



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0033379
 (43) 공개일자 2010년03월29일

(51) Int. Cl.
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/551* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07D 213/42* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7026606
 (22) 출원일자 2008년06월20일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2009년12월21일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2008/067629
 (87) 국제공개번호 WO 2009/002826
 국제공개일자 2008년12월31일
 (30) 우선권주장
 60/945,691 2007년06월22일 미국(US)

(71) 출원인
브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니
 미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드
 프로빈스 라인 로드
 (72) 발명자
쿠, 오티리아 메이 웨
 미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스윅 스킵 드라이브
 1 브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내
닉파르, 파라낙
 미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스윅 스킵 드라이브
 1 브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내
디아즈, 스티븐
 미국 08836 뉴저지주 마틴스빌 로럴 트레일 1007
 (74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 아타자나비르를 함유하는 정제 조성물

(57) 요약

임의로 다른 활성제, 예컨대 항-HIV 작용제와 함께 아타자나비르 술페이트를 함유하는 압축 정제, 아타자나비르 술페이트 및 정제 제조에 사용될 수 있는 과립내 유효제를 함유하는 과립, 복수개의 상기 과립을 포함하는 조성물, 상기 과립 및 정제의 제조 방법, 및 HIV 치료 방법을 개시한다.

특허청구의 범위

청구항 1

아바카비르 술페이트, 및

아타자나비르 술페이트 및 과립내 율활제를 함유하며, 내부 구획 및 외부 표면을 갖는 과립을 포함하며, 과립내 율활제의 적어도 일부가 과립의 내부 구획에 존재하는 것인 압축 정제.

청구항 2

제1항에 있어서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 과립내 율활제 약 0.1 내지 10%를 포함하는 압축 정제.

청구항 3

제1항에 있어서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 과립내 율활제 약 0.5 내지 8%를 포함하는 압축 정제.

청구항 4

제1항에 있어서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 아타자나비르 술페이트 약 10 내지 99.9%를 포함하는 압축 정제.

청구항 5

제1항에 있어서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 아타자나비르 술페이트 약 30 내지 90%를 포함하는 압축 정제.

청구항 6

제1항에 있어서, 과립내 율활제가 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 팔미트산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소경화 피마자유, 수소경화 식물유, 광유, 카나우마 왁스, 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 압축 정제.

청구항 7

제1항에 있어서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 붕해제 약 1 내지 20%를 더 포함하는 압축 정제.

청구항 8

제1항에 있어서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 붕해제 약 2 내지 12%를 더 포함하는 압축 정제.

청구항 9

제7항에 있어서, 붕해제가 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 감자 전분, 프리젤라틴화 전분, 옥수수 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 미세결정질 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 알긴산, 콜로이드성 이산화규소, 구아 검, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 폴리아크릴린(polyacrilin) 칼륨, 나트륨 알기네이트 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 압축 정제.

청구항 10

제1항에 있어서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 결합제 약 0.1 내지 10%를 더 포함하는 압축 정제.

청구항 11

제1항에 있어서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 결합제 약 0.2 내지 6%를 더 포함하는 압축 정제.

청구항 12

제10항에 있어서, 결합제가 아카시아, 카르보머, 텍스트린, 젤라틴, 구아 검, 수소경화 식물유, 메틸셀룰로스,

에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 글루코스, 락토스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토덱스트린, 폴리메타크릴레이트, 포비돈, 폴리비닐 피롤리돈, 옥수수 전분, 프리젤라틴화 전분, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 제인(zein), 카나우바 왁스, 파라핀, 경랍(spermaceti), 폴리에틸렌, 미세결정질 왁스 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 압축 정제.

청구항 13

제1항에 있어서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 충전재 약 5 내지 90%를 더 포함하는 압축 정제.

청구항 14

제1항에 있어서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 충전재 약 15 내지 40%를 더 포함하는 압축 정제.

청구항 15

제17항에 있어서, 충전재가 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 수크로스, 전분, 프리젤라틴화 전분, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트린, 만니톨, 프룩토스, 자일리톨, 소르비톨, 옥수수 전분, 변형 옥수수 전분, 무기 염, 예를 들어 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 인산칼슘, 인산일수소칼슘, 삼염기 인산칼슘, 황산칼슘, 텍스트린 / 텍스트레이트, 말토덱스트린, 압축 백당, 가루 백당(confectioner's sugar), 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소경화 식물유, 카올린, 말토덱스트린, 폴리메타크릴레이트, 염화칼륨, 염화나트륨, 수크로스, 구형 백당, 탈크, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 압축 정제.

청구항 16

제1항에 있어서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 과립의 윤활제 약 0.1 내지 3%를 더 포함하는 압축 정제.

청구항 17

제1항에 있어서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 과립의 윤활제 약 0.2 내지 1.5%를 더 포함하는 압축 정제.

청구항 18

제1항에 있어서, 라미부딘을 더 포함하는 압축 정제.

청구항 19

제1항에 있어서, 리토나비르를 더 포함하는 압축 정제.

청구항 20

아바카비르 술페이트, 라미부딘, 아타자나비르 술페이트, 과립내 윤활제 및 과립외 윤활제를 포함하며, 아타자나비르 술페이트 및 과립내 윤활제가 과립내적으로 블렌딩되고 과립외 윤활제가 과립외적으로 첨가되는 습윤 과립화를 통해 제조되는 것인 압축 정제.

청구항 21

제18항에 있어서, 아타자나비르 술페이트가 한 층에 존재하고 아바카비르 술페이트 또는 라미부딘 중 적어도 하나가 다른 층에 존재하는 다층 정제 형태인 압축 정제.

청구항 22

제18항에 있어서, 아타자나비르 술페이트, 아바카비르 술페이트 및 라미부딘 및 다른 작용제가 동일한 층에 존재하는 일체식(monolithic) 정제 형태인 압축 정제.

청구항 23

제18항에 있어서, (i) 아바카비르 술페이트 또는 라미부딘 중 적어도 하나, (ii) 아타자나비르 술페이트 및 (iii) 과립내 윤활제가 과립내적으로 블렌딩되는 습윤 과립화를 통해 제조되는 것인 압축 정제.

청구항 24

제18항에 있어서, 아타자나비르 술페이트 및 과립내 운할제가 과립내적으로 블렌딩되고 아바카비르 술페이트 또는 라미부딘 중 적어도 하나가 과립외적으로 첨가되는 습윤 과립화를 통해 제조되는 것인 압축 정제.

청구항 25

치료 유효량의 제1항에 따른 압축 정제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 HIV 감염의 치료 방법.

명세서

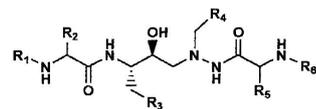
기술분야

[0001] 본 발명은 제약 조성물, 제법, 및 치료 방법에 관한 것이다.

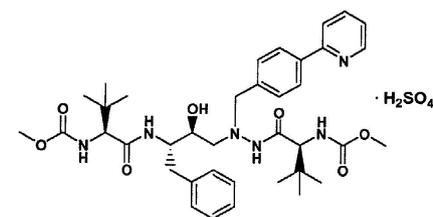
배경기술

[0002] 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)는, 면역계 파괴 및 생명을 위협하는 기회 감염에 맞서 싸우는 능력 상실을 특징으로 하는 심각한 질병인 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS)의 원인이 되는 병원체인 것으로 확인되었다.

[0003] 페슬러(Faessler) 등의 미국 특허 제5,849,911호는 하기 화학식을 갖는 일련의 아자펩티드 HIV 프로테아제 저해제 (아타자나비르를 포함함) 또는 하나 이상의 염 형성기가 존재하는 경우 그의 염 (그의 각종 제약상 허용되는 산 부가염을 포함함)을 개시한다.



- [0004] 식 중,
- [0005] R1은 저급 알콕시카르보닐이며,
- [0006] R2는 2차 또는 3차 저급 알킬 또는 저급 알킬티오-저급 알킬이며,
- [0007] R3은 비치환된 또는 1종 이상의 저급 알콕시 라디칼에 의해 치환된 페닐, 또는 C4-C8 시클로알킬이며,
- [0008] R4는 고리 탄소 원자를 통해 결합되며, 5 내지 8개의 고리 원자를 가지며, 질소, 산소, 황, 술페닐 (-SO-) 및 술포닐 (-SO2-)로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 함유하며, 비치환된 또는 저급 알킬 또는 페닐-저급 알킬에 의해 치환된 불포화 헤테로시클릴에 의해 각각 4-위치에서 치환된 페닐 또는 시클로헥실이며,
- [0009] R5는 R2와는 독립적으로, R2에 대하여 언급된 의미 중 하나를 가지며,
- [0010] R6은 R1과는 독립적으로, 저급 알콕시카르보닐이다.
- [0011] 싱(Singh) 등의 미국 특허 제6,087,383호는 하기 화학식을 갖는 아타자나비르로서 알려진 아자펩티드 HIV 프로테아제 저해제의 바이술페이트 염 ("아타자나비르 바이술페이트" 또는 "아타자나비르 술페이트"로도 지칭됨)을 개시한다.



- [0012] 2005년 11월 17일자로 공개된 미국 특허 공보 제US20050256202A1호는 HIV 프로테아제 억제제 아타자나비르 바이술페이트 및 그의 신규 형태의 제조 방법을 개시한다.

[0015] 아타자나비르는 HIV의 치료를 위하여 브리스톨-마이어스 스쿼프 캄파니 (뉴욕)의 처방 의약으로서 상표명 레야타즈(REYATAZ)[®] (아타자나비르 술페이트)로 시판된다. 미국 식품 의약품 안전청에 의해 2003년 승인된 바와 같이, 레야타즈[®] (아타자나비르 술페이트)는 현재 100 밀리그램 ("mg"), 150 mg, 200 mg, 및 300 mg 캡슐제의 형태로 시판된다. 레야타즈[®] (아타자나비르 술페이트)에 대한 환자의 수요는 상당하였고, 계속 증가하고 있다.

[0016] 현재, 아타자나비르 술페이트는 정제 형태로는 시판되지 않는다. 캡슐형의 의약의 전달이 종종 요구됨에도 불구하고, 정제 형태로 전달하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 정제는 탬퍼링(tampering) 가능성 감소; 삼키기 쉬움; 용량 분할 용이함; 및 단일층 또는 다층 정제 (예컨대 이중 정제)에서의 고정된 용량 조합으로 약물의 조합이 가능함을 제공할 수 있다.

[0017] **발명의 요약**

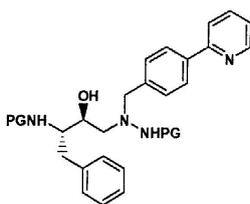
[0018] 본 발명은 임의로 다른 활성제, 예컨대 항-HIV 작용제와 함께 아타자나비르 술페이트를 함유하는 압축 정제를 포함한다. 본 발명은 또한 아타자나비르 술페이트, 및 정제 제조에 사용할 수 있는 과립내 유회제를 함유하는 과립, 복수개의 상기 과립을 포함하는 조성물, 상기 과립 및 정제의 제조 방법, 및 HIV 치료 방법을 포함한다.

[0019] 본 발명에 의하여, 이제 아타자나비르 정제를 정제 형태로 제공하는 것이 가능해졌다. 본 발명에 따르면, 유회제는 과립의 제조 동안 아타자나비르 술페이트와 배합된다. 매우 놀랍게도, 과립으로부터 형성되는 정제는 바람직한 정제 용해성 및 제조 동안의 바람직한 가공성을 가질 수 있다.

