(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0083108
(43) 공개일자 2017년07월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/69 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) *A61K 47/32* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *C12N 15/113* (2010.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/69 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7015827
(22) 출원일자(국제) 2015년10월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년06월09일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/058422
(87) 국제공개번호 WO 2016/075583
국제공개일자 2016년05월19일
(30) 우선권주장
62/077,647 2014년11월10일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
글락소스미스클라인 인털렉츄얼 프로퍼티 (넘버 2) 리미티드
영국 티더블유8 9지에스 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980
(72) 발명자
홍, 치
미국 27709 노쓰 캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)
리버스, 마틴 알
미국 27709 노쓰 캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 55 항

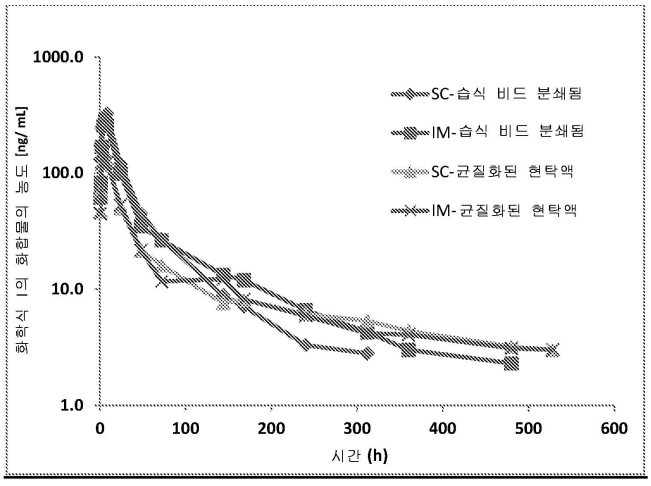
(54) 발명의 명칭 **C형 간염에 대한 장기 작용 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 바이러스 감염, 예를 들어, HCV 감염, 및 이러한 감염과 관련된 질병의 치료 또는 예방 또는 치유에 유용한 약학적 조성물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

근내(IM) 및 피하(SC) 투여된 화학식 (I)의 화합물의
2개의 제형의 평균 래트 약동학



(52) CPC특허분류
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
C12N 15/1131 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
C12N 2310/113 (2013.01)
C12N 2310/351 (2013.01)
C12N 2320/31 (2013.01)
Y10S 514/893 (2013.01)

(30) 우선권주장
62/077,980 2014년11월11일 미국(US)
62/092,499 2014년12월16일 미국(US)

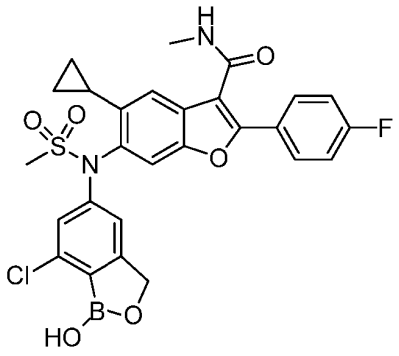
명 세 서

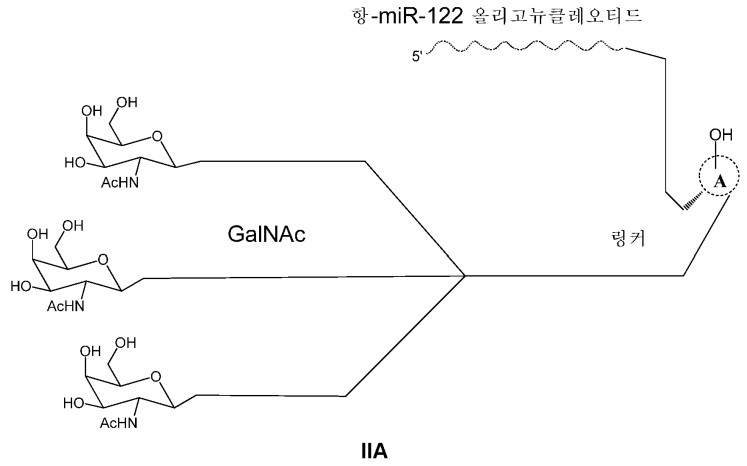
청구범위

청구항 1

하기 화학식 IIA 또는 IIB의 화합물과 조합된 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서 HCV 감염을 치료하기 위한 방법:

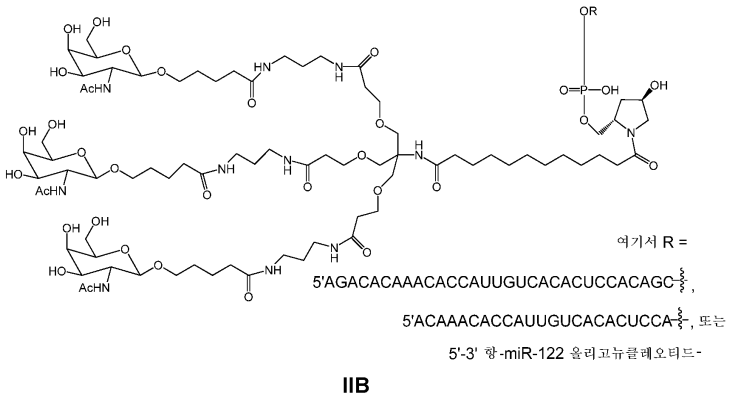
[I]





IIA

또는



IIB

청구항 2

제 1항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하

나의 변형된 뉴클레오시드간 결합, 변형된 당 모이어티, 또는 변형된 핵염기를 포함하는 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 2'-O-메톡시에틸 당 모이어티를 포함하는 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함하는 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 5-메틸시토신을 포함하는 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함하고, 적어도 하나의 5-메틸시토신을 추가로 포함하는 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 구속된 에틸(constrained ethyl) 당 모이어티를 포함하는 방법.

청구항 8

제 1항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 2'-O-메톡시에틸 당 모이어티, 구속된 에틸 당 모이어티, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합, 또는 5-메틸시토신 중 적어도 하나를 포함하는 방법.

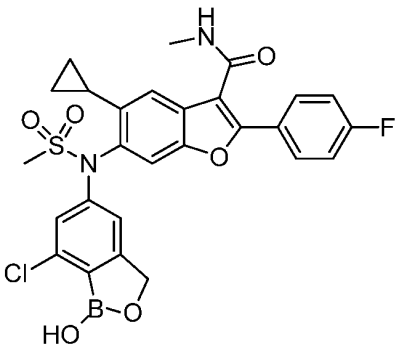
청구항 9

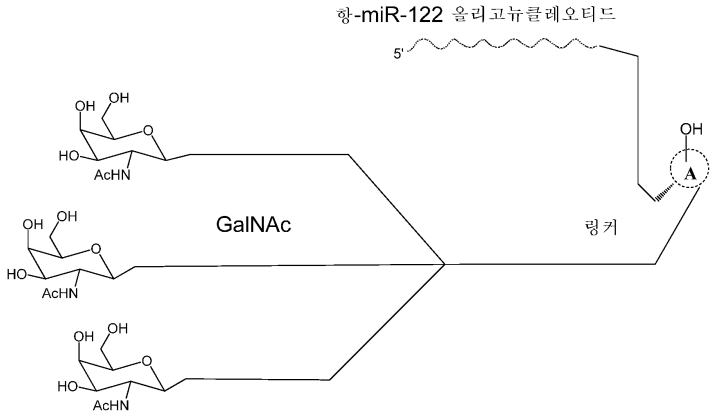
제 1항에 있어서, 고리 A가 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택될 수 있는 방법.

청구항 10

하기 화학식 IIA 또는 IIB의 화합물과 조합된 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서 HCV 감염을 치유하기 위한 방법:

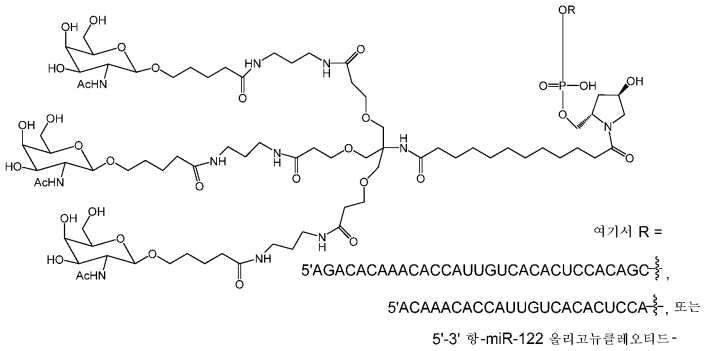
[I]





IIA

또는



IIB

.

청구항 11

제 10항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 결합, 변형된 당 모이어티, 또는 변형된 핵염기를 포함하는 방법.

청구항 12

제 10항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 2'-O-메톡시에틸 당 모이어티를 포함하는 방법.

청구항 13

제 10항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함하는 방법.

청구항 14

제 10항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 5-메틸시토신을 포함하는 방법.

청구항 15

제 10항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함하고, 적어도 하나의 5-메틸시토신을 추가로 포함하는 방법.

청구항 16

제 10항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하

나의 구속된 에틸 당 모이어티를 포함하는 방법.

청구항 17

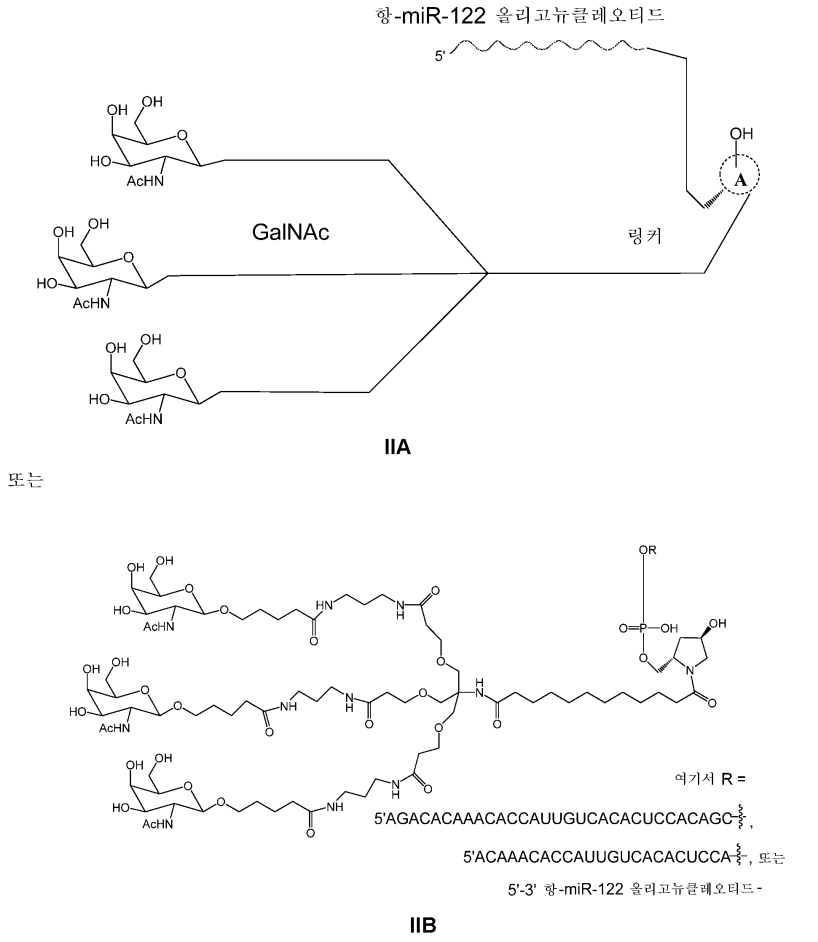
제 10항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 2'-O-메톡시에틸 당 모이어티, 구속된 에틸 당 모이어티, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합, 또는 5-메틸시토신 중 적어도 하나를 포함하는 방법.

청구항 18

제 10항에 있어서, 고리 A가 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택될 수 있는 방법.

청구항 19

하기 화학식 IIA 또는 IIB로부터 선택된 화합물과 조합되고, 텔라프레버(Telaprevir)(Incivek®), 보세프레버(Boceprevir)(Victrelis®), ABT-450, 팔다프레버(Faldaprevir)(BI-201335), 아수나프레버(Asunaprevir)(BMS-650032), GS-9256, GS-9857, ABT-493, 베드로프레버(Vedroprevir)(GS-9451), 다노프레버(Danoprevir)(ITMN-191, RG7227), (그라조프레버(Grazoprevir)) MK-5172, 바니프레버(Vaniprevir)(MK-7009), 소바프레버(Sovaprevir)(ACH-1625), 델데프레버(Deldeprevir)(네세프레버(Neceprevir))(ACH-2684), 나를라프레버(Narlaprevir)(SCH 900518), 시메프레버(Simeprevir)(TMC 435), ABT-267, ABT-530, 다클라타스버(Daclatasvir), 벨파타스버(Velpatasvir), 레디파스버(Ledipasvir), ACH-2928, 오달라스버(odalasvir)(ACH-3102), PPI-668, AZD-7295, 엘바스버(Elbasvir)(MK-8742), MK-8408, BMS-986094, MK-3862(IDX-21437), 소포스부버(Sofosbuvir), AL-335, GS-0938, 메리시타빈(Mericitabine), BCX-5191, IDX-184, ALS-2200(VX-135), ALS-2158, TMC649128, VX-222, ABT-072, ABT-333, 델레오부버(Deleobuvir)(BI-207127), 테고부버(Tegobuvir)(GS-9190), 세트로부버(Setrobuvir)(ANA-598), CC-31244, 필리부버(Filibuvir)(PF-868554), VCH-916, VCH-759, BMS-791325, TMC-647055, RG-101N, TKM-HCV, 또는 이들의 약학적 염으로부터 선택된 하나 이상의 추가 장기 작용 비경구(LAP) 약학적 조성물과 추가로 조합된, 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 단지 1회 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서 HCV 감염을 치유하기 위한 방법:



청구항 20

제 19항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 결합, 변형된 당 모이어티, 또는 변형된 핵염기를 포함하는 방법.

청구항 21

제 19항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 2'-O-메톡시에틸 당 모이어티를 포함하는 방법.

청구항 22

제 19항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함하는 방법.

청구항 23

제 19항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 5-메틸시토신을 포함하는 방법.

청구항 24

제 19항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함하고, 적어도 하나의 5-메틸시토신을 추가로 포함하는 방법.

청구항 25

제 19항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 적어도 하

나의 구속된 에틸 당 모이어티를 포함하는 방법.

청구항 26

제 19항에 있어서, R이 5'-3' 항-miR-122 올리고뉴클레오티드이고, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드가 2'-O-메톡시에틸 당 모이어티, 구속된 에틸 당 모이어티, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합, 또는 5-메틸시토신 중 적어도 하나를 포함하는 방법.

청구항 27

제 19항에 있어서, 고리 A가 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있는 방법.

청구항 28

제 1항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제 시스템을 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 29

제 28항에 있어서, 계면활성제 시스템이 약 0.1%(w/v) 내지 약 10%(w/v)의 계면활성제 범위의 양의 계면활성제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 30

제 28항에 있어서, 계면활성제 시스템이 약 1%(w/v) 내지 약 8%(w/v)의 계면활성제 범위의 양의 계면활성제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 31

제 28항에 있어서, 계면활성제 시스템이 약 2%(w/v)의 계면활성제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 32

제 28항에 있어서, 계면활성제 시스템이 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴록사머, 지방산의 소르비탄 에스테르(SPAN), 폴리에톡실화 피마자유 및 이의 유도체, 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트, 및 폴리비닐 알코올로 구성된 군으로부터 선택되는 계면활성제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 33

제 28항에 있어서, 계면활성제 시스템이 폴리소르베이트 20인 계면활성제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 34

제 28항에 있어서, 계면활성제 시스템이 폴리소르베이트 80인 계면활성제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 35

제 28항에 있어서, 계면활성제 시스템이 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 다당류, 히알루론산, 폴리비닐 알코올(PVA) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)으로 구성된 군으로부터 선택되는 안정화제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 36

제 28항에 있어서, 계면활성제 시스템이 폴리에틸렌 글리콜인 안정화제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 37

제 36항에 있어서, 계면활성제 시스템이 PEG-3350인 안정화제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 38

제 36항에 있어서, 계면활성제 시스템이 약 1%(w/v) 내지 약 5%(w/v)의 안정화제 범위의 양의 안정화제를 포함

하는 약학적 조성물.

