



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0115970
 (43) 공개일자 2009년11월10일

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07D 403/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/497</i> (2006.01)
 <i>A61K 38/07</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7020031
 (22) 출원일자 2008년02월27일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년09월25일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2008/002568
 (87) 국제공개번호 WO 2008/106151
 국제공개일자 2008년09월04일</p> <p>(30) 우선권주장
 60/903,587 2007년02월27일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
 미국 매사추세츠주 02139-4242 캠프리지 웨이벌리 스트리트 130</p> <p>(72) 발명자
 코넬리, 패트릭, 알.
 미국 01451 매사추세츠주 하버드 러버스 레인 15
 카디알라, 이리나
 미국 02459 매사추세츠주 뉴턴 하겐 로드 40
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 김영, 양영준</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 공-결정 및 그를 포함하는 제약 조성물

(57) 요약

본 발명은 VX-950, 및 4-히드록시벤조산, 4-아미노 살리실산, 페닐알라닌, 트레오닌, 타르타르산, 아디프산, 숙신산 아세테이트, 프롤린, 메틸 4-히드록시벤조에이트, 안트라닐산, 및 d-바이오틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제를 포함하는 조성물 및 공-결정에 관한 것이다. 이들의 제조 및 사용 방법 또한 본 발명의 범위내에 있다.

(72) 발명자

스타브로폴루스, 캐씨

미국 92117 캘리포니아주 샌 디에고 롤프 로드
4489

장, 유에강

미국 01778 매사추세츠주 웨이랜드 페어필드 로드
15

존스톤, 스티브

미국 01740 매사추세츠주 볼튼 와타콰독 힐 로드
202

비세티, 고빈다, 라오

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 미닛 맨 랜스 19

주르카우스카스, 발다스

미국 02139 매사추세츠주 캠브릿지 펄 스트리트 프
론트 163

로즈, 피터

미국 01460 매사추세츠주 리틀턴 파인 브룩 레인 4

특허청구의 범위

청구항 1

VX-950 및 4-히드록시벤조산을 포함하는 공-결정.

청구항 2

제1항에 있어서, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 몰비가 약 5:1 내지 약 1:5인 공-결정.

청구항 3

제2항에 있어서, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 몰비가 약 1:1인 공-결정.

청구항 4

제3항에 있어서, 약 17.61, 18.07, 18.87, 19.68, 및 20.75 ° 2- θ (각각 약 +/- 0.3 ° 2- θ 의 표준 편차)에서의 4개의 X-선 분말 회절 피크 중 2개 이상을 갖는 공-결정.

청구항 5

제3항에 있어서, 그의 DSC 온도기록도에서 약 191.19°C (약 +/- 5°C의 표준 편차)에서 피크를 갖는 공-결정.

청구항 6

VX-950; 4-아미노 살리실산 및 4-히드록시벤조산으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제; 및 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 에탄올, 및 아세톤으로 이루어진 군으로부터 선택된 용매를 포함하는 공-결정.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 용매가 아세토니트릴인 공-결정.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 공-결정 형성제가 4-아미노 살리실산인 공-결정.

청구항 9

제8항에 있어서, VX-950 및 4-아미노 살리실산의 몰비가 약 5:1 내지 약 1:5인 공-결정.

청구항 10

제9항에 있어서, VX-950 및 4-아미노 살리실산의 몰비가 약 1:1인 공-결정.

청구항 11

제10항에 있어서, VX-950 및 아세토니트릴의 몰비가 약 1:0.05 내지 약 1:1인 공-결정.

청구항 12

제11항에 있어서, VX-950 및 아세토니트릴의 몰비가 약 1:0.34인 공-결정.

청구항 13

제12항에 있어서, 약 7.711, 8.631, 9.723, 및 9.959 ° 2- θ (각각 약 +/- 0.3 ° 2- θ 의 표준 편차)에서의 4개의 X-선 분말 회절 피크 중 2개 이상을 갖는 공-결정.

청구항 14

제12항에 있어서, 그의 DSC 온도기록도에서 약 184.71°C (약 +/- 5°C의 표준 편차)에서 DSC 피크를 갖는 공-결정.

청구항 15

제7항에 있어서, 공-결정 형성제가 4-히드록시벤조산인 공-결정.

청구항 16

제15항에 있어서, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 몰비가 약 5:1 내지 약 1:5인 공-결정.

청구항 17

제16항에 있어서, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 몰비가 약 1:1인 공-결정.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 용매가 아세토니트릴인 공-결정.

청구항 19

제18항에 있어서, VX-950 및 아세토니트릴의 몰비가 약 1:0.05 내지 약 1:0.5인 공-결정.

청구항 20

제19항에 있어서, VX-950 및 아세토니트릴의 몰비가 약 1:0.14인 공-결정.

청구항 21

제20항에 있어서, 약 7.684, 8.599, 9.605, 9.938 ° 2- θ (각각 약 +/- 0.3 ° 2- θ 의 표준 편차)에서의 4개의 X-선 분말 회절 피크 중 2개 이상을 갖는 공-결정.

청구항 22

제20항에 있어서, 그의 DSC 온도기록도에서 약 190.78°C (약 +/- 5°C의 표준 편차)에서 DSC 피크를 갖는 공-결정.

청구항 23

VX-950, 및 페닐알라닌, 트레오닌, 타르타르산, 및 아디프산으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제를 포함하는 공-결정.

청구항 24

제23항에 있어서, VX-950 및 공-결정 형성제의 몰비가 약 5:1 내지 약 1:5인 공-결정.

청구항 25

제24항에 있어서, VX-950 및 공-결정 형성제의 몰비가 약 1:1인 공-결정.

청구항 26

VX-950, 및 숙신산 아세테이트 및 프롤린으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-형성제를 포함하는 공-형태.

청구항 27

제26항에 있어서, VX-950 및 공-형성제의 몰비가 약 5:1 내지 약 1:5인 공-형태.

청구항 28

제27항에 있어서, VX-950 및 공-형성제의 몰비가 약 1:1인 공-형태.

청구항 29

VX-950, 및 메틸 4-히드록시벤조에이트, 안트라닐산, d-바이오틴, 및 타르타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-형성제를 포함하는 공-형태.

청구항 30

제29항에 있어서, VX-950 및 공-형성체의 몰비가 약 5:1 내지 약 1:40인 공-형태.

청구항 31

VX-950 및 4-히드록시벤조산을 포함하는 제약 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, VX-950 및 4-히드록시벤조산이 함께 결정 형태를 갖는 것인 제약 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 몰비가 약 5:1 내지 약 1:5인 제약 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 몰비가 약 1:1인 제약 조성물.

청구항 35

제31항에 있어서, 희석제, 용매, 부형제, 담체, 또는 가용화제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 36

VX-950; 4-아미노 살리실산 및 4-히드록시벤조산으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제; 및 아세트니트릴, 에틸 아세테이트, 에탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 및 메틸 tert-부틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 용매를 포함하는 제약 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, VX-950, 공-결정 형성제, 및 용매가 함께 결정 형태를 갖는 것인 제약 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 용매가 아세트니트릴인 제약 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, VX-950 및 공-결정 형성체의 몰비가 약 5:1 내지 약 1:5인 제약 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, VX-950 및 공-결정 형성체의 몰비가 약 1:1인 제약 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, VX-950 및 아세트니트릴의 몰비가 약 1:0.01 내지 약 1:1인 제약 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 공-결정 형성체가 4-히드록시벤조산이고, VX-950 및 아세트니트릴의 몰비가 약 1:0.14인 제약 조성물.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 공-결정 형성체가 4-아미노 살리실산이고, VX-950 및 아세트니트릴의 몰비가 약 1:0.34인 제약 조성물.

청구항 44

제36항에 있어서, 제2 용매, 희석제, 부형제, 담체, 또는 가용화제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 45

VX-950, 및 페닐알라닌, 트레오닌, 타르타르산, 및 아디프산으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 용매, 희석제, 부형제, 담체, 또는 가용화제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 47

VX-950, 및 숙신산 아세테이트 및 프롤린으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 용매, 희석제, 부형제, 담체, 또는 가용화제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 49

VX-950, 및 메틸 4-히드록시벤조에이트, 안트라닐산, d-바이오틴, 및 타르타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서, 용매, 희석제, 부형제, 담체, 또는 가용화제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 51

- a. VX-950을 제공하는 단계,
 - b. 4-히드록시벤조산, 4-아미노 살리실산, 페닐알라닌, 트레오닌, 타르타르산, 아디프산, 숙신산 아세테이트, 프롤린, 메틸 4-히드록시벤조에이트, 안트라닐산, 및 d-바이오틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제를 제공하는 단계,
 - c. 결정화 조건하에 VX-950과 상기 공-결정 형성제를 용액으로서 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 접촉시켜, 고체상의 공-결정을 형성하는 단계, 및
 - d. 임의로 단계 (c)에서 형성된 공-결정을 단리하는 단계
- 를 포함하는, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 공-결정을 제조하는 방법.

청구항 52

- a. VX-950, 및 4-히드록시벤조산, 4-아미노 살리실산, 페닐알라닌, 트레오닌, 타르타르산, 아디프산, 숙신산 아세테이트, 프롤린, 메틸 4-히드록시벤조에이트, 안트라닐산, 및 d-바이오틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제에 대해 관심있는 화학적 또는 물리적 특성을 측정하는 단계,
 - b. 관심있는 화학적 또는 물리적 특성의 목적하는 조절을 달성하는 VX-950 및 공-결정 형성제의 몰 분율을 결정하는 단계, 및
 - c. 단계 (b)에서 결정된 몰 분율을 이용하여 공-결정을 제조하는 단계
- 를 포함하는, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 공-결정의 관심있는 화학적 또는 물리적 특성을 조절하는 방법.

명세서

<1> <상호 참조>

<2> 본 출원은 2007년 2월 27일에 출원한 미국 출원 제60/903,587호를 우선권으로 주장하며, 상기 문헌은 그의 전문이 본원에 포함된다.