발명의 상세한 설명

[0020] 본 발명에 따르면, 아타자나비르 술페이트를 제조하는 방법은 중요하지 않다. 전형적으로, 아타자나비르 술페이트는 형태 A, 형태 E3 또는 패턴 C로서, 바람직하게는 특히 제약상 허용되는 형태로 존재한다. 종종, 아타자나비르의 결정질 형태 및 그의 염은 실질적으로 순수한 형태로 존재한다. 이들 형태는 2005년 11월 17일에 공개된 미국 특허 공개 번호 제US20050256202A1호에 기재되어 있다. 본원에서 사용되는 것과 같은 용어 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 합리적인 유익성/위험성 비에 상응하는 기타 문제가 있는 합병증 없이 인간 및 동물 조직과 접촉하기 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 의미한다. 본원에서 사용되는 것과 같은 용어 "실질적으로 순수한"은 그 화합물의 화학적 순도가 약 90 wt% 이상, 바람직하게는 약 95 wt% 이상, 더욱 바람직하게는 약 98 wt% 이상이고, 상기 화합물과 상이한 화학 구조를 갖는 다른 화합물의 화학적 순도가 약 10 wt% 미만, 바람직하게는 약 5 wt% 미만, 더욱 바람직하게는 약 2 wt% 미만인 화합물을 의미한다.

[0021] 한 적합한 방법에서, 유리 염기 형태인 아타자나비르는 화학식



[0022]

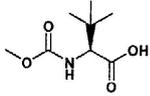
[0023] (여기서 PG는 보호기, 예컨대 t-부틸옥시카르보닐 (Boc) 또는 트리플루오로아세틸, 바람직하게는 Boc을 나타냄)의 보호된 트리아민 염의 용액을 염화메틸렌, 테트라히드로푸란 또는 메탄올과 같은 유기 용매 (상기 용매는 바람직하게는 염화메틸렌임)의 존재하에, 약 25 내지 약 50°C, 바람직하게는 약 30 내지 약 40°C 범위의 온도에서 산, 바람직하게는 염산 (여기서 Boc을 사용함), 또는 염기 (여기서 트리플루오로아세틸을 사용함)로 처리함으로써 트리아민 산 염, 바람직하게는 화학식



[0024]

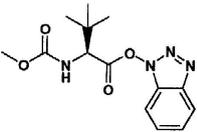
[0025] 의 염화수소 염을 형성하고,

[0026] 트리아민 산 염을 단리하지 않고, 상기 트리아민 산 염을 염기, 예컨대 K_2HPO_4 , 디소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 탄산나트륨, 또는 탄산칼륨, 바람직하게는 K_2HPO_4 의 존재하에, 유기 용매, 예컨대 염화메틸렌, 에틸 아세테이트와 부틸 아세테이트의 혼합물, 아세트니트릴 또는 에틸 아세테이트, 바람직하게는 염화메틸렌의 존재하에, 약 25 내지 약 50°C, 바람직하게는 약 30 내지 약 40°C 범위의 온도에서 화학식



[0027]

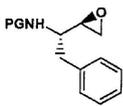
[0028] 의 산의 활성 에스테르, 바람직하게는 화학식



[0029]

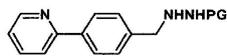
[0030] 의 활성 에스테르와 반응시켜 아타자나비르 유리 염기를 형성함으로써 제조할 수 있다.

[0031] 보호된 트리아민 출발 물질은 하기 에폭시드



[0032]

[0033] (여기서 PG는 바람직하게는 Boc, 예컨대 N-(tert-부틸옥시카르보닐)-2(S)-아미노-1-페닐-3(R)-3,4-에폭시-부탄임)를 이소프로필 알콜 또는 기타 알콜, 예컨대 에탄올 또는 부탄올의 존재하에 하기 히드라진 카르바메이트



[0034]

[0035] (여기서 PG는 바람직하게는 Boc임)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0036] 아타자나비르 술페이트 염의 형태 A 결정을 제조하는 한 적합한 방법인 변형 3차 결정화 기술이 사용되며, 여기서 아타자나비르 유리 염기를 아타자나비르 술페이트 염이 실질적으로 불용성이며 아세톤, 아세톤과 N-메틸 피롤리돈의 혼합물, 에탄올, 에탄올과 아세톤의 혼합물 등을 포함하는 유기 용매 중에 용해시켜 아타자나비르 유리 염기의 농도가 약 6.5 내지 약 9.7 중량%, 바람직하게는 약 6.9 내지 약 8.1 중량%인 용액을 제공한다.

[0037] 아타자나비르 유리 염기의 용액을 약 35 내지 약 55°C, 바람직하게는 약 40 내지 약 50°C 범위의 온도에서 가열하고, 소정량의 진한 황산 (약 95 내지 약 100% H_2SO_4 를 함유함)과 반응시켜 총 아타자나비르 유리 염기 약 15% 미만, 바람직하게는 약 5 내지 약 12% 미만, 더욱 바람직하게는 약 8 내지 약 10 중량%와 반응시킨다. 따라서, 아타자나비르 유리 염기의 출발 용액은 처음에, 사용할 황산의 총량의 중량에 대해 약 15% 미만, 바람직하게는 약 5 내지 약 12%와 반응할 것이다. 반응하는 동안, 반응 혼합물은 약 35 내지 약 55°C, 바람직하게는 약 40 내지 약 50°C 범위의 온도에서 유지된다.

[0038] 상기 반응을 약 12 내지 약 60분, 바람직하게는 약 15 내지 약 30분의 기간 동안 지속시킨다.

[0039] 반응 혼합물을 약 35 내지 약 55°C, 바람직하게는 약 40 내지 약 50°C 범위의 온도에서 유지하면서, 반응 혼합물에 남아 있는 아타자나비르 유리 염기의 중량을 기준으로, 약 0.1 내지 약 80 중량%, 바람직하게는 약 3 내지 약 8 중량% 범위의 소정량의 시드를 사용하여 형태 A 아타자나비르 술페이트의 결정으로 반응 혼합물을 시딩한다.

[0040] 상기 반응을 결정화가 시작될 때까지 지속한다. 그 후, 황산을 2005년 11월 17일에 공개된 미국 특허 공보 제 US20050256202A1호에 기재된 바와 같은 3차 방정식에 따라 증가하는 비율로 다단계로 첨가하여 아타자나비르 술페이트를 형성하고, 이는 건조시 형태 A 결정을 생성한다.

[0041] 형성된 아타자나비르 술페이트 염의 결정 입자 크기 및 형태는 황산의 첨가 속도에 의존하며, 이는 결정화 속도

를 결정한다. 변형 "3차" 결정화 기술 (산은 3차 방정식에 따라 증가하는 속도로 첨가됨)은 일정한 첨가 속도 결정화에 비해 보다 좁은 입자 크기 범위 및 보다 적은 가루들(fines)과 더불어 상대적으로 더 크고, 보다 잘 정의되는 아타자나비르 술페이트 결정을 제공한다는 것이 밝혀졌다. 느린 초기 산 유동 속도는 2차 핵화 (nucleation)보다 좋은 결정 성장을 보여주었다. 따라서, 표면적이 입자 크기와 함께 증가할 때, 시드 베드는 2차 핵화를 유도하지 않으면서 증가하는 산 유동 속도를 받아들일 수 있다. 느린 초기 첨가 속도는 시간이 흐르면서 결정이 더 크게 성장하도록 하여 평균 크기를 증가시킨다. 3차 결정화는 덜 압축성인 필터 케이크를 제공하는데, 이는 효과적인 케이크 탈수 및 세척에 도움을 줄 뿐만 아니라 일정한 첨가 속도로 결정화된 산물보다 딱딱한 덩어리가 더 적으면서 보다 쉽게 건조되는 산물을 제공하는 데에 도움을 준다.

[0042] 예를 들어, 형태 A 결정을 물에 노출시킨 후 건조함으로써 패턴 C 물질을 제조할 수 있다. 패턴 C 물질은 또한 형태 A의 결정을 약 95% RH 초과, 바람직하게는 약 95 내지 약 100% RH (수증기)의 높은 상대 습도에 24시간 이상, 바람직하게는 약 24 내지 약 48시간 동안 노출시킴으로써 형성될 수 있다. 패턴 C 물질은 또한 아타자나비르 술페이트 형태 A를 습윤 과립화함으로써 아타자나비르 술페이트 과립을 생산한 후, 과립을 건조함으로써 제조할 수 있다.

[0043] 형태 E3은 예를 들어, 아타자나비르 유리 염기를 에탄올 중에 슬러리화하고, 상기 슬러리를 약 1:1 내지 약 1.1:1의 산:유리 염기의 몰비를 사용하여 진한 황산으로 처리하고, 생성된 용액을 약 30 내지 약 40°C에서 가열하고, 용액을 에탄올에 젖은 아타자나비르 술페이트 E3 결정으로 시딩하고, 상기 혼합물을 헵탄 (또는 다른 용매, 예컨대 헥산 또는 톨루엔)으로 처리하고, 여과하고 건조하여 아타자나비르 술페이트 형태 E3 (트리에탄올 용매화물)을 수득함으로써 제조할 수 있다. 시딩 단계에서는 E3 결정의 형성을 수행하는 양의 시드, 예를 들어 약 0.02:1 내지 약 0.04:1 범위의 아타자나비르 술페이트 E-3 시드:유리 염기의 몰비를 사용할 것이다.

[0044] 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 아타자나비르 술페이트 제조에 관한 추가의 세부사항은 2005년 11월 17일에 공개된 미국 특허 공보 제US20050256202A1호에 기재되어 있다.

[0045] 본 발명은 제약상 허용되는 성분, 예를 들어 윤활제, 붕해제, 결합제, 충전제 ("압축 보조제"라고도 언급됨), 계면활성제, 필름 코팅, 및 용매의 사용을 고려한다. 상기 성분 중 몇몇의 예를 아래에 기재하며, 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition, Ed. A. Wade and P. J. Weller, 1994, The Pharmaceutical Press, London, England]에 보다 상세히 기재되어 있다. 본 발명에 따라 사용할 이러한 성분의 선택 및 양은 결정적이지 않으며, 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0046] 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 윤활제의 예로는 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 팔미트산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소경화 피마자유, 수소경화 식물유, 광유, 카나우바 왁스, 및 폴리에틸렌 글리콜이 있으나 이에 제한되지 않는다. 본 발명에 따르면, "활택제"라고도 언급되는 성분들은 윤활제의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. 그 예로는 이산화규소, 규산칼슘, 인산칼슘 및 탈크가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0047] 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 붕해제의 예는 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 감자 전분, 프리젤라틴화 전분, 옥수수 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 미세결정질 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 알긴산, 콜로이드성 이산화규소, 구아 검, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 폴리아크릴린 칼륨 및 나트륨 알기네이트가 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0048] 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 결합제의 예는 아카시아, 카르보머, 텍스트린, 젤라틴, 구아 검, 수소경화 식물유, 메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 글루코스, 락토스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토덱스트린, 폴리메타크릴레이트, 포비돈, 폴리비닐 피롤리돈, 옥수수 전분, 프리젤라틴화 전분, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 제인(zein), 카나우바 왁스, 파라핀, 경랍(spermaceti), 폴리에틸렌 및 미세결정질 왁스가 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0049] 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 충전제의 예는 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 수크로스, 전분, 프리젤라틴화 전분, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트린, 만니톨, 프록토스, 자일리톨, 소르비톨, 옥수수 전분, 변형 옥수수 전분, 무기 염, 예컨대 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 인산칼슘, 인산일수소칼슘, 삼염기 인산칼슘, 칼슘 술페이트, 텍스트린/텍스트레이트, 말토덱스트린, 압축 백당, 가루 백당(confectioner's sugar), 글리세린

팔미토스테아레이트, 수소경화 식물유, 카올린, 말토텍스트린, 폴리메타크릴레이트, 염화칼륨, 염화나트륨, 수크로스, 구형 백당 및 탈크가 있으나 이에 제한되지 않는다.