청구항 39

제 38항에 있어서, 계면활성제 시스템이 약 2%(w/v)의 안정화제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 40

제 28항에 있어서, 계면활성제 시스템이 완충 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 41

제 40항에 있어서, 계면활성제 시스템이 아세테이트 완충 염수인 완충 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 42

제 40항에 있어서, 계면활성제 시스템이 약 10mM의 농도의 완충 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 43

제 1항 내지 제 28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 미립자로의 캡슐화 및 계면활성제 시스템과의 조합 전에 결정 형태인 약학적 조성물.

청구항 44

제 1항 내지 제 28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 결정성 미립자 형태인 약학적 조성물.

청구항 45

제 1항 내지 제 28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 미립자 형태이고, 화학식 I의 화합물의 미립자가 약 0.05 μm 내지 약 100 μm 크기의 범위인 약학적 조성물.

청구항 46

제 45항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 미립자 형태이고, 화학식 I의 화합물의 미립자가 약 0.1 μm 내지 약 5 μm 크기의 범위인 약학적 조성물.

청구항 47

제 1항 내지 제 28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 중합체 내에 캡슐화되는 약학적 조성물.

청구항 48

제 47항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 폴리 (락틱-코-글리콜) 산을 포함하는 중합체 내에 캡슐화되는 약학적 조성물.

청구항 49

제 1항 또는 제 10항에 있어서, 인간에게 약 1주 내지 약 3개월마다의 범위의 투여 요법으로 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 투여되는 방법.

청구항 50

제 1항 또는 제 10항에 있어서, 인간에게 약 1주 내지 약 2개월마다의 범위의 투여 요법으로 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 투여되는 방법.

청구항 51

제 1항 또는 제 10항에 있어서, 인간에게 월 1회의 투여 요법으로 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 투여되는 방법.

청구항 52

제 1항 또는 제 10항에 있어서, 인간에게 단지 1 내지 2회 투여의 투여 요법으로 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 투여되는 방법.

청구항 53

제 1항 또는 제 10항에 있어서, 인간에게 단지 1회 투여의 투여 요법으로 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 투여되는 방법.

청구항 54

제 52항 또는 제 53항에 있어서, 투여가 주사를 포함하는 방법.

청구항 55

제 54항에 있어서, 투여가 근내 주사를 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 특허 및 특허 출원에 대한 전후 참조**

[0002] 본 출원은 특허 협력 조약 출원이며, 2014년 11월 10일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/077,647호; 2014년 11월 11일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/077,980호; 및 2014년 12월 16일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/092,499호의 이익을 주장한다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 항바이러스제, 특히 C형 간염 바이러스(HCV) 억제제의 장기 작용 비경구(LAP) 제형뿐만 아니라 바이러스 감염, 예를 들어, HCV 감염, 및 상기 감염과 관련된 질병을 치료하거나 예방하거나 치유하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] HCV에 의한 감염은 전세계적으로 인간 간 질환의 주요 원인이다. HCV에 의한 만성 감염은 만성 간 질환, 간경변, 간세포 암종, 및 간 기능부전과 관련이 있다. HCV는 동물 및 인간에 영향을 주는 RNA 바이러스의 플라비바이러스과의 헤파시바이러스(*hepacivirus*) 일원이다. 유전체는 단일한 RNA의 ~9.6-킬로베이스 가닥이며, 5' 및 3' 말단 둘 모두에서 비번역 영역(5'- 및 3'-UTR)이 측접한 ~3000 아미노산의 다기능단백질을 인코딩하는 하나의 열린해독틀로 구성된다. 상기 다기능단백질은 자손 바이러스 입자의 복제 및 어셈블리에 중요한 적어도 10개의 독립된 바이러스 단백질에 대한 전구체로 작용한다. HCV 다기능단백질의 구조적 및 비-구조적 단백질의 구성은 다음과 같다: C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5b. HCV 감염의 병리는 주로 간에 영향을 미치지만, 바이러스는 말초 혈액 림프구를 포함하여 신체의 다른 세포 유형에서 발견된다.

[0006] HCV는 수혈후 및 산발성 간염의 주요 원인 물질이다. HCV에 의한 감염은 만성 감염자, 및 수년 동안 임상 증상을 경험하지 않을 수 있는 감염성 보균자의 높은 비율에서 잠행성이다. 전세계적으로 추정되는 1억 7천만명의 만성 보균자가 간 질환이 발생할 위험이 있다.

[0007] 바이러스 표면 항원의 높은 정도의 변동성, 다수의 바이러스 유전형의 존재, 및 면역성의 입증된 특이성으로 인해, 가까운 미래에 성공적인 백신의 개발은 어려울 것이다. 단독이거나 리바비린(ribavirin)과 조합된 알파-인터페론이 만성 HCV 감염의 치료에 널리 사용되어 왔다. 그러나, 인터페론을 이용한 HCV의 치료는 종종 유해한 부작용, 예를 들어, 피로, 발열, 오한, 두통, 백혈구감소증, 저혈소판증, 정신병적 영향 및 관련 장애, 자가면역 현상 및 관련 장애 및 갑상샘 기능이상과 관련된다. 이노신 5'-모노포스페이트 데하이드로게나제(IMPDH)의 억제제인 리바비린은 HCV의 치료에서 IFN-알파의 효능을 향상시킨다. 리바비린의 도입에도 불구하고, 인터페론-알파(IFN) 및 리바비린의 현재 치료로 환자의 50% 이상이 바이러스를 제거하지 못한다. 페길화된 인터페론의 도입으로, 초기 및 지속 반응률 둘 모두가 개선되었고, 최근까지 Peg-IFN과 리바비린의 조합 치료가 치료 표준으로 자리 잡았다. 그러나, 조합 요법과 관련된 부작용이 존속한다. 리바비린은 현재 권장 용량으로 치료된 환자의 10-20%에서 유의한 용혈을 야기시키며, 약물은 기형발생 및 태아독성 둘 모두를 갖는다.

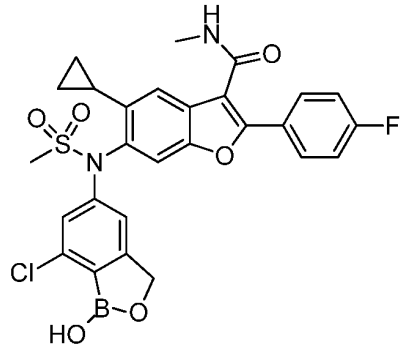
[0008] 가장 최근에, 소포스부버(Sofosbuvir)를 포함하는 경구 작용제가 HCV 단일 감염 및 HCV/HIV-1 동시 감염을 갖는

환자에 대한 조합 항바이러스 요법의 성분으로 도입되었다. 치료 요법 및 기간은 바이러스 유전형 및 환자 집단 둘 모두에 좌우되며, 8 내지 24주까지 다양할 수 있다. 결과로서, 처방된 치료는 감소된 약물 효능 및 HCV의 내성 균주의 발달을 발생시키는 감소된 환자 순응도를 초래할 수 있는 매일 섭생 섭취를 필요로 한다. 고도로 동기 부여된 집단에서, 이들 짧은 기간의 요법에 대한 준수가 좋을 수 있고, 치료율이 매우 높을 수 있다. IV 약물 남용자, 노숙자, 정신병자와 같은 한계 집단에서, 요법에 대한 준수는 불충분할 수 있으며, 준수의 결핍은 치료 실패 및 HCV 유전체에서 수명이 긴 내성 돌연변이의 발생을 발생시킬 수 있다. 또한, 감금된 환자와 같은 일부 집단에 대해, 각 치료(용량)의 관련 비용은 매우 높을 수 있다.

[0009] 따라서, 치료 횟수를 단일 치료로 감소시키는 HCV 감염 환자에 대한 성공적인 장기 작용 치료는 순응도 문제 및 치료 비용과 관련된 문제를 완화시킬 수 있다. 이는 HCV 환자에 대한 유의한 진전을 의미한다.

[0010] 2011년 8월 19일에 출원된 미국 가출원 61/525440호로부터 유래된 PCT 공개 출원 번호 WO2013028371호에는 C형 간염 바이러스(HCV)의 치료를 위한 벤조푸란 유도체가 개시되어 있다. 상기 벤조푸란 유도체는 하기 화학식 I의 화합물인 *6-(N-(7-클로로-1-하이드록시-1,3-디하이드로벤조[c][1,2]옥사보롤-5-일)메틸설폰아미도)-5-사이클로프로필-2-(4-플루오로페닐)-N-메틸벤조푸란-3-카르복사미드* 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다:

[I]



[0011] .

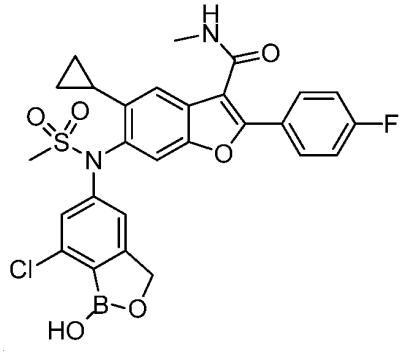
발명의 내용

[0012] 본 발명은, 예를 들어, 1회, 1개월에 1회, 2개월에 1회, 3개월에 1회, 6개월에 1회 또는 12개월에 1회 투여에 적합한 LAP 조성물로서의 화학식 I의 화합물을 포함하는 벤조푸란 유도체를 제형화함으로써 HCV의 내성 균주의 비-순응 및 치료의 문제를 다룬다.

[0013] 본 발명의 첫번째 양태에서, 적어도 하나의 벤조푸란 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 제공된다.

[0014] 본 발명의 두번째 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 제공된다:

[I]

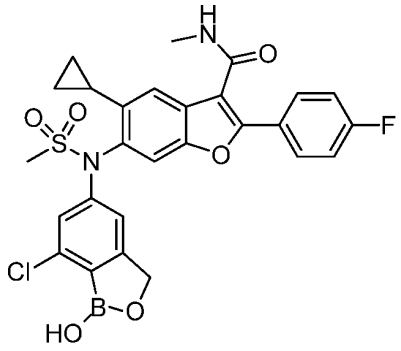


[0015] .

[0016] 본 발명의 세번째 양태에서, 적어도 하나의 벤조푸란 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서의 HCV 감염의 치료를 위한 방법이 제공된다.

[0017] 본 발명의 네번째 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서의 HCV 감염의 치료를 위한 방법이 제공된다:

[I]

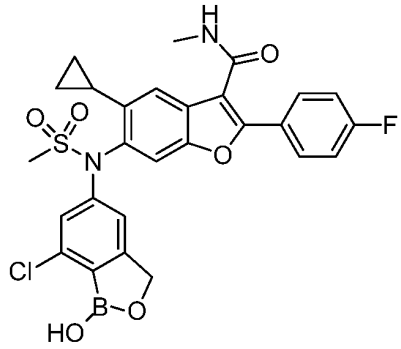


[0018] .

[0019] 본 발명의 다섯번째 양태에서, 의학 요법에서의 적어도 하나의 벤조푸란 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물의 용도가 제공된다.

[0020] 본 발명의 여섯번째 양태에서, 의학적 요법에서의 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물의 용도가 제공된다:

[I]

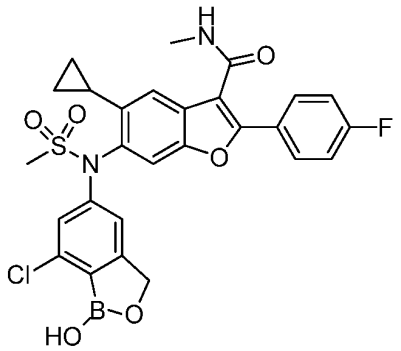


[0021] .

[0022] 본 발명의 일곱번째 양태에서, 인간에서의 HCV 감염의 치료에서 사용하기 위한 장기 작용 비경구 약제의 제조에서의 적어도 하나의 벤조푸란 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0023] 본 발명의 여덟번째 양태에서, 인간에서의 HCV 감염의 치료에서 사용하기 위한 장기 작용 비경구 약제의 제조에서의 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다:

[I]

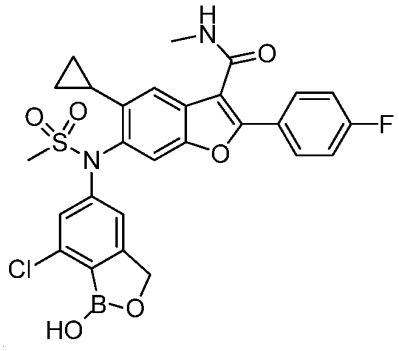


[0024] .

[0025] 본 발명의 아홉번째 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 제1 단위 투여량, 및 화학식 IIA 또는 IIB의 화합물의 제2 단위 투여량을 포함하는 LAP 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서의 HCV 감염의 치료를 위한 방법이 제공되며, 제1 및 제2

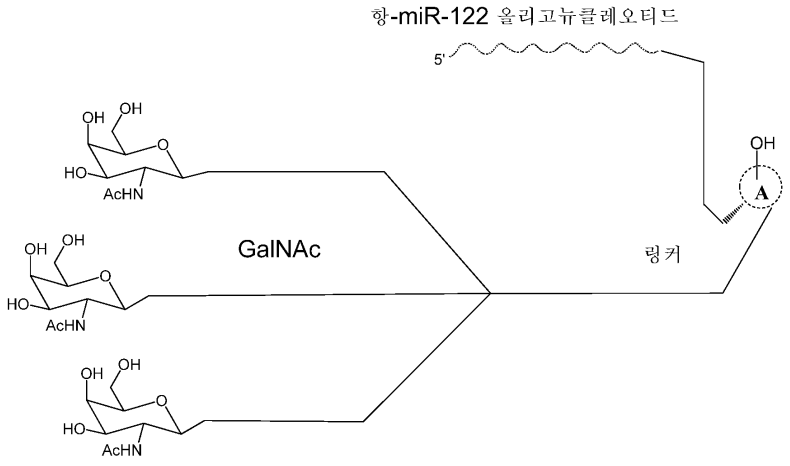
단위 투여량은 개별적으로 또는 함께 투여되고, 제1 및 제2 단위 투여량은 연속적으로 또는 동시에 투여되고, 일부 구체예에서, Hep C를 치료하는 방법은 또한 화학식 I 및 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 화합물의 단지 1회 투여 후에 인간에서 Hep C를 치유하는 방법을 포함할 수 있다:

[I]

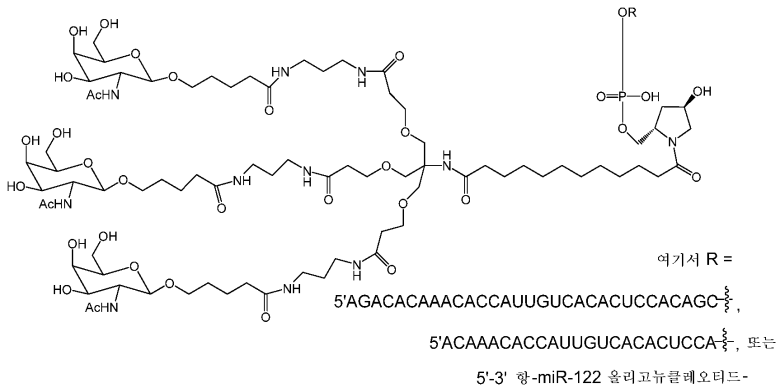


[0026] .

[0027] 본 발명의 한 특정 구체예는 화학식 IIA 및 IIB의 화합물을 제공한다. 상기 화합물은 마이크로RNA 122(miR122)에 상보적인 항-마이크로RNA 화합물이고, 항-miR122 화합물 또는 항-mir-122 올리고뉴클레오티드로 공지되어 있다:



IIA



IIB

[0028] .