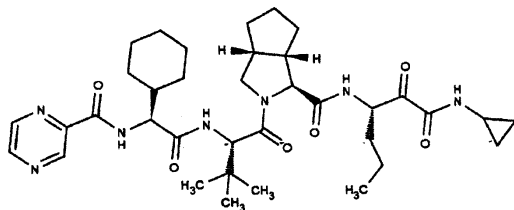
배경 기술

- <3> C형 간염 바이러스 ("HCV")의 감염은 불가피한 인간 의료 문제이다. HCV는 A형, B형 간염이 아닌 대부분의 사례에서 원인이 되는 인자로 인식되며, 전세계적으로 인간 발병률이 3%인 것으로 추정된다 (문헌 [A. Alberti et al., "Natural History of Hepatitis C," J. Hepatology, 31 (Suppl. 1), pp. 17-24 (1999)]). 미국에서만 거의 4백만 명이 감염되어 있을 수 있다 (문헌 [M. J. Alter et al., "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States, Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437-455 (1994)]; [M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States," J. Hepatology, 31 (Suppl. 1), pp. 88-91 (1999)]).
- <4> HCV에 처음 노출시, 감염된 개체의 약 20%에서만 급성 임상적 간염이 발병하는 반면, 나머지는 상기 감염이 자연 치유되는 것으로 보인다. 그러나, 거의 70%의 경우에는, 상기 바이러스가 수십년 동안 지속되는 만성 감염을 수립한다 (문헌 [S. Iwarson, "The Natural Course of Chronic Hepatitis," FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 201-204 (1994)]; [D. Lavanchy, "Global Surveillance and Control of Hepatitis C," J. Viral Hepatitis, 6, pp. 35-47 (1999)]). 이는 보통 재발성이며 점진적으로 악화되는 간 염증을 일으키며, 종종 경변증 및 간세포 암종과 같은 더욱 중증의 질환 상태를 초래한다 (문헌 [M. C. Kew, "Hepatitis C and hepatocellular carcinoma", FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 211-220 (1994)]; [I. Saito et al., "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 6547-6549 (1990)]). 불행하게도, 만성 HCV의 진행을 약화시키기 위한 널리 효과적인 치료법은 없다.
- <5> HCV 게놈은 3010 내지 3033개 아미노산의 폴리단백질을 코딩한다 (문헌 [Q.L. Choo, et al., "Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, pp. 2451-2455 (1991)]; [N. Kato et al., "Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non-A, Non-B Hepatitis," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 9524-9528 (1990)]; [A. Takamizawa et al., "Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers," J. Virol., 65, pp. 1105-1113 (1991)]). HCV 비-구조 (NS) 단백질은 바이러스 복제에 필수적인 촉매적 기구를 제공한다. NS 단백질은 상기 폴리단백질의 단백질분해 절단에 의해 유래된다 (문헌 [R. Bartenschlager et al., "Nonstructural Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine-Type Proteinase Required for Cleavage at the NS3/4 및 NS4/5 Junctions," J. Virol, 67, pp. 3835-3844 (1993)]; [A. Grakoui et al., "Characterization of the Hepatitis C Virus-Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase-Dependent Polyprotein Cleavage Sites," J. Virol, 61, pp. 2832-2843 (1993)]; [A. Grakoui et al., "Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products," J. Virol, 67, pp. 1385-1395 (1993)]; [L. Tomei et al., "NS3 is a Serine protease required for processing of Hepatitis C Virus Polyprotein", J. Virol, 67, pp. 4017-4026 (1993)]).
- <6> HCV NS 단백질 3 (NS3)은 바이러스 복제 및 감염성에 필수적이다 (문헌 [Kolykhalov, J. Virology, Volume 74, pp. 2046 -2051 2000 "Mutations at the HCV NS3 Serine Protease Catalytic Triad abolish infectivity of HCV RNA in Chimpanzees]). 황열 바이러스 NS3 프로테아제에서의 돌연변이가 바이러스 감염성을 감소시키는 것으로 알려져 있다 (문헌 [Chambers, T.J. et al., "Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein", Proc. Natl Acad. Sci USA, 87, pp. 8898-8902 (1990)]). NS3의 처음 181개의 아미노산 (바이러스 폴리단백질의 잔기 1027 내지 1207)은 HCV 폴리단백질의 4개의 모든 하류 부위를 프로세싱하는 NS3의 세린 프로테아제 도메인을 함유하는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [C. Lin et al., "Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans-Cleavage-Requirements and Processing Kinetics", J. Virol., 68, pp. '8147-8157 (1994)]).
- <7> HCV NS3 세린 프로테아제 및 그의 관련 보조인자 NS4A는 상기 모든 바이러스 효소의 프로세싱을 돕기 때문에, 바이러스 복제에 필수적인 것으로 여겨진다. 이 프로세싱은 바이러스 효소 프로세싱에도 관여하는 인간 면역결핍 바이러스 아스파르트릴 프로테아제에 의해 수행되는 것과 유사한 것으로 보인다. 바이러스 단백질 프로세싱을 억제하는 HIV 프로테아제 억제제는 인간에서 강력한 항바이러스제이며, 이는 바이러스 생장 주기 중 상기 단계를 저해하면 치료 활성제를 얻을 수 있음을 나타낸다. 결과적으로, HCV NS3 세린 프로테아제 또한 약물 개발에 있어서 매력적인 표적이다.
- <8> 최근까지, HCV 질환에 대해 유일하게 확립된 요법은 인터페론 치료였다. 그러나, 인터페론은 상당한 부작용을 가지며 (문헌 [M. A. Walker et al., "Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress," DDT, 4, pp. 518-29 (1999)]; [D. Moradpour et al., "Current and Evolving Therapies for

Hepatitis C," Eur. J. Gastroenterol. Hepatol, 11 , pp. 1199-1202 (1999)]; [H. L. A. Janssen et al. "Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis," J. Hepatol, 21, pp. 241-243 (1994)]; [P.F. Renault et al., "Side Effects of Alpha Interferon," Seminars in Liver Disease, 9, pp. 273-277 (1989)], 사례 중 일부에서만 (대략 25%) 장기간 완화를 유도하였다 (문헌 [O. Weiland, "Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection", FEMS Microbiol. Rev., 14, pp. 279-288 (1994)]). 최근, 인터페론의 폐길화 형태 (페그-인트론(PEG-INTRON[®]) 및 페가시스(PEGASYS[®]) 및 리바비린 및 인터페론의 조합 요법 (레벤투롤(REBETROL[®]))의 도입은 완화율을 그다지 크지 않게 개선시키고, 부작용을 부분적으로만 감소시켰다. 더욱이, 효과적인 항-HCV 백신에 대한 전망은 여전히 불확실하다.

<9> 따라서, 더욱 효과적인 항-HCV 요법이 요구된다. 이러한 억제제는 프로테아제 억제제로서, 특히 세린 프로테아제 억제제로서, 더욱 특별하게는 HCV NS3 프로테아제 억제제로서 치료 효능을 가질 것이다. 구체적으로, 이러한 화합물은 항바이러스제로서, 특히 항-HCV 제제로서 유용할 수 있다.

<10> 하기 나타낸 구조를 갖는 HCV 억제제인 VX-950이 이러한 필요로 하는 화합물이다. VX-950은 PCT 공개 공보 WO 02/18369에 기재되어 있으며, 상기 문헌은 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.



<11>

<12> <발명의 요약>

<13> 일반적으로, 본 발명은 HCV 억제제 VX-950 및 특이적 공-결정 형성제를 함유하는 조성물에 관한 것이다. 공-결정 형성제는 공-결정, 포집 화합물 또는 다른 결정성 고체 형태의 형성을 통해 고체 약물의 결정 형태를 변경시키는 약리학적으로 불활성인 부형제이다. 이는 본원에 사용된 "공-형성제"의 의미에 속한다. 특정한 상황하에, VX-950 및 공-결정 형성제는 함께 결정성 조성물, 즉 공-결정을 형성할 수 있다. 특이적인 VX-950 공-결정은 무정형 VX-950 분산체에 비해 개선된 용해도, 높은 수용성, 및 양호한 고체 상태 물리적 안정성을 갖기 때문에, 그들의 유리 형태와 비교할 때 유리하다. 특이적인 VX-950 공-결정은 또한 무정형 형태에 비해 높은 벌크 밀도를 나타내기 때문에, VX-950 공-결정은 투여 형태의 질량을 감소시키고, 그에 따라 약물 복용 부담 (pill burden)을 저하시킨다. 또한, VX-950 공-결정은 분무 건조, 용융 압출, 동결 건조 또는 침전을 요하는 무정형 형태에 비해 제조상의 이점을 제공한다.

<14> 한 측면에서, 본 발명에 의해 제공되는 조성물은 각각 VX-950 및 공-결정 형성제 화합물을 함유한다. 한 실시양태에서, VX-950 및 공-결정 형성제 (즉, 4-히드록시벤조산)는 조성물 중에서 함께 결정 형태를 갖는다 (즉, 공-결정을 형성함). 몇몇 실시양태에서, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5 (예를 들어, 약 1:1)이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 공-결정은 약 17.61, 18.07, 18.87, 19.68, 및 20.75 ° 2-θ (각각 약 +/- 0.3 ° 2-θ의 표준 편차)에서의 4개의 X-선 분말 회절 피크 중 2개 이상을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 공-결정은 그의 DSC 온도기록도에서 약 191.19°C (약 +/- 5°C의 표준 편차)에서 피크를 갖는다. 다른 실시양태에서, 상기 공-결정은 약 17.6, 18.0, 18.9, 19.7, 및 20.8 ° 2-θ (각각 약 +/- 0.3 ° 2-θ의 표준 편차)에서의 4개의 X-선 분말 회절 피크 중 2개 이상을 갖는다. 또다른 실시양태에서, 상기 공-결정은 그의 DSC 온도기록도에서 약 191°C (약 +/- 5°C의 표준 편차)에서 피크를 갖는다.

<15> 또다른 측면에서, 본 발명은 VX-950; 4-아미노 살리실산 및 4-히드록시벤조산으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제; 및 아세트니트릴, 에틸 아세테이트, 에탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 및 메틸 tert-부틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 용매를 함유하는 조성물을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, VX-950, 공-결정 형성제, 및 용매는 함께 결정 형태를 가질 수 있다 (즉, 공-결정을 형성함). 용매의 존재로 인해, 상기 공-결정은 용매화물일 수 있다. 몇몇 다른 실시양태에서, 상기 용매는 아세트니트릴이다. 몇몇 다른 실시양태에서, 공-결정 형성제는 4-아미노 살리실산이다. 몇몇 실시양태에서, VX-950 및 4-아미노 살리실산의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5 (예를 들어, 약 1:1)이다. 몇몇 실시양태에서, VX-950 및 아세트니트릴의 몰비는 약 1:0.05 내지 약 1:1 (예를 들어, 약 1:0.34)이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 공-결정은 약 7.711, 8.631, 9.723, 및 9.959 ° 2-θ (각각 약 +/- 0.3 ° 2-θ의 표준 편차)에서의 4개의 X-선 분말 회절 피크 중 2개 이상을 갖는다. 몇몇

실시양태에서, 상기 공-결정은 그의 DSC 온도기록도에서 약 184.71°C (약 +/- 5°C의 표준 편차)에서 DSC 피크를 갖는다. 다른 실시양태에서, 상기 공-결정은 약 7.7, 8.6, 9.7, 및 10.0 ° 2-θ (각각 약 +/- 0.3 ° 2-θ의 표준 편차)에서의 4개의 X-선 분말 회절 피크 중 2개 이상을 갖는다. 또다른 실시양태에서, 상기 공-결정은 그의 DSC 온도기록도에서 약 185°C (약 +/- 5°C의 표준 편차)에서 DSC 피크를 갖는다.