- [0050] 본 발명에 따르면, 성분이 과립화 전에 혼입되는 경우, 이는 "과립내", 즉, 과립 안에 존재한다고 언급된다. 성분이 과립화 후에 혼입되는 경우, 이는 "과립외"라고 언급된다.
- [0051] 본 발명의 한 측면은 아타자나비르 술페이트 및 과립내 율활제를 포함하며, 내부 구획 및 외부 표면을 갖고, 과립내 율활제의 적어도 일부가 과립의 내부 구획에, 즉 과립 내에 존재하는 것인 과립을 제공한다. 과립의 내부 구획은 과립 내에 부피를 갖는 공간으로 정의된다. 전형적으로는, 상기 공간의 부피는 과립의 총 부피의 10% 이상, 보다 전형적으로는 과립의 총 부피의 50% 이상, 훨씬 더욱 전형적으로는 과립의 총 부피의 80% 이상이다. 명확하게 하기 위하여, 과립의 내부 구획으로 차지되는 공간을 빈 공간과 혼동해서는 안된다. 이는 아타자나비르 술페이트, 과립내 율활제, 및 임의로 다른 성분으로 차지된다.
- [0052] 전형적으로는, 과립은 과립의 총 중량을 기준으로, 과립내 율활제 약 0.1 내지 15%, 보다 전형적으로는 과립내 율활제 약 1 내지 5%를 포함한다.
- [0053] 전형적으로는, 과립은 과립의 총 중량을 기준으로, 아타자나비르 술페이트 약 10 내지 99.9%, 보다 전형적으로는 아타자나비르 술페이트 약 30 내지 90%를 포함한다.
- [0054] 과립은 예를 들어, 과립의 총 중량을 기준으로, 붕해제 약 1 내지 20%를 더 포함할 수 있다.
- [0055] 과립은 예를 들어, 과립의 총 중량을 기준으로, 결합제 약 0 내지 20%를 더 포함할 수 있다.
- [0056] 과립은 예를 들어, 과립의 총 중량을 기준으로, 충전제 약 1 내지 20%를 더 포함할 수 있다.
- [0057] 추가로, 본 발명은 복수개의 과립을 포함하는 조성물을 포함한다. 이러한 조성물은 예를 들어 과립이 한 제조 장소에서 생산되어 다른 장소에서 타정되는 경우, 용기 중에 존재할 수 있다.
- [0058] 본 발명의 한 측면에서, 아타자나비르 술페이트 및 과립내 율활제를 함유하며, 내부 구획 및 외부 표면을 갖고, 과립내 율활제의 적어도 일부가 과립의 내부 구획에 존재하는 과립을 포함하는 압축 정제가 제공된다.
- [0059] 전형적으로는, 상기 압축 정제는 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 과립내 율활제 약 0.1 내지 10%, 보다 전형적으로는 과립내 율활제 약 0.5 내지 8%를 포함한다.
- [0060] 전형적으로는, 상기 압축 정제는 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 아타자나비르 술페이트 약 10 내지 99.9%, 보다 전형적으로는 아타자나비르 술페이트 약 30 내지 90%를 포함한다. 상기 압축 정제는 아타자나비르 술페이트로서 존재하는 치료 유효량의 아타자나비르를 포함한다. 용어 "치료 유효량"은 의미있는 환자 유익성, 예를 들어 바이러스 부하(viral load)의 지속적인 감소를 나타내기에 충분한 각 활성 성분의 총량을 의미한다. 일반적으로, 치료의 목적은 바이러스 부하의 억제, 면역학적 기능의 복구 및 보전, 삶의 질 개선, 및 HIV-관련 이환율 및 사망률의 감소이다. 단독으로 투여되는 개개의 활성 성분에 적용시, 상기 용어는 상기 성분 단독을 의미한다. 복합체에 적용시, 상기 용어는 조합으로 투여되든, 순차적으로 또는 동시에 투여되든, 치료 효과를 야기하는 활성 성분의 조합된 양을 의미한다. 용어 "환자"는 인간 및 다른 포유동물 모두를 포함한다. 대략 70 킬로그램 ("kg") 체중인 환자, 예를 들어 인간에게 투여될 아타자나비르의 전형적인 용량은 1인 당 1일 당 약 3 밀리그램 ("mg") 내지 약 1.5 그램 ("g"), 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 1.25 g, 예를 들어 약 50 mg 내지 약 600 mg이며, 이는 바람직하게는 1 내지 4개의 단일 투여량 (예를 들어, 이는 동일한 크기일 수 있음)으로 분할된다. 통상적으로, 어린이는 성인 용량의 절반을 투여한다. 또한, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 압축 정제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 HIV 감염의 치료 방법을 포함한다.
- [0061] 전형적으로는, 상기 압축 정제는 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 붕해제 약 1 내지 20%, 보다 전형적으로는 약 2 내지 12%를 포함한다.
- [0062] 전형적으로는, 상기 압축 정제는 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 결합제 약 0 내지 10%, 보다 전형적으로는 약 0.2 내지 6%를 포함한다.
- [0063] 전형적으로는, 상기 압축 정제는 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 충전제 약 5 내지 90%, 보다 전형적으로는 약 15 내지 40%를 포함한다.
- [0064] 전형적으로는, 상기 압축 정제는 압축 정제의 총 중량을 기준으로, 과립의 율활제 약 0.1 내지 3%, 보다 전형적으로는 약 0.2 내지 1.5%를 포함한다.

[0065] 본 발명의 한 측면에서, 압축 정제의 총 중량을 기준으로,

[0066] (a) 아타자나비르 술페이트 약 10 내지 98.9%;

[0067] (b) 과립내 율활제 약 0.1 내지 10%; 및

[0068] (c) 붕해제 약 1 내지 20%

[0069] 를 포함하는 압축 정제가 제공된다.

[0070] 본 발명의 다른 측면에서, 아타자나비르 술페이트, 과립내 율활제, 및 과립외 율활제를 포함하며, 아타자나비르 술페이트 및 과립내 율활제가 과립내적으로 블렌딩되고 과립외 율활제가 과립외적으로 첨가되는 습윤 과립화를 통해 제조되는 것인 압축 정제가 제공된다. 상기 측면에서, 전형적인 압축 정제는 압축 정제의 총 중량을 기준으로,

[0071] (a) 아타자나비르 술페이트 약 10 내지 98.9%;

[0072] (b) 과립내 율활제 약 0.1 내지 10%;

[0073] (c) 과립외 율활제 약 0.1 내지 3.0%; 및

[0074] (d) 붕해제 약 1 내지 20%

[0075] 를 포함한다.

[0076] 상기 측면에서, 과립내 율활제의 예는 스테아르산, 이산화규소 및 그의 혼합물로부터 선택된다. 과립외 율활제의 예는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0077] 본 발명에 따른 압축 정제 조성물의 예는 하기를 포함하며, 백분율은 압축 정제의 총 중량을 기준으로 한다:

[0078]

성분		%
아타자나비르 (염으로서)	과립내적으로 블렌딩됨	56.9
스테아르산		2.8
미세결정질 셀룰로스		7.4
나트륨 전분 글리콜레이트		1.4
크로스포비돈		1.4
HPC		0.7
미세결정질 셀룰로스	과립외적으로 첨가됨	23.65
나트륨 전분 글리콜레이트		3
크로스포비돈		2
마그네슘 스테아레이트		0.75

[0079]

성분		%
아타자나비르 (염으로서)	과립내적으로 블렌딩됨	57.0
스테아르산		2.8
미세결정질 셀룰로스		7.3
나트륨 전분 글리콜레이트		1.4
크로스포비돈		2.1
포비돈		0.2
미세결정질 셀룰로스	과립외적으로 첨가됨	25.2
크로스포비돈		3.0
마그네슘 스테아레이트		1.0

[0080]

성분		%
아타자나비르 (염으로서)	과립내적으로 블렌딩됨	48.8
스테아르산		2.4
미세결정질 셀룰로스		6.4
나트륨 전분 글리콜레이트		1.2
크로스포비돈		1.2
HPC		0.6

미세결정질 셀룰로스	과립외적으로 첨가됨	33.65
나트륨 진분 글리콜레이트		3
크로스포비돈		2
마그네슘 스테아레이트		0.75

[0081]

성분		%
아타자나비르 (염으로서)	과립내적으로 블렌딩됨	68.3
스테아르산		3.4
미세결정질 셀룰로스		8.7
나트륨 진분 글리콜레이트		1.7
크로스포비돈		2.5
포비돈		0.2
미세결정질 셀룰로스	과립외적으로 첨가됨	11.2
크로스포비돈		3.0
마그네슘 스테아레이트		1.0

[0082]

성분		%
아타자나비르 (염으로서)	과립내적으로 블렌딩됨	56.9
이산화규소		1.8
미세결정질 셀룰로스		8.8
나트륨 진분 글리콜레이트		1.4
크로스포비돈		1.4
HPC		0.4
미세결정질 셀룰로스	과립외적으로 첨가됨	23.3
나트륨 진분 글리콜레이트		3
크로스포비돈		2
마그네슘 스테아레이트		1

[0083]

본 발명의 압축 정제는 또한 필름 코팅될 수 있다. 필름 코팅 농도는 약물 양을 보완하기 위하여 약 10%까지, 바람직하게는 약 2.5 내지 약 3.5%에서 변화될 수 있다. 전형적인 필름 코팅 현탁액은 하기 성분: 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 카나우바 왁스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 세틸 알콜, 가루 백당, 에틸 셀룰로스, 젤라틴, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 액체 글루코스, 말토덱스트린, 메틸 셀룰로스, 미세결정질 왁스, 오파드라이(Opadry) 및 오파드라이 II, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐 알콜, 셀락, 수크로스, 탈크, 이산화티탄, 및 제인 중 1종, 2종 또는 3종의 조합을 포함한다.

[0084]

본 발명의 다른 측면에서, 1종 이상의 다른 항-HIV 활성제가 압축 정제에 포함된다. 본원에 사용된 용어 "항-HIV 활성"은 작용제가 HIV 바이러스에 대한 효능을 가짐을 의미한다. 다른 작용제는 예를 들어, 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 버딩(budding) 또는 돌연변이 억제제, 및 HIV 인테그라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0085]

본 발명의 다른 측면은 다른 작용제가 아바카비르, 디다노신, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 테노포비르, 잘시타빈, 및 지도부딘, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제인 압축 정제이다. 아타자나비르와의 바람직한 조합은 다른 작용제가 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈인 경우이다. 약물 트루바다(Truvada)TM (엠트리시타빈 - 테노포비르 디소프록실 푸마레이트)에 대한 전형적인 투여량은 1정 당 1일 당 엠트리시타빈 200 mg + 테노포비르 300 mg이다. 약물 엡지콤(Epziico)TM (아바카비르 - 라미부딘)에 대한 전형적인 투여량은 아바카비르 술페이트 600 mg 및 라미부딘 300 mg이다. 아타자나비르와의 조합 요법에 적합한 투여량은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0086]

본 발명의 다른 측면은 다른 작용제가 델라비르딘, 에파비렌즈, 네비라핀 및 UK 453061 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제인 압축 정제이다.

[0087]

본 발명의 다른 측면은 다른 작용제가 암프레나비르, 인디나비르, 로피나비르, 벨피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르 및 포삼프레나비르, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 HIV 프로테아제 억제제인 압축 정제이다. 리토나비르는 항-HIV 활성을 갖는 다른 작용제로서 아타자나비르 술페이트와 조합하여 사

용하기에 바람직한 약물이다. 그러나, 리토나비르는 또다른 약물, 예컨대 아타자나비르에 대한 부스팅제로서 보다 통상적으로 사용된다. 프로테아제 억제제 부스터로서 제공될 때, 투여량은 전형적으로는 1일 2회 100-400 mg 범위이거나, 1일 1회 처방계획의 일부로서 사용된다면, 1일 1회 100-200 mg이다.