[0029] 또 다른 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 IIB의 화합물은 인간에서의 HCV 감염의 치료 또는 예방 또는 치유에서 화학식 I의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 조합물은 별개의 시간에 별개의 제형으로 투여될 수 있고; 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 IIA 또는 화학식 II의 화합물의 조합물은 별개의 단위 투여량으로서 별개의 제형으로 투여될 수 있고, 연속적으로, 동시에 투여될 수 있으며; 또한, 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 IIA 또는

화학식 IIB의 화합물의 조합물은 단일한 약학적 제형으로 투여될 수 있고/있거나; 조합물은 고정 용량 조합으로 투여될 수 있다.

[0030] 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 결합, 변형된 당 모이어티, 또는 변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 2'-O-메톡시에틸 당 모이어티를 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 5-메틸시토신을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함하고, 적어도 하나의 5-메틸시티딘을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 구속된 에틸(constrained ethyl) 모이어티를 포함한다.

[0031] 특정 구체예에서, 화학식 IIA의 고리 A는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0032] **도 1**은 래트에서의 시(hour) 단위의 시간에 대한 화학식 I의 화합물의 2개의 LAP 제형의 평균 혈액 농도의 플롯을 도시한다(근내 - IM 및 피하 - SC).

도 2는 개에서의 시 단위의 시간에 대한 100 mg/kg의 화학식 I의 화합물의 미분화된 폴록사머 188 LAP 제형의 개별적 혈액 농도의 플롯을 도시한다(근내 - IM).

도 3은 개에서의 시 단위의 시간에 대한 100 mg/kg의 화학식 I의 화합물의 나노 크기의 폴록사머 188 LAP 제형의 개별적 혈액 농도의 플롯을 도시한다(근내 - IM).

도 4는 개에서의 시 단위의 시간에 대한 10 mg/kg의 화학식 I의 화합물의 미분화된 Tween 20 LAP 제형의 개별적 혈액 농도의 플롯을 도시한다(근내 - IM).

도 5는 개에서의 시 단위의 시간에 대한 10 mg/kg의 화학식 I의 화합물의 나노 크기의 Tween 80 LAP 제형의 개별적 혈액 농도의 플롯을 도시한다(근내 - IM).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 정의: 본원에서 사용되는 "사이클로알킬"은 고리화된 알케닐, 및 알키닐기를 포함하는 비-방향족 카르보사이클을 나타낸다. 사이클로알킬기는 스피로사이클을 포함하는 모노- 또는 폴리사이클릭(예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 가짐) 고리 시스템을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 사이클로알킬기는 3 내지 약 20개의 탄소 원자, 3 내지 약 14개의 탄소 원자, 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 또는 3 내지 7개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 사이클로알킬기는 추가로 0, 1, 2 또는 3개의 이중 결합 및/또는 0, 1 또는 2개의 삼중 결합을 가질 수 있다. 사이클로알킬 고리에 융합된(즉, 이와 공통적인 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 고리, 예를 들어, 펜탄, 펜텐, 헥산 등의 벤조 유도체를 갖는 모이어티가 사이클로알킬의 정의에 또한 포함된다. 사이클로알킬기의 하나 이상의 고리 형성 탄소 원자는 산화될 수 있고, 예를 들어, 옥소 또는 설파이드 치환기를 가질 수 있다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵타트리에닐, 노르보르닐, 노르피닐, 노르카르닐, 아다만틸 등을 포함한다.

[0034] 본원에서 사용되는 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 고리 형성 원자 중 하나 이상이 헤테로원자, 예를 들어, O, S 또는 N인 포화되거나 불포화된 고리형 기를 나타낸다. 헤테로사이클릴기는 모노- 또는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 헤테로사이클릴기는 방향족(예를 들어, "헤테로아릴") 또는 비-방향족(예를 들어, "헤테로사이클로알킬")일 수 있다. 헤테로사이클릴기는 3-14, 3-12, 3-10, 3-7 또는 3-6개의 고리 형성 원자를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 구체예에서, 헤테로사이클릴기는 적어도 하나의 헤테로원자에 더하여 약 1 내지 약 13, 약 2 내지 약 10, 또는 약 2 내지 약 7개의 탄소 원자를 함유할 수 있고, 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 부착/연결될 수 있다. 추가 구체예에서, 헤테로원자는 산화될 수 있거나(예를 들어, 옥소 또는 설피도 치환기를 가짐), 질소 원자가 4차화될 수 있다. 헤테로사이클릴기의 예는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 2,3-디하이드로벤조푸릴, 1,3-벤조디옥솔, 벤조-1,4-디옥산, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐,

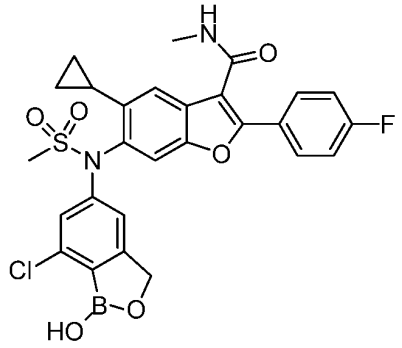
티아졸리디닐, 이미다졸리디닐 등 뿐만 아니라 "헤테로아릴" 및 "헤테로사이클로알킬"에 대해 하기 나열되는 기 중 임의의 것을 포함한다. 추가의 예시적인 헤테로사이클은 피리미딜, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 3,6-디하이드로피리딜, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딜, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딜, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아-디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 잔테닐, 옥타하이드로-이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조-티오페닐, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 데카-하이드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2디티아지닐, 디하이드로플루로[2,3-b]테트라하이드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴 및 이속사졸릴을 포함한다. 헤테로사이클의 추가 예는 아제티딘-1-일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일, 이소퀴놀-2-일, 피리딘-1-일, 3,6-디하이드로피리딘-1-일, 2,3-디하이드로인돌-1-일, 1,3,4,9-테트라하이드로카르볼린-2-일, 티에노[2,3-c]피리딘-6-일, 3,4,10,10a-테트라하이드로-1H-피라지노[1,2-a]인돌-2-일, 1,2,4,4a,5,6-헥사하이드로-피라지노[1,2-a]퀴놀린-3-일, 피라지노[1,2-a]퀴놀린-3-일, 디아제판-1-일, 1,4,5,6-테트라하이드로-2H-벤조[f] 이소퀴놀린-3-일, 1,4,4a,5,6,10b-헥사하이드로-2H-벤조[f] 이소퀴놀린-3-일, 3,3a,8,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-2-일, 및 2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-일, 아제판-1-일을 포함한다.

[0035] C형 간염 바이러스는 양성 가닥 RNA 바이러스이다. HCV RNA 합성을 위한 핵심 효소는 바이러스 유전체를 복제시키는 RNA-의존성 RNA 중합효소인 NS5B이다. NS5B는 NS4A, NS4B, NS3 프로테아제-헬리카제 및 NS5A를 또한 함유하는 막-결합 복합체에서 작용한다. 이들 서브유닛은 HCV 유전체에서 시스-작용 조절 서열을 인지할 수 있다. 이들 단백질은 또한 감염 과정 동안 RNA 합성과 관계 없는 일부 추가 역할을 갖는다. 따라서, 바이러스 복제 효소를 표적화하는 것은 바이러스가 정상 세포 과정에 영향을 미치는 것을 방지할 뿐만 아니라 HCV RNA 합성을 억제할 수 있다.

[0036] Harvoni®은 HCV 유전형 1의 치료를 위한 NS5A 억제제 레디피스버(ledipisvir)와 함께 제형화된 NS5B 중합효소 억제제 소포스부버(Sofosbuvir)의 최근의 승인된 조합물이다. HCV만 갖는 환자와 관련된 Harvoni®의 3상 시험은 8-24주 동안 사용하는 경우 HCV 유전형 1에 대해 효과적인 것을 입증하였다. 소포스부버 및 리바비린과 같은 경구 작용제의 다른 조합은 HCV의 다른 유전형을 치료하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 효과적인 치료 요법이 있으나, 이들은 모두 매일 섭취를 필요로 하며, 이는 환자 순응도를 감소시켜 감소된 약물 효능 및 내성을 발생시킬 수 있다.

[0037] 하기 화학식 I의 화합물인 *6-(N-(7-클로로-1-하이드록시-1,3-디하이드로벤조[c][1,2]옥사보롤-5-일)메틸설폰아미도)-5-사이클로프로필-2-(4-플루오로페닐)-N-메틸벤조푸란-3-카르복사미드*는 HCV 감염 및 관련 질병 상태의 치료를 위해 현재 개발되고 있는 NS5B 중합효소 억제제이다:

[I]



[0038] .

[0039] 본 발명은, 예를 들어, 1회, 1주일에 1회, 2주일에 1회, 1개월에 1회, 2개월에 1회, 3개월에 1회, 6개월에 1회 또는 12개월에 1회 투여에 적합한 장기 작용 비경구(LAP) 조성물 또는 데포(depot) 제형으로서 *6-(N-(7-클로로-1-하이드록시-1,3-디하이드로벤조[c][1,2]옥사보롤-5-일)메틸설폰아미도)-5-사이클로프로필-2-(4-플루오로페닐)-N-메틸벤조푸란-3-카르복사미드*(화학식 I의 화합물)를 포함하는 벤조푸란 유도체를 제형화함으로써 HCV의 치료에서 치료의 용이성 및 비-순응성 문제를 다룬다. 화학식 I의 화합물을 포함하는 상기 LAP 조성물은 또한 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 화합물을 포함하는 제2 조성물과 가까운 시간에 투여될 수 있다.

[0040] "벤조푸란 유도체"(예를 들어, 화학식 I의 화합물)의 장기 작용 비경구 제형은 드문 투여로 지속된 효과적인 억제 농도를 발생시킬 수 있고, 요법에 대한 준수를 개선시킬 수 있다. 전통적인 항-HCV 요법 후의 바이러스 억제의 유지를 촉진하는 것 다음으로, 장기 작용 제형은 또한 사전-노출 예방을 위한 실질적인 기회로 작용할 수 있다.

[0041] 본 발명은 1회, 1개월 또는 그 이상의 기간마다 1회 투여에 적합하고, 또한 임의로 HCV 감염을 갖는 환자에 화학식 IIA 또는 IIB의 화합물 중 임의의 화합물과 조합하여(별개로 또는 함께) 투여되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 활성 성분을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 한다.

[0042] 본 발명은 단일 치료로부터 HCV 바이러스의 억제를 위해 최소로 요구되는 것 이상의 농도에서 화학식 I의 화합물의 장기간 혈장 노출을 발생시킬 것으로 예상된다. 일반적으로 6주 이상인 바이러스의 장기간 억제로, HCV의 기능적 치유를 발생시키는 지속된 바이러스학적 반응이 달성될 수 있다. 단일 치료는 단일 주사 또는 단기간 내, 예를 들어, 1시간 미만으로 제공되는 다수의 주사(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4회의 주사)로 이루어질 수 있고, 또한 화학식 IIA 또는 IIB의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 치료 단계를 하루로 감소시키는 것은 전체 치유 요법의 확실한 순응, 감소된 건강관리 절차 이용 및 시험 및 치료 패러다임의 허용을 포함하는 유의한 장점을 발생시킬 수 있다.

[0043] 본 발명의 추가 특징은 이들 약학적 조성물을 이용하는 방법이다.

[0044] 한 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 계면활성제 시스템을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 한다.

[0045] 약학적으로 허용되는 염은 2011년 8월 19일에 출원된 미국 가출원 61/525440호로부터 유래되는 PCT 공개 출원 번호 WO2013028371호에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0046] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 인간 또는 다른 포유동물에서 질병을 완화시키거나 역전시키거나 치료하기 위한 약물, 화합물, 조성물, 생성물 또는 약학적 작용제의 충분한 양을 의미한다.

[0047] 본 발명은 대상체, 예를 들어, 인간으로의 투여를 위한 비경구 약학적 조성물을 특징으로 한다.

[0048] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 매주(1주일에 1회) 투여를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 계면활성제 시스템을 포함하는 장기 작용 비경구 약학적 조성물을 특징으로 한다.

[0049] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 격주(2주일에 1회) 투여를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 계면활성제 시스템을 포함하는 장기 작용 비경구 약학적 조성물을 특징으로 한다.

[0050] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 1개월에 1회 투여를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 계면활성제 시스템을 포함하는 장기 작용 비경구 약학적 조성물을 특징으로 한다.

[0051] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 격월(2개월에 1회) 투여를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 계면활성제 시스템을 포함하는 장기 작용 비경구 약학적 조성물을 특징으로 한다.

[0052] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 3개월마다의 투여(3개월에 1회 투여)를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 계면활성제 시스템을 포함하는 장기 작용 비경구 약학적 조성물을 특징으로 한다.

[0053] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 6개월 또는 12개월에 1회 투여, 또는 상기 범위 내의 임의의 시점에서의 투여를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 계면활성제 시스템을 포함하는 장기 작용 비경구 약학적 조성물을 특징으로 한다.

[0054] 본 발명의 조성물은 대상체의 신체 내에서 연장된 기간에 걸쳐 화학식 (I)의 화합물의 느린 방출을 제공한다. 따라서, 치료 수준의 약물을 달성하기 위해, 화학식 (I)의 화합물은 유리하게는 약 1 내지 3개월 내에 또는 상기 범위 내의 임의의 시점에서 조성물로부터 방출된다.

[0055] 본 발명의 한 구체예는 화학식 (I)의 화합물 및 1주 내지 3개월의 기간에 걸쳐 화학식 (I)의 화합물의 방출을 제공하는 중합체의 조합을 포함하는 계면활성제 시스템을 포함하는 비경구 투여에 적합한 약학적 조성물이다. 중합체의 적합한 조합은, 예를 들어, 폴리소르베이트 80 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다.

[0056] 본 발명의 조성물은 근내(IM), 정맥내(IV), 또는 피하(SC)를 포함하는 다양한 경로에 의해 대상체에 투여될 수 있다. 따라서, 한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 근내 경로에 의해 대상체에 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 정맥내 경로에 의해 대상체에 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 피하 경로에 의해 대상체에 투여된다.

[0057] 본 발명의 목적을 위해, "계면활성제 시스템"은 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는 약학적 목적에 적합한 임의의 제형을 의미한다. 예를 들어, 본 발명에 사용될 수 있는 계면활성제 시스템은 계면활성제에 더하여 추가 성분, 예를 들어, 완충제, 중합체(약물 입자용), 습윤제, 안정화제, 긴장성 개질제, 및 용매, 예를 들어, 물을 포함할 수 있다.

[0058] 계면활성제 시스템은 약학적 적용과 양립되는 한 임의의 계면활성제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 적합한 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(폴리소르베이트, 예를 들어, 폴리소르베이트 20 또는 80), 폴록사머(예를 들어, 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드, 소듐 도데실설페이트 및/또는 소듐 라우릴 설페이트의 블록 공중합체인 LUTROL™ F68, F108 및 F127), 지방산의 소르비탄 에스테르(SPAN), 폴리에톡실화 피마자유 및 이의 유도체, 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트, 및 폴리비닐 알콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 0.01%(w/v) 내지 약 5%(w/v)의 계면활성제 범위의 계면활성제 양을 포함한다. 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 0.1%(w/v) 내지 약 3%(w/v)의 계면활성제 범위의 계면활성제 양을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 0.2%(w/v)의 계면활성제를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 0.4%(w/v)의 계면활성제를 포함한다. 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 폴리소르베이트-80(예를 들어, Tween-80)을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 0.4%(w/v)의 폴리소르베이트-80을 포함한다.

[0059] 대표적 안정화제는 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 다당류, 히알루론산, 폴리비닐 알콜(PVA) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 0.01%(w/v) 내지 약 5%(w/v)의 안정화제 범위의 안정화제 양을 포함한다. 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 1%(w/v) 내지 약 5%(w/v)의 안정화제 범위의 안정화제 양을 포함한다. 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 1%(w/v) 내지 약 3%(w/v)의 안정화제 범위의 안정화제 양을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 2%(w/v)의 안정화제를 포함한다. 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 PEG-3350을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 2%(w/v)의 PEG-3350을 포함한다.

