, 리바비린, 및 소포스부비르 및 화합물 I을 포함하는 제약 조성물, 제약 투여 형태, 또는 정제는 약 8주 이하, 또는 약 6주 이하, 또는 약 4주 이하 동안 투여된다.

[0216] 추가의 치료제는 관련 기술분야에 공지된 방법으로 투여될 것이고, 투여량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 것이다. 예를 들어, 추가의 작용제는 1일에 약 0.01 밀리그램 내지 약 2 그램의 용량으로 투여될 수 있다.

[0217] 실시예

[0218] 하기 실시예에서 및 본 개시내용 전반에 걸쳐, 본원에 사용된 약어는 하기와 같은 각각의 의미를 갖는다:

%CV	퍼센트 변동 계수
AUC	곡선하 면적
AUC _{inf}	무한 시간까지 외삽된 제 0 시점으로부터의 혈장 농도-시간 곡선하 면적
AUC _{tau}	투약 간격에 대한 혈장 농도-시간 곡선하 면적
CL	약물 클리어런스
C _{last}	최종 관찰된 혈장 농도
C _{max}	최대 농도
cP	센티포아즈
EC ₅₀	바이러스 복제를 50%만큼 억제하는 화합물의 농도
E _{max}	최대 유효 범위
F	생체이용률
FDC	고정 용량 조합물
GLSM	기하 최소-제곱 평균
GT	유전자형
h 또는 hr	시간
HCV	C형 간염 바이러스
HFM	고-지방/고-칼로리 식사
ICH	국제 조화 회의; 불순물 가이드라인
kg	킬로그램
LLOQ	정량 하한치
m	미터
MFМ	적정-지방/적정-칼로리 식사
mg	밀리그램
mL	밀리리터
ng	나노그램
°C	섭씨 온도
PD	약역학
PK	약동학
Q1, Q3	제 1 사분위수, 제 3 사분위수
RNA	리보핵산

[0219]

s	초
SAE	심각한 유해 사례
SOF	소포스부비르 (GS-7977; 이전에 PSI-7977)
SVR	지속 바이러스 반응
t _{1/2}	반감기 (h)
t _{last}	최종 관찰된 혈장 농도의 시간 (h)
t _{max}	C _{max} 에 도달하기까지의 시간 (h)
w	중량
XRPD	X 선 분말 회절
μm	마이크로미터

[0220]

[0221]

실시예 1: 정제 제조 및 제제

[0222]

A. 정제의 용량 선택

[0223]

i. 소포스부비르

[0224]

정제 제제를 위해 선택된 소포스부비르 용량은 400 mg 1일 1회이다. 400 mg 소포스부비르 용량에 대한 지지는 조기 바이러스 및 인간 노출 데이터를 이용하여 E_{max} PK/PD 모델링으로부터 유도될 수 있으며, 이는 또한 시험된 다른 것들에 비해 400 mg 소포스부비르 용량의 선택을 지지한다.

[0225]

400 mg 소포스부비르 용량에 대한 평균 소포스부비르 주요 대사물 AUC_{tau}는 이 모델에 의해 결정된 바와 같이 달성가능한 기준선으로부터 최대 HCV RNA 변화의 대략 77%와 연관되며, 상기 값은 노출-반응 S자형 곡선의 플레토의 커스프 상에 있다. S자형 E_{max} 모델에서, 20 내지 80% 최대 효과 범위에서 비교적 선형 노출-반응 관계가 존재한다. 따라서, 200 mg 정제로의 소포스부비르 노출이 1200 mg까지의 단일 용량으로 용량-비례인 것으로 나타난 것을 고려하면, 400 mg 미만의 용량은 기준선으로부터 HCV RNA 변화의 규모에서 상당한 감소를 생성할 것으로 기대된다. 유사하게, 노출-반응 곡선의 플레토에서 77%의 효능 예측에 대해 개선시키기 위해, 항바이러스 효과에서의 인지가능한 증가를 위해 노출 (및 따라서 용량)에서의 실질적인 증가가 필요할 것이다.