- [0088] 본 발명의 다른 측면은 다른 작용제가 엔푸비르티드 또는 T-1249, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 HIV 융합 억제제인 압축 정제이다.
- [0089] 본 발명의 다른 측면은 다른 작용제가 마라비록, Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, PF-232798 및 UK-427,857, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 CCR5 억제제인 압축 정제이다.
- [0090] 본 발명의 다른 측면은 다른 작용제가 CXCR4 억제제 AMD-3100 또는 그의 제약상 허용되는 염인 압축 정제이다.
- [0091] 본 발명의 다른 측면은 다른 작용제가 버딩 또는 돌연변이 억제제 PA-457, 또는 그의 제약상 허용되는 염인 압축 정제이다.
- [0092] 본 발명의 다른 측면은 다른 작용제가 인테그라제 억제제 랄테그라비르, 또는 그의 제약상 허용되는 염인 압축 정제이다. 칼륨 염의 화학명은 N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1,6-디히드로-5-히드록시-1-메틸-2-[1-메틸-1-[[[5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일]카르보닐]아미노]에틸]-6-옥소-4-피리미딘카르복사미드 모노칼륨 염이다. 랄테그라비르는 예를 들어, 2003년 5월 1일에 공개된 WO 2003/035077 및 [Drugs of the Future 2007, 32(2): 118-122, Y Wang., et al.]에 기재되어 있다. 단일요법에서 랄테그라비르의 전형적인 투여량은 1일 2회 투여되는 100, 200, 400, 및 600 mg이다. 아타자나비르와의 조합 요법에서의 적합한 투여량은 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0093] 표 1은 항-HIV 활성을 갖는 다른 작용제로서 본 발명에 따라 사용하기에 적합할 수 있는 AIDS 및 HIV 감염 치료에 유용한 몇몇 작용제 뿐만 아니라 공동투여될 수 있는 기타 약물을 포함한다.

표 1

[0094]

항바이러스제		
약물명	제조사	적응증
097 (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제)	획스트(Hoechst)/바이엘(Bayer)	HIV 감염, AIDS, ARC
암프레나비르 141 W94 GW 141 (프로테아제 억제제)	글락소 웰컴(Glaxo Wellcome)	HIV 감염, AIDS, ARC
아바카비르 (1592U89) GW 1592 (RT 억제제)	글락소 웰컴	HIV 감염, AIDS, ARC
아세만난	캐링톤 랩스(Carrington Labs) (미국 텍사스주 어빙)	ARC
아시클로비르	버로우스 웰컴(Burroughs Wellcome)	HIV 감염, AIDS, ARC, AZT와의 조합으로
AD-439	타녹스 바이오시스템즈(Tanox Biosystems)	HIV 감염, AIDS, ARC
AD-519	타녹스 바이오시스템즈	HIV 감염, AIDS, ARC
아테포비르 디피복실 AL-721	길리어드 사이언시스 에티젠(Gilead Sciences Ethigen) (미국 캘리포니아주 로스 앤젤리스)	HIV 감염, ARC, PGL HIV 양성, AIDS
레트로비르와 조합된 알파 인터페론 HIV	글락소 웰컴	카포시 육종
안사마이신 LM 427	아드리아 래버러토리즈(Adria Laboratories) (미국 오하이오주 더블린) 에바몬트(Erbamont) (미국 코네티컷주 스탬포드)	ARC

pH에 불안정한 알파 이상 인터페론을 중화시키는 항체	어드밴스드 바이오테라피 컨셉츠 (Advanced Biotherapy Concepts) (미국 매릴랜드주 록빌)	AIDS, ARC
AR177 베타-플루오로-ddA	아로넥스 팜(Aronex Pharm) 내셔널 캔서 인스티튜트(Nat'l Cancer Institute)	HIV 감염, AIDS, ARC AIDS-관련 질환
BMS-232623 (CGP-73547) (프로테아제 억제제)	브리스톨-마이어스 스킵(Bristol-Myers Squibb)/ 노파르티스(Novartis)	HIV 감염, AIDS, ARC
BMS-234475 (CGP-61755) (프로테아제 억제제)	브리스톨-마이어스 스킵/ 노파르티스	HIV 감염, AIDS, ARC
CI-1012	워너-랩버트(Warner-Lambert)	HIV-1 감염
시도포비르	길리어드 사이언시스	CMV 망막염, 헤르페스, 유두종바이러스
쿠르들란 술페이트	AJI 파마 USA	HIV 감염
거대세포바이러스 면역 글로블린	메드이문(MedImmune)	CMV 망막염
사이토벤(Cytovene)	신텍스(Syntex)	시력 위협
간시클로비르		CMV 말초, CMV 망막염
텔라비리딘 (RT 억제제)	파마시아-업존(Pharmacia-Upjohn)	HIV 감염, AIDS, ARC
텍스트란 술페이트	우에노 파인 켐. 아이엔디. 엘티디.(Ueno Fine Chem. Ind. Ltd.) (일본 오사카)	AIDS, ARC, HIV 양성 무증상성
ddC 디데옥시사이티딘	호프만-라 로슈(Hoffman-La Roche)	HIV 감염, AIDS, ARC
ddI 디데옥시이노신	브리스톨-마이어스 스킵	HIV 감염, AIDS, ARC; AZT/d4T와의 조합
DMP-450 (프로테아제 억제제)	AVID (미국 뉴저지주 캠펜)	HIV 감염, AIDS, ARC
에파비렌즈 (DMP 266) (-)-6-클로로-4-(S)-시클로프로필에티닐-4(S)-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤조사진-2-온, 스토크린(STOCRINE) (비-뉴클레오시드 RT 억제제)	듀폰(DuPont)머크(Merck)	HIV 감염, AIDS, ARC
EL10	엘란 코포레이션(Elan Corp), PLC (미국 조지아주 게인스빌)	HIV 감염
엠트리타빈 (엠트리바) (Emtriva®) (역전사효소 억제제)	길리어드(Gilead)	HIV 감염, AIDS
팜시클로비르	스미스 클라인	대상포진, 단순포진
FTC (역전사효소 억제제)	에모리 대학	HIV 감염, AIDS, ARC
GS 840 (역전사효소 억제제)	길리어드	HIV 감염, AIDS, ARC
HBV097 (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제)	획스트 마리온 러셀	HIV 감염, AIDS, ARC
하이퍼리신 재조합 인간 인터페론 베타	VIMRx Pharm. 트리톤 바이오사이언시스(Triton Biosciences) (미국 캘리포니아주 알메다)	HIV 감염, AIDS, ARC AIDS, 카포시 육종, ARC
인터페론 알파-n3	인터페론 사이언시스	ARC, AIDS

인디나비르	머크	HIV 감염, AIDS, ARC, 무증상성 HIV 양성, 또한 AZT/ddI/ddC와의 조합으로
ISIS 2922	ISIS 파마슈티칼스	CMV 망막염
KNI-272	내셔널 캔서 인스티튜트	HIV-관련 질환
라미부딘, 3TC (역전사효소 억제제)	글락소 웰컴	HIV 감염, AIDS, ARC, 또한 AZT와 함께
로부카비르	브리스톨-마이어스 스킵	CMV 감염
넬피나비르 (프로테아제 억제제)	아구론 파마슈티칼스(Agouron Pharmaceuticals)	HIV 감염, AIDS, ARC
네비라핀 (RT 억제제)	베링거 잉겔하임(Boehringer Ingelheim)	HIV 감염, AIDS, ARC
노바프렌	노바페론 랩스, 인크.(Novaferon Labs, Inc.) (미국 오하이오주 아크론)	HIV 억제제
웹티드 T 옥타웹티드 서열	페닌슐라 랩스(Peninsula Labs) (미국 캘리포니아주 벨몬트)	AIDS
트리소듬 포스포노포르메이트	아스트라 팜. 프로덕츠, 인크.(Astra Pharm. Products, Inc.)	CMV 망막염, HIV 감염, 기타 CMV 감염
PNU-140690 (프로테아제 억제제)	파마시아 업존	HIV 감염, AIDS, ARC
프로부콜	바이렉스(Vyrex)	HIV 감염, AIDS
RBC-CD4	셰프필드 메드. 테크(Sheffield Med. Tech) (미국 텍사스주 휴스턴)	HIV 감염, AIDS, ARC
리토나비르 (프로테아제 억제제)	애보트(Abbott)	HIV 감염, AIDS, ARC
사퀴나비르 (프로테아제 억제제)	호프만-라로슈	HIV 감염, AIDS, ARC
스타부딘; d4T 디데히드로데옥시-티미딘	브리스톨-마이어스 스킵	HIV 감염, AIDS, ARC
발라시클로비르	글락소 웰컴	생식기 HSV & CMV감염
비라졸 리바비린	비라테크(Viratek)/ICN (미국 캘리포니아주 코스타 메사)	무증상성 HIV-양성, LAS, ARC
VX-478	베르텍스(Vertex)	HIV 감염, AIDS, ARC
잘시타빈	호프만-라로슈	HIV 감염, AIDS, ARC, AZT와 함께
지도부딘; AZT	글락소 웰컴	HIV 감염, AIDS, ARC, 카포시 육종, 다른 요법과 함께
테노포비르 디소프록실, 푸마레이트 염 (바이레드) (Viread) [®] (역전사효소 억제제)	길리어드	HIV 감염, AIDS
콤비비르(Combivir) [®] (역전사효소 억제제)	GSK	HIV 감염, AIDS
아바카비르 숙시네이트 (또는 지아젠(Ziagen) [®]) (역전사효소 억제제)	GSK	HIV 감염, AIDS
푸제온(Fuzeon) (엔푸비르티드, T-20)	로슈/트리메리스(Trimeris)	HIV 감염, AIDS, 바이러스 융합 억제제
트리지비르(Trizivir) [®]		HIV 감염, AIDS
칼레트라(Kaletra) [®]	애보트	HIV 감염, AIDS, ARC

[0095]

[0096]

면역조절제		
약물명	제조사	적응증
AS-101	와이어스-에이어스트(Wyeth-Ayerst)	AIDS
브로피리민	파마시아 업존	진행된 AIDS
아세만난	캐링톤 랩스, 인크. (미국 텍사스주 어빙)	AIDS, ARC
CL246,738	아메리칸 시아나미드 레덜레 랩스 (American Cyanamid Lederle Labs)	AIDS, 카포시 육종
EL10	엘란 코포레이션, PLC (미국 조지아주 게인스빌)	HIV 감염
FP-21399	푸키 이뮤노팜(Fuki ImmunoPharm)	CD4+ 세포와의 HIV 용합 차단
감마 인터페론	제넨테크(Genentech)	ARC, TNF (종양 괴사 인자)와의 조합으로
과립구 대식세포 집락 자극 인자	제네틱스 인스티튜트(Genetics Institute) 산도즈(Sandoz)	AIDS
과립구 대식세포 집락 자극 인자	획스트-러셀 이뮤넥스	AIDS
과립구 대식세포 집락 자극 인자	쉐링-프라우(Schering-Plough)	AIDS, AZT와의 조합으로
HIV 코어 입자 면역촉진제	로레르(Rorer)	혈청양성 HIV
IL-2 인터류킨-2	세터스(Cetus)	AIDS, AZT와 조합으로
IL-2 인터류킨-2	호프만-라로슈 이뮤넥스	AIDS, ARC, HIV, AZT와 조합으로
IL-2 인터류킨-2 (알테스류킨)	키론(Chiron)	AIDS, CD4 세포수 증가
면역 글로불린 정맥내 (인간)	커터 바이올로지컬(Cutter Biological) (미국 캘리포니아주 버클리)	소아 AIDS, AZT와의 조합으로
IMREG-1	임레그(Imreg) (미국 LA 뉴올리언스)	AIDS, 카포시 육종, ARC, PGL
IMREG-2	임레그 (미국 LA 뉴올리언스)	AIDS, 카포시 육종, ARC, PGL
이뮤티올 디에틸 디티오 카르바메이트	메리에옥스 인스티튜트(Merieux Institute)	AIDS, ARC
알파-2 인터페론	쉐링 프라우	AZT와 카포시 육종, AIDS
메티오닌-엔케팔린	TNI 파마슈티칼스 (미국 일리노이주 시카고)	AIDS, ARC
MTP-PE 무라밀-트리펩티드 과립구 집락 자극 인자	시바-게이지 코포레이션(Ciba-Geigy Corp.) 암젠(Amgen)	카포시 육종 AIDS, AZT와의 조합으로
레문(Remune)	이뮤 리스판스 코포레이션 (Immune Response Corp.)	면역요법
rCD4 재조합 가용성 인간 CD4	제넨테크	AIDS, ARC
rCD4-IgG 하이브리드		AIDS, ARC