- <16> 몇몇 추가의 실시양태에서, 공-결정 형성제는 4-히드록시벤조산이다. 몇몇 추가의 실시양태에서, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5 (예를 들어, 약 1:1)이다. 몇몇 추가의 실시양태에서, 상기 용매는 아세트니트릴이다. 몇몇 추가의 실시양태에서, VX-950 및 아세트니트릴의 몰비는 약 1:0.05 내지 약 1:0.5 (예를 들어, 약 1:0.14)이다. 몇몇 추가의 실시양태에서, 상기 공-결정은 약 7.684, 8.599, 9.605, 9.938 ° 2-θ (각각 약 +/- 0.3 ° 2-θ의 표준 편차)에서의 4개의 X-선 분말 회절 피크 중 2개 이상을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 공-결정은 그의 DSC 온도기록도에서 약 190.78°C (약 +/- 5°C의 표준 편차)에서 DSC 피크를 갖는다. 몇몇 추가의 실시양태에서, 상기 공-결정은 약 7.7, 8.6, 9.6, 9.9 ° 2-θ (각각 약 +/- 0.3 ° 2-θ의 표준 편차)에서의 4개의 X-선 분말 회절 피크 중 2개 이상을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 공-결정은 그의 DSC 온도기록도에서 약 191°C (약 +/- 5°C의 표준 편차)에서 DSC 피크를 갖는다.
- <17> 또다른 측면에서, 본 발명은 VX-950, 및 페닐알라닌, 트레오닌, 타르타르산, 및 아디프산으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제를 함유하는 조성물을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, VX-950 및 공-결정 형성제는 함께 결정 형태를 갖는다 (즉, 공-결정을 형성함). 몇몇 실시양태에서, VX-950 및 공-결정 형성제의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5 (예를 들어, 약 1:1)이다.
- <18> 또다른 측면에서, 본 발명은 VX-950, 및 숙신산 아세테이트 및 프롤린으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-형성제를 함유하는 조성물을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, VX-950 및 공-형성제는 함께 공-형태를 형성한다 (예를 들어, 결정 형태를 가짐으로써 공-결정을 형성함). 본원에 사용된 용어 "공-형태"는 제약상 활성 성분 및 하나 이상의 불활성 성분 (예컨대, 본원에 사용된 "공-형성제")을 고정된 화학량론적 비율로 함유하는 결정성 단일상 물질을 나타낸다. 용어 "공-형태"는 본원에 사용된 "공-결정"을 포괄한다. 몇몇 실시양태에서, VX-950 및 공-형성제의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5 (예를 들어, 약 1:1)이다.
- <19> 또다른 측면에서, 본 발명은 VX-950, 및 메틸 4-히드록시벤조에이트, 안트라닐산, d-바이오틴, 및 타르타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-형성제를 함유하는 조성물을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, VX-950, 및 공-형성제는 함께 공-형태를 형성한다 (예를 들어, 결정 형태를 가짐으로써 공-결정을 형성함). 몇몇 실시양태에서, VX-950 및 공-형성제의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:40이다.
- <20> 이들 조성물은 무엇보다도 HCV와 관련 있거나 그에 연관된 질환의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, VX-950 및 상기 기재된 공-결정 형성제를 각각 적절한 몰비로 함유하는 제약 조성물 또한 본 발명의 범위내에 있다. 상기 제약 조성물은 임의로 용매화물의 형성을 위해 용매 (예를 들어, 아세트니트릴, 에틸 아세테이트, 에탄올, 또는 아세톤)를 함유할 수 있다. 또한, 상기 제약 조성물은 희석제, 용매, 부형제, 담체, 또는 가용화제를 더 함유할 수 있다.
- <21> 상기 기재된 공-결정을 제조하는 방법 또한 본 발명의 범위내에 있다. 상기 방법은
- <22> (a) VX-950을 제공하는 단계,
- <23> (b) 4-히드록시벤조산, 4-아미노 살리실산 (임의로 용매화물의 형성을 위해 용매, 예를 들어 아세트니트릴 중), 페닐알라닌, 트레오닌, 타르타르산, 아디프산, 숙신산 아세테이트, 프롤린, 메틸 4-히드록시벤조에이트, 안트라닐산, 및 d-바이오틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제를 제공하는 단계,
- <24> (c) 결정화 조건하에 VX-950과 상기 공-결정 형성제를 용액으로서 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 접촉시켜, 고체상의 공-결정을 형성하는 단계, 및
- <25> (d) 임의로 단계 (c)에서 형성된 공-결정을 단리하는 단계를 포함한다.
- <26> 상기 기재된 공-결정의 관심있는 화학적 또는 물리적 특성을 조절하는 방법 또한 본 발명의 범위내에 있다. 상기 방법은
- <27> (a) VX-950, 및 4-히드록시벤조산, 4-아미노 살리실산, 페닐알라닌, 트레오닌, 타르타르산, 아디프산, 숙신산 아세테이트, 프롤린, 메틸 4-히드록시벤조에이트, 안트라닐산, 및 d-바이오틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제에 대해 관심있는 화학적 또는 물리적 특성을 측정하는 단계,

- <28> (b) 관심있는 화학적 또는 물리적 특성의 목적하는 조절을 달성하는 VX-950 및 공-결정 형성제의 물 분율을 결정하는 단계, 및
- <29> (c) 단계 (b)에서 결정된 물 분율을 이용하여 공-결정을 제조하는 단계를 포함한다.
- <30> 본 발명의 조성물 및 공-결정은 HCV와 관련 있거나 그에 연관된 질환의 치료를 위해 사용될 수 있다. 따라서, 치료 유효량의 본 발명의 공-결정 또는 본 발명의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법 또한 본 발명의 범위내에 있다.
- <31> 본 발명의 조성물 및 공-결정은 또한 VX-950과 동일 또는 상이할 수 있는 활성 성분, 및 4-히드록시벤조산, 4-아미노 살리실산, 페닐알라닌, 트레오닌, 타르타르산, 아디프산, 숙신산 아세테이트, 프롤린, 메틸 4-히드록시벤조에이트, 안트라닐산, 및 d-바이오틴으로 이루어진 군과 동일 또는 상이할 수 있는 공-결정 형성제를 함유하는 추가의 공-결정을 제조하기 위한 시드로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 소량의 본 발명의 공-결정을 목적하는 활성 성분 및 공-결정 형성제를 함유하는 용액에 넣을 수 있고, 상기 혼합물을 정치시킴으로써, 추가의 공-결정이 형성되어 기존의 공-결정으로부터 성장할 수 있도록 한다.
- <32> 추가로, 본 발명의 조성물 및 공-결정은 연구 수단으로 이용될 수 있다. 예를 들어, 이들은 여러 형태 및 조건 하에 VX-950의 약리학적 특성 (예컨대, 생체이용률, 대사 및 효능)을 연구하기 위해, 또는 최상의 전달 및 흡수를 위한 다양한 VX-950 제제를 개발하기 위해 이용될 수 있다.

발명의 상세한 설명

- <45> 공-결정의 제조 및 특성화 방법은 문헌을 통해 널리 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Trask et al., Chem. Commun., 2004, 890-891]; 및 [O. Almarsson and M.J. Zaworotko, Chem. Commun., 2004, 1889-1896]을 참조한다. 이들 방법은 일반적으로 본 발명의 공-결정의 제조 및 특성화에도 적합하다.
- <46> 또한, 하기 구체적인 방법을 이용하여, 공-결정, 특히 본 발명의 공-결정의 제조에 적합한 공-결정 형성제를 확인할 수 있다.
- <47> VX-950을 위한 가능한 공-결정 형성제의 초기 확인 또는 스크리닝은 96-웰 플레이트에서 수 밀리그램 규모로 수행할 수 있다. XRPD 결과와 공지된 결정성 VX-950 회절 패턴의 육안 비교는 신규 결정 형태에 대한 스크린 및/또는 변경된 결정 격자 치수 (이는 공-결정 형성제가 결정에 도입되었음을 나타낼 수 있음)로서 이용될 수 있다. 이러한 초기 스크리닝에 의해 옥살산, 4-아미노 살리실산, 및 살리실산 등이 VX-950과의 공-결정 형성을 위한 가능한 후보로서 확인되었다.
- <48> 초기 스크리닝 결과는 VX-950을 위한 추가의 공-결정 형성제를 확인하는 모델링 작업을 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, 4-아미노 살리실산은 보다 양호한 물리적 및 화학적 특성 때문에, VX-950을 위한 다른 가능한 공-결정 형성제를 분자 모델링을 통해 확인할 때 리드 분자로서 사용될 수 있다. 구체적으로, 4-ASA의 모델을 콰нта(Quanta) 소프트웨어 패키지 (아셀리스 인크.(Accelrys Inc.), 캘리포니아주 샌디에고)를 이용하여 제작하고, 단결정 X-선 회절에 의해 수득된 VX-950의 단일 분자의 구조와 복합체를 형성시킬 수 있다. 4-ASA 분자를 VX-950 주위의 여러 위치에 수동으로 위치시켜, 두 분자 사이에 최대 개수의 수소 결합을 형성시킬 수 있다. 4-ASA 분자의 이러한 위치 후보는 VX-950 분자가 고정되어 있는 동안 에너지가 최소화된다. 디폴트 설정 및 거리-의존성 유전성을 이용하여 에너지를 최소화하기 위해 콰нта에서 입수가능한 어둡티드-베이스스 뉴턴-랩슨(adopted-basis Newton-Raphson) 방법을 이용할 수 있다. 오토놈(AutoNom) 소프트웨어 (엠디엘 인포메이션 시스템즈, 게엠베하(MDL Information Systems, GmbH))를 이용하여, FDA의 EAFUS (Everything Added to Food, US; 미국에서 식품에 첨가되는 모든 것) 및 GRAS (Generally Regarded As Safe; 일반적으로 안전한 것으로 간주되는 것) 리스트에 등재된 화학적 화합물들의 명칭을 스마일즈(SMILES) 포맷에서 2차원 구조로 전환시킴으로써, 구조 데이터베이스를 제공할 수 있다. 그 후, 4-ASA에 의해 확인된 약리작용단에 꼭 맞는 새로운 공-결정 형성제에 대해 상기 데이터베이스를 검색할 수 있다. 허용되는 약리작용단은 VX-950 및 4-ASA의 것과 유사한 국소적 에너지 최소화를 갖는다.
- <49> DSC 또한 공-결정 형성제를 스크리닝하는데 이용될 수 있다. DSC에 의한 스크리닝에서는, DSC를 수행하는 동안 고체상 상호작용 (즉, 공용 용융물의 형성)이 입증된 공-결정 형성제와 VX-950의 물리적 혼합물이 아마도 공-결정을 형성하기 더욱 용이할 것이다. VX-950과 공-결정 형성제 사이의 상호작용을 검출하기 위해, 상기 성분들을 1:1 몰비로 블렌딩하고, 실온에서부터 예를 들어 300℃까지 10℃씩 증가시키는 DSC 온도 램프 방법을 수행할 수 있다. 순수한 성분들의 흡열성과 온도가 상이한 새로운 열-현상 (즉, 흡열)을 나타내는 블렌드를 선택한다.

원래 성분들의 것 뿐만 아니라 새로운 열 전이가 관찰될 때, 상기 새로운 열 전이만을 얻기 위한 시도로서 VX-950 및 공-결정 형성체의 물비를 조정할 수 있다. 관찰된 열 전이를 조성에 대한 함수로서 플롯하여, 2성분 혼합물에 대한 상 다이어그램을 얻을 수 있다. 그 후, 상기 기재된 바와 같이 DSC에서 새로운 열 전이를 제공하는 VX-950 및 공-결정 형성체의 조합물은 보다 큰 규모 (예를 들어, 그램)로 제공되도록 조절될 수 있다.

<50> 새로운 열 전이를 나타내는 VX-950 및 공-결정 형성체의 혼합물을 예를 들어 불-분쇄, 용매-증발, 용매 존재 및 부재하의 용융, 슬러리 전환, 블렌딩, 승화, 또는 모델링에 의해 다량으로 (즉, 규모 증가) 제조될 수 있다. 이들 방법 중 일부를 하기에 상세히 기재한다. 이렇게 제조된 생성물을 XRPD, TGA, 및 DSC와 같은 공지된 방법에 의해 분석 또는 특성화할 수 있고, 수성 매질 중에서 이들의 가용성 및 안정성 또한 당업계에 공지된 방법에 의해 측정할 수 있다.