[0226]

유전자형 1 HCV 감염된 환자에서 400 mg 1일 1회 소포스부비르 용량은 24주 동안 추가의 HCV 치료제와 함께 제공되는 경우에 200 mg 1일 1회 용량과 비교하여 보다 높은 SVR 비율과 연관된다. 안전성 및 내약성은 둘 다의 용량 수준에 걸쳐 유사한 것으로 나타났다. 추가적으로, 소포스부비르 400 mg 1일 1회 플러스 다른 HCV 치료제가 유전자형 2 또는 3 HCV 감염된 환자에게 제공되는 경우에, 100% SVR24가 관찰되었다.

[0227]

ii. 화합물 I

[0228]

화합물 I의 하기 단일 및 다중 경구 용량에서, 최대 혈장 농도는 1.50 내지 3.25시간에 나타났다 (중양 T_{max}). 화합물 I은 5 내지 450 mg의 용량 범위에 걸쳐 비선형 PK를 발생하였다. AUC 및 C_{max}에 의해 평가 시 노출에서의 증가는 5 내지 50 mg에서 용량-비례 초과였고, 50 내지 450 mg에서 용량-비례 미만이었다. 화합물 I의 반감기와 일치하여, 적당한 축적이 시간에 따라 관찰되었다. 5 mg 초과 화합물 I의 다중 1일-1회 용량 후에, 투여 후 24시간에서 화합물 I의 평균 혈장 농도는 유전자형 1 내지 6 HCV 레플리콘에 대해 바이러스 복제를 50%만 큼 억제하는 화합물의 단백질-조절된 농도 (EC₅₀) 초과였다 (표 1).

[0229] <표 1>

PK 파라미터	5 mg (N = 12)	50 mg (N = 12)	100 mg (N = 24)	150 mg (N = 12)	450 mg (N = 12)
단일 용량 (코호트 1-6 ^a)					
AUC _{last} (ng•h/mL)	134.2 (69.6)	2970.7 (40.1)	4985.6 (44.8)	4925.9 (48.0)	9503.8 (34.5)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	158.9 (64.0)	3017.2 (40.1)	5055.0 (45.3)	4978.3 (47.8)	9578.1 (34.3)
C _{max} (ng/mL)	22.4 (55.4)	371.3 (32.7)	574.9 (37.2)	608.4 (46.7)	1121.6 (31.7)
C _{last} (ng/mL)	1.40 (26.9)	2.34 (61.4)	2.85 (80.3)	2.23 (40.1)	3.28 (50.5)
T _{max} (h)	1.50	2.50	2.50	2.75	3.25
	(1.50, 2.00)	(2.00, 3.00)	(2.50, 3.00)	(2.50, 3.50)	(2.50, 3.75)
T _{last} (h)	24.00	72.00	95.00	96.00	96.00
	(14.00, 36.00)	(48.00, 96.00)	(71.50, 96.00)	(84.02, 96.00)	(96.00, 96.00)
t _{1/2} (h)	11.20	13.62	15.73	16.16	14.97
	(5.40, 16.89)	(10.62, 16.47)	(12.63, 17.11)	(14.55, 17.55)	(12.91, 16.73)
CL/F (mL/h)	58,398.0	19,188.4	24,617.9	72,185.5	53,676.4
	(124.4)	(39.2)	(50.8)	(196.4) ^b	(42.5)

[0230]

다중 용량 (코호트 1-4 ^a)				
PK 파라미터	5 mg (N = 12)	50 mg (N = 12)	150 mg (N = 12)	450 mg (N = 12)
AUC _{tau} (ng•h/mL)	172.3 (51.7)	3032.6 (40.4)	4890.8 (45.4)	9511.2 (40.9)
C _{max} (ng/mL)	28.3 (49.3)	411.4 (40.7)	669.4 (48.1)	1195.7 (38.0)
C _{tau} (ng/mL)	2.2 (76.0)	37.9 (59.5)	63.4 (42.8)	127.7 (44.3)
T _{max} (h)	2.00 (1.25, 2.50)	2.50 (2.25, 3.00)	2.50 (2.50, 3.50)	3.00 (2.50, 4.25)
T _{last} (h)	24.00 (24.00, 24.00)	24.00 (24.00, 24.00)	24.00 (24.00, 24.00)	24.00 (24.00, 24.00)
t _{1/2} (h)	13.73 (13.19, 15.88)	13.02 (11.43, 16.23)	15.15 (12.03, 15.63)	11.74 (10.64, 13.12)
CL _{SS} /F (mL/h)	36,095.7 (46.4)	19,593.0 (50.5)	45,082.3 (88.3)	58,804.6 (57.3)

[0231]

[0232]

주: 중앙값 (Q1, Q3)으로 보고된 T_{max}, T_{last} 및 t_{1/2}를 제외한 모든 PK 파라미터는 평균 (%CV)으로 보고됨.

