(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년12월07일
(11) 등록번호 10-2475176
(24) 등록일자 2022년12월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/196 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/196 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7035812(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년02월12일
심사청구일자 2021년12월02일
(85) 번역문제출일자 2021년11월02일
(65) 공개번호 10-2021-0135632
(43) 공개일자 2021년11월15일
(62) 원출원 특허 10-2021-7018500
원출원일자(국제) 2007년02월12일
심사청구일자 2021년07월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/003755
(87) 국제공개번호 WO 2007/095218
국제공개일자 2007년08월23일
(30) 우선권주장
60/772,748 2006년02월13일 미국(US)
PCT/US2006/013535 2006년04월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2001097792 A1
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13(12), 4071-4077, 2005.
Antiviral Research, 69(1), 39-45, 2006.

(73) 특허권자
바이오크리스트 파마수티컬즈, 인코퍼레이티드
미국 27703 노스캐롤라이나주 더럼 스위트 200 엠 페러 블러바드 4505
(72) 발명자
바부, 알라가따, 수타카라
미국 35226 알라바마주 버밍험 스트롤웨이 드라이브 2441
챈드, 푸란
미국 35226 알라바마주 버밍험 크릭우드 플레이스 509
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

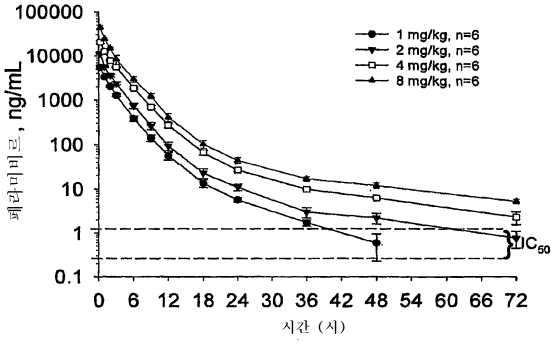
전체 청구항 수 : 총 6 항 심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **정맥내 항바이러스 치료**

(57) 요 약

본 발명은 바이러스 감염 치료에 유용한 단위 투여 형태, 키트 및 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
(72) 발명자
반티아, 샨타
미국 35242 알라바마주 버밍험 매그놀리아 플레이스 2488
아놀드, 쉐인
미국 35226 알라바마주 후버 팔레이 테라스 2333
킬패트릭, 존, 마이클
미국 35080 알라바마주 헬레나 레이크 파크 테라스 401

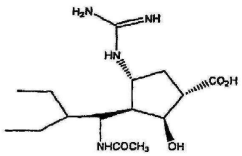
명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 집단의 각 구성원에게 단1회 정맥내 투여로 인플루엔자 바이러스의 공급원에 노출된 인간 집단의 사망률을 감소시키기 위한 정맥 투여용 제약 조성물이며, 단1회 정맥내 투여는 300 mg 내지 400 mg의 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것인, 제약 조성물.

<화학식 Ia>



청구항 2

제1항에 있어서, 단1회 정맥내 투여가 300 mg의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 단1회 정맥내 투여가 400 mg의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 인플루엔자 바이러스가 조류 인플루엔자 바이러스인 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물의 혈장 농도가 화합물 또는 그의 염의 단1회 정맥내 투여 48 시간 후에 조류 인플루엔자 감염을 유발하는 바이러스의 IC_{50}보다 높은 것인 제약 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 화합물의 혈장 농도가 화합물 또는 그의 염의 단1회 정맥내 투여 72 시간 후에 조류 인플루엔자 감염을 유발하는 바이러스의 IC_{50}보다 높은 것인 제약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] <관련 출원>

[0002] 본 특허 문헌은 2006년 2월 13일에 출원된 미국 출원 제60/772,748호 및 2006년 4월 12일에 출원된 국제 출원 제PCT/US2006/013535호 (이들 출원은 상기 거명을 통해 본원에 참고로 포함됨)의 우선권 이점을 주장한다.

[0003] <배경기술>

[0004] 인플루엔자 바이러스 뉴라미니다제 억제제인 페라미비르는 시험관내 및 실험에 의해 감염된 마우스에서 인플루엔자 바이러스에 대해 현저한 활성을 갖는다 (문헌 [Govorkova et al., Antimicrobial Agents and

Chemotherapy, 45(10), 2723-2732 (2001)]; 및 [Smee el al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 45(3), 743-748 (2001)]). 불행하게도, 상기 약물을 사용하는 임상 시험에서는 이를 소정의 기간에 걸쳐 경구 투여한 후에 인간에서 인플루엔자 감염에 대해 최적의 효과에 못미치는 치료 효과가 나타났다. 최근, 인간에서 바이러스 감염 (예를 들면, 인플루엔자 감염)을 치료하기에 유용한 방법 및 제제가 요망되고 있다.