[0060] 적합한 완충 염은 포스페이트 염, 시트레이트 염, 아세테이트 염, 및 타르트레이트 염 등으로부터 선택된 완충 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 1mM 내지 약 100mM의 완충 염 범위의 완충 염의 양을 포함한다. 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 2mM 내지 약 50mM의 완충 염 범위의 완충 염의 양을 포함한다. 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 3mM 내지 약 25mM의 완충 염 범위의 완충 염의 양을 포함한다. 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 5mM 내지 약 15mM의 완충 염 범위의 완충 염의 양을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 10mM의 완충 염을 포함한다. 특정 구체예에

서, 완충 염의 pH는 약 pH 6.0 내지 약 pH 8.0의 범위가 되도록 조정된다. 다른 구체예에서, 완충 염의 pH는 약 pH 6.5 내지 약 pH 7.5의 범위가 되도록 조정된다. 다른 구체예에서, 완충 염의 pH는 약 pH 6.7 내지 약 pH 7.3의 범위가 되도록 조정된다. 한 구체예에서, 완충 염은 인산염 완충 염수(PBS)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 완충 염은 약 10mM의 농도의 인산염 완충 염수를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 완충 염은 약 10mM의 농도 및 약 6.9의 pH의 인산염 완충 염수를 포함한다.

[0061] 적합한 긴장성 개질제는 소듐 클로라이드, 만니톨, 수크로스, 말토스, 및 덱스트로스 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 구체예에서, 긴장성 개질제는 소듐 클로라이드를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 긴장성 개질제는 소듐 클로라이드이다. 특정 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 0 내지 약 350 mM 범위의 농도의 긴장성 개질제를 포함한다. 특정 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 0 내지 약 175 mM 범위의 농도의 긴장성 개질제를 포함한다. 특정 구체예에서, 계면활성제 시스템은 약 250 내지 약 350 mOsmol/kg 범위의 긴장성을 갖는다.

[0062] 한 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 계면활성제 시스템 및 수성 완충액 중에 미립자로 현탁될 수 있다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 무정형 또는 결정 형태일 수 있다. 통상적으로, 약물 입자 크기(D_{50})는 약 0.05 μm 내지 약 100 μm의 범위일 것이다. 다른 구체예에서, 약물 입자 크기는 약 0.1 μm 내지 약 50 μm의 범위일 것이다. 다른 구체예에서, 약물 입자 크기는 약 0.1 μm 내지 약 20 μm의 범위일 것이다. 다른 구체예에서, 약물 입자 크기(D_{50})는 약 0.1 μm 내지 약 10 μm의 범위일 것이다. 다른 구체예에서, 약물 입자 크기(D_{50})는 약 0.1 μm 내지 약 5 μm의 범위일 것이다. 다른 구체예에서, 약물 입자 크기(D_{50})는 약 1 μm 내지 약 5 μm의 범위일 것이다. 다른 구체예에서, 약물 입자 크기(D_{50})는 약 0.05 μm 내지 약 0.05 μm의 범위일 것이다. 다른 구체예에서, 약물 입자 크기(D_{50})는 약 0.5 μm 내지 약 5 μm의 범위일 것이다. 다른 구체예에서, 약물 입자 크기(D_{50})는 약 5 μm 내지 약 25 μm의 범위일 것이다. 다른 구체예에서, 약물 입자 크기(D_{50})는 약 25 μm 내지 약 100 μm의 범위일 것이다.

[0063] 또 다른 구체예에서, 계면활성제 시스템에서의 약물 입자 크기는 혼합된 크기일 수 있다. 예를 들어, 비교적 큰 입자 크기로부터 비교적 작은 입자 크기까지 실질적으로 상이한 입자 크기를 갖는 것은 제형에 대한 허용 가능한 약동학 파라미터를 달성할 수 있는데, 이는 작은 입자가 큰 입자보다 신속히 흡수되고 대사되기 때문이다. 상기 유형의 혼합된 입자 크기 제형은 투여 후 조기에 대상체로의 약물의 신속한 방출을 제공함과 동시에 투여 후 먼 시간에 약물의 장기 작용 방출을 유지시킴으로써 본 발명의 장기 작용 특성을 향상시킬 수 있다. 따라서, 한 구체예에서, 본 발명의 LAP 발명은 화학식 I의 화합물의 조기 및 이후의 방출을 가능케 하는 2개 이상의 실질적으로 상이한 입자 크기를 포함할 수 있으며, 상기 상이한 흡수 동역학은 지속성 있는 장기 작용 약물 노출을 향상시키는 수단일 것이다. 한 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 미립자 형태이고, 화학식 I의 화합물의 미립자는 약 0.05 μm 내지 약 100 μm 크기 범위이고, 상기 미립자는 2개 이상의 실질적으로 상이한 입자 크기를 포함한다.

[0064] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 약물 입자는 중합체 기반 미립자로 캡슐화되고, 이는 임의로 이후에 연장된 보관을 위해 동결 건조될 수 있다. 용어 "캡슐화된"이 본 발명과 관련하여 사용되는 경우, 일부 화합물이 캡슐화된 화합물/중합체 구조의 표면에 여전히 존재할 수 있음에도 불구하고 화학식 I의 화합물이 실질적으로 중합체로 둘러싸인 것을 의미한다. 사용 직전, 건조 미립자는 임의로 수성 완충액에 현탁될 수 있다. 상기 미립자를 제조하기 위해 사용되는 중합체는 폴리 (락틱-코-글리콜) 산(M_w 5-200 kD) 및 이의 유도체, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 기반 양친매성 중합체 등을 포함하는 일련의 생물분해성 중합체로부터 선택될 수 있다. 미립자 크기(D_{50})는 약 1 μm 내지 약 100 μm의 범위일 수 있고, 약물 캡슐화는 약 10% 내지 약 70%(w/w)의 범위일 수 있다. 한 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 약물 입자는 중합체 기반 미립자, 예를 들어, Resomer™을 함유하는 미립자로 캡슐화된다. 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 약물 입자는 중합체 기반 미립자, 예를 들어, Resomer™ 752S를 함유하는 미립자로 캡슐화된다.

[0065] 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 캡슐화시키기 위해 인-시츄(in-situ) 젤이 이용될 수 있다. 이는 화학식 I의 화합물 및 수 불용성인 젤-형성 중합체 둘 모두를 함유하는 수 혼화성 유기 용매 기반 용액일 수 있다. 일단 투여되면(IM 또는 SC), 유기 용매는 소산되고, 수 불용성 중합체가 침전되어, 화학식 I의 화합물을 함유하는 젤을 형성한다. 화학식 I의 화합물은 이후 중합체 기반 젤이 신체에서 분해됨에 따라 서서히 확산될 것이다. 인-시츄 젤을 제조하기 위해 사용되는 중합체는 폴리 (락틱-코-글리콜) 산(M_w 5-200 kD) 및 이의 유도체, 폴리에틸렌 글리콜 기반 양친매성 중합체 등을 포함하는 일련의 생물분해성 중합체로부터 선택된다. 유기 용매는 N-메

틸 피롤리돈(NMP), 디메틸설폭시드(DMSO), 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA) 등으로부터 선택된다. 유기 용매 중 중합체의 농도는 1-50%(w/w)일 수 있고, 화학식 I의 화합물의 농도는 1-50%(w/w)일 수 있다.

[0066] 대안적으로, 미립자 제형은 분무 건조 공정을 통해 제조될 수 있다. 유사하게, 본원에 기재된 바와 같이 제조된 화학식 I의 화합물 및 선택된 중합체 둘 모두를 함유하는 유기 용액은 유기 용매가 질소 기체 흐름 하에서 신속히 증발되어 화학식 I의 화합물의 캡슐화된 미립자를 형성하는 분무-건조 공정에 적용된다. 건조 온도는 35℃ 이상이고, 용액 분무 속도는 0.1 ml/분 이상이다. 인-시츄 젤 미립자에 대해, 화학식 I의 화합물 및 선택된 중합체는 적합한 유기 용매에 동시-용해될 수 있으며, 유기 용매는 a) 선택된 중합체에 대한 우수한 용해도를 갖고; b) 수용액과 우수한 혼화성을 갖고; c) 인간에서 사용하는 경우 낮은 독성 및 입증된 안전성을 갖는 기준들을 충족시켜야 하며, 이는, 예를 들어, N-메틸 피롤리돈(NMP), 디메틸설폭시드(DMSO), 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA) 등이 있다. 화학식 I의 화합물 및 선택된 중합체 둘 모두를 함유하는 생성된 용액은 중합체 농도, 투여 후의 젤 형성 속도를 조절하기 위한 용매 중에서의 중합체 대 화학식 I의 화합물 비 및 이후의 약물 확산 속도를 다양화시킴으로써 제형화될 수 있다. 용액은 최종적으로 25 kGy의 최소 선량에서 드라이아이스에서의 γ-방사선조사에 의해 최종 멸균에 적용된다.

[0067] 중합체의 조합물의 한 예는 습윤제로서 폴리소르베이트, 예를 들어, 폴리소르베이트 80 및 안정화제로서 폴리비닐피롤리돈(PVP), 예를 들어, Plasdone K29/32를 포함한다. 따라서, 한 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 폴리소르베이트 80 및 폴리비닐피롤리돈: Plasdone K29/32를 포함하는 비경구 약학적 조성물을 특징으로 한다.

[0068] 본 발명의 한 구체예는 일반적으로 공지된 멸균 기술, 예를 들어, 감마 방사선 조사, 전자 빔 조사 및 오토클레이브(autoclave) 멸균에 적합한 화학식 (I)의 화합물 및 계면활성제 시스템을 포함하는 비경구 투여를 위한 약학적 조성물이다.

[0069] 본 발명의 한 구체예는 무균 기술을 이용하여 제조될 수 있는 화학식 (I)의 화합물 및 계면활성제 시스템을 포함하는 비경구 투여를 위한 약학적 조성물이다.

[0070] 본 발명의 한 구체예는 감마 방사선 멸균에 적합한 화학식 (I)의 화합물 및 계면활성제 시스템을 포함하는 비경구 투여를 위한 약학적 조성물이다.

[0071] 본 발명의 한 구체예는 전자 빔 방사선조사 또는 오토클레이브 멸균에 의한 멸균 기술에 적합한 화학식 (I)의 화합물 및 계면활성제 시스템을 포함하는 비경구 투여를 위한 약학적 조성물이다.

[0072] 본 발명의 한 구체예는 "사용 준비된" 멸균 현탁액 또는 재구성을 위한 동결건조물로 제공될 수 있는 비경구 투여를 위한 약학적 조성물이다.

[0073] 본 발명의 조성물은 피하 또는 근내 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 피내 또는 유리체내 주사 또는 이식에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 다른 비경구 투여 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0074] 본 발명의 조성물의 제조는 습식 비드 밀(wet bead mill)을 이용하여 분쇄시킴으로써 수행될 수 있고, 감마 방사선조사에 의해 멸균될 수 있다.

[0075] 본 발명의 또 다른 특징은 단독이거나 화학식 IIA 또는 IIB의 화합물 중 임의의 화합물과 조합된 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 간소화된 투여 형태를 제공함으로써 치료 요법을 간소화시키고, 환자 순응도를 향상시키는 목적을 갖는 HCV에 대한 치유 요법을 제공하는 것이다. 조합은 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 조성물의 하나 이상(예를 들어, 1, 2 또는, 1-2 등)의 별개의 주사 및 화학식 IIA 또는 IIB의 화합물 중 임의의 화합물의 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 또는 1-2 등)의 별개의 주사를 의미할 수 있다. 상기 별개의 주사는 동시에 또는 가까운 시간으로 또는 멀리 떨어진 시간으로 투여될 수 있다.

[0076] 본 발명은 또한 인간에서 HCV 감염을 치료하거나 치유하기 위한 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 본원에 기재된 본 발명에 따른 조성물 중 임의의 조성물을 상기 인간에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 HCV 감염의 치료 또는 치유에서의 본 발명에 따른 약학적 조성물의 용도를 특징으로 한다. 본 발명은 의학 요법에서 사용하기 위한 본 발명에 따른 약제(들)의 제조를 특징으로 한다. 본 발명은 HCV 감염의 치료 또는 치유에서 사용하기 위한 본 발명에 따른 약제(들)의 제조를 특징으로 한다.

[0077] 본 발명은 또한 인간에서 HCV 감염을 치료하거나 치유하기 위한 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 정제 또는 용액 또는 주사 가능한 형태의 화학식 (I)의 화합물로 치료 전, 치료 동안 또는 치료 후에 본 발명에 따른 조성

물을 상기 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

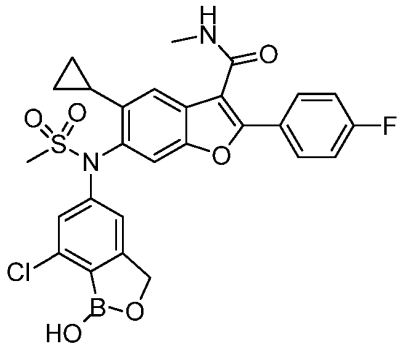
[0078] "치료" 또는 "치료하는" 또는 "치료하다"에 대한 본원의 언급은 확립된 질병, 감염 또는 이의 증상의 치료로 확장되는 것이 당업자에 의해 인지될 것이다. "치유" 또는 "치유하는"에 대한 본원의 언급은 확립된 질병, 감염 또는 이의 증상으로부터의 완전한 회복을 갖는 환자로 확장되는 것이 또한 당업자에 의해 인지될 것이다.

[0079] 본 발명은 또한 인간에서 HCV 감염을 예방하기 위한 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 본 발명에 따른 조성물을 상기 인간에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 HCV 감염의 예방에서의 본 발명에 따른 약학적 조성물의 용도를 특징으로 한다. 본 발명은 예방적 의학 요법에서 사용하기 위한 본 발명에 따른 약제의 제조를 특징으로 한다. 본 발명은 HCV 감염 예방에서 사용하기 위한 본 발명에 따른 약제의 제조를 특징으로 한다.

[0080] 본 발명은 또한 인간에서 HCV 감염을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 정제 또는 용액 형태의 화학식 (I)의 화합물로 치료 전, 치료 동안 또는 치료 후에 본 발명에 따른 조성물을 상기 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

[0081] 따라서, 본 발명의 특정 구체예에서, 비경구 투여를 위한 약학적으로 허용되는 담체 중의 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료적 유효량의 장기 작용 제형을 포함하는 단일 치료 약학적 조성물이 제공된다:

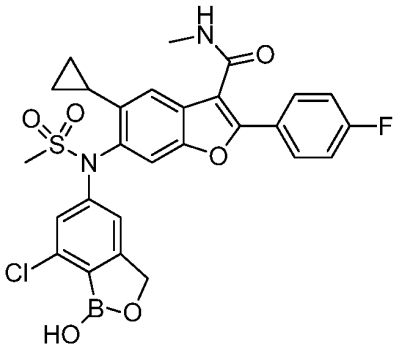
[I]

[0082] 

.

[0083] 다른 구체예에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 비경구 약학적 조성물이 제공된다:

[I]

[0084] 

.

[0085] 다른 구체예에서, 피하 투여용으로 제형화되는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0086] 다른 구체예에서, 근내 투여용으로 제형화되는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0087] 다른 구체예에서, 1주일 또는 그 이상의 기간 동안 1회 투여용으로 제형화되는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0088] 다른 구체예에서, 1주일에 1회 투여용으로 제형화되는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0089] 다른 구체예에서, 1개월에 1회 투여용으로 제형화되는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된

다.

[0090] 다른 구체예에서, 2개월에 1회 투여용으로 제형화되는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 다른 구체예에서, 3개월에 1회 투여용으로 제형화되는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 다른 구체예에서, 30일 내지 365일 사이의 임의의 간격에서의 투여용으로 제형화되는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

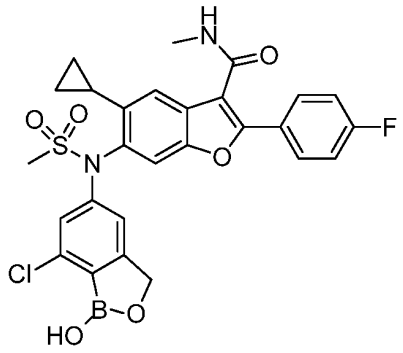
[0091] 다른 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 화학식 (I)의 화합물은 결정성 나노입자의 형태로 조성물에 존재한다.