<51> 불-분쇄: 등물량의 VX-950 및 공-결정 형성체를 적절한 용매와 혼합한다. 그 후, 혼합물을 불-분쇄 장치, 예를 들어 레취(Retsch) MM200 (글렌밀스 인크.(GlenMills Inc.), 뉴저지주 클리프톤)을 이용하여 15 Hz 주파수에서 3시간 동안 분쇄한다. 그 후, 혼합물을 소결된 강옥으로 제조된 분쇄 구획에 넣는다. 분쇄 후, 스크류 캡 설팅 광 바이알 (뚜껑이 열려 있음)에 물질을 넣고, 실온에서 진공하에 건조시킨다. XRPD 및 DSC 분석을 수행하여, 생성된 혼합물의 특성화를 수행한다.

<52> 반응 블록에서의 용융: 등물량의 VX-950 및 공-결정 형성체를 용매의 존재 또는 부재하에 혼합한다. 그 후, 혼합물을 반응 블록, 예를 들어 모델 RR98072 (래들리즈 디스커버리 테크놀로지스(Radleys Discovery Technologies), 영국 에섹스)에 넣고, 뚜껑을 닫고, DSC에 의해 새로운 열 전이가 확인되는 온도까지 가열한다. 그 후, 혼합물을 전이 온도에서 소정 시간 동안 유지시킨 후, 반응 블록을 개방시키고, 생성된 혼합물을 주위 상태하에 냉각시킨다.

<53> 용매 증발: VX-950 및 잠재적인 공-결정 형성체를 휘발성 용매 (예를 들어, 디클로로메탄 또는 메틸 tert-부틸 에테르) 또는 용매 혼합물 (예를 들어, 50:50 톨루엔:아세토니트릴)에 별도로 용해시킨다. 투명한 용액이 수득될 때까지 진탕시키거나 초음파 처리하여 용해를 보조할 수 있다. 그 후, 스크류 캡 설팅 광 바이알에서 목적하는 물비로 VX-950 용액과 공-결정 형성체 용액을 혼합한다. 상기 바이알을 감압하에 뚜껑을 연 채 두고, 전형적으로 수일 동안 용매를 증발 건조시킨다. 고체 (결정성) 물질이 수득되고, 이를 분석한다.

<54> 상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 공-결정은 고체 또는 결정성 물질을 특성화하는 것에 대해 당업계에 공지된 방법에 의해 분석할 수 있다. 특성화 방법의 예로는 열중량 분석법 (TGA), 시차 주사 열량법 (DSC), X-선 분말 회절 (XRPD), 가용성 분석법, 동적 증기 흡착법, 적외선 배기 가스 분석법, 및 현탁 안정성이 있다. TGA는 공-결정 샘플 중 잔류 용매의 존재를 조사하고, 각 공-결정 샘플의 분해가 일어나는 온도를 확인하는데 이용될 수 있다. DSC는 온도의 함수로서 공-결정 샘플에서 발생하는 열 전이를 조사하여, 각 공-결정 샘플의 용점을 측정하는데 이용될 수 있다. XRPD는 공-결정의 구조를 특성화하는데 이용될 수 있다. 가용성 분석은 각 공-결정 샘플의 물리적 상태의 변화를 반영하기 위해 수행될 수 있다. 현탁 안정성 분석은 용매 중에서 공-결정 샘플의 화학적 안정성을 측정하는데 이용될 수 있다. 이들 방법의 일부에 대해 보다 상세히 기재한다.

<55> X-선 분말 회절 (XRPD): XRPD는 물질의 원래 패턴을 기록하고 시간에 따른 상기 패턴의 변화를 모니터링함으로써 상기 물질의 물리적 형태를 특성화하는데 이용될 수 있다. XRPD 패턴은 실온에서 반사 방식으로, 예를 들어 밀 봉된 튜브 공급원 및 하이-스타(Hi-Star) 면적 검출기를 구비한 브루커 디8 디스커버(Bruker D8 Discover) 회절계 (브루커 에이엑스에스(Bruker AXS), 미국 위스콘신주 매디슨)를 이용하여 수득할 수 있다. 구리 표적 X-선 튜브 (지멘스(Siemens))를 예를 들어 40 kV 및 35 mA에서 작동시킬 수 있다. 흑연 단색화 장치 및 0.5 mm 시준기 (브루커로부터 공급됨)를 이용하여 평행한 단색 광선 (CuK α , $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)을 발생시킬 수 있다. 샘플과 검출기 사이의 거리는 대략 30 cm일 수 있다. 샘플을 Si 제로-백그라운드 웨이퍼 (예를 들어, 더 잼 두고트(The Gem Dugout), 펜실베이니아주 스테이트 칼리지) 상에 둔 다음, XYZ 플랫폼 상에서 중심에 위치시킬 수 있다. 윈도우즈 NT, 버전 4.1.16 사양의 GADDS 소프트웨어 (브루커 에이엑스에스, 미국 위스콘신주)를 이용하여 데이터를 수득할 수 있다. 각각 두 가지 상이한 2θ 각도인 $8^\circ 2-\theta$ 및 $26^\circ 2-\theta$ 에서 프레임 당 120초의 노출 시간을 이용하여 두 개의 프레임을 등록시킬 수 있다. 샘플을 노출시키는 동안 1 mm의 진폭으로 X 및 Y 방향 둘다에서 진동시킨다. 그 후, 데이터를 $3^\circ 2-\theta$ 내지 $41^\circ 2-\theta$ 범위에 걸쳐 $0.02^\circ 2-\theta$ 의 단계적인 크기로 통합하고, 하나의 연속 패턴으로 병합시킬 수 있다. 강옥 플레이트 (NIST 표준 1976)를 이용하여 장비를 보정할 수 있다.

<56> 시차 주사 열량법 (DSC): DSC는 온도의 함수로서 샘플에서 발생하는 열 전이를 검출하고, 결정성 물질의 용점을 측정하는데 이용될 수 있다. 이는 예를 들어 인덱스로 보정된 MDSC Q100 시차 주사 열량계 (티에이 인스트루먼트

츠(티에이 인스트루먼트), 텔라웨어주 뉴 캐슬)를 이용하여 수행한다. 샘플은 대략 2 mg의 샘플 크기를 갖는 단일 핀홀로 크럼핑된 알루미늄 팬에서 제조할 수 있다. 초기에는 25°C로 평형화시키고, 그 후 10°C/분씩 300°C로 램핑시킴으로써 매 작업을 수행한다. VX-950은 용융시 분해되며, 분해는 약 240°C에서 시작된다. 데이터를 써멀 어드밴티지 큐 시리즈(Thermal Advantage Q Series™) 소프트웨어에 의해 수집하고, 유니버설 어널리시스(Universal Analysis) 소프트웨어 (티에이 인스트루먼트, 텔라웨어주 뉴 캐슬)를 이용하여 분석할 수 있다.

<57> 열중량 분석법 (TGA): TGA는 샘플 중 잔류 용매의 존재를 조사하고, 샘플 분해가 일어나는 온도를 확인하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, TGA 측정을 위해 모델 Q500 열중량 분석기 (티에이 인스트루먼트, 텔라웨어주 뉴 캐슬)를 사용할 수 있다. 샘플의 무게는 약 3 내지 8 mg일 수 있고, 이를 약 10°C/분의 속도로 예를 들어 최종 온도 300°C까지 가열할 수 있다. 데이터를 써멀 어드밴티지 큐 시리즈™ 소프트웨어에 의해 수집하고, 유니버설 어널리시스 소프트웨어 (티에이 인스트루먼트, 텔라웨어주 뉴 캐슬)를 이용하여 분석할 수 있다.

<58> 푸리에 변환 적외선 (FT-IR) 분광법: FT-IR은 여러 물비의 VX-950과 공-결정 형성체의 블렌드에서 수소 결합을 조사하는데 이용될 수 있다. 적외선 전송 스펙트럼은 예를 들어 4000 내지 625 cm⁻¹에서 넥서스(Nexus) 670 분광계 (써모 일렉트론 코포레이션(Thermo Electron Corp.); 위스콘슨주 매디슨)를 사용하여 KBr 펠렛으로부터 취득할 수 있다.

<59> 가용성 측정: 가용성은 VX-950 당량으로 표현될 수 있다. 이는 상기 물질의 물리적 상태의 변화를 반영하고, VX-950 가용성 개선이라는 목표를 향한 진행을 모니터링하기 위해 측정할 수 있다. 구체적으로, 분취량의 상기 물질을 10 mg/mL의 목표 가용성으로 수성 매질에 넣을 수 있다. 설정 시점에서, 분취량의 상청액을 제거하고, 0.45 마이크로미터 필터 (예를 들어, 밀렉스(Millex); 밀리포어(Millipore), 메사추세츠주 빌러리카)를 통해 여과하고, HPLC (예를 들어, 아길런트(Agilent) 1100; 캘리포니아주 팔로 알토)를 이용하여 분석한다. 샘플을 엑스테라(XTerra®) 페닐 컬럼 (150 mm x 4.6 mm, 3.5 μm 입도 (P/N 186001144), 워터스 코포레이션(Waters Corp.), 메사추세츠주 밀포드) 상에서 예를 들어 270 nm 및 1 mL/분 유속으로 설정된 검출기를 이용하여 등용리적으로 작동시킨다. 이동상은 인산칼륨 완충액 (10 mM, pH = 7.0) 및 메탄올을 60:40 (v/v) 비로 함유한다. VX-950의 농도는 기지 농도의 표준을 이용하여 얻은 보정 곡선을 크로마토그래피 피크와 비교함으로써 측정될 수 있다.

<60> 가열판 현미경법: 현미경 화상은 예를 들어 편광 필름, SLMPan 50x 무한 보정 대물 렌즈, C-5050 디지털 카메라, 및 다양한 온도 제어기를 가진 인스텍(Instec) 가열판을 구비한 올림푸스(Olympus) BX51 공초점 현미경을 이용하여 취득할 수 있다. 실험 절차는 샘플을 수분 동안 평형화시키는 상이한 온도 단계들 사이의 선형 가열 램프로 이루어진다. 디지털 화상은 발생한 임의의 전이를 캡처하기 위해 상기 램프를 통해 수동으로 수집한다.

<61> VX-950 및 공-결정 형성체 (예를 들어, 4-히드록시벤조산, 4-아미노 살리실산 (아세트니트릴과 함께), 페닐알라닌, 트레오닌, 아디프산, 숙신산 아세테이트, 프롤린, 메틸 4-히드록시벤조에이트, 안트라닐산, d-바이오틴, 또는 타르타르산)을 포함하는 유효량의 본 발명의 공-결정 또는 조성물을 사용하여, HCV와 관련 있거나 그에 연관된 질환을 치료할 수 있다. 유효량은 치료되는 대상체, 예를 들어 환자에게 치료 효과를 부여하는데 필요한 양이다. VX-950 및 공-결정 형성체의 공-결정의 유효량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg (예를 들어, 약 1 mg/kg 내지 약 60 mg/kg)이다. 유효 투여량은 또한 당업자에게 인식되는 바와 같이 투여 경로, 부형제 사용, 및 다른 치료적 처치와의 병용 가능성 (예컨대, 다른 치료제 및/또는 요법의 사용)에 따라 달라질 것이다.

<62> 본 발명의 공-결정 또는 제약 조성물은 화합물 VX-950의 전달을 허용하는 임의의 방법에 의해, 예를 들어 경구, 정맥내 또는 비경구로 대상체 (예를 들어, 세포, 조직 또는 환자, 예를 들어 동물 또는 인간)에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 이들은 환약, 정제, 캡슐, 에어로졸, 좌약, 삽취 또는 주사를 위한 또는 안약 또는 귀약으로 사용하기 위한 액체 제제, 식이 보조제, 및 국소 제제를 통해 투여될 수 있다.