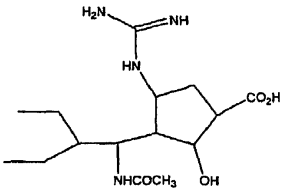
발명의 내용

[0005] <본 발명의 요약>

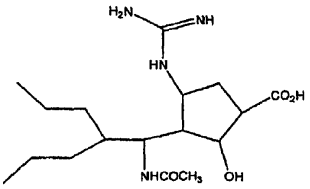
[0006] 놀랍게도, 페라미비르를 마우스에게 단일 정맥내 투여하는 것이 인플루엔자의 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이러한 발견은 화합물의 단일 투여 효과가 높았을 뿐만 아니라 효과적인 치료를 제공하는 것으로 밝혀진 화합물의 투여량이 낮았기 때문에 놀라운 것이었다. 단일 투여로 치료상 유용한 효과를 얻는 능력은 특히 다중 투여가 필요한 경우에 발생하는 환자 순응성 문제를 최소화시키기 때문에 중요하다. 또한, 낮은 투여량을 투여하는 것은 비용 및 부작용 발생 가능성을 최소화시키기 때문에 중요하다. 또한, 놀랍게도 페라미비르를 인간에게 정맥내 및 근육내 주사하면 확장된 반감기를 갖는 페라미비르의 높은 혈장 농도가 제공되는 것으로 밝혀졌다.

[0007] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 유효 항-바이러스량의 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 정맥내 경로에 의해 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 바이러스 감염 (예를 들면, 인플루엔자 감염)을 치료하는 방법을 제공한다.

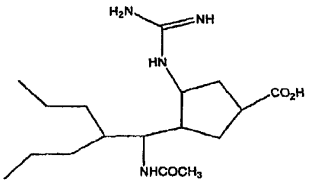
[0008] [화학식 I]

[0009] 

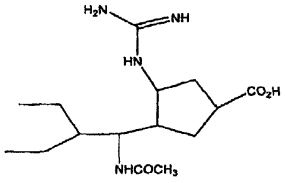
[0010] [화학식 II]

[0011] 

[0012] [화학식 III]

[0013] 

[0014] [화학식 IV]

[0015] 

[0016] 본 발명은 또한 유효 억제량의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 정맥내 경로에 의해 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 뉴라미니다제를 억제하는 방법을 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 약 400 mg 이하의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하

는, 인간에게 정맥내 투여하기에 적합한 단위 투여 형태를 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한 약 1,000 mg 이하 (예를 들면, 약 800, 600, 500, 400, 300, 200, 150, 100 또는 75 mg 이하)의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 인간에게 정맥내 투여하기에 적합한 단위 투여 형태를 제공한다.

[0019] 본 발명은 또한 포장 재료, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물을 정맥내 경로에 의해 인간에게 투여하는 것에 대한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0020] 본 발명은 또한 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의, 감염의 임상적 징후를 나타내는 집단의 구성원에게 각각 소정의 투여량의 의약을 정맥내 주사함으로써 인플루엔자 바이러스의 공급원에 노출된 포유동물 집단의 기대 수명을 증가시키거나 또는 사망률을 감소시키기 위한 정맥내 주사용 의약의 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의, 인플루엔자 바이러스의 공급원에 노출된 포유동물 집단의 구성원에게 각각 소정의 투여량의 의약을 정맥내 주사함으로써 상기 포유동물 집단의 기대 수명을 증가시키거나 또는 사망률을 감소시키기 위한 정맥내 주사용 의약의 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1. 도 1은 페라미비르를 건강한 인간 지원자에게 정맥내 주입한지 15 분 후의 혈장 페라미비르 농도 시간 곡선을 도시하고 있다.

도 2. 도 2는 페라미비르를 건강한 인간 지원자에게 근육내 주사한 후의 혈장 페라미비르 농도 시간 곡선을 도시하고 있다.