- [0233] ^a 코호트에 의한 화합물 I 투약: 코호트 1 = 50 mg, 코호트 2 = 150 mg, 코호트 3 = 5 mg, 코호트 4 = 450 mg, 코호트 5 및 6 (공복 상태에서 풀링함) = 100 mg.
- [0234] ^b 화합물 I 150 mg 군 (1명의 환자 제외)에 대한 평균 (%CV) CL/F는 31,403.8 (40.5) mL/h이었음.
- [0235] B. 화합물 I을 포함하는 고체 분산액
- [0236] 본원에 기재된 소포스부비르 및 화합물 I의 조합물을 포함하는 정제를 제조하기 위해, 화합물 I을 포함하는 고체 분산액을 결정질 소포스부비르와 함께 공동-제제화하였다. 고체 분산액의 출발 물질은 결정질 형태, 무정형 형태, 그의 염, 용매화물 및/또는 유리 염기를 비롯한 화합물 I의 다양한 형태일 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물 I은 무정형 유리 염기이다.
- [0237] 화합물 I 및 중합체를 공급 용매 중에 가용화시킴으로써 분무 건조 공급 용액을 제조하였다. 특정 경우에, 적극적인 혼합 또는 균질화를 사용하여 조성물의 응집을 피할 수 있다.
- [0238] 공급 용액을 처음에 용해도, 안정성 및 점도에 관하여 적절한 용매에 대해 평가하였다. 에탄올, 메탄올, 아세톤 및 디클로로메탄 모두 탁월한 용해도를 증명하였다. 에탄올 및 메탄올-기재 공급 스톱을 제조 용이성에 대해 평가하고, 유입구 및 유출구 온도의 범위에서 분무 건조시켜 분무 건조 공정의 강건성을 평가하였다. 둘 다의 용매는 화합물 I 및 코포비돈의 신속한 용해를 제공하였다.
- [0239] 에탄올로부터의 분무 건조는 분무 건조 챔버 상에 어떠한 물질도 축적되지 않으면서 광범위한 분무-건조 유출구 온도에 걸쳐 높은 수율을 생성하였다. 전반적으로, 1:1의 화합물 I 대 코포비돈 비에서의 화합물 I 고체 분산액은 에탄올성 공급 용액에서 우수한 화학적 안정성을 증명하였다.
- [0240] 10% 화합물 I 및 10% 코포비돈의 에탄올성 용액은 균질화를 사용하여 제조하였다. 화합물 I:코포비돈의 에탄올성 용액의 점도는 낮았다.
- [0241] 분무 건조는 상업적으로 입수가 가능한 분무 건조기 (예를 들면, 안히드로(Anhydro), 부치(Buchi), 또는 니로(Niro) 분무 건조기)를 사용하여 수행하였다.
- [0242] 유기 휘발성 불순물, 예컨대 분무 건조 용매 에탄올은 실내 공기로 퍼지면서 또는 이중 콘 건조기를 통해 트레이 오븐 60°C에서 2차 건조 동안 신속하게 제거될 수 있다. 건조 감량은 물에 기인한 것일 수 있으며, 이는 칼 피서 적정에 의해 확인될 수 있다. 잔류 에탄올은 6시간 건조에 의해 0.5% w/w의 ICH 가이드라인 미만으로 감소되었다.
- [0243] C. 정제 제조
- [0244] i. 단층 정제
- [0245] 화합물 I을 포함하는 고체 분산액을 소포스부비르 및 부형제와 배합하고, 밀링하여 혼합 및 배합 균일성을 용이하게 하였다. 공동 배합 또는 공동 건식 과립화 공정이 사용될 수 있다. 공동 배합 과립화는 각각의 활성 성분을 부형제와 개별 건식 과립화한 다음, 2종의 과립을 함께 배합하는 것으로 이루어진 다단계 공정이다. 공동 건식 과립화는 활성 성분 및 부형제 둘 다를 건식 과립화하는 것으로 이루어진다.
- [0246] 공정중 밀링 단계를 사용하여 약물 물질 중에 존재하는 비교적 작지만 경질의 응집체를 탈응집시킬 수 있다. 약물 물질의 입자의 손실을 제한하기 위해, 원추형 스크린 밀, 예를 들어 125R 스크린을 통해 및 6 m/s의 팁 속도로 밀링하기 전에 화합물 I을 모든 과립내 부형제와 배합할 수 있다. 밀링 단계를 시험하였지만, 불필요한 것으로 밝혀졌다. 스테아르산마그네슘을 이용한 윤활에 이어서 롤러 압착 및 인-라인 진동 밀을 통한 밀링 전에 2차 배합이 수행될 수 있다. 이 공정은 만족스러운 유동 특성 및 압축 특성을 갖는 분말 배합물을 생성한다.
- [0247] 이어서, 과립을 정제 압축 전에 윤활제와 혼합하였다. 총 생성된 코어 정제 중량은 100 mg 화합물 I/ 400 mg 소포스부비르 정제에 대해 약 1000 mg이었다. 총 생성된 코어 정제 중량은 25 mg 화합물 I/ 400 mg 소포스부비르 정제에 대해 약 600 mg이었다.
- [0248] 정제의 필름-코팅을 제공하여 광분해성 분해를 감소시킨다. 정제를 표적 3% 중량 증가로 코팅하였다. 필름-코팅 물질은 폴리비닐알콜-기재 코팅이었다. 예시적인 정제 제제는 표 2 및 3에 제공되어 있다.