재조합 가용성 인간 CD4	바이오젠(Biogen)	AIDS, ARC
인터페론 알파 2a	호프만-라 로슈 AZT와의 조합으로	카포시 육종, AIDS, ARC
SK&F106528 가용성 T4	스미스 클라인	HIV 감염
티모펜틴	이뮤노바이올로지 리서치 인스티 튜트(Immunobiology Research Institute) (미국 뉴저지주 아난테일)	HIV 감염
중양 피사 인자; TNF	제넨테크	ARC, 감마 인터페론과의 조합으로

[0097]

항-감염제		
약물명	제조사	적응증
클린다마이신과 프리마퀸	파마시아 업존	PCP
플루코나졸	화이자	크립토코쿠스 수막염, 칸디다증
향정(Pastille) 니스타틴(Nystatin) 향정	스킵 코포레이션	경구 칸디다증의 예방
오르니딜 에플로르니틴	메렐 다우(Merrell Dow)	PCP
펜타미딘 이세티오네이트 (IM & IV)	리포메드(LyphoMed) (미국 일리노이주 로즈몬트)	PCP 치료
트리메토프림		항균
트리메토프림/설파		항균
피리트렉심	버로우스 웰컴	PCP 치료
흡입용 펜타미딘 이세티오네이트	피손스 코포레이션(Fisons Corporation)	PCP 예방
스피라마이신	론-플랑크(Rhone-Poulenc) 설사	크립토스포리디알
인트라코나졸- R51211	얀센-팜.(Janssen-Pharm.)	히스토플라스마증; 크립토코쿠스 수막염
트리메트렉세이트	워너-램버트	PCP
다우노루비신	넥스타(NeXstar), 세쿠우스 (Sequus)	카포시 육종
재조합 인간 에리스로포이에틴	오르토 팜. 코포레이션(Ortho Pharm. Corp.)	AZT 요법과 관련된 중증의 빈혈
재조합 인간 성장 호르몬	세로노(Serono)	AIDS-관련 소모, 약액질
메게스트롤 아세테이트	브리스톨-마이어드 스킵	AIDS와 관련된 식욕부진의 치료
테스토스테론	알자, 스미스 클라인	AIDS-관련 소모
총 장관 영양	노르위치 이튼 파마슈티칼스 (Norwich Eaton Pharmaceuticals)	AIDS와 관련된 설사 및 흡수장애

[0098]

항-HIV 활성을 갖는 다른 작용제가 압축 정제 내에 포함되는 경우, 이는 아타자나비르 술페이트 또는 그의 제제와 동일한 상 내로, 즉 일체식(monolithic) 정제로서 포함될 수 있거나, 다른 상 내에 (즉, 다층 정제) 포함될 수 있다. 일체식 정제에 포함되는 경우, 다른 작용제는 아타자나비르 술페이트 또는 그의 제제와 과립내적으로 블렌딩되거나, 과립외적으로 첨가될 수 있다. 다층 정제 내에 포함되는 경우, 아타자나비르 술페이트은 한 층에 존재하고, 다른 작용제 (또는 작용제들)은 다른 층에 존재한다 (즉, 이층). 다르게는, 항-HIV 활성을 갖는 1종 이상의 다른 작용제, 예를 들어 리토나비르, 엠트리시타빈 및 테노포비르가 아타자나비르 술페이트와 다층 정제에서 배합되는 경우, 이들을 별개의 층에 혼입시킴으로써 특정 작용제들을 분리하는 것이 바람직할 수 있다.

[0099]

본 발명에 따르면,

[0100]

(a) 아타자나비르 술페이트 및 과립내 유효제를 블렌딩하여 제1 블렌드를 형성하는 단계;

[0101] (b) 유체 (예컨대 물, 에탄올, 히드록시프로필 셀룰로스 용액, 히드록시프로필 셀룰로스 폼(foam), 포비돈 용액)의 존재하에 제1 블렌드를 (예컨대 습윤 과립화에 의해) 과립화하여 습윤 과립을 형성하는 단계; 및

[0102] (c) 습윤 과립으로부터 적어도 일부의 액체를 제거하여 건조 과립을 형성하는 단계

[0103] 를 포함하는, 과립 제조 방법이 제공된다. 전형적으로는, 상기 방법은 건조 과립을 크기분류(sizing) (예컨대 밀링)하여 크기분류된 과립을 형성하고, 크기분류된 과립을 압축 정제로 압축하고, 압축 정제를 필름 코팅으로 코팅하여 코팅된 압축 정제를 형성하는 단계를 더 포함한다.

[0104] 습윤 과립화는 예를 들어, 과립화기 믹서, 예를 들어 필더(Fielder) 10 L 고전단 과립화기 믹서, 저전단, 드럼 또는 팬 과립화기, 및 유동 베드 과립화기를 사용하여 수행할 수 있다. 과립화는 또한 롤러 압밀 방법을 사용하여 건조 과립화 (유체 없이)를 수행함으로써 달성할 수 있다. 본 발명에 따른 과립화 단계를 수행하는 한 바람직한 기술은 2006년 3월 14일에 허여된 미국 특허 제7,011,702호에 기재된 바와 같은 수성 에어폼을 사용하는 것이다. 건조 단계는 예를 들어, 글라트(Glatt) WSG-15 유동 베드 건조기 또는 트레이 건조기를 사용하여 수행할 수 있다. 크기분류 (예컨대 밀링) 단계는 예를 들어, 코밀(Comil) 또는 핏쯔(Fitz) 밀과 같은 밀을 사용하여 수행할 수 있다. 블렌딩 단계는 V-블렌더 또는 리본 블렌더로 수행할 수 있다. 정제를 형성하는 압축 단계는 예를 들어, 베타 프레스, 단일 위치 F-프레스 또는 6-위치 코쉬(Korsh)를 비롯한 다양한 공정을 사용하여 수행할 수 있다. 필름 코팅은 예를 들어, 글라트 컬럼(Glatt Column) 코터 또는 보다 작은 하이-코터(Hi-coater) (9' 12' 팬)으로 수행할 수 있다.

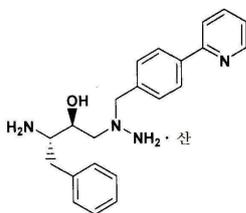
실시예

[0105] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 나타낸다.

실시예 1

[0107] 1-[4-(피리딘-2-일)페닐]-5(S)-2,5-비스{[N-(메톡시카르보닐)-L-tert-류시닐]아미노}-4-(S)-히드록시-6-페닐-2-아자핵산, 술페이트 염 (형태 A) (아타자나비르 술페이트 - 형태 A)

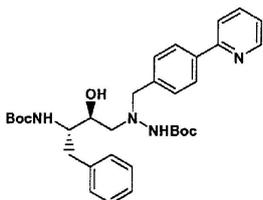
[0108] A.



[0109]

[0110] (1-[4-(피리딘-2-일)페닐]-5(S)-2,5-비스[tert-부틸옥시카르보닐]아미노)-4(S)-히드록시-6-페닐-2-아자핵산.3HCl (트리아민.3HCl 염)

[0111] 기계 교반기, 질소 주입구 및 온도 탐침(probe)이 설치된 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 보호된 트리아민 1-[4-(피리딘-2-일)페닐]-5(S)-2,5-비스[tert-부틸옥시카르보닐]아미노)-4(S)-히드록시-6-페닐-2-아자핵산



[0112]

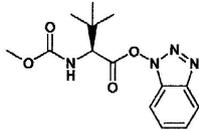
[0113] (100 g, 0.178 mol), 및 CH₂Cl₂ (500 mL; 보호된 트리아민 투입 1 g 당 5 mL) (문헌 [Z. Xu et al., Process Research and Development for an Efficient Synthesis of the HIV Protease Inhibitor BMS-232,632, Organic Process Research and Development, 6, 323-328 (2002)]에 기재된 바와 같이 제조함)을 첨가하고, 생성된 슬러리를 온도를 약 5 내지 약 22°C에서 유지하면서 교반하였다.

[0114] 진한 염산 (68 mL, 0.82 mole, 4.6 당량)을 반응 혼합물의 온도가 5 내지 30°C에서 유지되게 하는 속도로 반응

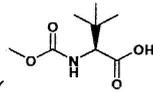
혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 내지 40℃로 가열하고, HPLC 분석으로 반응이 완료되었다고 판단될 때까지 교반하였다.

[0115] 물을 반응 혼합물에 첨가하고 (70-210 mL, 보호된 트리아민 투입 1 g 당 0.7-2.1 mL), 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 상을 분리하였다. 상부 생성물 (트리아민·3HCl 염)-풍부 수성 오일을 첨가 깔대기로 옮겼다.

[0116] B.



[0117]



[0118] (N-메톡시카르보닐-L-tert-류신 ()의 활성 에스테르)

[0119] 기계 교반기, 첨가 깔대기, 질소 주입구, 및 온도 탐침이 설치된 3000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, N-메톡시카르보닐-L-tert-류신 (77.2 g, 0.408 mol, 2.30 당량), 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBT) (60.8 g, 0.450 mol, 2.53 당량), 및 N-에틸 N'-디메틸아미노프로필 카르보디이미드 (EDAC) (82.0 g, 0.430 mol, 2.42 당량), 이어서 CH₂Cl₂ (880 mL; 보호된 트리아민 투입 1 g 당 8.8 mL)를 첨가하고, HPLC로 판단했을 때 활성 에스테르의 형성이 완료될 때까지 혼합물을 주위 온도 (18-25℃)에서 교반하였다.

[0120] C. 1-[4-(피리딘-2-일)페닐]-5(S)-2,5-비스{[N-(메톡시카르보닐)-L-tert-류시닐]아미노}-4(S)-히드록시-6-페닐-2-아자핵산 (아타자나비르 유리 염기)

[0121] 무수 이염기성 인산칼륨 (K₂HPO₄; 226 g, 1.30 mol, 보호된 트리아민에 대해 7.30 당량)을 물 1130 mL (보호된 아민 1 g 당 11.3 mL; K₂HPO₄ 1 g 당 5 mL) 중에 용해시켰다.

[0122] K₂HPO₄ 용액을 파트 B에서 제조된 활성 에스테르 용액에 첨가하였다. 교반된 활성 에스테르/수성 K₂HPO₄ 혼합물을 5 내지 20℃의 포트 온도에서 교반을 유지하면서 파트 A 염화수소 염의 수성 용액에 1.5 내지 2.0시간의 기간에 걸쳐 서서히 첨가하였다.

[0123] 파트 A 염화수소 염의 용액의 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물 (커플링 반응)을 30-40℃로 가열하고, HPLC 분석에 의해 커플링 반응이 완료되었다고 판단될 때까지 교반하였다.

[0124] 커플링 혼합물을 15 내지 20℃로 냉각하고, 하부의 생성물이 풍부한 유기상을 상부의 소모된 수성상과 분리하였다.