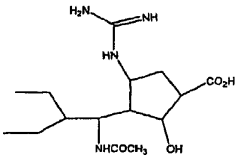
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 인플루엔자 바이러스 뉴라미니다제 억제제인 페라미비르가 시험관내 및 실험에 의해 감염된 마우스에서 인플루엔자 바이러스에 대해 현저한 활성을 갖는다는 것은 이미 알려져 있다 (상기 문헌 [Govorkova et al., (2001)]; 및 [Smee et al., (2001)]). 불행하게도, 상기 약물을 사용하는 임상 시험에서는 인간의 인플루엔자에 대해 부적절한 억제 효과가 나타났다. 이러한 영향은 상기 약물이 환자에게 1일 1회 경구 투여되는 경우에 잘 흡수되지 않기 때문이다.

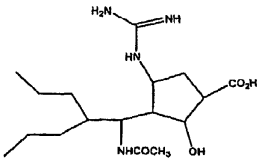
[0024] 페라미비르는 마우스에서 정맥내 (i.v.) 투여되는 경우에 잘 흡수되고, 이 화합물은 적어도 6 시간 동안 혈장에서 비교적 높은 수준으로 유지되는 것으로 밝혀졌다. 본원에 제시된 일련의 실험은 페라미비르를 정맥내 단일 처치하면 인플루엔자 바이러스로 감염된 마우스가 보호될 것임을 보여준다.

[0025] 따라서, 본 발명의 특정 실시양태는 유효 항-바이러스량의 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 정맥내 경로에 의해 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

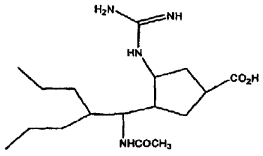
[0026] <화학식 I>

[0027] 

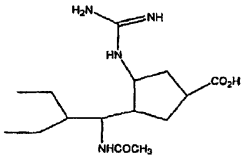
[0028] <화학식 II>

[0029] 

[0030] <화학식 III>

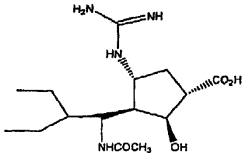
[0031] 

[0032] <화학식 IV>

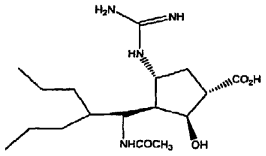
[0033] 

[0034] 특정 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 하기 화학식 Ia, IIa, IIIa 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

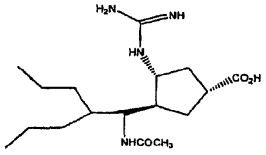
[0035] [화학식 Ia]

[0036] 

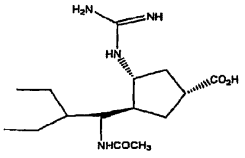
[0037] [화학식 IIa]

[0038] 

[0039] [화학식 IIIa]

[0040] 

[0041] [화학식 IVa]

[0042] 

[0043] 특정 실시양태에서, 바이러스 감염은 인플루엔자 감염이다. 특정 실시양태에서, 바이러스 감염은 인플루엔자 A형 또는 B형 감염이다. 특정 실시양태에서, 바이러스 감염은 화학식 H_xN_y (식 중, X는 1 내지 16의 정수이고, Y는 1 내지 9의 정수임)로 나타낸 바이러스 균주에 의해 유발된다. 특정 실시양태에서, 인플루엔자는 H3N2, H1N1, H5N1, 조류 또는 계절성 인플루엔자이다.

[0044] 특정 실시양태에서, 유효 항-바이러스량은 약 800 mg 이하이다. 특정 실시양태에서, 유효 항-바이러스량은 약 400 mg 이하이다. 특정 실시양태에서, 유효 항-바이러스량은 약 300 mg 이하이다. 특정 실시양태에서, 유효 항-바이러스량은 약 200 mg 이하이다.

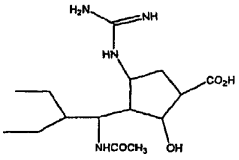
[0045] 특정 실시양태에서, 전체 유효 투여량은 단일 정맥내 투여로 투여한다. 특정 실시양태에서, 전체 유효 투여량은 다중 정맥내 투여로 투여한다.

[0046] 특정 실시양태에서는, 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여된다.

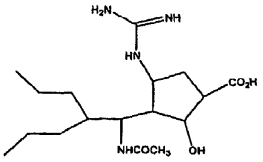
[0047] 특정 실시양태에서, 화합물의 혈장 농도는 화합물을 투여한지 12 시간 후에 바이러스 감염을 유발하는 바이러스의 IC_{50}보다 높다.

[0048] 본 발명의 특정 실시양태는 유효 억제량의 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 정맥내 경로에 의해 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 뉴라미니다제를 억제하는 방법을 제공한다.