[0249] <표 2>

성분	% w/w	성분 중량 (mg/정제)
소포스부비르	66.7	400
화합물 I 고체 분산액 (화합물 I:코포비돈 1:1)	8.3	50
미세결정질 셀룰로스	20.5	123
크로스카르멜로스 소듐	3	18
스테아르산마그네슘	1.5	9
총 정제 코어 중량	100	600
필름 코팅	3	18
정제수	--	--
총 코팅된 정제 중량		618

[0250]

[0251] <표 3>

성분	% w/w	성분 중량 (mg/정제)
소포스부비르	40	400
화합물 I 고체 분산액 (화합물 I:코포비돈 1:1)	20	200
미세결정질 셀룰로스	35.5	355
크로스카르멜로스 소듐	3	30
스테아르산마그네슘	1.5	15
총 정제 코어 중량	100	1000
필름 코팅	3	30
정제수	--	--
총 코팅된 정제 중량		1030

[0252]

[0253] ii. 이중층 정제

[0254]

화합물 I 및 결정질 소포스부비르를 포함하는 고체 분산액의 공동-체제를 포함하는 정제를 또한 각각의 활성 성분이 개별 층에 존재하는 이중층 정제로 제조할 수 있다. 이중층 정제를 제조하기 위해, 화합물 I:코포비돈 고체 분산액을 화합물 I 및 코포비돈을 에탄올 중에 용해시킨 다음, 혼합물을 분무 건조함으로써 제조한다. 분무 건조된 화합물 I:코포비돈 (1:1) 고체 분산액을 2차 건조기에서 추가로 건조시킨다. 다음에, 분무 건조된 화합물 I:코포비돈 고체 분산액을 이어서 부형제와 배합한다. 혼합물을 밀링한 다음, 건식 과립화 전에 윤활제와 배합한다. 화합물 I 과립을 과립의 윤활제와 배합한다. 개별적으로, 소포스부비르 약물 물질을 부형제와 배합한 다음, 혼합물을 밀링하고, 이어서 건식 과립화 전에 윤활제와 배합한다. 이어서, 소포스부비르 과립을 과립의 윤활제와 배합한다. 최종적으로, 소포스부비르 분말 배합물 및 화합물 I 분말 배합물을 이중층 정제 코어로 압축한다. 이어서, 이중층 정제 코어를 포장 전에 필름-코팅한다. 화합물 I 및 소포스부비르의 고체 분산액을 포함하는 이중층 정제 코어의 대표적인 실시예 조성물은 표 4 및 5에 제시되어 있다.