[0125] 생성물이 풍부한 유기상을 1M NaH₂PO₄ (880 mL; pH=1.5; 보호된 트리아민 투입 1 g 당 8.8 mL; 보호된 트리아민에 대해 5 mole 당량)로 세척하고, 상을 분리하고, 소모된 수성상을 제거하였다.

[0126] 세척된 생성물이 풍부한 유기상을, 상기 풍부한 유기상의 HPLC 분석에서 활성 에스테르가 각각 0.3 I.I. 미만이라고 나타날 때까지 0.5 N NaOH (800 mL; 보호된 트리아민 투입 1 g 당 8 mL)와 교반하였다. 상을 분리하고, 소모된 수성상을 제거하였다.

[0127] 상기 풍부한 유기상을 5% NaH₂PO₄ (450 mL, 보호된 트리아민 투입 1 g 당 4.5 mL; pH=4.3)로 세척하고, 상을 분리하고, 소모된 수성상을 제거하였다.

[0128] 상기 풍부한 유기상을 10 w/v% NaCl (475 mL, 보호된 트리아민 투입 1 g 당 4.75 mL)로 세척하고, 소모된 수성상을 제거하였다.

[0129] 용액 중 표제 유리 염기의 농도는 120 내지 150 mg/mL이었고, 프로세스 중(in-process) 계산된 수율은 95-100 mol%이었다.

[0130] D. CH₂Cl₂에서 아세톤/N-메틸피롤리돈으로의 용매 교환

[0131] 기계 교반기, 온도 프로브 및 증류 응축기가 설치된 3000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크 중의 상기 풍부한 파트 C

유리 염기 용액에 N-메틸피롤리돈 (148 mL; 프로세스 중 정량 분석을 바탕으로 파트 C 유리 염기 1 g 당 1.25 mL)을 첨가하였다. 용액을 70°C 이하의 재킷 온도를 이용하여 약 360 mL (파트 C 유리 염기 1 g 당 2.5-3.5 mL)로 농축하고, 아세톤 500 mL (파트 C 유리 염기 1 g 당 4-5 mL)를 농축된 용액에 첨가하고, 혼합물을 약 400 mL 이하의 부피로 증류시켰다.

[0132] 프로세스 중 분석에서 CH₂Cl₂ 수준이 표적 중결점에 도달했다고 나타날 때까지 아세톤 첨가 및 증류를 반복하였다. 결정화 부피에서, 상기 풍부한 유기 용액 중 CH₂Cl₂ 함량은 0.77 v/v%이었다. 아세톤을 농축된 유리 염기 용액에 첨가하여 유리 염기 16 mL/g의 총 용액에 도달하였다. 육조 온도를 40-50°C에서 유지하여 유리 염기의 결정화를 막았다. 온도를 40 내지 50°C에서 유지하면서 용액을 10-마이크론 또는 더 섬세한 필터를 통해 폴리쉬(polish) 여과하였다. 폴리쉬 필터를 아세톤 (125 mL, 유리 염기 1.0 mL/g)으로 세정하고, 세정액을 상기 풍부한 유리 염기 아세톤/N-메틸피롤리돈 용액에 첨가하고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

[0133] **E. 1-[4-(피리딘-2-일)페닐]-5(S)-2,5-비스{[N-(메톡시카르보닐)-L-tert-류시닐]아미노}-4(S)-히드록시-6-페닐-2-아자헥산 술페이트 염**

[0134] 온도를 40-50°C에서 유지하면서, 진한 황산 총 투입량 (19 g, 1.10 당량) 중 약 10% (2 g)를 표면아래 첨가를 통해 파트 D의 유리 염기 아세톤/N-메틸피롤리돈 용액에 첨가하였다.

[0135] 반응 혼합물을 술페이트 염 5.0 wt% (용액 중 계산된 유리 염기에 대해)로 시딩하였다. 시딩된 혼합물을 40-50°C에서 30분 이상 동안 교반하니, 그 동안 술페이트 염이 결정화되기 시작하였고, 이는 상기 시간 동안 혼합물의 불투명도가 증가하는 것으로 증명되었다.

[0136] 남아 있는 황산 (17.8 g)을 3차 방정식으로 정의되는 하기 프로토콜에 따라 5 단계로 약 5시간에 걸쳐 온도를 40-50°C에서 유지하면서 첨가하였다.

[0137] 각 첨가 단계의 속도는 2005년 11월 17일에 공개된 미국 특허 공보 제US20050256202A1호에 기재된 3차 방정식에 따라 결정된다.

[0138] H₂SO₄ 첨가가 완료된 후, 교반하면서 슬러리를 1시간 이상 동안 20-25°C로 냉각하였다. 슬러리를 1시간 이상 동안 20-25°C에서 교반하였다. 술페이트 염을 여과하고, 모액을 필요에 따라 재활용하여 완전한 전달을 수행하였다. 필터 케이크를 아세톤 (유리 염기 1 g 당 5-10 mL; 1200 mL 아세톤)으로 세척하였다. LOD가 1% 미만일 때까지 술페이트 염을 진공하에 NMT 55°C에서 건조하여 결정질 물질을 수득하였다.

[0139] 상기 화합물의 제조 및 특성에 대한 추가의 세부사항은 2005년 11월 17일에 공개된 미국 특허 공보 제 US20050256202A1호에 개시되어 있다.

[0140] **실시예 2**

[0141] **아타자나비르 술페이트 - 패턴 C 물질**

[0142] **방법 A:**

[0143] 아타자나비르 술페이트의 형태 A 결정 (실시예 1에 기재된 바와 같이 제조함) (25.33 g)을 물 200 mL 중에 현탁시키고, 혼합물을 기계적으로 교반하여 걸쭉한 겔을 형성하고, 이를 건조시켰다.

[0144] 건조된 혼합물을 스페출라로 연마하여 패턴 C 물질을 수득하였다.

[0145] 상기 화합물의 제조 및 특성에 대한 추가의 세부사항은 2005년 11월 17일에 공개된 미국 특허 공보 제 US20050256202A1호에 개시되어 있다.

[0146] **방법 B:**

[0147] 아타자나비르 술페이트의 형태 A 결정을 적합한 믹서-과립화기에서 충분한 양의 물 (약 40% w/w)을 사용하여 습윤 과립화하였다. 습윤 덩어리를 오븐에서 건조시켰다. 생성물을 적합한 스크린을 사용하여 크기분류하였다.

[0148] 상기 화합물의 제조 및 특성에 대한 추가의 세부사항은 2005년 11월 17일에 공개된 미국 특허 공보 제 US20050256202A1호에 개시되어 있다.

[0149] **실시예 3**

[0150] **아타자나비르 술페이트 - 형태 E3 (트리에탄올 용매화물)**

[0151] 아타자나비르 유리 염기 (실시예 1, 파트 C에 기재된 바와 같이 제조함) (3.0 g, 4.26 mmol)를 기계 교반기, 온도 프로브 및 압력-균일화 액체 첨가 깔대기가 설치된 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에서 무수, 200 프루프 에탄올 (20.25 mL, 유리 염기 1 g 당 6.75 mL) 중에 슬러리화하였다.

[0152] 진한 H₂SO₄ (0.25 mL, 0.46 g, 4.69 mmol, 1.1 당량)를 20-25°C에서 유지된 아타자나비르 유리 염기의 슬러리에 첨가하였다. 생성된 용액 (0.2 내지 1.0% 물 중 KF)을 폴리쉬 여과하고 (와트만 #1 페이퍼), 필터를 무수 에탄올 2.25 mL로 세정하고, 세정액을 여과된 용액에 첨가하였다. 용액을 37°C로 가열하고, 형태 E3 결정으로부터 (형태 E3 결정을 주위 온도에 노출시킴으로써) 유도된 무정형 아타자나비르 술페이트 10 mg로 시딩하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 헵탄 (380 mL, 유리 염기 1 g 당 8.25 mL)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 결정화 혼합물을 8시간 동안 15-25°C에서 교반하였다. 결정화된 아타자나비르 술페이트를 부흐너(Buchner) 깔대기에서 여과하였다. 생성물 케이크를 1:1 에탄올:헵탄 184 mL (유리 염기 1 g 당 4 mL)로 세척하였다. 생성물 케이크를 헵탄 46 mL (유리 염기 1 g 당 1 mL)로 세척하였다. 생성된 생성물을 LOD = 0.97%일 때까지 40-50°C에서 진공하에 건조하였다.

[0153] 상기 화합물의 제조 및 특성에 대한 추가의 세부사항은 2005년 11월 17일에 공개된 미국 특허 공보 제 US20050256202A1호에 개시되어 있다.

[0154] **실시예 4**

[0155] **아타자나비르 술페이트 정제**

[0156] 나머지 실시예에 사용하기 위하여, 아타자나비르 술페이트를 실질적으로 실시예 1-3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 제조하였다.

[0157] 하기 조성을 갖는 투여량 300 mg (유리 염기로서)의 압축 정제를 제조하였다.

성분		최종 조성물 중의 % (w/w)
아타자나비르 (염기로서)	과립내적으로 블렌딩됨	56.9
스테아르산		2.8
미세결정질 셀룰로스		7.4
나트륨 진분 글리콜레이트		1.4
크로스포비돈		1.4
HPC		0.7
미세결정질 셀룰로스	과립외적으로 첨가됨	23.65
나트륨 진분 글리콜레이트		3
크로스포비돈		2
마그네슘 스테아레이트		0.75

[0159] 코팅: 오파드라이 II, 3% 코팅을 기준으로

[0160] 아타자나비르 술페이트 정제의 제조는 텀블링형 블렌더, 예컨대 V-블렌더에서 과립내 성분을 블렌딩함으로써, 3-단계 공정으로 수행하였다. 첫째, 일부의 아타자나비르 술페이트 (총 아타자나비르 술페이트 중량의 12%) 및 스테아르산을 125 회전(revolution) 동안 블렌딩하였다. 둘째, 나머지 아타자나비르 술페이트를 첨가하고, 다시 250 회전 동안 블렌딩하였다. 셋째, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 진분 글리콜레이트 및 크로스포비돈을 첨가하고, 혼합물을 250 회전 동안 추가로 블렌딩하였다.

[0161] 과립내 블렌드를 고전단 믹서, 예컨대 65L 디오스나(Diosna) 또는 글라트-후지(Glatt-Fuji)로 옮겼다. 히드록시프로필 셀룰로스 ("HPC") 용액을 제조하고, 폼 발생기 (다우 케미칼 캄파니)로 옮겨 HPC 폼을 발생시켰다. 폼 품질 ((공기의 부피 - HPC 용액의 부피)/(공기의 부피)X100으로 표현됨)은 70%를 초과하였다. HPC 중량은 과립내 블렌드의 건조 중량의 0.5 내지 3 %w/w 범위이고, HPC 용액을 구성하는 물은 과립내 블렌드의 건조 중량의 30 - 38 %w/w 범위이었다. HPC 폼과의 과립내 분말의 과립화는 하기 혼합 속도로 수행하였다: 90 - 200 RPM 임펠러 속도 (배치 크기 및 고전단 믹서 유형에 따라), 1300 - 1770 RPM 초퍼(chopper) 속도. 계산된 양의 HPC 용액을 폼으로서 첨가 완료한 후, 고전단 믹서를 멈추지 않고 습윤-집결(wet-massing)을 수행하였다. 습윤 집결 시간은 0.5 - 2분 범위이었다.

[0162] 습윤 과립화물을 유동-베드 건조기로 옮기고, 건조시의 손실이 4.5 %w/w 이하인 수준으로 건조시켰다.

[0163] 건조 과립화물을 1 밀리미터 ("mm") 스크린을 통해 크기분류하였다.

[0164] 밀링된 과립화물을 계산된 과립의 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 크로스포비돈과 텀블링형 블렌더에서 250 회전 동안 블렌딩하였다. 이어서, 마그네슘 스테아레이트를 블렌드에 첨가하고, 75 회전 동안 블렌딩하였다.