<63> 제약 조성물은 희석제, 용매, 부형제 및 담체, 예컨대 물, 링거액, 등장성 염수, 5% 글루코스, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함할 수 있다. 또다른 실시양태에서, 제약 조성물은 가용화제, 예컨대 시클로덱스트린을 더 포함할 수 있다. 적합한 희석제, 용매, 부형제, 담체, 및 가용화제에 대한 추가의 예는 예를 들어 문헌 [U.S. Pharmacopeia 23/National Formulary 18, Rockville, MD, U.S. Pharmacopeia Convention, Inc., (1995)]; [Ansel HC, Popovich NG, Allen Jr LV. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Baltimore MD, Williams & Wilkins, (1995)]; [Gennaro AR., Remingtons: The Science and Practice of Pharmacy, Easton PA, Mack Publishing Co., (1995)]; [Wade A, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients,

2nd Ed, Washington DC, American Pharmaceutical Association, (1994)]; [Baner GS, Rhodes CT. Modern Pharmaceutics, 3rd Ed., New York, Marcel Dekker, Inc., (1995)]; [Ranade W, Hollinger MA. Drug Delivery Systems. Boca Raton, CRC Press, (1996)]에서 확인할 수 있다.

<64> 제약 조성물은 또한 등장성 염수, 5% 글루코스 또는 널리 공지된 다른 제약상 허용되는 부형제(들) 중 공-결정의 수용액을 포함할 수 있다. 시클로덱스트린과 같은 가용화제, 또는 당업자에게 널리 공지된 다른 가용화제가 치료 화합물 VX-950의 전달을 위한 제약 부형제로 사용될 수 있다. 투여 경로와 관련하여, 공-결정 또는 제약 조성물은 경구, 비강내, 경피, 피내, 질, 귀안, 협측, 직장, 경점막으로, 또는 흡입을 통해, 또는 정맥내 주사로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 벌룬 카테터를 통해 정맥내로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 동물 (예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간, 인간이 아닌 영장류, 말, 개, 소, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 래트, 기니피그, 토끼, 햄스터, 게르빌루스쥐, 흰족제비, 도마뱀, 파충류, 또는 조류)에게 투여될 수 있다.

<65> 본 발명의 공-결정 또는 제약 조성물은 또한 이식가능한 장치를 (예를 들어, 수술에 의해) 이식함으로써 전달될 수 있다. 이식가능한 장치의 예로는 스텐트, 전달 펌프, 혈관 필터, 및 이식가능한 조절 방출 조성물이 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다. 임의의 이식가능한 장치를 사용하여, 본 발명의 공-결정 또는 제약 조성물 중의 활성 성분으로서 화합물 VX-950을 전달할 수 있으나, 단, 1) 상기 장치, 화합물 VX-950, 및 상기 화합물을 포함하는 임의의 제약 조성물은 생체적합성이고, 2) 상기 장치는 치료되는 환자에게 치료 효과를 부여하기 위해 유효량의 화합물을 전달 또는 방출시킬 수 있다.

<66> 스텐트, 전달 펌프 (예를 들어, 미니-삼투압 펌프), 및 다른 이식가능한 장치들을 통한 치료제의 전달은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 ["Recent Developments in Coated Stents" by Hofina et al., published in Current Interventional Cardiology Reports, 2001, 3: 28-36]을 참조하며, 이는 그에 인용된 참고문헌들을 비롯하여 그의 전문이 본원에 포함된다. 스텐트와 같은 이식가능한 장치에 대한 다른 기재들은 미국 특허 제 6,569,195호 및 제6,322,847호, 및 PCT 국제 공보 WO 04/0044405, WO 04/0018228, WO 03/0229390, WO 03/0228346, WO 03/0225450, WO 03/0216699, 및 WO 03/0204168에서 확인할 수 있으며, 이들 각각은 그에 인용된 다른 참고문헌들을 비롯하여 그의 전문이 본원에 포함된다.

실시예

<67> 하기에 본 발명의 공-결정을 제조 및 특성화하는 예가 기재되지만, 이는 단지 설명을 위한 것이며 어떠한 방식으로도 제한하려고 한 것이 아니다.

<68> 실시예 1. 불-분쇄 방법에 의한 제조

<69> VX-950 및 등물 당량의 공-결정 형성제 (예를 들어, 4-히드록시벤조산)을 용매 (예를 들어, 메틸 에틸 케톤 또는 에틸 아세테이트)과 혼합할 수 있다. 그 후, 성분들을 위그-엘-부그(Wig-L-Bug) 장비, 예를 들어 레취 MM200 (글렌밀스 인크., 뉴저지주 클리프톤)을 사용하여 15 Hz 주파수에서 10분 동안 분쇄할 수 있다. 분쇄 후, 배치를 예를 들어 75°C의 진공 오븐에서 2시간 동안 건조시켜, 본 발명의 공-결정을 수득하였다.

<70> 실시예 2. 용융 방법에 의한 제조

<71> VX-950 및 등물 당량의 공-결정 형성제 (예를 들어, 4-히드록시벤조산)를 용매의 존재 또는 부재하에 예를 들어 와동을 이용하여 5분 동안 혼합할 수 있다. 그 후, 혼합물을 반응 블록 (예를 들어, RR 98072, 래들리 디스커버리 테크놀로지스)에 넣고, 뚜껑을 닫고, 발열이 일어날 때까지 가열하였다. 혼합물을 발열 온도에서 30분 동안 유지시킨 다음, 생성된 혼합물을 주위 상태하에 뚜껑을 연 채로 냉각시키고, 사용된 경우 용매를 제거하여, 본 발명의 공-결정을 수득하였다.

<72> 실시예 3. 용매-증발 방법에 의한 제조

<73> 4-히드록시벤조산: VX-950 160 mg 및 4-히드록시벤조산 (시그마 케미컬즈 코.(Sigma Chemicals Co.), 미국 미주리주 세인트 루이스) 80 mg을 에틸 아세테이트 50 mL 중에서 둘 다 용해될 때까지 가열하여, 투명한 용액을 수득하였다. 상기 용액을 개방된 비커에 충전시키고, 감압하에 실온에서 약 12시간 동안 용매를 증발시켰다. 상기 비커에서 결정성 물질이 관찰되었고, 이를 제거하여, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정 180 mg을 수득하였다.

<74> 4-히드록시벤조산과 아세트니트릴: VX-950 160 mg 및 4-히드록시벤조산 (시그마 케미컬즈 코., 미국 미주리주 세인트 루이스) 80 mg을 아세트니트릴 50 mL 중에서 둘 다 용해될 때까지 가열하여, 투명한 용액을 수득하였다.

상기 용액을 개방된 비커에 충전시키고, 감압하에 실온에서 약 12시간 동안 용매를 증발시켰다. 상기 비커에서 결정성 물질이 관찰되었고, 이를 제거하여, 아세트니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정 190 mg을 수득하였다.

<75> 4-아미노살리실산과 아세트니트릴: VX-950 180 mg 및 4-아미노살리실산 (시그마 케미컬즈 코., 미국 미주리주 세인트 루이스) 80 mg을 아세트니트릴 50 mL 중에서 둘 다 용해될 때까지 가열하여, 투명한 용액을 수득하였다. 상기 용액을 개방된 비커에 충전시키고, 감압하에 실온에서 약 12시간 동안 용매를 증발시켰다. 상기 비커에서 결정성 물질이 관찰되었고, 이를 제거하여, 아세트니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정 200 mg을 수득하였다..

<76> **실시예 4. 결정화에 의한 제조**

<77> 또한, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정을 먼저 1 M의 VX-950을 3 부피의 디클로로메탄에 용해시킴으로써 제조하였다. 그 후, VX-950 용액에 1.4 몰 당량의 4-히드록시벤조산을 함유하는 5 부피의 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE) 용액을 교반하면서 첨가하였다. 이렇게 수득한 혼합물을 대략 1 내지 3시간 동안 정치시킨 후, 결정화가 일어나기 시작하였다. 결정화 과정은 5 내지 6시간 동안 진행시켰고, 고체 물질이 관찰되었다. 고체 물질을 여과하고, 새로운 모액 (즉, MTBE 및 디클로로메탄의 5:3 부피비의 혼합물)으로 세척하였다. 그 후, 상기 물질을 15 내지 75℃의 진공 오븐에서 6시간 내지 3일 동안 질소를 스웽핑하거나 하지 않고 건조시켜, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정을 수득하였다.

<78> 대안적으로, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정을 하기 조건하에 제조하였다. 질소 분위기하에, 제1 반응기에 VX-950 (1.00 당량)을 첨가한 후, 동일한 반응기에 디클로로메탄 (3 부피)을 첨가하였다. 상기 제1 반응기를 위한 배치 온도를 20 내지 25℃로 조정하였고, 디클로로메탄에 용해된 VX-950이 관찰되었다. 4-히드록시벤조산 (1.30 당량)을 제2 반응기에 첨가한 후, 메틸 tert-부틸 에테르 (5 부피)를 첨가하였다. 상기 제2 반응기를 위한 배치 온도 또한 20 내지 25℃로 조정하였고, 메틸 tert-부틸 에테르에 용해된 4-히드록시벤조산이 관찰되었다. 그 후, 90 내지 120분에 걸쳐 메틸 tert-부틸 에테르 중 4-히드록시벤조산의 용액을 제2 반응기로부터 제1 반응기의 디클로로메탄 중 VX-950의 용액으로 옮겼고, 이 동안 제1 반응기를 위한 배치 온도는 20 내지 25℃로 유지하였다. 이로써 수득한 용액을 20 내지 25℃에서 진탕시키고, 이를 샘플링하여, VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정 형성 반응이 완료될 때까지 2시간마다 HPLC로 분석하였다. 아직 용액 중에 있는 4-히드록시벤조산 및 VX-950에 대한 피크를 나타내는 대표적인 HPLC 스펙트럼을 도 A에 도시하였으며, 그 후 잔류 농도 또는 양으로 전환시켰다. 반응 완료시, 생성된 슬러리를 여과하고, 여과 케이크를 2 부피의 디클로로메탄 및 메틸 tert-부틸 에테르 혼합물 (3:5 비)로 세척하였다. 2 부피의 디클로로메탄 및 메틸 tert-부틸 에테르 (3:5 비)를 이용하여 세척을 반복하였다. 이로써 수득한 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정을 진공하에 15 내지 75℃에서 6시간 내지 3일 동안 질소를 스웽핑하거나 하지 않고 건조시켰다.

<79> **실시예 5: 단결정 회절**

<80> 단결정 회절은, 모액으로부터 골라내어 유리 섬유 상에 탑재된 단결정을 이용하여 100K의 브루커 APEX II CCD 회절계에서 CuK α 방사선 조사에 의해 수행하였다. 상기 결정을 질소 유동 시스템하에 100K로 냉각시키고, 4 ϕ 각도에서 ω 축 주변에서 진동 사진을 찍었다. APEX 소프트웨어를 이용하여 데이터를 취득, 통합 및 기준화 하였다. SHELX-TL 패키지를 이용하여 구조를 해석 및 정련하였다.

<81> 아세트니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정은 공간 군 P2₁2₁2₁ 1을 갖는 사방정계 셀을 나타내었다. 단위 셀 치수는 a = 9.4143 Å, b = 11.9529 Å, c = 39.474 Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 이었다. 상기 셀 치수는 +/- 0.1 Å의 편차가 있을 수 있다. R 인자는 R1 = 0.0273, wR2 = 0.0688이었다. 상기 데이터는, 상기 공-결정이 비대칭 단위 중에 1의 VX-950, 1의 4-히드록시벤조산, 및 0.143의 아세트니트릴을 함유함을 나타낸다.