[0255] <표 4>

성분	% w/w	성분 중량 (mg/정제)
층 1		
소포스부비르	57	400
미세결정질 셀룰로스	13	90
크로스카르멜로스 소듐	3.5	24
스테아르산마그네슘	1	8
층 2		
화합물 I 고체 분산액 (화합물 I:코포비돈 1:1)	7	50
미세결정질 셀룰로스	14.5	100
크로스카르멜로스 소듐	3.5	25
스테아르산마그네슘	0.5	3
총 정제 코어	100.00	700

[0256]

[0257] <표 5>

성분	% w/w	성분 중량 (mg/정제)
층 1		
소포스부비르	40	400
미세결정질 셀룰로스	14	140
크로스카르멜로스 소듐	2.4	24
스테아르산마그네슘	0.8	8
층 2		
화합물 I 고체 분산액 (화합물 I:코포비돈 1:1)	20	200
미세결정질 셀룰로스	19	190
크로스카르멜로스 소듐	3	30
스테아르산마그네슘	0.8	8
총 정제 코어	100	1000

[0258]

[0259] 실시예 2: SOF 및 화합물 I 사이의 약물-약물 상호작용

[0260] SOF 및 화합물 I 사이의 PK 약물-약물 상호작용을 평가하였다. 화합물 I 혈장 노출 (AUC_{tau} , C_{max} 및 C_{tau})은 SOF의 공투여에 영향을 받지 않았고, 따라서 화합물 I에 대해 용량 조절이 요구되지 않는다. 화합물 I과 공투여되는 경우에 소포스부비르 혈장 노출은 대략 1.8배 (C_{max}) 및 2.4배 (AUC) 증가되었다. SOF 대사물 I C_{max} 및 AUC는 각각 SOF가 화합물 I (고체 분산액, 화합물 I:코포비돈 1:1)과 공투여되는 경우에 대략 1.6배 및 1.8배, 화합물 I과 공투여되는 경우에 대략 1.8배 (C_{max}) 및 2.4배 (AUC) 증가되었다. SOF 대사물 II (SOF의 우세한 순환 뉴클레오시드 대사물) C_{max} 는 대략 36% 감소되었으나, AUC는 SOF 및 화합물 I의 공투여에 의해 영향을 받지 않았다. 표 6을 참조한다.

[0261] <표 6>

화합물 I			
화합물 I PK 파라미터	화합물 I 150 mg (N = 18)	SOF 400 mg + 화합물 I 150 mg (N = 18)	% GLSM 비 (SOF+ 화합물 I / 화합물 I) (90% CI)
AUC _{tau} (ng•h/mL)	7284.95	8138.22	111.71 (107.54, 116.04)
C _{max} (ng/mL)	932.27	987.69	105.94 (101.86, 110.20)
C _{tau} (ng/mL)	101.09	118.90	117.61 (111.94, 123.57)
SOF			
SOF PK 파라미터	SOF 400 mg (N = 18)	SOF 400 mg + 화합물 I 150 mg (N = 18)	% GLSM 비 (SOF+ 화합물 I/SOF) (90% CI)
AUC _{last} (ng•h/mL)	1154.59	2749.10	238.10 (214.62, 264.16)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	1159.50	2756.96	237.77 (214.27, 263.85)
C _{max} (ng/mL)	880.28	1593.80	181.06 (149.43, 219.38)
SOF 대사물 I			
SOF 대사물 I PK 파라미터	SOF 400 mg (N = 18)	SOF 400 mg + 화합물 I 150 mg (N = 18)	% GLSM 비 (SOF+ 화합물 I/SOF) (90% CI)
AUC _{last} (ng•h/mL)	1861.41	3394.32	182.35 (167.52, 198.50)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	1926.09	3455.70	179.42 (165.03, 195.06)
C _{max} (ng/mL)	455.77	736.88	161.68 (145.27, 179.94)
SOF 대사물 II			
SOF 대사물 II PK 파라미터	SOF 400 mg (N = 18)	SOF 400 mg + 화합물 I 150 mg (N = 18)	% GLSM 비 (SOF+ 화합물 I/SOF) (90% CI)
AUC _{last} (ng•h/mL)	11,173.87	12,610.86	112.86 (107.90, 118.05)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	11,842.52	13,774.96	116.32 (110.99, 121.90)
C _{max} (ng/mL)	1080.97	693.62	64.17 (58.45, 70.44)

[0262]

[0263] 주: 데이터는 GLSM으로 보고됨. 코호트 7 = SOF 400 mg 단일 용량 (제1일); 화합물 I 150 mg 다중 용량 (제5일-제13일); 화합물 I 150 mg + SOF 400 mg 단일 용량 (제14일).