[0165] 이어서, 생성된 최종 블렌드를 타정하여 원하는 정제 중량 및 경도 ([USP General Chapters: <1216> Tablet Friability]에 따라 전형적인)를 수득하였다. 또한, 최종 블렌드를 사용하여 임의의 다른 경구 투여형, 예를 들어 캡슐제, 과립형 산제 또는 펠렛제를 제조할 수 있다.

[0166] 오파드라이 II 코팅 현탁액 (18 %w/w 고체)을 제조하여 정제를 코팅할 수 있다. 상기 현탁액은 코팅 과정 동안 연속적으로 교반되었다. 코터 (글라트(Glatt), 토마스 엔지니어링(Thomas Engineering), 또는 벡터(Vector))를 사용하여 2 - 3.5 %w/w (이는 충분하였음)의 정제 중량이 증가할 때까지 정제를 코팅할 수 있다.

[0167] 이렇게 형성된 아타자나비르 술페이트 필름 코팅된 정제는 45분 후 약 95%라는 우수한 방출 프로파일을 가졌고, 이는 레야타즈 (아타자나비르 술페이트) 캡슐제와 비슷하였다 ([USP General Chapters: <1092> THE DISSOLUTION PROCEDURE: DEVELOPMENT AND VALIDATION]에 따르면, 즉방형 제품의 시험관내 용해 프로파일은 전형적으로 약 30 내지 45분에 85% 내지 100%에 달하는 점차적인 증가를 나타냄).

[0168] 정제를 제조하는 또다른 절차로는 예를 들어 하기 절차가 포함된다:

[0169] A) 과립내 성분 블렌딩 절차:

[0170] 1. 텀블링형 블렌더에서의 2-단계 혼합 방법. 첫째, 일부의 아타자나비르 술페이트 (총 아타자나비르 술페이트 중량의 50%) 및 스테아르산을 5 - 15분 동안 블렌딩하였다. 둘째, 모든 나머지 아타자나비르 술페이트, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 크로스포비돈을 아타자나비르 술페이트/스테아르산 혼합물에 첨가하고, 10분 동안 블렌딩하였다.

[0171] 2. 고전단 혼합 방법. 첫째, 일부의 아타자나비르 술페이트를 스테아르산과 적합한 크기의 고전단 믹서 (50 - 350 RPM 임펠러 속도)에서 블렌딩하였다. 이어서, 모든 나머지 아타자나비르 술페이트, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 크로스포비돈을 아타자나비르 술페이트/스테아르산 혼합물에 첨가하고, 블렌딩하였다. 다르게는, 모든 성분을 첨가하고, 1 단계에서의 고전단 믹서에서 블렌딩하였다.

[0172] B) HPC의 혼입

[0173] 1. HPC를 건조 분말로서 첨가하고, 과립내 블렌드에서 다른 성분과 혼합하였다. 과립화 동안 HPC 폼 대신에 물을 첨가하였다.

[0174] 2. HPC를 물 중에 용해시키고, 과립화 동안 HPC 용액을 첨가하였다.

[0175] C) 과립화물을 또한 트레이-오븐을 이용하여 건조하였다.

[0176] 실시예 5

[0177] 아타자나비르 술페이트 정제

[0178] 하기 조성을 갖는 투여량 300 mg (유리 염기로서)의 압축 정제를 제조하였다.

[0179]

성분		최종 조성물 중의 % (w/w)
아타자나비르 (염으로서)	과립내적으로 블렌딩됨	57.0
스테아르산		2.8
미세결정질 셀룰로스		7.3
나트륨 전분 글리콜레이트		1.4
크로스포비돈		2.1
포비돈		0.2
미세결정질 셀룰로스	과립외적으로 첨가됨	25.2
크로스포비돈		3.0
마그네슘 스테아레이트		1.0

- [0180] 코팅: 오파드라이 II, 3% 코팅을 기준으로
- [0181] 아타자나비르 술페이트 정제의 제조는 텀블링형 블렌더, 예컨대 V-블렌더에서 과립내 성분을 블렌딩함으로써, 3-단계 공정으로 수행하였다. 첫째, 일부의 아타자나비르 술페이트 (총 아타자나비르 술페이트 중량의 12%) 및 스테아르산을 125 회전 동안 블렌딩하였다. 둘째, 나머지 아타자나비르 술페이트를 첨가하고, 다시 250 회전 동안 블렌딩하였다. 셋째, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 및 포비돈을 첨가하고, 혼합물을 250 회전 동안 추가로 블렌딩하였다.
- [0182] 과립내 블렌드를 고전단 믹서, 예컨대 65L 디오스나 또는 글라트-후지로 옮겼다. 물과 과립내 분말의 과립화는 하기 혼합 속도로 수행하였다: 90 - 200 RPM 임펠러 속도 (배치 크기 및 고전단 믹서 유형에 따라), 1300 - 1770 RPM 초퍼 속도. 계산된 양의 물의 첨가를 완료한 후, 고전단 믹서를 멈추지 않고 습윤-집결을 수행하였다. 습윤 집결 시간은 0.5 - 2분 범위였다.
- [0183] 습윤 과립화물을 유동-베드 건조기로 옮기고, 건조시의 손실이 4.5 %w/w 이하인 수준으로 건조시켰다.
- [0184] 건조 과립화물을 1 mm 스크린을 통해 크기분류하였다.
- [0185] 밀링된 과립화물을 계산된 과립외 미세결정질 셀룰로스 및 크로스포비돈과 텀블링형 블렌더에서 250 회전 동안 블렌딩하였다. 이어서, 마그네슘 스테아레이트를 블렌드에 첨가하고, 75 회전 동안 블렌딩하였다.
- [0186] 이어서, 생성된 최종 블렌드를 타정하여 원하는 정제 중량 및 경도 ([USP General Chapters: <1216> Tablet Friability]에 따라 전형적인)를 수득하였다.
- [0187] 오파드라이 II 코팅 현탁액 (18 %w/w 고체)을 제조하여 정제를 코팅할 수 있다. 상기 현탁액은 코팅 과정 동안 연속적으로 교반되었다. 코터 (글라트, 토마스 엔지니어링, 또는 벡터)를 사용하여 2 - 3.5 %w/w (이는 총 분하였음)의 정제 중량이 증가할 때까지 정제를 코팅할 수 있다.

[0188] **실시예 6**

[0189] **아타자나비르 술페이트 정제**

[0190] 하기 조성을 갖는 투여량 300 mg (유리 염기로서)의 압축 정제를 제조하였다.

[0191]

성분		최종 조성물 중의 % (w/w)
아타자나비르 (염으로서)	과립내적으로 블렌딩됨	48.8
스테아르산		2.4
미세결정질 셀룰로스		6.4
나트륨 전분 글리콜레이트		1.2
크로스포비돈		1.2
HPC		0.6
미세결정질 셀룰로스	과립외적으로 첨가됨	33.65
나트륨 전분 글리콜레이트		3
크로스포비돈		2
마그네슘 스테아레이트		0.75

- [0192] 코팅: 오파드라이 II, 3% 코팅을 기준으로
- [0193] 아타자나비르 술페이트 정제의 제조는 텀블링형 블렌더, 예컨대 V-블렌더에서 과립내 성분을 블렌딩함으로써, 3-단계 공정으로 수행하였다. 첫째, 일부의 아타자나비르 술페이트 (총 아타자나비르 술페이트 중량의 12%) 및 스테아르산을 125 회전 동안 블렌딩하였다. 둘째, 나머지 아타자나비르 술페이트를 첨가하고, 다시 250 회전 동안 블렌딩하였다. 셋째, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 크로스포비돈을 첨가하고, 혼합물을 250 회전 동안 추가로 블렌딩하였다.
- [0194] 과립내 블렌드를 고전단 믹서, 예컨대 65L 디오스나 또는 글라트-후지로 옮겼다. HPC 용액을 제조하고, 폼 발생기 (다우 케미칼 캄파니)로 옮겨 HPC 폼을 발생시켰다. 폼 품질 ((공기의 부피 - HPC 용액의 부피)/(공기의 부피)X100으로 표현됨)은 70%를 초과하였다. HPC 중량은 과립내 블렌드의 건조 중량의 0.5 내지 3 %w/w 범위 이고, HPC 용액을 구성하는 물은 과립내 블렌드의 건조 중량의 30 - 38 %w/w 범위이었다. HPC 폼과의 과립내 분말의 과립화는 하기 혼합 속도로 수행하였다: 90 - 200 RPM 임펠러 속도 (배치 크기 및 고전단 믹서 유형에 따라), 1300 - 1770 RPM 초퍼 속도. 계산된 양의 HPC 용액을 폼으로서 첨가 완료한 후, 고전단 믹서를 멈추지

않고 습윤-집결을 수행하였다. 습윤 집결 시간은 0.5 - 2분 범위였다.

[0195] 습윤 과립화물을 유동-베드 건조기로 옮기고, 건조시의 손실이 4.5 %w/w 이하인 수준으로 건조시켰다.

[0196] 건조 과립화물을 1 mm 스크린을 통해 크기분류하였다.

[0197] 밀링된 과립화물을 계산된 과립의 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 크로스포비돈과 텀블링형 블렌더에서 250 회전 동안 블렌딩하였다. 이어서, 마그네슘 스테아레이트를 블렌드에 첨가하고, 75 회전 동안 블렌딩하였다.

[0198] 이어서, 생성된 최종 블렌드를 타정하여 원하는 정제 중량 및 경도 ([USP General Chapters: <1216> Tablet Friability]에 따라 전형적인)를 수득하였다.

[0199] 오파드라이 II 코팅 현탁액 (12-18 %w/w 고체)을 제조하여 정제를 코팅할 수 있다. 상기 현탁액은 코팅 과정 동안 연속적으로 교반되었다. 적합한 코터를 사용하여 2 - 3.5 %w/w (이는 충분하였음)의 정제 중량이 증가할 때까지 정제를 코팅할 수 있다.

[0200] **실시예 7**

[0201] **아타자나비르 술페이트 정제**

[0202] 하기 조성을 갖는 투여량 300 mg (유리 염기로서)의 압축 정제를 제조하였다.

성분		최종 조성물 중의 % (w/w)
아타자나비르 (염기로서)	과립내적으로 블렌딩됨	68.3
스테아르산		3.4
미세결정질 셀룰로스		8.7
나트륨 전분 글리콜레이트		1.7
크로스포비돈		2.5
포비돈		0.2
미세결정질 셀룰로스	과립외적으로 첨가됨	11.2
크로스포비돈		3.0
마그네슘 스테아레이트		1.0

[0204] 코팅: 오파드라이 II, 3% 코팅을 기준으로

[0205] 아타자나비르 술페이트 정제의 제조는 텀블링형 블렌더, 예컨대 V-블렌더에서 과립내 성분을 블렌딩함으로써, 3-단계 공정으로 수행하였다. 첫째, 일부의 아타자나비르 술페이트 (총 아타자나비르 술페이트 중량의 12%) 및 스테아르산을 125 회전 동안 블렌딩하였다. 둘째, 나머지 아타자나비르 술페이트를 첨가하고, 다시 250 회전 동안 블렌딩하였다. 셋째, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 및 포비돈을 첨가하고, 혼합물을 250 회전 동안 추가로 블렌딩하였다.

[0206] 과립내 블렌드를 고전단 믹서, 예컨대 65L 디오스나 또는 글라트-후지로 옮겼다. 물과 과립내 분말의 과립화는 하기 혼합 속도로 수행하였다: 90 - 200 RPM 임펠러 속도 (배치 크기 및 고전단 믹서 유형에 따라), 1300 - 1770 RPM 초퍼 속도. 계산된 양의 물의 첨가를 완료한 후, 고전단 믹서를 멈추지 않고 습윤-집결을 수행하였다. 습윤 집결 시간은 0.5 - 2분 범위였다.