[0092] 다른 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 화학식 (I)의 화합물은 매트릭스 방출 입자의 형태로 조성물에 존재한다.

[0093] 다른 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 조성물은 감마 방사선조사에 의해 최종적으로 멸균될 수 있다.

[0094] 다른 구체예에서, 비경구 투여를 위한 약학적으로 허용되는 담체 중의 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료적 유효량의 장기 작용 제형을 포함하는 단일 치료 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서의 HCV 감염의 치료를 위한 방법이 제공된다:

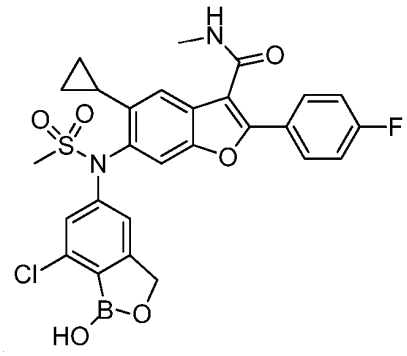
[I]



[0095] .

[0096] 다른 구체예에서, 비경구 투여를 위한 약학적으로 허용되는 담체 중의 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료적 유효량의 장기 작용 제형을 포함하는 단일 치료 약학적 조성물을 HCV 감염을 획득할 위험이 있는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에서의 HCV 감염의 예방을 위한 방법이 제공된다:

[I]

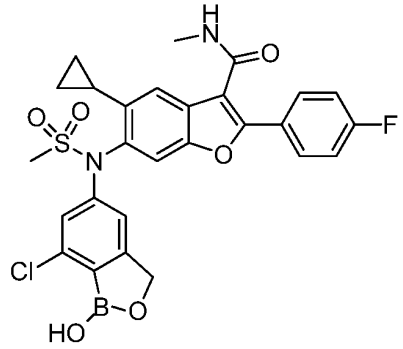


[0097] .

[0098] 다른 구체예에서, 적어도 하나의 벤조푸란 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 제공된다.

[0099] 다른 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 제공된다:

[I]

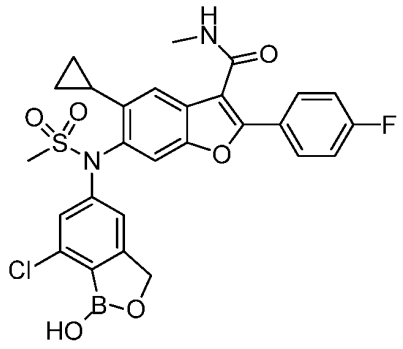


[0100] .

[0101] 다른 구체예에서, 적어도 하나의 벤조푸란 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서의 HCV 감염의 치료를 위한 방법이 제공된다.

[0102] 다른 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서의 HCV 감염의 치료를 위한 방법이 제공된다:

[I]

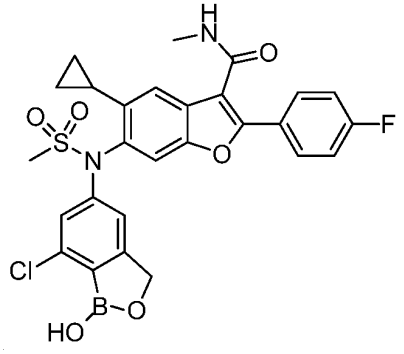


[0103] .

[0104] 다른 구체예에서, 적어도 하나의 벤조푸란 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서의 HCV 감염의 예방을 위한 방법이 제공된다.

[0105] 다른 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서의 HCV 감염의 예방을 위한 방법이 제공된다:

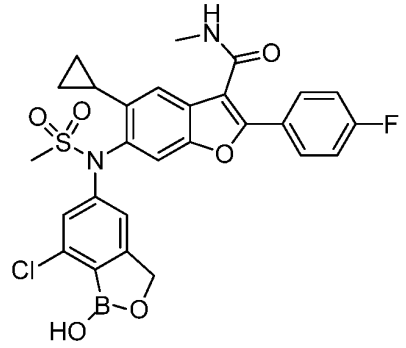
[I]



[0106] .

[0107] 다른 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 계면활성제 시스템을 추가로 포함하는 LAP 약학적 조성물이 제공된다:

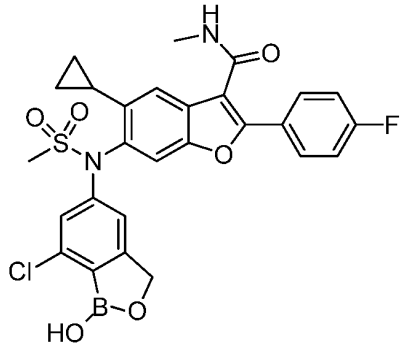
[I]



[0108]

[0109] 다른 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 계면활성제 시스템을 추가로 포함하는 LAP 약학적 조성물이 제공되며, 계면활성제 시스템은 약 0.1%(w/v) 내지 약 3%(w/v)의 계면활성제 범위의 양, 또는 0.2%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v)의 계면활성제 범위의 양의 계면활성제를 포함하거나, 계면활성제 시스템은 약 0.4%(w/v)의 계면활성제를 포함한다:

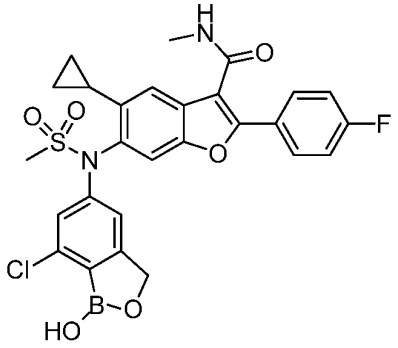
[I]



[0110]

[0111] 다른 구체예에서, 텔라프레버(Telaprevir)(Incivek®), 보세프레버(Boceprevir)(Victrelis®), ABT-450, 팔다프레버(Faldaprevir)(BI-201335), 아수나프레버(Asunaprevir)(BMS-650032), GS-9256, GS-9857, ABT-493, 베드로프레버(Vedroprevir)(GS-9451), 다노프레버(Danoprevir)(ITMN-191, RG7227), (그라조프레버(Grazoprevir)) MK-5172, 바니프레버(Vaniprevir)(MK-7009), 소바프레버(Sovaprevir)(ACH-1625), 델데프레버(Deldeprevir)(네세프레버(Neceprevir))(ACH-2684), 나를라프레버(Narlaprevir)(SCH 900518), 시메프레버(Simeprevir)(TMC 435), ABT-267, ABT-530, 다클라타스버(Daclatasvir), 벨파타스버(Velpatasvir), 레디파스버(Ledipasvir), ACH-2928, 오달라스버(odalasvir)(ACH-3102), PPI-668, AZD-7295, 엘바스버(Elbasvir)(MK-8742), MK-8408, BMS-986094, MK-3862(IDX-21437), 소포스부버(Sofosbuvir), AL-335, GS-0938, 메리시타빈(Mericitabine), BCX-5191, IDX-184, ALS-2200(VX-135), ALS-2158, TMC649128, VX-222, ABT-072, ABT-333, 델레오부버(Deleobuvir)(BI-207127), 테고부버(Tegobuvir)(GS-9190), 세트로부버(Setrobuvir)(ANA-598), CC-31244, 필리부버(Filibuvir)(PF-868554), VCH-916, VCH-759, BMS-791325, TMC-647055, RG-101N, RG-101, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드, 본원에 기재된 화학식 IIA 또는 IIB의 화합물 중 임의의 화합물, TKM-HCV, 또는 이들의 약학적 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 화합물과 조합된 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 제공된다:

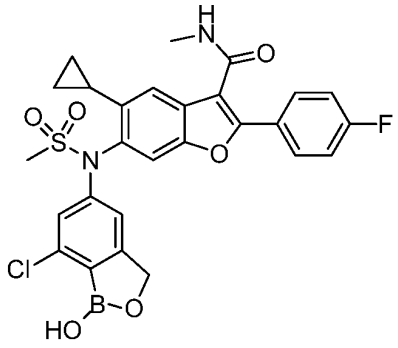
[I]



[0112] .

[0113] 다른 구체예에서, 텔라프레버(Incivek®), 보세프레버(Victrelis®), ABT-450, 팔다프레버(BI-201335), 아수나프레버(BMS-650032), GS-9256, GS-9857, ABT-493, 베드로프레버(GS-9451), 다노프레버(ITMN-191, RG7227), (그라조프레버) MK-5172, 바니프레버(MK-7009), 소바프레버(ACH-1625), 델데프레버(네세프레버)(ACH-2684), 나를라프레버(SCH 900518), 시메프레버(TMC 435), ABT-267, ABT-530, 다클라타스버, 벨파타스버, 레디파스버, ACH-2928, 오달라스버(ACH-3102), PPI-668, AZD-7295, 엘바스버(MK-8742), MK-8408, BMS-986094, MK-3862(IDX-21437), 소포스부버, AL-335, GS-0938, 메리시타빈, BCX-5191, IDX-184, ALS-2200(VX-135), ALS-2158, TMC649128, VX-222, ABT-072, ABT-333, 델레오부버(BI-207127), 테고부버(GS-9190), 세트로부버(ANA-598), CC-31244, 필리부버(PF-868554), VCH-916, VCH-759, BMS-791325, TMC-647055, RG-101N, RG-101, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드, 본원에 기재된 화학식 IIA 또는 IIB의 화합물 중 임의의 화합물, TKM-HCV, 또는 이들의 약학적 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 화합물과 조합된 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서의 HCV 감염의 치료(또는 치유를 달성하기 위한 치료)를 위한 방법이 제공된다:

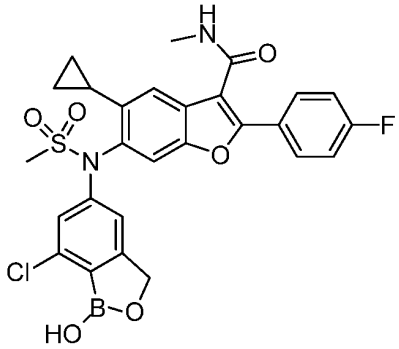
[I]



[0114] .

[0115] 다른 구체예에서, 임의의 부스팅 작용제, 예를 들어, 리토나버(ritonavir)와 조합된 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 제공된다:

[I]



[0116] .

[0117] 부스팅 작용제는 동일한 IV 또는 SC 주사기에서 화학식 I의 화합물과 동시에 투여될 수 있거나, 이는 경구 정제

또는 캡슐로 개별적으로 투여될 수 있다.

[0118] 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 벤조푸란 유도체의 제조를 위한 방법은 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 2011년 8월 19일에 출원된 미국 가출원 61/525440호로부터 유래되는 WO2013028371호에 기재되어 있다.

[0119] 본 발명의 약학적 조성물은 비경구 투여에 적합한 약학적 조성물로 제공된다. 조성물은 또한 안전하고 효과적인 양의 다른 활성 성분, 예를 들어, 항미생물제, 항바이러스제, 또는 보존제를 포함할 수 있다.

[0120] 치료에 사용하기 위해 필요한 활성 성분의 양은 치료되는 질환의 특성 및 환자의 연령 및 상태를 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로는 주치의, 수의사 또는 건강 관리 종사자의 재량에 따를 것이 당업자에 의해 인지될 것이다.

[0121] 본 발명의 조성물은 환자가 다수의 투여 요법으로부터 더 자유롭게 하고, 복잡한 일일 투여 시간 및 스케줄을 기억하는데 요구되는 필요한 노력을 용이하게 한다. 본 발명의 조성물은 단일 투여, 1개월에 1회, 2개월에 1회 또는 3개월에 1회, 또는 30 내지 365일 사이의 임의의 간격으로의 투여에 특히 적합하다.

[0122] 유리하게는, 본 발명의 조성물은 1회 투여될 수 있다.

[0123] 본 발명의 조성물은 다중 약물 치료 요법의 성분으로서 다른 약학적 제형과 조합하여 사용될 수 있다. 상기 조합물은 하나의 투여 단위, 예를 들어, 고정 용량 조합물로 대상체에 투여될 수 있거나, 이는 별개의 투여 단위로 투여될 수 있다.

[0124] 한 구체예에서, 하나 이상의 약학적 제형의 조합물은 연속적으로 또는 동시에 투여되는 화학식 (I)의 화합물의 제1 투여 단위 및 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 화합물의 제2 투여 단위를 포함하는 별개의 투여 단위로 대상체에 투여될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여 단위 및/또는 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 화합물의 단위 투여 단위는 식염수 또는 본원에 기재된 다른 약학적으로 허용되는 제형으로 정맥내로, 국소적으로, 또는 주사에 의해, 또는 다른 적합한 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0125] 본 발명의 조성물은 또한 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 치료적 유효량의 뉴클레오시드 NS5B 중합효소 억제제, 비-뉴클레오시드 NS5B 중합효소 억제제, NS3/4A 프로테아제 억제제, NS5A 억제제 및 NS3 프로테아제 억제제 중 하나 이상을 포함하는 제조 물품으로 패키징될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 텔라프레버(Incivek®), 보세프레버(Victrelis®), ABT-450, 팔다프레버(BI-201335), 아수나프레버(BMS-650032), GS-9256, GS-9857, ABT-493, 베드로프레버(GS-9451), 다노프레버(ITMN-191, RG7227), (그라조프레버) MK-5172, 바니프레버(MK-7009), 소바프레버(ACH-1625), 델데프레버(네세프레버)(ACH-2684), 나를라프레버(SCH 900518), 시메프레버(TMC 435), ABT-267, ABT-530, 다클라타스버, 벨파타스버, 레디파스버, ACH-2928, 오달라스버(ACH-3102), PPI-668, AZD-7295, 엘바스버(MK-8742), MK-8408, BMS-986094, MK-3862(IDX-21437), 소포스부버, AL-335, GS-0938, 메리시타빈, BCX-5191, IDX-184, ALS-2200(VX-135), ALS-2158, TMC649128, VX-222, ABT-072, ABT-333, 델레오부버(BI-207127), 테고부버(GS-9190), 세트로부버(ANA-598), CC-31244, 필리부버(PF-868554), VCH-916, VCH-759, BMS-791325, TMC-647055, RG-101N, RG-101, 항-miR-122 올리고뉴클레오티드, 본원에 기재된 화학식 IIA 또는 IIB의 화합물 중 임의의 화합물, TKM-HCV, 또는 이들의 약학적 염으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 화합물과 조합된 HCV 치료 화합물 중 하나 이상과 조합하여 대상체에 투여될 수 있다.

[0126] 패키징 물질은 또한 표지 및 그 위에 인쇄된 약학적 조성물과 관련된 정보를 가질 수 있다. 또한, 제조 물품은 제품 정보를 함유하는 브로셔, 보고서, 고지문, 팜플렛 또는 리플릿을 함유할 수 있다. 이러한 형태의 약학적 정보는 "패키지 삽입물"로 약학 산업에서 언급된다. 패키지 삽입물은 약학적 제조 물품에 부착되거나 포함될 수 있다. 패키지 삽입물 및 임의의 제조 물품 표지는 약학적 조성물과 관련된 정보를 제공한다. 이러한 정보 및 표지는 건강 관리 전문가 및 환자에 의해 이용되는 다양한 형태의 정보를 제공하며, 이는 조성물, 이의 투여량 및 미국 식품 의약품 안전청(United States Food and Drug Agencies)과 같은 규제 기관에서 요구하는 다양한 다른 파라미터를 기재한다.

[0127] 본 발명은 하기 구체예를 추가로 제공한다:

[0128] (a) 단일 치료제로서 투여되는, HCV 감염의 치유 또는 HCV에 의해 감염될 위험이 있는 개체에서의 HCV 감염의 예방을 위한 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 비경구 약학적 조성물.

[0129] (b) 2주일에 1회로 투여되는 (a)에 따른 조성물.

[0130] (c) 1개월에 1회로 투여되는 (a)에 따른 조성물.