<82> 아세트니트릴로서 VX-950 및 4-아미노살리실산의 공-결정은 공간 군 P2₁2₁2₁ 1을 갖는 사방정계 셀을 나타내었다. 단위 셀 치수는 a = 9.3889 Å, b = 12.2292 Å, c = 39.7436 Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 이었다. 상기 셀 치수는 +/- 0.1 Å의 편차가 있을 수 있다. R 인자는 R1 = 0.0574, wR2 = 0.1445이었다. 상기 데이터는, 상기 공-결정이 비대칭 단위 중에 1의 VX-950, 1의 4-아미노살리실산, 및 0.337의 아세트니트릴을 함유함을 나타낸다.

<83> **실시예 6. 열중량 분석법 (TGA)**

- <84> 각 샘플에 대한 TGA는 모델 Q500 열중량 분석기 (티에이 인스트루먼츠, 델라웨어주 뉴 캐슬, USA)를 사용하여 수행하였고, 상기 분석기는 하기 요소를 갖는 그의 제어 써멀 어드밴티지 큐 시리즈™ 소프트웨어, 버전 2.2.0.248, 써멀 어드밴티지 릴리즈(써멀 어드밴티지 릴리즈) 4.2.1 (티에이 인스트루먼츠-워터 엘엘씨(Water LLC))을 이용한다: QAdv.exe 버전 2.2 build 248.0; RhDII.dII 버전 2.2 build 248.0; RhBase.dII 버전 2.2 build 248.0; RhComm.dII 버전 2.2 build 248.0; TaLicense.dII 버전 2.2 build 248.0; 및 TGA.dII 버전 2.2 build 248.0. 또한, 사용된 분석 소프트웨어는 윈도우즈 2000/XP, 버전 4.1 D build 4.1.0.16 사양의 유니버설 어널러시스 2000 소프트웨어 (티에이 인스트루먼츠)이었다.
- <85> 모든 실험에서, TGA를 수행하기 위한 기본 절차는 분취량 (약 3-8 mg)의 샘플을 백금 샘플 팬 (팬(Pan): 제품 번호 952018.906, 티에이 인스트루먼츠)으로 옮기는 것을 포함하였다. 상기 팬을 로딩 플랫폼에 둔 다음, 상기 제어 소프트웨어를 이용하여 Q500 열중량 분석기 상에 자동 로딩시켰다. 건조 질소 흐름하에 (압축 질소, 등급 4.8, 북 가시즈(BOC Gases), 미국 뉴저지주 머레이 힐) 소정 온도 범위에 걸쳐 (일반적으로 실온에서부터 400°C 까지) 10°C/분으로 샘플을 개별적으로 가열하여 (샘플 퍼지 유속 90 L/분 및 균형 퍼지 유속 10 L/분) 온도기록도를 취득하였다. 열 전이 (예를 들어, 중량 변화)가 보였고, 상기 장비를 구비한 분석 소프트웨어를 이용하여 분석하였다.
- <86> 도 5에서, 아세토니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-아미노살리실산의 (몰비 1) 공-결정의 TGA 스펙트럼은 220°C 까지 대략 10.4% 중량 손실을 나타내었다.
- <87> 도 6에서, VX-950 및 4-히드록시벤조산 (몰비 또한 1)의 공-결정의 TGA 스펙트럼은 대략 160°C에서부터 계속해서 중량 손실을 나타내었다.
- <88> 도 11에서, 아세토니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정의 TGA 스펙트럼은 대략 140°C에서부터 계속해서 중량 손실을 나타내었다.
- <89> **실시예 7. 시차 주사 열량법 (DSC)**
- <90> DSC 분석은 MDSC Q100 시차 주사 열량계 (티에이 인스트루먼츠)를 사용하여 수행하였고, 상기 장치는 하기 요소를 갖는 그의 제어 써멀 어드밴티지 큐 시리즈™ 소프트웨어, 버전 2.2.0.248, 써멀 어드밴티지 릴리즈 4.2.1을 이용한다: QAdv.exe 버전 2.2 build 248.0; RhDII.dII 버전 2.2 build 248.0; RhBase.dII 버전 2.2 build 248.0; RhComm.dII 버전 2.2 build 248.0; TaLicense.dII 버전 2.2 build 248.0; 및 DSC.dII 버전 2.2 build 248.0. 또한, 사용된 분석 소프트웨어는 윈도우즈 2000/XP, 버전 4.1 D build 4.1.0.16 사양의 유니버설 어널러시스 2000 소프트웨어 (티에이 인스트루먼츠)이었다.
- <91> 모든 DSC 분석에서, 분취량 (대략 2 mg)의 샘플을 알루미늄 샘플 팬 (팬: 제품 번호 900786.901; 및 뚜껑: 제품 번호 900779.901, 티에이 인스트루먼츠)으로 옮기는 것을 포함하였다. 상기 샘플 팬을 단일 핀홀로 크립핑하여 밀폐시키고, 30°C에서 평형화시킨 다음, 자동 샘플러를 구비한 Q100 시차 주사 열량계에 로딩하였다. 건조 질소 흐름하에 (압축 질소, 등급 4.8, 북 가시즈, 미국 뉴저지주 머레이 힐) 소정 온도 범위에 걸쳐 (일반적으로 실온에서부터 400°C까지) 50°C/분으로 샘플을 개별적으로 가열하여 (샘플 퍼지 유속 60 L/분 및 균형 퍼지 유속 40 L/분) 온도기록도를 취득하였다. 빈 알루미늄 팬을 샘플이 있는 팬과 동일한 방식으로 제조하여, 참조로 사용하였다. 열 전이가 보였고, 상기 장비를 구비한 분석 소프트웨어를 이용하여 분석하였다.
- <92> 도 4에서, DSC 온도기록도는 아세토니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-아미노살리실산 (몰비 1:1)의 공-결정이 대략 184.71°C에서 용융됨을 나타내었다.
- <93> 도 7에서, DSC 온도기록도는 VX-950 및 4-히드록시벤조산 (몰비 1:1)의 공-결정이 대략 191.19°C에서 용융됨을 나타내었다.
- <94> 도 10에서, DSC 온도기록도는 아세토니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-히드록시벤조산 (몰비 1:1)의 공-결정이 약 190.78°C에서 용융됨을 나타내었다.
- <95> **실시예 8. X-선 분말 회절 (XRPD)**
- <96> XRPD 패턴은 실온에서 반사 방식으로, 예를 들어 밀봉된 튜브 공급원 및 하이-스타 면적 검출기를 구비한 브루커 디8 디스커버 회절계 (브루커 에이엑스에스, 미국 위스콘신주 매디슨)를 이용하여 취득하였다. 구리 표적 X-선 튜브 (지멘스)를 예를 들어 40 kV 및 35 mA에서 작동시켰다. 흑연 단색화 장치 및 0.5 mm 시준기 (브루커로부터 공급됨)를 이용하여 평행한 단색 광선 (CuK α , λ = 1.5418 Å)을 발생시켰다. 샘플과 검출기 사이의

거리는 대략 30 cm이었다. 샘플을 Si 제로-백그라운드 웨이퍼 (예를 들어, 더 겜 두고트, 펜실베니아주 스테이트 칼리지) 상에 둔 다음, XYZ 플랫폼 상에서 중심에 위치시켰다. 윈도우즈 NT, 버전 4.1.16 사양의 GADDS 소프트웨어 (브루커 에이엑스에스, 미국 위스콘신주)를 이용하여 데이터를 취득하였다. 각각 두 가지 상이한 2θ 각도인 8 ° 2-θ 및 26 ° 2-θ에서 프레임 당 120초의 노출 시간을 이용하여 두 개의 프레임을 등록시켰다. 샘플을 노출시키는 동안 1 mm의 진폭으로 X 및 Y 방향 둘 다에서 진동시켰다. 그 후, 데이터를 3 ° 2-θ 내지 41 ° 2-θ 범위에 걸쳐 0.02 ° 2-θ의 단계적인 크기로 통합하고, 하나의 연속 패턴으로 병합시켰다. 강옥 플레이트 (NIST 표준 1976)를 이용하여 장비를 보정하였다.

<97> 도 3에서, 아세트ونی트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-아미노살리실산 (몰비 1:1)의 공-결정의 XRPD 패턴은 약 7.711, 8.631, 8.949, 9.723, 9.959, 11.564, 11.968, 12.984, 13.354, 13.717, 14.615, 14.910, 16.342, 17.235, 17.584, 18.004, 19.040, 19.274, 19.631, 20.173, 20.715, 21.406, 22.013, 23.018, 24.245, 24.855, 26.552, 28.445, 30.020, 32.768, 및 34.392 ° 2-θ에서 피크를 나타내었다.

<98> 도 8에서, VX-950 및 4-히드록시벤조산 (몰비 1:1)의 공-결정의 XRPD 패턴은 약 17.33, 17.61, 18.07, 18.87, 19.34, 19.68, 20.75, 및 26.76 ° 2-θ에서 피크를 나타내었고, 각각 상대 강도는 0.74, 0.93, 1.00, 0.96, 0.67, 0.77, 0.79, 및 0.65이었다.

<99> 도 9에서, 아세트ونی트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-히드록시벤조산 (몰비 1:1)의 공-결정의 XRPD 패턴은 약 7.684, 8.599, 9.605, 9.938, 11.502, 11.895, 12.892, 13.317, 14.864, 16.282, 17.199, 17.581, 18.051, 18.868, 19.252, 19.616, 20.074, 20.712, 21.435, 23.090, 24.417, 26.752, 및 28.643 ° 2-θ에서 피크를 나타내었다.

<100> **실시예 9. 가용성 분석**

<101> 분취량의 본 발명의 공-결정을 튜브에 넣은 다음, 수성 매질을 첨가하였다. 설정 시점에서, 분취량의 상청액을 제거하고, 0.45 마이크로미터 필터 (예를 들어, 밀렉스; 밀리포어, 메사추세츠주 빌러리카)를 통해 여과하고, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC, 예를 들어 아길런트 1100; 캘리포니아주 팔로 알토)를 이용하여 분석하였다. 상기 시스템은 25°C로 설정된 자동 샘플러를 구비하였다. 샘플 취급을 위해, 분취량의 공-결정을 아세트ونی트릴을 이용하여 1:1 (v/v) 비로 희석할 수 있다. 샘플을 엑스테라® 페닐 컬럼 (150 mm x 4.6 mm, 3.5 μm 입도 (P/N 186001144), 워터스 코포레이션, 메사추세츠주 밀포드) 상에서 270 nm로 설정된 검출기를 이용하여 등용리적으로 작동시킬 수 있다. 이동상은 인산칼륨 완충액 (10 mM, pH = 7.0) 및 메탄올 (60:40 (v/v) 비)일 수 있다. 1 mL/분의 유속으로 작동시켜 15분 내에 완료할 수 있다.

<102> 수용성 데이터는, 주위 조건하에 진탕 층 상에서 물을 이용하여 24시간 동안 공-결정을 평형화시킨 후, 원심분리하고, 포화 용액을 분리함으로써 측정하였다. 모의 위액 및 장액 (식사시 및 금식시 둘 다) 중에서의 가용성은 실온에서 24시간 동안 계속 교반하면서 공-결정을 상기 모의 액에 첨가함으로써 측정하였다. 선택된 시점에서, 샘플을 여과하고, 여액을 HPLC에 의해 분석하였다.