[0264] SOF (및 SOF 대사물 I) 노출에 대한 화합물 I의 효과는 장 유출 약물 수송체 p-당단백질 (Pgp) 및 가능하게는 유방암 내성 단백질 (BCRP)의 화합물 I 억제에 기인한 것일 수 있으며, 이는 SOF가 이들 수송체의 기제인 것으로 공지되어 있기 때문이다. 화합물 I에 의한 SOF (및 SOF 대사물 I)의 전신 노출의 증가는 Pgp 및/또는 BCRP 억제제로 이전에 관찰된 것과 유사하였고, 어떠한 SOF 용량 변형도 보장하지 않는다.

[0265] 실시예 3: 음식물 영향

[0266] 단일 작용제로서 고-지방/고-칼로리 식사 (HFM)와 함께 투여된 화합물 I 고체 분산액 (화합물 I:코포비돈 1:1)의 노출은 공복 투여와 비교하여 적당히 감소되었다 (AUC에서의 14% 감소 및 C_{max}에서의 25% 감소) (표 7). 소포스부비르/화합물 I (고체 분산액) FDC의 일부로서 HFM와 함께 투여되는 경우에 화합물 I (고체 분산액)의 노출은 비교적 개선되었고, 공복 투여와 비교하여 노출에서 적당한 증가를 생성하였다 (AUC에서의 ~20% 증가 및 C_{max}에서의 ~5% 증가, 표 8). 노출에서의 이 증가는 소포스부비르/화합물 I FDC의 일부로서 투여된 화합물 I의 생체이용률이 단일 작용제 정제로서의 화합물 I과 비교하여 개선되었다는 것을 시사한다. 하기 표 8은 상이한

공복 상태 하에 고정 용량 조합물로부터의 화합물 I의 노출 및 GMR을 제시한다.

[0267] <표 7>

화합물 I PK 파라미터	GLSM		% GLSM 비 (섭식/공복)	90% CI
	화합물 I 100 mg 섭식 (N = 12)	화합물 I 100 mg 공복 (N = 12)		
가벼운 조식				
AUC _{last} (ng•h/mL)	6728.66	5389.63	124.84	(110.02, 141.67)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	6820.80	5469.11	124.72	(109.94, 141.48)
C _{max} (ng/mL)	784.70	581.72	134.89	(116.84, 155.74)
HFM				
AUC _{last} (ng•h/mL)	3222.57	3746.30	86.02	(73.17, 101.12)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	3267.75	3786.61	86.30	(73.43, 101.42)
C _{max} (ng/mL)	364.39	485.72	75.02	(62.56, 89.97)

[0268]

[0269] <표 8>

평균 (%CV)	SOF/ 화합물 I FDC			MFM/ 공복 GMR (90% CI)	HFM/ 공복 GMR (90% CI)
	(공복, N = 30)	(MFM, N = 30)	(HFM, N = 30)		
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	4520 (47.6)	5930 (44.3)	5060 (43.4)	1.33 (1.10, 1.63)	1.21 (0.99, 1.48)
AUC _{last} (ng·hr/mL)	4440 (47.7)	5850 (44.1)	4990 (43.2)	1.34 (1.09, 1.64)	1.22 (0.99, 1.49)
C _{max} (ng/mL)	562 (44.6)	710 (39.4)	544 (35.9)	1.29 (1.07, 1.56)	1.05 (0.87, 1.26)

[0270]

[0271] 실시예 4: 유전자형 1-6 HCV 감염을 앓는 치료 나이브 환자에서 12주 동안 인터페론-무함유, 리바비린-무함유, 화합물 I 및 소포스부비르의 조합물로의 치료의 안전성 및 치료 효능

[0272] 화합물 I은 3-일 단독요법 연구에서 유전자형 1-6 HCV에 대해 강력한 활성을 증명한 바 있는 HCV NS5A 억제제이다. 본 실시예는 유전자형 1-6 HCV 감염을 앓는 환자에서 소포스부비르 (SOF) 및 화합물 I 고체 분산액 (화합물 I:코포비돈 1:1)의 조합물의 연구의 결과를 제시한다.