[0131] (d) 유의한 부작용을 야기시키는 혈장 수준인 최대 혈장 수준과 화학식 (I)의 화합물이 HCV 감염의 효과적인 치료 또는 예방을 제공하도록 하는 가장 낮은 혈장 수준인 최소 혈장 수준 사이의 수준으로 장기간 동안 대상체 내에서의 화학식 (I)의 화합물의 혈장 농도가 유지되도록 하는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량이 선택되는, (a) 내지 (c) 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0132] (e) 대상체의 혈장 수준이 약 150 ng/ml 이상, 특히 약 600 ng/ml 이상의 수준으로 유지되는 (d)에 따른 조성물.

[0133] (f) 조성물이 피하 또는 근내 투여되는 (a) 내지 (e) 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0134] (g) 폴리소르베이트 및/또는 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 상기 언급된 계면활성제 시스템을 포함하는 (a) 내지 (f) 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0135] (h) 상기 (a) 내지 (g) 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물을 포함하는 인간에서의 HCV 감염의 치료 또는 예방을 위한 방법.

[0136] 본 발명에서 사용하기 위한 비경구 조성물 내의 화학식 (I)의 화합물의 양인 투여되는 화학식 (I)의 화합물의 용량은 대상체에서의 화학식 (I)의 화합물의 혈장 농도가 최소 혈장 수준 이상으로 장기간 동안 유지되도록 선택될 수 있다. 이 문맥에서의 용어 "최소 혈장 수준"(또는 C_{min})은 가장 낮은 효과적인 혈장 수준, 즉, HCV 감염의 효과적인 예방 또는 치료를 제공하는 화학식 (I)의 화합물의 혈장 수준을 나타낸다. HCV에 감염된 개체로부터 HCV에 감염되지 않은 개체로의 HCV의 감염의 경우, 이는 상기 감염을 억제하는데 효과적인 가장 낮은 혈장 수준이다.

[0137] 대상체에서의 화학식 (I)의 화합물의 혈장 수준은 약 170 ng/ml, 약 700 ng/ml, 또는 약 1000 ng/ml의 최소 혈장 수준 이상의 수준으로 유지될 수 있다. 대상체에서의 화학식 (I)의 화합물의 혈장 수준은 이들 최소 혈장 수준 이상으로 유지될 수 있는데, 이는 더 낮은 수준에서 약물이 더 이상 효과적이지 않을 수 있고 이에 의해 HCV 감염의 전염 위험이 증가할 수 있고, HCV 감염된 대상체의 치료에 대해 최적이하일 수 있기 때문이다. 화학식 (I)의 화합물의 혈장 수준은 안전성 한계를 유지하면서 HCV 돌연변이의 발생을 피하기 위해 더 높은 수준으로 유지될 수 있다.

[0138] 화학식 (I)의 화합물의 투여 방식의 장점은 상응하는 높은 C_{max} 없이 높은 C_{min} 수준이 달성될 수 있다는 점인데, 이는 C_{max}와 관련된 잠재적 부작용을 완화시킬 수 있다.

[0139] 투여되는 화합물 (I)의 유효량은 대상체(또는 환자)에서의 혈장 농도가 최대 혈장 수준(또는 C_{max})과 최소 혈장 수준(또는 C_{min}) 사이의 수준으로 장기간 동안 유지되도록 선택될 수 있다.

[0140] 일부 구체예에서, 대상체에서의 화합물 (I)의 혈장 수준은 최소 혈장 수준(또는 상기 특정된 바와 같은 C_{min})과 화합물 (I)이 치료적으로 작용하는 가장 낮은 혈장 수준에 해당하는 수준으로 정의되는 화합물 (I)의 낮은 최대 혈장 수준(또는 C_{max}) 사이로 유지될 수 있다. 화합물 (I)이 치료적으로 작용하는 가장 낮은 수준은 HCV에 의해 감염된 개체에서 HCV의 복제를 억제하여, HCV의 바이러스 로드가 비교적 낮고, 예를 들어, 바이러스 로드(특정 부피의 혈청에서 바이러스 RNA의 카피 수로 표현됨)가 약 200 카피/ml 미만, 특히 약 100 카피/ml 미만, 더욱 특히 50 카피/ml 미만, 특히 HCV에 대한 검정의 검출 한계 미만이 되도록 하는데 효과적인 가장 낮은 혈장 수준이다.

[0141] 상기 언급된 바와 같이, 화합물 (I)의 혈장 수준은 투여되는 각각의 비경구 투여량 중의 활성 성분의 양에 의존한다. 그러나, 이는 또한 투여의 빈도(즉, 각각의 투여 사이의 시간 간격)에 의존한다. 요망되는 값으로 혈장 수준을 유도하기 위해 둘 모두의 파라미터가 이용될 수 있다. 용량은 투여가 덜 빈번하거나 단일 치료가 치료 과정일 경우에 더 높을 수 있다.

[0142] 화합물 (I)의 혈장 수준은 최대 값 이하 또는 최소 값 이상으로 유지되어야 하나, 이들은 비교적 단기간 동안 최대 값을 초과하거나 최소 값 아래로 떨어질 수 있는데, 이는 일반적으로 가능한 한 짧게 유지된다. 따라서, 최대 및 최소 혈장 수준은 특정 기간 동안의 평균 혈장 수준으로 표현될 수 있다.

[0143] 일부 예에서, 투여 직후에 작은 초기 혈장 농도 피크가 있을 수 있으며, 그 후 혈장 수준은 항정 상태를 달성한다.

[0144] 본 발명의 조성물은 편리하게는, 예를 들어, 단위 투여 형태 당 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 20 mg 내지 약 300 mg, 약 25 mg 내지 약 800 mg, 약 25 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 800 mg을 함유하는 단위 투여 형태의 화학식 I의 화합물의 투여를 가능케 한다. 한 구체예에서, 단위 용량은 약 400 mg 내지 약 800 mg이며, 이는 대상체에 1회 투여된다. 또 다른 구체예에서, 대상체는 800 mg으로 1회 투여될 수 있으며, 이는 다수의 순차적인 주사로 분할될 수 있다.

[0145] 제형 내의 화학식 I의 화합물의 단위 용량 농도는 5-25 mg/mL, 25-50 mg/mL, 50-150 mg/mL, 또는 150-300 mg/mL의 범위 중 임의의 범위로부터 선택될 수 있다.

[0146] 일단 투여되면, 대상체에서의 화합물 (I)의 혈장 수준은 다소 안정적일 수 있다. 혈장 수준의 초기 상승 후, 장기간 동안 항정 상태 모드가 달성될 수 있다. "항정 상태"는 대상체의 혈장에 존재하는 약물의 양이 장기간에 걸쳐 거의 동일한 수준으로 유지되는 상태를 의미한다. 화합물 (I)의 혈장 수준은 이후 시간이 지남에 따라 점진적으로 감소할 수 있고, 최소 혈장 수준에 도달하는 경우, 화합물 (I)의 다음 용량이 투여될 수 있다. 대안적으로, 바이러스는 단일 치료 개입을 통해 청소될 수 있다. 용어 "거의 동일한 수준으로 유지"는 허용 가능한 범위 내, 예를 들어, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내의 혈장 농도의 작은 변동일 수 있음을 배제하지 않는다.

[0147] 화합물 (I)의 비경구 조성물은 정맥내 주사, 바람직하게는 피하 또는 근내 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0148] 본 발명은 활성 성분 화합물 (I)의 비경구 조성물의 용도를 기초로 하며, 따라서 담체의 특성은 비경구 투여에 적합한 것으로 선택된다. 대부분의 경우, 담체는 멸균수를 포함할 것이나, 예를 들어, 용해성을 돕기 위한 다른 성분이 포함될 수 있다. 예를 들어, 담체가 식염수, 글루코스 용액 또는 염수 및 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는 주사 가능한 용액 또는 현탁액이 제조될 수 있다. 추가로, 담체는 상기 언급된 계면활성제 시스템, 예를 들어, 폴리소르베이트 및 폴록사머를 함유할 수 있다.

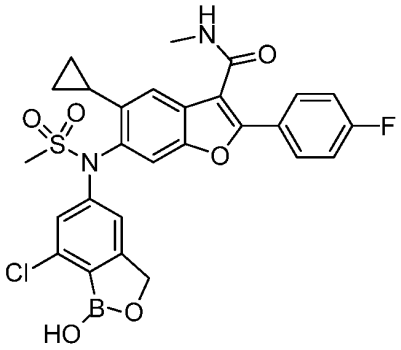
[0149] 본 발명의 화합물 (I)을 포함하는 비경구 약학적 조성물은 장기 작용한다. 따라서, 조성물은 통상적인 조성물 또는 화학 구조에 있어서 화합물 (I)과 유사한 다른 화합물과 비교하여 장시간 간격의 투여로 HCV 감염의 치료 또는 예방에 유용하다. 본 발명의 조성물은 1회 또는 간헐적으로, 예를 들어, 1주일에 1회, 1개월에 1회, 2개월에 1회, 또는 3개월에 1회로 환자에게 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 처음 1 내지 3개월 동안 "로딩 용량"으로서 더 높은 투여량(예를 들어, 800 mg)으로 투여될 수 있으며, 처음 1 내지 3개월 후 투여량은 낮출 수 있다.

[0150] 따라서, 본 발명의 조성물 및 이를 이용한 피하(SC) 또는 근내(IM) 주사에 의한 투여는 약제(환약) 부담 및 환자 순응도의 어려움을 현저히 감소시키거나 제거할 수 있다. 추가로, 본 발명의 조성물의 상기 간헐적 투여는 치료를 적절한 순응도로 유지시키는데 기여할 수 있으며, 이는 바이러스가 청소되는 동안 약물 내성 HCV의 출현을 예방한다.

[0151] 구체예에서, 화학식 I의 화합물 제형은 10 mg/ml 내지 250 mg/ml 범위의 농도 범위이고, 최대 4 ml(예를 들어, 각각 2 ml로 2회 주사)의 주사 부피를 갖는 볼루스 근내 또는 피하 투여를 위한 액체 현탁액 형태이다.

[0152] 본 발명은, 일부 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 LAP 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 갖는 인간에서 HCV 감염의 예방 또는 치료 또는 치유 또는 치유를 달성하기 위한 치료 방법을 제공한다:

[I]



[0153] .

[0154] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 계면활성제 시스템을 추가로 포함한다.

[0155] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 약 0.1%(w/v) 내지 약 10%(w/v)의 계면활성제 범위의 양의 계면활성제를 추가로 포함한다.

[0156] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 약 1%(w/v) 내지 약 8%(w/v)의 계면활성제 범위의 양의 계면활성제를 추가로 포함한다.

[0157] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 약 2%(w/v)의 계면활성제를 추가로 포함한다.

[0158] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴록사머, 지방산의 소르비탄 에스테르(SPAN), 폴리에톡실화 피마자유 및 이의 유도체, 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트, 및 폴리비닐 알코올로 구성된 군으로부터 선택되는 계면활성제를 추가로 포함한다.

[0159] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 폴리소르베이트 20인 계면활성제를 추가로 포함한다.

[0160] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 다당류, 히알루론산, 폴리비닐 알코올(PVA) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)으로 구성된 군으로부터 선택되는 안정화제를 포함하는 계면활성제 시스템을 추가로 포함한다.

[0161] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 폴리에틸렌 글리콜인 안정화제를 포함하는 계면활성제 시스템을 추가로 포함한다.

[0162] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 PEG-3350인 안정화제를 포함하는 계면활성제 시스템을 추가로 포함한다.

[0163] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 약 1%(w/v) 내지 약 5%(w/v)의 안정화제 범위의 양의 안정화제를 포함하는 계면활성제 시스템을 추가로 포함한다.

[0164] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 약 2%(w/v) 안정화제를 포함하는 계면활성제 시스템을 추가로 포함한다.

[0165] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 완충 염을 포함하는 계면활성제 시스템을 추가로 포함한다.

[0166] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 아세테이트 완충 염수인 완충 염을 포함하는 계면활성제 시스템을 추가로 포함한다.

[0167] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물은 약 10mM의 농도의 완충 염을 포함하는 계면활성제 시스템을 추가로 포함한다.

[0168] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 미립자로의 캡슐화 및 계면활성제 시스템과의 조합 전에 결정 형태이다.

[0169] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 결정성 미립자 형

태이다.

[0170] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 미립자 형태이고, 화학식 I의 화합물의 미립자는 약 0.05 μm 내지 약 100 μm 크기의 범위이다.

[0171] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 미립자 형태이고, 화학식 I의 화합물의 미립자는 약 0.1 μm 내지 약 5 μm 크기의 범위이다.

[0172] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 중합체 내에 캡슐화된다.

[0173] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 폴리 (락틱-코-글리콜) 산을 포함하는 중합체 내에 캡슐화된다.

[0174] 일부 구체예에서, HCV 감염을 갖는 인간에게 약 1주 내지 약 3개월마다의 범위의 투여 요법으로 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 투여된다.

[0175] 일부 구체예에서, HCV 감염을 갖는 인간에게 약 1주 내지 약 2개월마다의 범위의 투여 요법으로 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 투여된다.

[0176] 일부 구체예에서, HCV 감염을 갖는 인간에게 월 1회의 투여 요법으로 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 투여된다.

[0177] 일부 구체예에서, HCV 감염을 갖는 인간에게 단지 1회 투여의 투여 요법으로 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 투여된다.

[0178] 일부 구체예에서, HCV 감염을 갖는 인간에게 1 또는 2회의 주사를 포함하는 단지 1회 투여의 투여 요법으로 화학식 I의 화합물을 포함하는 LAP 약학적 조성물이 투여된다.

[0179] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 미립자 형태이고, 화학식 I의 화합물의 미립자는 약 0.05 μm 내지 약 100 μm 크기의 범위이고, 상기 미립자는 실질적으로 동일한 크기를 포함한다.

[0180] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 미립자 형태이고, 화학식 I의 화합물의 미립자는 약 0.05 μm 내지 약 100 μm 크기의 범위이고, 상기 미립자는 대상체로의 투여 후 조기 및 후기 방출을 제공하고 그에 따라 다양한 흡수 동역학을 발생시키는 2개 이상의 실질적으로 상이한 입자 크기를 포함한다.

[0181] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 미립자 형태이고, 화학식 I의 화합물의 미립자는 약 0.05 μm 내지 약 0.5 μm 크기의 범위이다.

[0182] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 미립자 형태이고, 화학식 I의 화합물의 미립자는 약 0.5 μm 내지 약 5 μm 크기의 범위이다.

[0183] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 미립자 형태이고, 화학식 I의 화합물의 미립자는 약 5 μm 내지 약 25 μm 크기의 범위이다.

[0184] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 미립자 형태이고, 화학식 I의 화합물의 미립자는 약 25 μm 내지 약 100 μm 크기의 범위이다.

[0185] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 약 20 mg 내지 약 100 mg 범위의 양으로 존재한다.

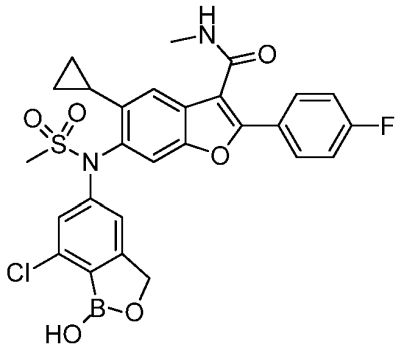
[0186] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 약 100 mg 내지 약 200 mg 범위의 양으로 존재한다.

[0187] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 약 200 mg 내지 약 400 mg 범위의 양으로 존재한다.

[0188] 일부 구체예에서, LAP 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하며, 화학식 I의 화합물은 약 400 mg 내지 약 800 mg 범위의 양으로 존재한다.

[0189] 다른 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 a) 폴록사머 188; b) PEG3350; c) D-만니톨; d) 소듐 아세테이트 또는 소듐 포스페이트 또는 둘 모두를 포함하는 완충액; 및 e) 물을 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 장기 작용 비경구(LAP) 약학적 조성물이 제공된다:

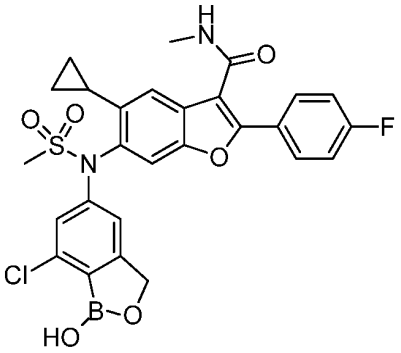
[I]



[0190]

[0191] 다른 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하기 표를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 장기 작용 비경구(LAP) 약학적 조성물이 제공되며, 화학식 I의 화합물은 100-150 mg/ml 범위의 농도로 존재한다:

[I]



[0192]

성분	기능	농도 (mg/ml)
폴록사머 188	습윤제	50
PEG3350	안정화제	20
만니톨	긴장성 작용제	45
소듐 아세테이트 또는 소듐 포스페이트	완충액	20 mM
물	용매	Q.S.