<103> VX-950 및 4-히드록시벤조산 (몰비 1:1)의 공-결정의 가용성은 다음과 같다: 물 중에서 0.0148 mg/mL, 모의 위액 (식사시) 중에서 0.109 mg/mL, 모의 위액 (금식시) 중에서 0.145 mg/mL, 모의 장액 (식사시) 중에서 0.0227 mg/mL, 및 모의 장액 (금식시) 중에서 0.133 mg/mL.

<104> **실시예 10. 현탁 안정성**

<105> 수성 매질에 현탁시 본 발명의 공-결정의 물리적 안정성 또한 평가할 수 있다. 구체적으로, 공-결정 분말을 예를 들어 (1) 완충되지 않은 탈이온수 및 (2) HPMC (저점도 등급)의 1% (w/w) 용액 중에 25°C에서 대략 6 mg/mL의 정상 농도에서 슬러리화할 수 있다. 그 후, 자석 교반 막대 및 플레이트를 이용하여 슬러리를 혼합할 수 있다. 고체 샘플을 예를 들어 1, 2, 6 및 24시간 간격으로 여과에 의해 분리할 수 있다.

<106> **다른 실시양태**

<107> 본 발명이 상세한 설명과 관련하여 기재되었지만, 상기 기재는 설명을 위한 것이며, 첨부된 청구항의 범위로 정의되는 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 없음을 이해해야 한다. 하기 청구항의 범위 내에서 다른 측면, 이점 및 변형이 가능하다.

도면의 간단한 설명

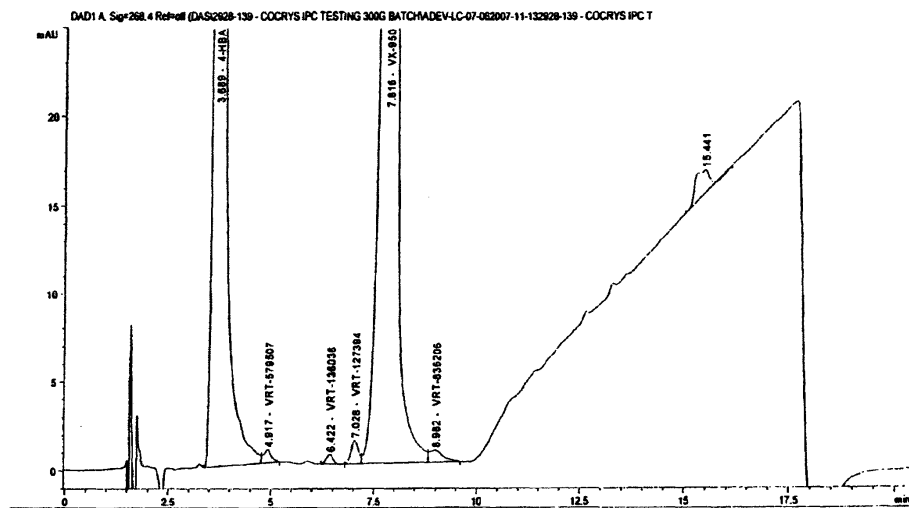
<33> 도 1은 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정의 형성 과정을 측정하는데 사용되는 대표적인 HPLC 크로마토그래

프를 도시한다.

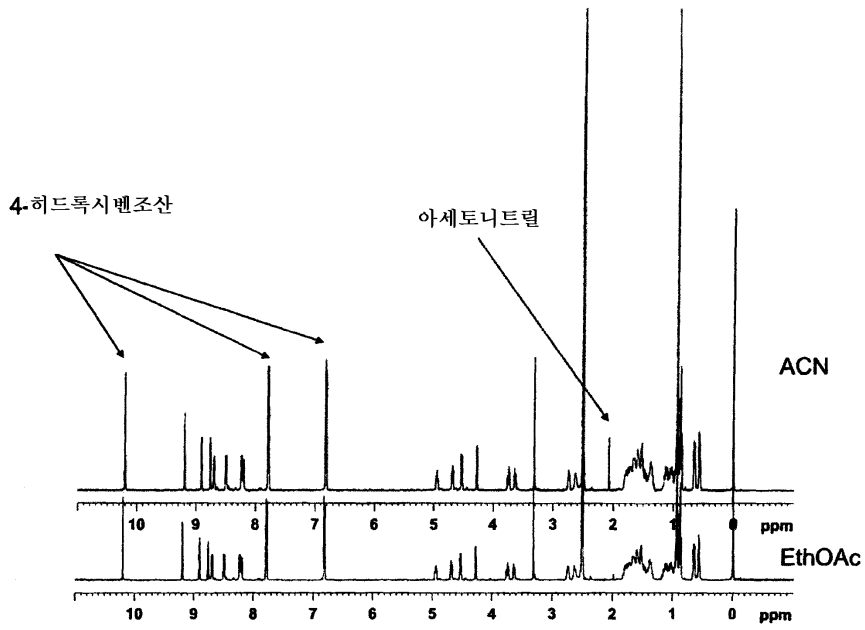
- <34> 도 2는 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 도시한다.
- <35> 도 3은 아세트니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-아미노살리실산의 공-결정의 XRPD를 도시한다.
- <36> 도 4는 아세트니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-아미노 살리실산의 공-결정의 DSC 스펙트럼을 도시한다.
- <37> 도 5는 아세트니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-아미노 살리실산의 공-결정의 TGA 스펙트럼을 도시한다.
- <38> 도 6은 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정의 TGA 스펙트럼을 도시한다.
- <39> 도 7은 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정의 DSC 스펙트럼을 도시한다.
- <40> 도 8은 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정의 XRD 패턴을 도시한다.
- <41> 도 9는 아세트니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정의 XRD 패턴을 도시한다.
- <42> 도 10은 아세트니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정의 DSC 스펙트럼을 도시한다.
- <43> 도 11은 아세트니트릴 용매화물로서 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정의 TGA 스펙트럼을 도시한다.
- <44> 도 12는 VX-950 및 4-히드록시벤조산의 공-결정의 FTIR 스펙트럼을 도시한다.