[0207] 습윤 과립화물을 유동-베드 건조기로 옮기고, 건조시의 손실이 4.5 %w/w 이하인 수준으로 건조시켰다.

[0208] 건조 과립화물을 1 mm 스크린을 통해 크기분류하였다.

[0209] 밀링된 과립화물을 계산된 과립의 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 크로스포비돈과 텀블링형 블렌더에서 250 회전 동안 블렌딩하였다. 이어서, 마그네슘 스테아레이트를 블렌드에 첨가하고, 75 회전 동안 블렌딩하였다.

[0210] 이어서, 생성된 최종 블렌드를 타정하여 원하는 정제 중량 및 경도 ([USP General Chapters: <1216> Tablet Friability]에 따라 전형적인)를 수득하였다.

[0211] 오파드라이 II 코팅 현탁액 (18 %w/w 고체)을 제조하여 정제를 코팅할 수 있다. 상기 현탁액은 코팅 과정 동안 연속적으로 교반되었다. 적합한 코터를 사용하여 2 - 3.5 %w/w (이는 충분하였음)의 정제 중량이 증가할

때까지 정제를 코팅할 수 있다.

[0212] 실시예 8

[0213] 아타자나비르 술페이트 정제

[0214] 하기 조성을 갖는 투여량 300 mg (유리 염기로서)의 압축 정제를 제조하였다.

성분		최종 조성물 중의 % (w/w)
아타자나비르 (염으로서)	과립내적으로 블렌딩됨	56.9
이산화규소		1.8
미세결정질 셀룰로스		8.8
나트륨 전분 글리콜레이트		1.4
크로스포비돈		1.4
HPC		0.4
미세결정질 셀룰로스	과립외적으로 첨가됨	23.3
나트륨 전분 글리콜레이트		3
크로스포비돈		2
마그네슘 스테아레이트		1

[0216] 아타자나비르 술페이트 정제의 제조는 과립내 성분을 블렌딩함으로써 수행하였다. 첫째, 일부의 아타자나비르 술페이트 (총 아타자나비르 술페이트 중량의 34%) 및 이산화규소를 텀블링형 블렌더, 예컨대 V-블렌더에서 2분 동안 블렌딩하였다. 혼합물을 고전단 믹서, 예컨대 65L 디오스나 또는 글라트-후지로 옮기고, 나머지 양의 API 를 첨가하고, 1분 동안 블렌딩하였다 (임펠러 블레이드는 600 RPM으로, 초퍼는 1300 RPM으로). 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 및 HPC를 첨가하고, 2분 동안 추가로 블렌딩하였다 (임펠러 블레이드는 600 RPM으로, 초퍼는 1300 RPM으로).

[0217] 물과 과립내 분말의 과립화는 하기 혼합 속도로 수행하였다: 400 RPM 임펠러 속도, 1300 RPM 초퍼 속도. 물의 첨가를 완료한 후, 고전단 믹서를 멈추지 않고 습윤-집결을 2.5분 동안 수행하였다.

[0218] 습윤 과립화물을 건조시의 손실이 3 %w/w 이하인 수준으로 건조시켰다.

[0219] 건조 과립화물을 1 mm 스크린을 통해 크기분류하였다.

[0220] 밀링된 과립화물을 계산된 과립외 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 크로스포비돈과 텀블링형 블렌더에서 420 회전 동안 블렌딩하였다. 이어서, 마그네슘 스테아레이트를 블렌드에 첨가하고, 126 회전 동안 블렌딩하였다.

[0221] 이어서, 생성된 최종 블렌드를 타정하여 원하는 정제 중량 및 경도 ([USP General Chapters: <1216> Tablet Friability]에 따라 전형적인)를 수득하였다.

[0222] 비교예 9

[0223] 아타자나비르 술페이트 정제

[0224] 하기 조성을 갖는 투여량 300 mg (유리 염기로서)의 압축 정제를 제조하였다.

성분		최종 조성물 중의 % (w/w)
아타자나비르 (염으로서)	과립내적으로 블렌딩됨	56.9
미세결정질 셀룰로스		10.6
나트륨 전분 글리콜레이트		1.4
크로스포비돈		1.4
HPC		0.4
미세결정질 셀룰로스	과립외적으로 첨가됨	23.3
나트륨 전분 글리콜레이트		3
크로스포비돈		2
마그네슘 스테아레이트		1

[0226] 아타자나비르 술페이트 정제의 제조는 과립내 성분을 블렌딩함으로써 수행하였다. 과립내 성분을 표에서와 같은 순서로 고전단 믹서, 예컨대 65L 디오스나 또는 글라트-후지에 첨가하고, 2분 동안 혼합하였다 (임펠러 블레

이드는 600 RPM으로, 초퍼는 1200 RPM으로).

[0227] 물과 과립내 분말의 과립화는 하기 혼합 속도로 수행하였다: 300 RPM 임펠러 속도, 1200 RPM 초퍼 속도. 물의 첨가를 완료한 후, 고전단 믹서를 멈추지 않고 습윤-집결을 0.5분 동안 수행하였다.

[0228] 습윤 과립화물을 건조시의 손실이 3 %w/w 이하인 수준으로 건조시켰다.

[0229] 건조 과립화물을 1 mm 스크린을 통해 크기분류하였다.

[0230] 밀링된 과립화물을 계산된 과립의 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 크로스포비돈과 텀블링형 블렌더, 예컨대 V-블렌더에서 420 회전 동안 블렌딩하였다. 이어서, 마그네슘 스테아레이트를 블렌드에 첨가하고, 126 회전 동안 블렌딩하였다.

[0231] 이어서, 생성된 최종 블렌드를 타정하여 원하는 정제 중량 및 경도 ([USP General Chapters: <1216> Tablet Friability]에 따라 전형적인)를 수득하였다.

[0232] **실시예 10**

[0233] **용해성**

[0234] 실시예 4 및 9의 압축 정제를 용해성에 대해 시험하였다. 용해 매질은 50 밀리몰농도 ("mM") 시트레이트 완충액, pH 2.8, 1000 ml이고; 용해 조건은 50 RPM 패들 속도, 37°C이었다.

[0235] 용해는 주어진 시간 (예컨대 60분)에 용해된 투여량 (예컨대 300 mg) 중의 백분율을 정의하는 당업계에서 사용되는 보편적인 용어인, 용해된 라벨 표시 %로서 표현된다.

[0236]

시간, 분	비교예 9 용해된 라벨 표시 %	실시예 1 용해된 라벨 표시 %
0	0	0
5	64	59
10	78	76
15	84	83
20	87	88
30	90	93
45	91	96
60	91	97

[0237] 매우 놀랍게도, 유효제를 과립내에 혼입시킴으로써, 용해 시간이 진행되면서 향상된 용해성이 관찰되었음이 밝혀졌다. 예를 들어, 약 20분까지의 용해 시간에, 용해 속도는 본질적으로 동일한 반면, 보다 긴 용해 시간에, 예컨대 45 및 60분에, 본 발명에 따른 압축 정제의 용해 속도는 유의하게 더 높았다 (예컨대 60분에 6.6% 더 높음). 또한, 본 발명에 따른 과립의 제조는 과립내 유효제가 포함되었을 때 실질적으로 더 효율적이었음이 밝혀졌다. 전단 장비에 대한 상기 물질의 유의하게 적은 점착성이 관찰되었다.

[0238] **실시예 11**

[0239] **아타자나비르 술페이트 조합 정제**

[0240] 하기 조성을 갖는, 한 층에 아타자나비르 (아타자나비르 술페이트) 300 mg (유리 염기로서)의 투여량을 갖고 다른 층에 엠트리시타빈/테노포비르 DF (200 mg/300 mg)를 갖는 압축 이중 정제를 제조하였다.

[0241]

성분	아타자나비르 층 중의 % (w/w)	최종 조성물 중의 % (w/w)
아타자나비르 (염기로서)	56.9	27.3
스테아르산	2.8	1.3
미세결정질 셀룰로스	31.05	14.9
나트륨 전분 글리콜레이트	4.4	2.1
크로스포비돈	3.4	1.6
HPC	0.7	0.3
마그네슘 스테아레이트	0.75	0.4
엠트리시타빈/테노포비르 DF 제제	-	52.1

- [0242] 실질적으로 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 정제를 제조하였다. 아타자나비르 술페이트 제제를 다른 층에 엠트리시타빈/테노포비르 DF를 갖는 이층 정제 중의 한 층으로서 타정하여 원하는 정제 중량 및 경도 ([USP General Chapters: <1216> Tablet Friability]에 따라 전형적인)를 획득하였다.
- [0243] 하기 조성을 갖는, 아타자나비르 (아타자나비르 술페이트) 300 mg (유리 염기로서)의 투여량 및 엠트리시타빈/테노포비르 DF (200 mg/300 mg)를 갖는 압축 일체식 정제를 제조하였다. 실질적으로 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 정제를 제조하며, 여기서 엠트리시타빈/테노포비르 DF를 초기 블렌딩 단계에서 아타자나비르와 조합하였다.
- [0244] 아타자나비르 술페이트/엠트리시타빈/테노포비르 DF 제제를 단일층 정제로서 타정하여 원하는 정제 중량 및 경도 ([USP General Chapters: <1216> Tablet Friability]에 따라 전형적인)를 획득하였다.
- [0245] 본 발명은 상기 기재 또는 예시적인 예로 제한되지 않으며, 그의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 한 다른 특정 형태로 실시될 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다. 그러므로, 본 기재 및 예는 모든 면에서 예시적일 뿐 제한적이지 않다고 간주될 것을 바라며 (후속 청구항 참조), 따라서 청구항의 동등성의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화는 여기에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0246] 예를 들어, 본 발명이 아타자나비르 술페이트에 대해 기재하였지만, 본 발명은 HIV 또는 다른 질환의 치료에 유용한 다른 약물의 염에 적용가능하다. 더욱 구체적으로, 다른 약물의 염은 과립 형성 전에 율활제를 약물 염과 조합함으로써 정제 형태로 제조할 수 있다. 일반적으로, 제약상 허용되는 염이란, 반대 이온이 화합물의 생리학적 활성 또는 독성에 유의하게 기여하지 않아, 약리학적 등가물로서 기능하는 것이다. 이들 염은 시판 시약을 사용하는 통상적인 유기 기술에 따라 제조할 수 있다. 몇몇 음이온성 염 형태로는 아세테이트, 아시스트레이트, 베실레이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 푸마레이트, 글루쿠로네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로요오다이드, 요오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 크시노포에이트가 포함된다. 몇몇 양이온성 염 형태로는 암모늄, 알루미늄, 벤자틴, 비스무스, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 4-페닐시클로헥실아민, 피페라진, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 및 아연이 포함된다.
- [0247] 또한, 본 발명의 과립이 압축 정제에 대해 기재되었지만, 다른 전달 형태도 가능하다. 경구 투여용 제약 조성물은 활성 성분, 예컨대 아타자나비르 술페이트를 고형 담체와 배합하고, 생성된 혼합물을 과립화하고, 원한다면 또는 필요하다면 적절한 부형제를 첨가한 후, 혼합물을 경구용 정제, 당의정 코어, 캡슐제 또는 산제로 가공함으로써 획득할 수 있다.
- [0248] 또한, 항-HIV 활성을 갖는 특정한 다른 작용제가 구체적으로 개시되었지만, 구체적으로 개시된 것 이외의 작용제가 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다. 또한, 항-HIV 활성을 갖는 1종 이상의 다른 작용제가 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다.
- [0249] 본 명세서에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 문헌은 거명에 의해 전문이 본원에 포함된다. 불일치되는 경우, 정의를 비롯한 본 발명의 기재가 우선할 것이다.