[0193]

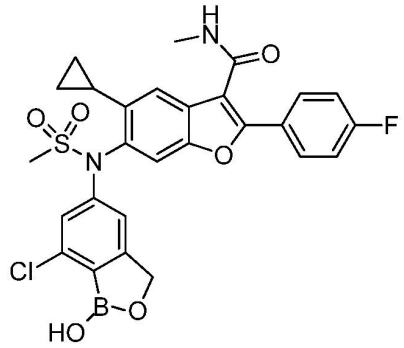
[0194] 다른 구체예에서, 상기 LAP 약학적 조성물을 HCV 감염을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 HCV 감염을 갖는 인간에서 HCV 감염을 치유하기 위한 방법이 제공된다.

[0195] 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 상기 LAP 약학적 조성물 중 임의의 것을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 인간에서 HCV 감염을 치유하는 방법이 제공되며, 투여는 LAP 약학적 조성물의 1-2회 주사를 포함한다.

[0196] 다른 구체예에서, 투여가 LAP 약학적 조성물의 1회 근내 주사를 포함하는 상기 방법이 제공된다.

[0197] 다른 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 a) 폴록사머 188; b) PEG3350; c) D-만니톨; d) 소듐 아세테이트 또는 소듐 포스페이트 또는 둘 모두를 포함하는 완충액; 및 e) 물을 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 장기 작용 비경구(LAP) 약학적 조성물을 포함하는 마개가 달린 유리 바이알을 포함하는 키트가 제공된다:

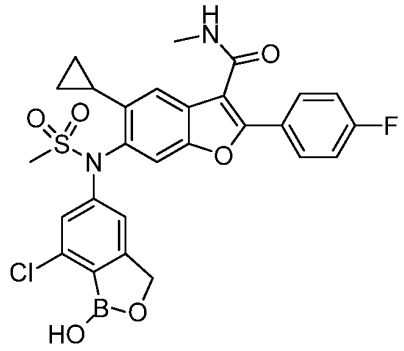
[I]



[0198] .

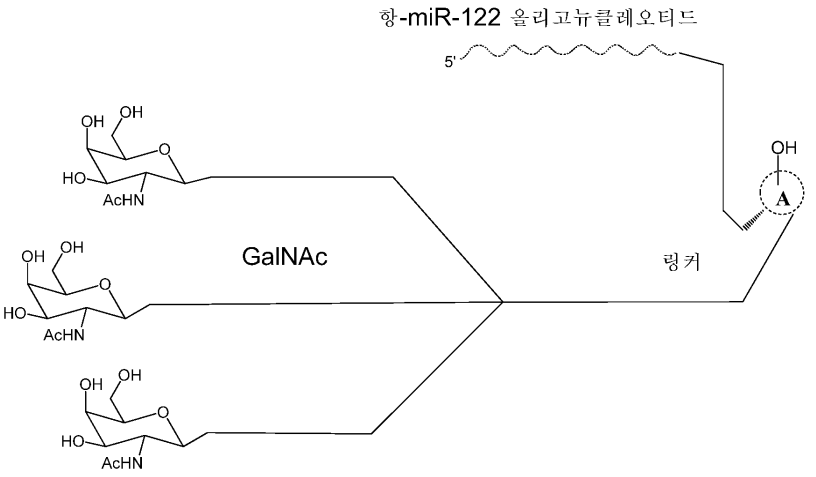
[0199] 다른 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 계면활성제 시스템을 추가로 포함하는 LAP 약학적 조성물이 제공된다:

[I]

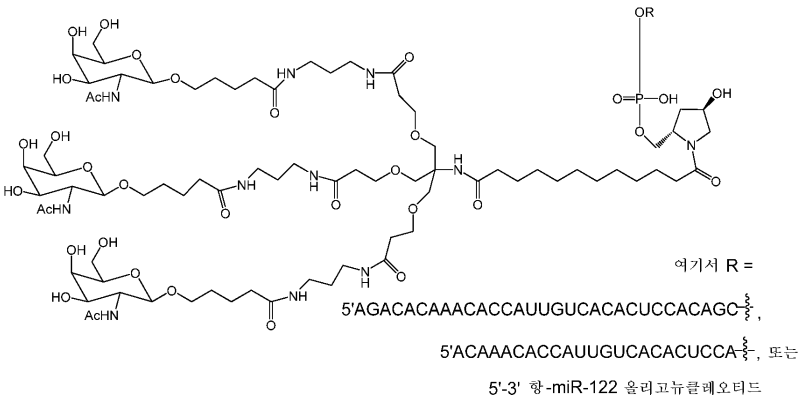


[0200] .

[0201] 마이크로RNA 122(miR122)에 상보적인 항-마이크로RNA 화합물이고, 항-miR122 화합물 또는 항-mi-122 올리고뉴클레오티드로 공지된 화학식 IIA 및 IIB의 화합물이 또한 본 발명에 제공된다:



IIA



IIB

[0202]

[0203] 화학식 IIA 또는 IIB의 화합물은 HCV의 치료, 예방, 또는 치유에서 화학식 I의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 조합물은 별개의 시간에 별개의 제형으로 투여될 수 있고; 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 IIA 또는 화학식 II의 화합물의 조합물은 별개의 단위 투여량으로서 별개의 제형으로 투여될 수 있고, 연속적으로, 동시에 투여될 수 있으며; 또한, 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 화합물의 조합물은 단일한 약학적 제형으로 투여될 수 있고/있거나; 조합물은 고정 용량 조합물로 투여될 수 있다. 화학식 IIB에서 R에 의해 정의되는 화학식 IIA의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 각각의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 US8,217,020호 및 US8,759,312호; EP1,747,023호; 및 JP4,943,322호에 기재된 임의의 서열을 포함할 수 있다.

[0204] 화학식 IIA의 선택된 화합물에서, 고리 A는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0205] 화학식 IIA 및 화학식 IIB의 화합물은 변형될 수 있다. 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 결합, 변형된 당 모이어티, 또는 변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 2'-O-메톡시에틸 당 모이어티를 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 5-메틸시토신을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함하고, 적어도 하나의 5-메틸시티딘을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 항-miR-122 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 구속된 에틸 모이어티를 포함한다.

[0206] 화학식 IIA 및 IIB의 화합물은 특허 US8,217,020호 및 US8,759,312호; EP1,747,023호; 및 JP4,943,322호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 본원에 기재된 서열 중 임의의 서열을 포함할 수 있으며, 이들 모두는 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다.

[0207] RG-101 및 RG-101N의 논의는 문헌[Nature Review Genetics: Regulation of microRNA biogenesis, function and degradation, Jacek Krol, Inga Loedige and Witold Filipowicz; October 2010 Vol 11 No. 10]; 및 포스터["RG-101, a GalNAc-conjugated anti-miR Employing a Unique Mechanism of Action by Targeting Host Factor MicroRNA-122 (miR-122), Demonstrates Potent Activity and Reduction of HCV in Preclinical Studies", Balkrishen Bhat, Steven Neben, Jia Tay, Kai Liu, Nelson Chau, Daniel Hogan, Deidre MacKenna, Neil Gibson, The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease, Walter E. Washington Convention Center - Washington, D.C. Nov 1-5, 2013]에서 발견될 수 있고, 이들 모두는 전체 내용이 참조로서 본원에 포함된다.

[0208] 항-miR 올리고뉴클레오티드는 전체 내용이 참조로서 본원에 포함되는 US 공개 번호 US20130236968호 및 US20110123520호에 기재된 화학 및 전달 시스템을 이용하여 N-아세틸-D-갈락토스, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민, 다가 만노스 및 다가 푸코스의 이합체 및 삼합체를 포함하는 D-갈락토스, D-만노스, N-아세틸-D-갈락토스(*GalNAc*), 다가 N-아세틸-D-갈락토스와 같은 탄수화물과의 컨쥬게이션에 의해 변형될 수 있다.

[0209] 항-miR 올리고뉴클레오티드는 또한 구속된 당을 생성시키기 위해 잠금 핵산(LNA) 화학 및/또는 2'-구속된 에틸(cEt) 모이어티의 첨가, 및/또는 당으로의 2'-메톡시에틸 모이어티(2'-MOE)의 첨가와 같은 공지된 화학을 이용하여 당을 변형시킴으로써 변형될 수 있다. 바람직한 올리고뉴클레오티드는 2' 위치에서 OH; F- O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬 중 하나를 포함하며, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_{10} 알킬 또는 C_2 내지 C_{10} 알케닐 및 알키닐일 수 있다. $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$, 및 $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$가 특히 바람직하며, 여기서 n 및 m은 1 내지 약 10이다. 다른 바람직한 올리고뉴클레오티드는 2' 위치에서 C_1 내지 C_{10} 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알케닐, 알키닐, 알크아릴, 아르알킬, O-알크아릴 또는 O-아르알킬, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알크아릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 이탈기, 리포터기, 인터캘레이터(intercalator), 올리고뉴클레오티드의 약동학 특성을 개선시키기 위한 기, 또는 올리고뉴클레오티드의 약역학 특성을 개선시키기 위한 기, 및 유사한 특성을 갖는 다른 치환기 중 하나를 포함한다. 바람직한 변형은 2'-O-메톡시에틸(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-메톡시에톡시 또는 2'-MOE로도 공지됨)(Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504), 즉, 알콕시알콕시기를 포함한다. 추가의 바람직한 변형은 하기 본원의 실시예에 기재된 바와 같은 2'-DMAOE로도 공지된 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 기, 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시(2'-O-디메틸-아미노-에톡시-에틸 또는 2'-DMAEOE로도 당 분야에 공지되어 있음), 즉, 2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_3)_2$를 포함한다.

[0210] 다른 변형은 2'-메톡시(2'-O--CH_3), 2'-아미노프로폭시(2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 2'-알릴(2'-CH_2-CH=CH_2), 2-O-알릴(2'-O--CH_2-CH=CH_2) 및 2'-플루오로(2'-F)를 포함한다. 2'-변형은 아라비노(위) 위치 또는 리보(아래) 위치에 존재할 수 있다. 바람직한 2'-아라비노 변형은 2'-F이다. 유사한 변형이 또한 올리고뉴클레오티드 상의 다른 위치, 특히 3' 말단 뉴클레오티드 상 또는 2'-5' 결합된 올리고뉴클레오티드 내의 당의 3' 위치 및 5' 말단 뉴클레오티드의 5' 위치에서 이루어질 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 또한 펜토푸라노실 당 대신에 사이클로부틸 모이어티와 같은 당 모방체를 가질 수 있다. 상기 변형된 당 구조의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 각각의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 번호 4,981,957호; 5,118,800호; 5,319,080호; 5,359,044호; 5,393,878호; 5,446,137호; 5,466,786호; 5,514,785호; 5,519,134호; 5,567,811호; 5,576,427호; 5,591,722호; 5,597,909호; 5,610,300호; 5,627,053호; 5,639,873호; 5,646,265호; 5,658,873호; 5,670,633호; 5,792,747호; 및 5,700,920호를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0211] 당의 추가 변형은 2'-하이드록실기가 당 고리의 3' 또는 4' 탄소 원자에 연결되어 바이사이클릭 당 모이어티를 형성하는 잠금 핵산(LNA)을 포함한다. 결합은 바람직하게는 2' 산소 원자 및 4' 탄소 원자를 연결하는 메틸렌(--CH_2--)$_n$ 기이며, 여기서 n은 1 또는 2이다. LNA 및 이의 제조는 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 국제 특허 공개 번호 WO 98/39352호 및 WO 99/14226호에 기재되어 있다.

[0212] 포스포디에스테르 백본은, 예를 들어, 포스포로티오에이트 결합, 또는 포스포디에스테르 결합 대신에 뉴클레오

티드 사이의 포스포트리에스테르 결합을 이용하여 변형될 수 있다. 바람직한 백본 변형은 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포라미데이트, 포스포네이트, 알킬포스포네이트, 실록산, 카르보네이트, 카르복시메틸, 카르바메이트, 아미드, 티오에테르, 에틸렌 옥사이드 링커, 설포네이트, 설폰아미드, 티오포르마세탈, 포르마세탈, 옥심, 메틸렌이미노, 메틸렌아미노카르보닐, 메틸렌메틸이미노(MMI), 메틸렌하이드라조, 메틸렌디메틸하이드라조(MDH) 및 메틸렌옥시메틸이미노이다.

[0213] 또한, 핵염기는 당 분야에 공지된 변형된 핵염기를 이용하여 변형될 수 있다. 예로는 합성 및 천연 핵염기, 예를 들어, 이노신, 티민, 잔틴, 하이포잔틴, 누불라린(nubularine), 이소구아니신, 또는 튜베르시딘(tubercidine); 당 분야에 공지된 임의의 퓨린 또는 피리미딘의 변형된 유사체, 예를 들어, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸 및 다른 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 다른 알킬 유도체, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐 우라실 및 시토신, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 5-할로우라실, 5-(2-아미노프로필)우라실, 5-아미노 알릴 우라실, 8-할로, 아미노, 티올, 티오알킬, 하이드록실 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-트리플루오로메틸 및 다른 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌, 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린, 예를 들어, 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신, 디하이드로우라실, 3-데아자-5-아자시토신, 2-아미노퓨린, 5-알킬우라실, 7-알킬구아닌, 5-알킬 시토신, 7-데아자아데닌, N6, N6-디메틸아데닌, 2,6-디아미노퓨린, 5-아미노-알릴-우라실, N3-메틸우라실, 치환된 1,2,4-트리아졸, 2-피리디논, 5-니트로인돌, 3-니트로피롤, 5-메톡시우라실, 우라실-5-옥시아세트산, 5-메톡시카르보닐메틸우라실, 5-메틸-2-티오우라실, 5-메톡시카르보닐메틸-2-티오우라실, 5-메틸아미노메틸-2-티오우라실, 3-(3-아미노-3-카르복시프로필)우라실, 3-메틸시토신, 5-메틸시토신, N^4-아세틸 시토신, 2-티오시토신, N6-메틸아데닌, N6-이소펜틸아데닌, 2-메틸티오-N-6-이소펜테닐아데닌, N-메틸구아닌, 또는 O-알킬화 염기를 포함한다.

[0214] **실시예**

[0215] 하기 실시예는 본 발명의 범위 내의 특정 구체예를 추가로 기재하고 예시한다. 실시예는 단지 예시를 위해 제공되며, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어남이 없이 많은 변형이 가능하므로 제한으로 해석되어선 안된다.

[0216] 화학식 I의 화합물은 HCV 감염의 치료에 유용한 화합물의 부류를 개시하는 2011년 8월 19일에 출원된 미국 가출원 61/525440호로부터 유래되는 PCT 공개 출원 번호 WO2013028371호의 교시내용에 따라 당업자에 의해 합성될 수 있다.

[0217] pH 측정을 위해 Thermo Orion 9110DJWP 미세전극 및 Metrohmn 827 pH 측정기를 사용하였다. 오스몰농도 측정을 위해 Advanced Micro-Osmometer 3320을 사용하였다. 습식 비드 분쇄에 Retsch PM400 유성 밀을 사용하였다.