도면

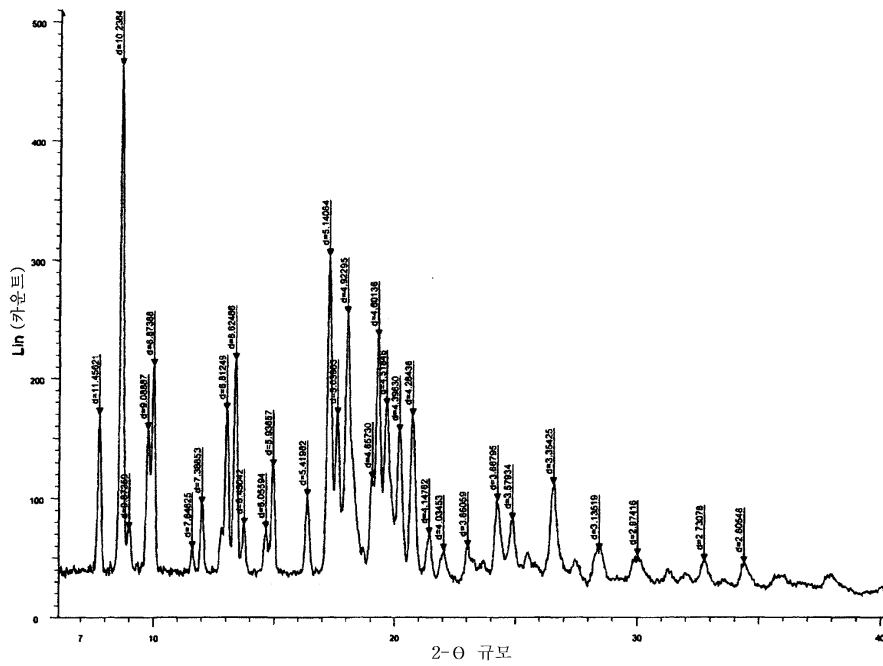
도면1



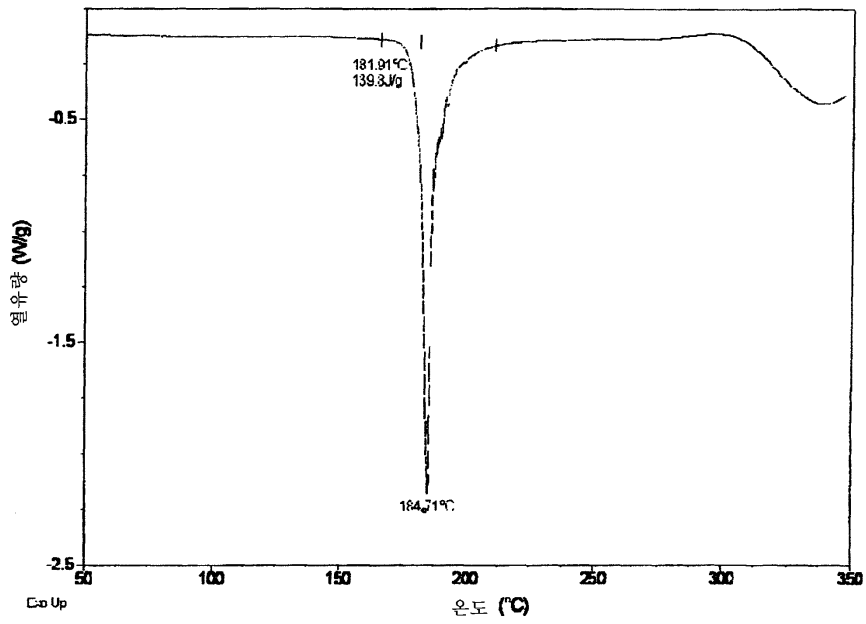
도면2



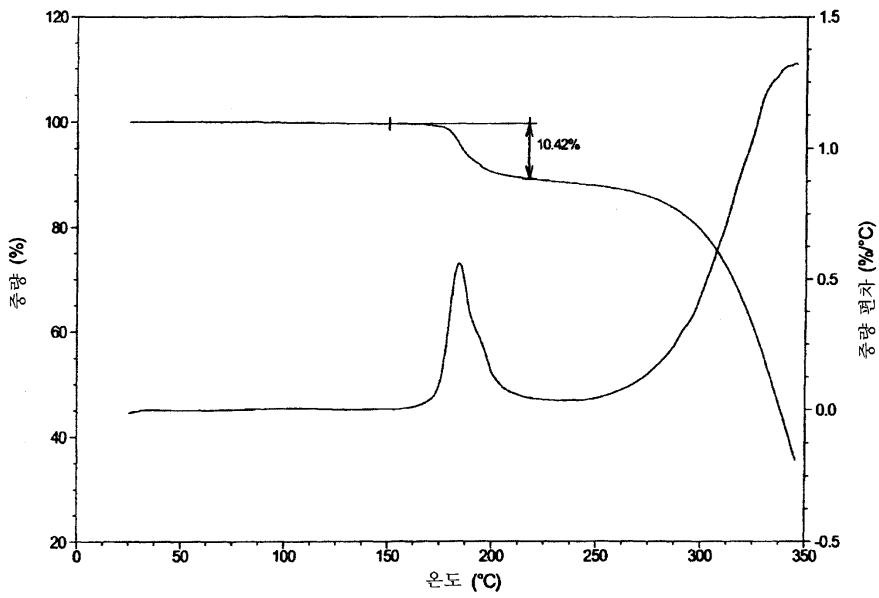
도면3



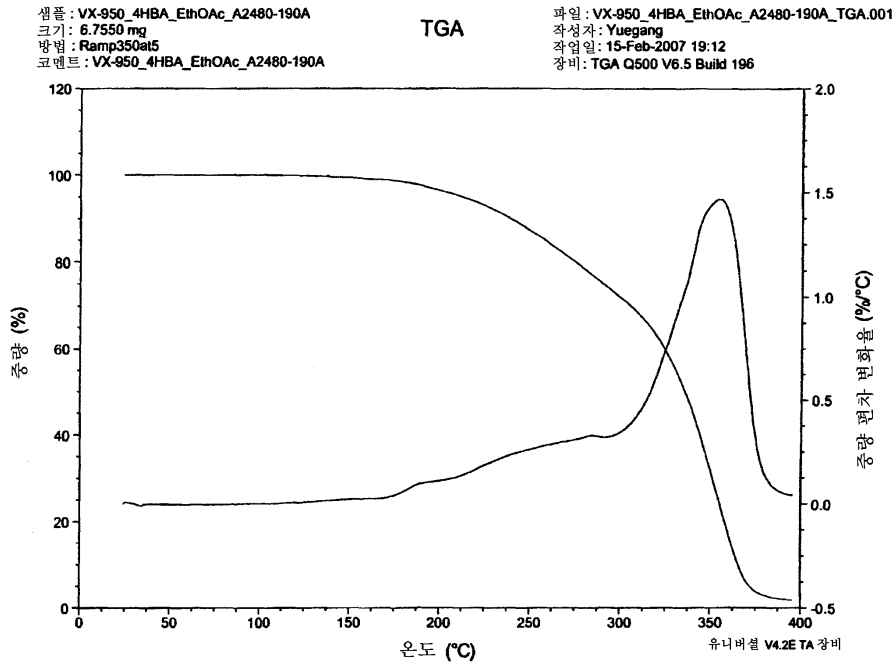
도면4



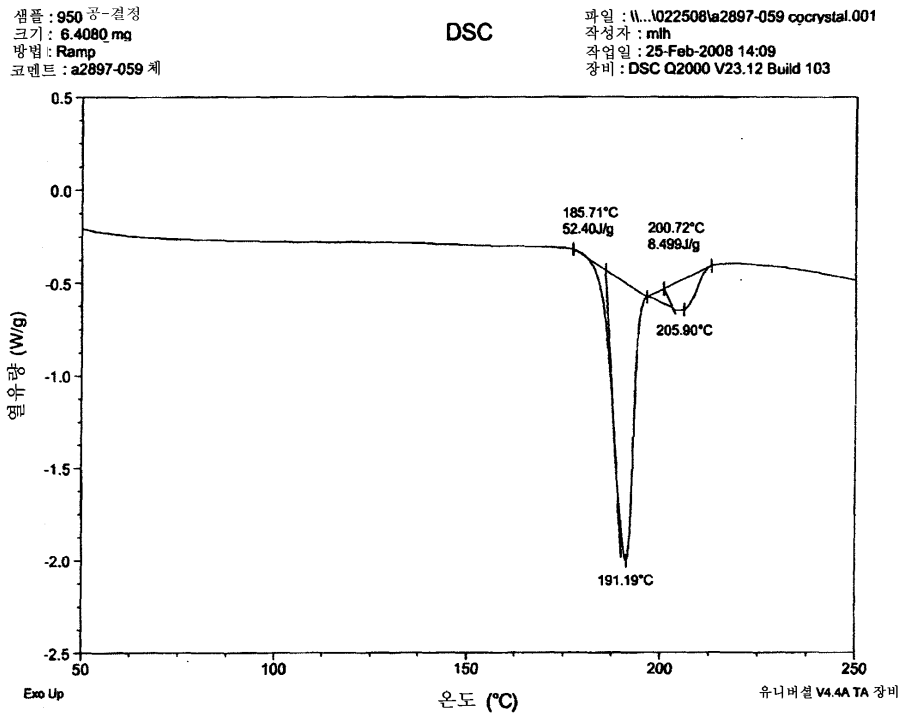
도면5



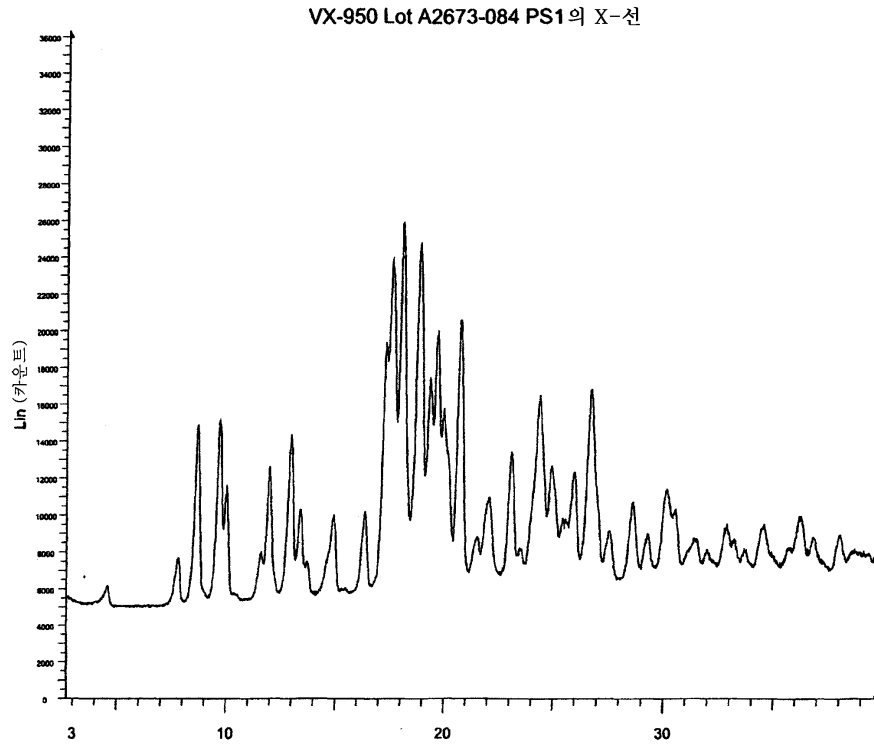
도면6



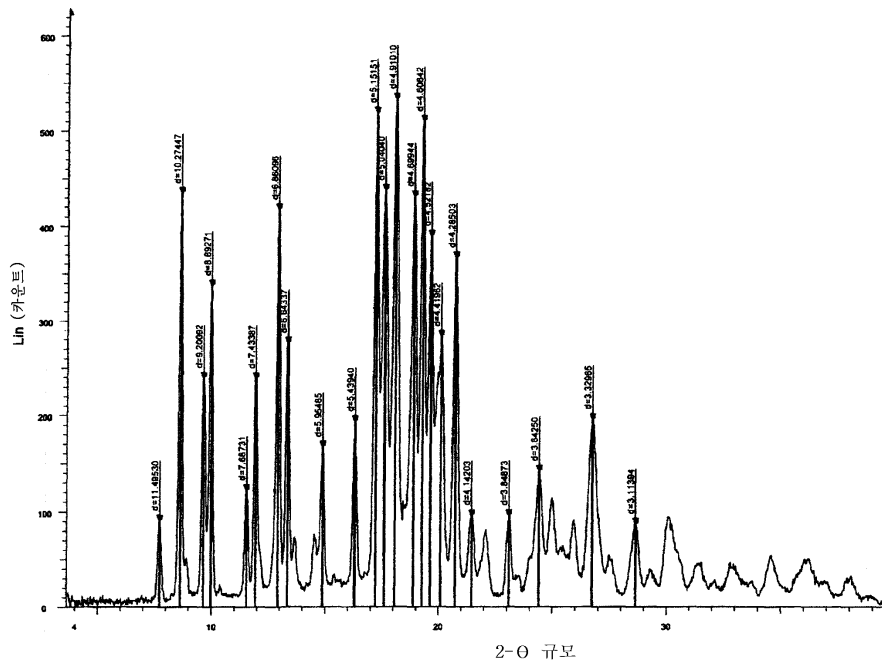
도면7



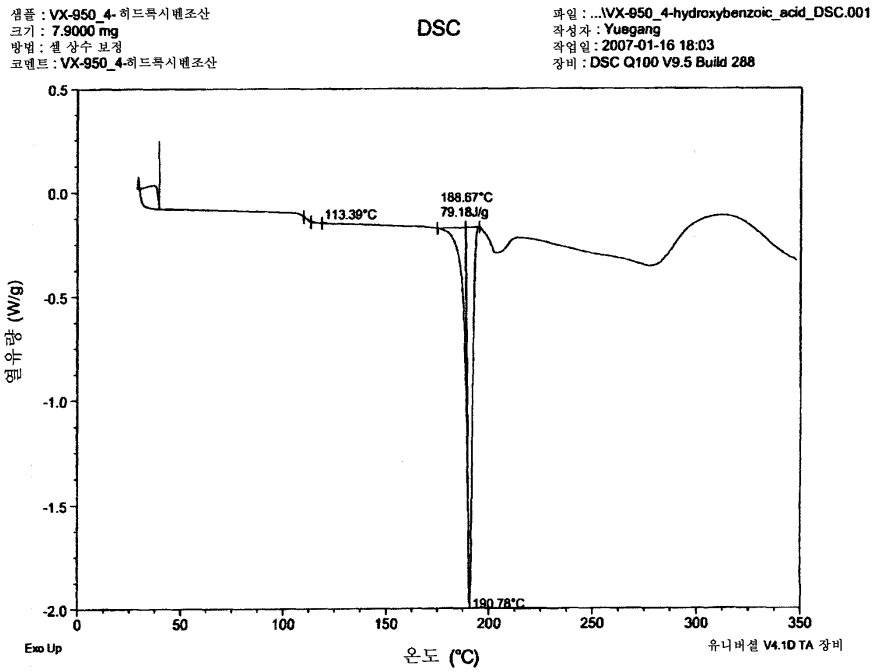
도면8



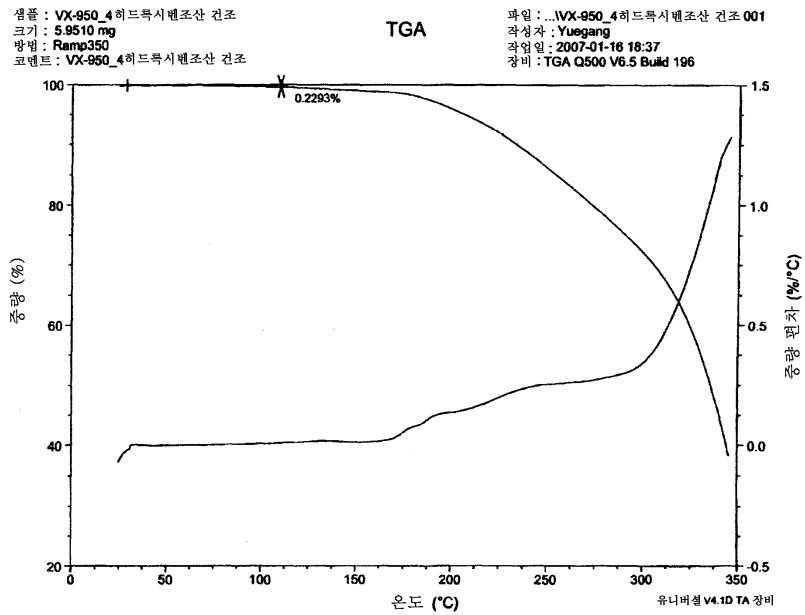
도면9



도면10



도면11



도면12