[0273] 방법: 간경변증을 앓고 있지 않은 치료 나이브 유전자형 1-6 HCV-감염된 환자를 1:1 무작위화하여 12주 동안 SOF 400 mg 및 화합물 I 25 mg을 1일 1회, 또는 SOF 400 mg 및 화합물 I 100 mg을 1일 1회 제공하였다.

[0274] 결과: 154명의 환자 (36% GT1, 14% GT2, 35% GT3, 9% GT4, < 1% GT5 및 6% GT6)를 무작위화하고, 치료하였다; 64%는 남성이고, 85%는 백인이고, 48%는 IL28B CC 유전자형을 갖고 있었다. SOF 400 mg 및 화합물 I 25 mg으로 치료한 1명의 유전자형 3 HCV-감염된 환자 (이 환자는 비-반응으로 제8주에서 치료를 중지함)를 제외한 모든 환자는 제4주 치료에 의해 HCV RNA < LLOQ를 가졌다. 치료후 제4주까지의 결과 (SVR4)를 하기 제시하였다. 둘 다 SOF 400 mg 및 화합물 I 25 mg을 제공받은 유전자형 1 HCV 감염을 앓는 1명 및 유전자형 3 HCV 감염을 앓는 1명인 2명의 환자가 재발하였다. 가장 빈번하게 보고된 유해 사례 (> 10%)는 피로, 두통 및 오심이였다. 유해 사례로 인한 중단은 없었다. 4명의 환자가 5종의 SAE를 보고하였으며; 아무도 연구 약물과 관련된 것으로 고려되지 않았다. 혈액, 화학, 또는 요분석 파라미터의 약물 관련 변화의 어떠한 증거도 존재하지 않았다.

[0275] SOF 및 화합물 I의 12주 동안의 치료는 내약성이 우수하였고, 유전자형 1-6 HCV 감염을 앓는 환자에서 높은 SVR4 비율을 유발하였다 (표 9).

[0276] <표 9> 12주 동안 SOF + 화합물 I로 치료한 환자에서의 SVR4

HCV 유전자형	SOF (400mg) + 화합물 I (25mg)	SOF (400mg) + 화합물 I (100mg)
GT1	96% (26/27)	100% (28/28)
GT2	91% (10/11) ^a	100% (10/10)
GT3	89% (24/27) ^a	100% (27/27)
GT4	100% (7/7)	86% (6/7) ^a
GT5	100% (1/1)	-
GT6	100% (4/4)	100% (5/5)

[0277]

[0278]

a. 군당 1명의 환자는 치료후 제4주 전의 추적에서 상실되었음.

[0279]

본 발명이 바람직한 실시양태 및 임의의 특색에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본원에 개시된 그 안에서 구현된 본 발명의 변형, 개선 및 변경이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 고려될 수 있으며, 이러한 변형, 개선 및 변경도 본 발명의 범주 내인 것으로 간주됨이 이해되어야 한다. 본원에 제공된 물질, 방법 및 실시예는 바람직한 실시양태를 대표하고, 예시적인 것이며, 본 발명의 범주에 대한 제한으로 의도되지 않는다.

[0280]

본 발명은 본원에서 광범위하고 포괄적으로 기재되어 있다. 포괄적인 개시내용에 속하는 각각의 보다 좁은 종 및 아속 분류가 또한 본 발명의 일부를 형성한다. 이는 제외되는 물질이 본원에 구체적으로 언급되어 있는지 여부에 관계없이, 임의의 대상을 속으로부터 배제한다는 단서 또는 부정적인 제한 하의 본 발명의 기재내용을 포함한다.

[0281]

또한, 본 발명의 특색 또는 측면이 마쿠쉬 군에 기초하여 기재되는 경우에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 또한 그에 의해 마쿠쉬 군의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위군에 기초하여 기재되었음을 인식할 것이다.

[0282]

본원에 언급된 모든 공개, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은, 각 문헌이 개별적으로 참조로 포함된 것과 동일한 정도로 이들의 전문이 참조로 명백하게 포함된다. 상충되는 경우에는, 정의를 비롯하여 본 명세서가 우선할 것이다.