[0218] **실시예 1: LAP 비히클의 제조**

[0219] 1.0 g의 폴리소르베이트 80을 0.5 L 용적 플라스크에 첨가하였다. 약 100 mL의 주사용수(WFI)를 플라스크에 첨가하여 용해시켰다. 추가 300 mL의 WFI와 함께 8.5 g의 Plasdone K29/32를 플라스크에 첨가하였다. 내용물을 교반 막대로 교반시켜 용해시켰다. 인산염 완충액: 등장성 작용제로서 4.16389 g의 NaCl과 함께 0.11039 g의 NaH_2PO_4; 0.27598 g의 NaH_2PO_4:H_2O; 및 0.22572 g의 Na_2HPO_4를 첨가하였다. 혼합물을 다시 교반하여 용해시킨 후, 500 mL까지 적정량을 채웠다. 용액을 0.22 마이크로미터 Corning 필터를 통해 여과시켰다. 생성된 LAP 비히클은 인산염 완충액: 0.004M NaH_2PO_4 및 0.006M Na_2HPO_4 중 1.7% w/v Plasdone K29/32 및 0.2% w/v 폴리소르베이트 80이었다.

[0220] **실시예 2: 균질화된 현탁액 조성물**

[0221] ***(a) 피하 주사(SC)를 위한 LAP 비히클 중 화학식 I의 화합물의 2.5 mg/ml의 균질화된 용액.***

[0222] 17.5 mg의 화학식 (I)의 화합물을 크림프 캡(crimp cap)을 갖는 투명한 10 ml 멸균 바이알에 첨가하였다. LAP 비히클(실시예 1에서 제조됨)을 7 그램의 중량으로 첨가하였다. 용액을 손바닥 크기의 Polytron PT1200F 균질화기를 이용하여 1-2분 동안 저속으로부터 거의 최대 속도까지 증가하는 속도로 균질화시켰다. 이후, 용액을 주위 실온에서 교반하였다. 생성된 표제 용액은 313 mOsm/kg의 오스몰농도 및 5.49의 pH를 가졌다. 용액을 5 mg/kg SC 주사에 사용하였다.

[0223] ***(b) SC 및 IM(근내) 주사를 위한 LAP 비히클 중 화학식 I의 화합물의 10.0 mg/ml의 균질화된 용액.***

[0224] 40 mg의 화학식 (I)의 화합물을 크림프 캡을 갖는 투명한 10 ml 멸균 바이알에 첨가하였다. LAP 비히클(실시예

1에서 제조됨)을 4 그램의 중량으로 첨가하였다. 용액을 손바닥 크기의 Polytron PT1200F 균질화기를 이용하여 1-2분 동안 저속으로부터 거의 최대 속도까지 증가하는 속도로 균질화시켰다. 이후, 용액을 주위 실온에서 교반하였다. 생성된 표제 용액은 330 mOsm/kg의 오스몰농도 및 5.47의 pH를 가졌다. 용액을 5 mg/kg IM 주사에 사용하였다.

[0225] **실시예 3: 습식 비드 분쇄 제형**

[0226] ***(a) LAP 비히클 중 화학식 I의 화합물의 습식 비드 분쇄된 스톡 현탁액의 제조***

[0227] 1000 mg의 화학식 I의 화합물을 50mL 분쇄 용기에 칭량하였다. 화학식 I의 화합물을 크림프 캡을 갖는 투명한 10 ml 멸균 바이알에 첨가하였다. LAP 비히클(실시예 1에서 제조됨)을 10 그램의 중량으로 첨가하여 100 mg/ml의 현탁액을 생성시켰다. 비드를 4x 현탁 부피로 첨가하고, 분쇄 용기를 보안 테이프로 밀봉시켰다. 분쇄를 15분 간격으로 유성 밀 PM400을 이용하여 2시간 동안 250 rpm에서 시작하였다. 2시간 후, 분쇄 용기를 주위 실온에서 1.5시간 동안 유성 밀에 방치시켰다. 비드를 25 mm Easy pressure Syringe Filter Holder(스크린 크기:149 마이크로미터)를 이용하여 여과시켰다. 유백색 현탁액을 수거하고, 교반 막대로 교반하여 디포밍(defoaming)시켰다. 생성된 습식 비드 분쇄된(WBM) 현탁액은 303 mOsm/kg의 오스몰농도 및 7.2의 pH를 가졌다. 용액을 하기 WBM 현탁액을 제조하는데 사용하였다.

[0228] ***(b) IM 주사를 위한 LAP 비히클 중 화학식 I의 화합물의 10.0 mg/ml의 WBM 현탁액***

[0229] 0.294 g의 실시예 3(a)의 WBM 현탁액을 크림프 캡을 갖는 투명한 5 ml 멸균 바이알에 첨가하였다. LAP 비히클(실시예 1에서 제조됨)을 3 그램의 중량으로 첨가하였다. 내용물을 소용돌이치게 하여 혼합시켰다. 생성된 표제 용액은 5.28의 pH를 가졌다. 용액을 5 mg/kg IM 주사에 사용하였다.

[0230] ***(c) SC 주사를 위한 LAP 비히클 중 화학식 I의 화합물의 2.5 mg/ml의 WBM 현탁액***

[0231] 0.122 g의 실시예 3(a)의 WBM 현탁액을 크림프 캡을 갖는 투명한 5 ml 멸균 바이알에 첨가하였다. LAP 비히클(실시예 1에서 제조됨)을 5 그램의 중량으로 첨가하였다. 내용물을 소용돌이치게 하여 혼합시켰다. 생성된 표제 용액은 5.57의 pH를 가졌다. 용액을 5 mg/kg SC 주사에 사용하였다.

[0232] 5 mg/kg 용량으로 SC 및 IM으로 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트에서 주사하고, $T_{1/2}$, C_{max}, T_{max}, 및 AUC를 측정하였다. 결과는 표 1 및 도 1에 제시된다.

[0233] **표 1**

[0234]

투여 경로	제형	용량	$T_{1/2}$ (일)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*μg/ml)
SC	WBM	5	2.7	327.3±58.3	6.7 ± 1.2	10.36 ± 2.1
	균질화된 현탁액	5	12	130±17.6	6.7 ± 2.3	6.4 ± 1.0
IM	WBM	5	5	293±110.4	5.3 ± 1.2	9.95 ± 2.9
	균질화된 현탁액	5	8	155.7±15.0	5.3 ± 1.2	6.28 ± 0.74

[0235] **실시예 4: 개(그룹 당 n=3)로의 단일 근내 투여 후의 2개의 제형에서의 화학식 I의 화합물의 약동학 결정**

[0236] **용량 투여**: 개별적 용량을 용량 투여일에 기록된 체중을 기초로 하여 계산하였다. 동물에게 근내(IM) 주사하였다. 주사 부위의 수는 용량 부피를 기초로 하였고, 데이터에 기록하였다. IM 주사 부위를 모니터하였고, 임의의 비정상적인 관찰을 연구 기간 전체에 걸쳐 기록하고, 미가공 데이터에 기록하였다.

[0237] **샘플 수거, 취급, 보관 및 운송**: 혈액을 K_2EDTA 항응고제를 함유하는 튜브에 수거하였다. 혈액(약 1 mL)을 투여 전 및 시험 항목 투여 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 264, 336, 432, 504, 600, 672, 768, 840, 936, 1008, 1104, 1176, 1272, 1344, 1440, 1512, 1608 및 1680시간 후에 각각의 동물로부터 수거하였다. 혈액을 경정맥을 통해 수거하였다. 대안적 혈액 수거 부위로서 또 다른 정맥을 이용하였고, 상기

부위를 데이터에 기록하였다.

[0238] **샘플 취급 및 보관**: 약동학을 위한 혈액을 혈장을 획득하기 위한 원심분리 전 젖은 얼음 또는 약 4℃에서 유지시켰다. 수거 1시간 이내에 원심분리를 시작하였다. 동일 부피의 50 mM(물 중) 시트레이트 완충액(pH ~4.0)과 혼합시켜 혈장을 산성화시켰다. 각각의 샘플에 대해, 모든 혈장(최대 튜브 부피)을 각각에 대한 개별적 튜브를 갖는 96-웰 플레이트에 두고, 운송때까지 -60℃ 미만에서 보관하였다. 튜브를 시간대별로 좌측으로부터 우측으로 그룹/행에 의해 시간대별로 정렬시켰다.

[0239] **샘플 분석**: 혈장 샘플을 액체 크로마토그래피/질량 분광법(LC-MS/MS) 방법을 이용하는 생물분석 서비스에 의해 화학식 I의 화합물의 농도에 대해 분석하였다.

[0240] **약동학 분석**: 약동학 분석은 최대 농도(C_{max}), 최대 농도까지의 시간(T_{max}), 전체 곡선하 영역(AUC), 및 반감기($t_{1/2}$)의 결정을 포함하였다.

[0241] **표 2**

성분	기능	농도 (mg/ml)
화학식 I 의 화합물	활성	50-250
폴록사머 188, 또는 Tween 20, 또는 Tween 80	습윤제	20-120
PEG3350	안정화제	20
만니톨	긴장성 작용제	30-45
소듐 아세테이트 또는 소듐 포스페이트	완충액	0-20 mM

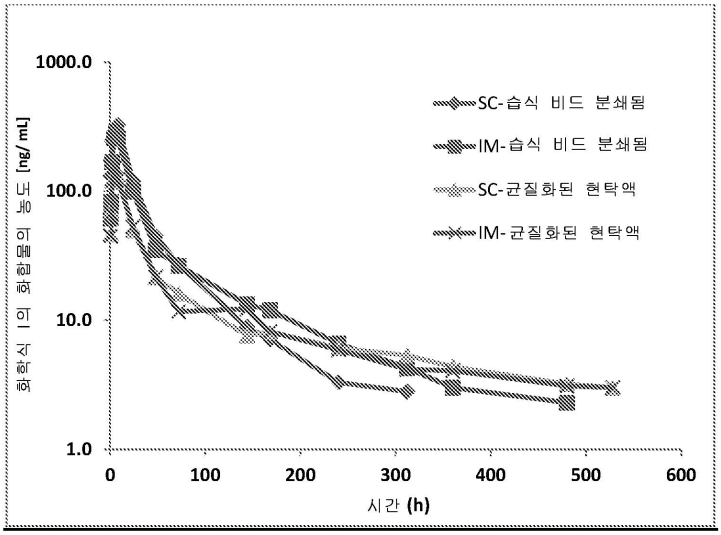
[0242]

[0243] 도 2는 100 mg/kg의 용량 수준으로 습윤제로서 폴록사머 188과 함께 제형화된 화학식 I의 화합물의 미분화된 현탁액이 투여된 개로부터의 개별적 농도-시간 플롯을 나타낸다. 도 3은 100 mg/kg의 용량 수준으로 습윤제로서 폴록사머 188과 함께 제형화된 화학식 I의 화합물의 나노분쇄된 현탁액이 투여된 개로부터의 개별적 농도-시간 플롯을 나타낸다. 도 4는 10 mg/kg의 용량 수준으로 습윤제로서 Tween 20과 함께 제형화된 화학식 I의 화합물의 미분화된 현탁액이 투여된 개로부터의 개별적 농도-시간 플롯을 나타낸다. 도 5는 10 mg/kg의 용량 수준으로 습윤제로서 Tween 80과 함께 제형화된 화학식 I의 화합물의 나노분쇄된 현탁액이 투여된 개로부터의 개별적 농도-시간 플롯을 나타낸다.

도면

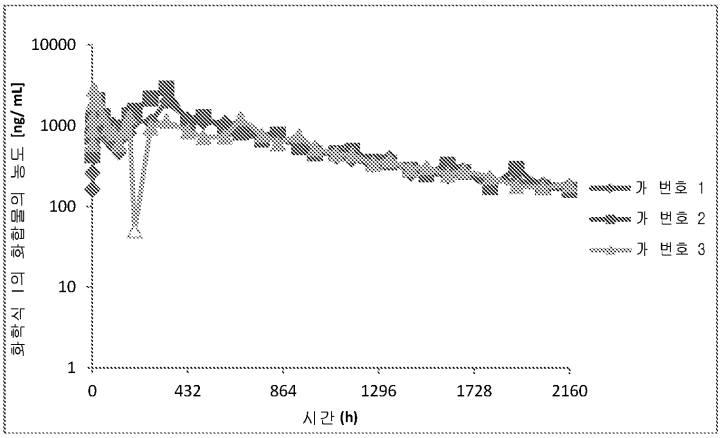
도면1

근내(IM) 및 피하(SC) 투여된 화학식 (I)의 화합물의
2개의 제형의 평균 래트 약동학



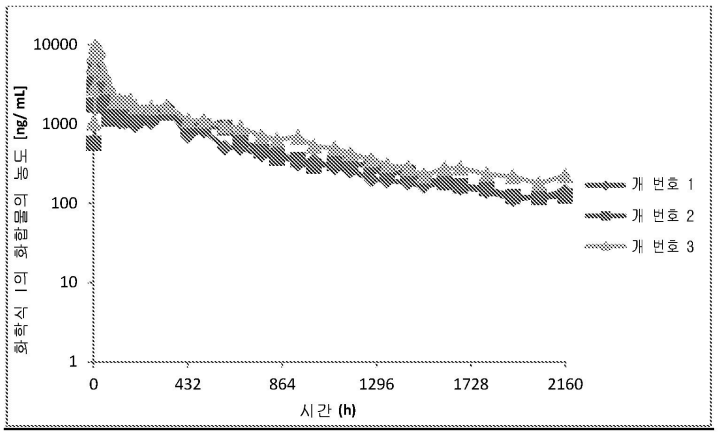
도면2

100 mg/kg의 근내(IM) 투여된 화학식 (I)의 화합물의
폴록사머 188 기반 제형의 개 약동학



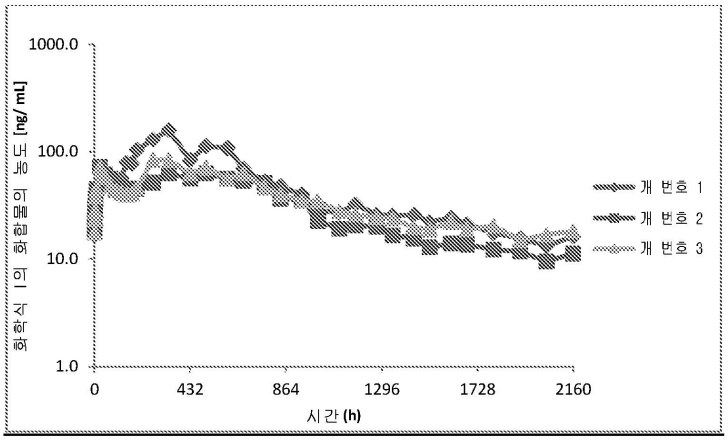
도면3

100 mg/kg의 근내(IM) 투여된 화학식 (I)의 화합물의
폴록사머 188 기반 제형의 개 약동학



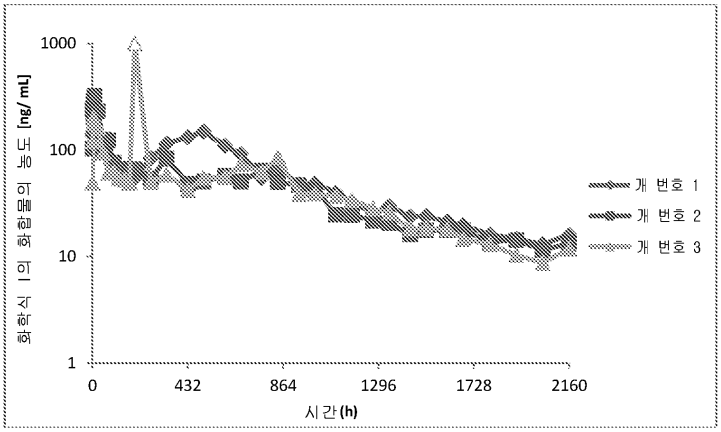
도면4

10 mg/kg의 근내(IM) 투여된 화학식 (I)의 화합물의
Tween-20 기반 제형의 개 약동학



도면5

10 mg/kg의 근내(IM) 투여된 화학식 (I)의 화합물의
Tween 80 제형의 개 약동학



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO.2) LIMITED

<120> PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

<130> PR65815WO

<140> PCT/IB2015/058422

<141> 2015-10-30

<150> 62/092,499

<151> 2014-12-16

<150> 62/077,980

<151> 2014-11-11

<150> 62/077,647

<151> 2014-11-10

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 31

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1

agacacaaac accauuguca cacuccacag c 31

<210> 2

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2

acaaacacca uugucacacu cca 23