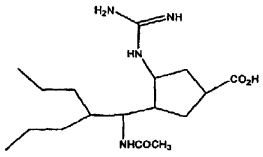
[0049] <화학식 I>

[0050] 

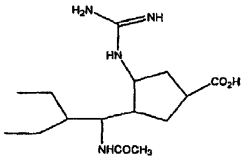
[0051] <화학식 II>

[0052] 

[0053] <화학식 III>

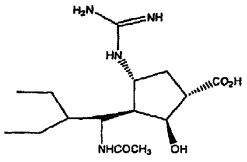
[0054] 

[0055] <화학식 IV>

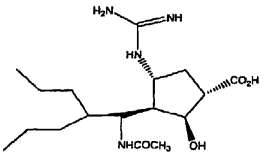
[0056] 

[0057] 특정 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 하기 화학식 Ia, IIa, IIIa 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

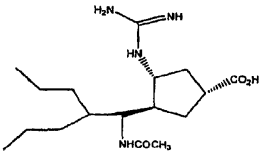
[0058] <화학식 Ia>

[0059] 

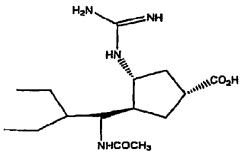
[0060] <화학식 IIa>

[0061] 

[0062] <화학식 IIIa>

[0063] 

[0064] <화학식 IVa>

[0065] 

[0066] 특정 실시양태에서, 유효 억제량은 약 800 mg 이하이다. 특정 실시양태에서, 유효 억제량은 약 400 mg 이하이다. 특정 실시양태에서, 유효 억제량은 약 300 mg 이하이다. 특정 실시양태에서, 유효 억제량은 약 200 mg 이하이다.

[0067] 특정 실시양태에서, 전체 유효 억제 투여량은 단일 정맥내 투여로 투여한다. 특정 실시양태에서, 전체 유효 억제 투여량은 다중 정맥내 투여로 투여한다.

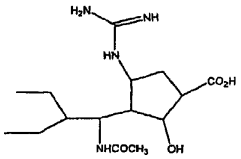
[0068] 특정 실시양태에서는, 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여된다.

[0069] 특정 실시양태에서, 상기 방법은 뉴라미니다제 억제제를 인간에게 경구 투여하는 것을 더 포함할 수 있다.

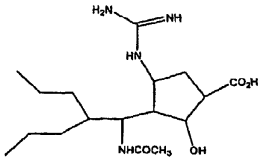
[0070] 특정 실시양태에서, 경구 투여하는 뉴라미니다제 억제제는 오셀타미비르 카르복실레이트이다.

[0071] 특정 실시양태에서, 경구 투여하는 뉴라미니다제 억제제는 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

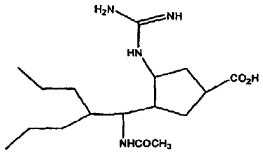
[0072] <화학식 I>

[0073] 

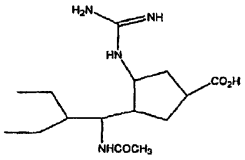
[0074] <화학식 II>

[0075] 

[0076] <화학식 III>

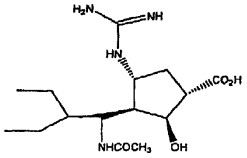
[0077] 

[0078] <화학식 IV>

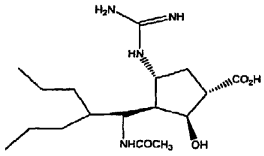
[0079] 

[0080] 특정 실시양태에서, 경구 투여하는 뉴라미니다제 억제제는 하기 화학식 Ia, IIa, IIIa 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

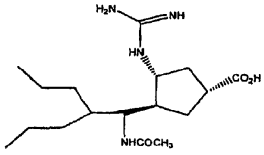
[0081] <화학식 Ia>

[0082] 

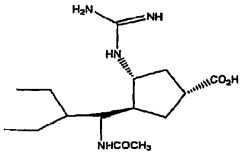
[0083] <화학식 IIa>

[0084] 

[0085] <화학식 IIIa>

[0086] 

[0087] <화학식 IVa>

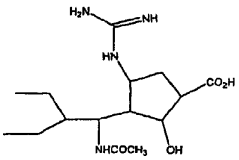
[0088] 

[0089] 특정 실시양태에서, 경구 투여하는 뉴라미니다제 억제제는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

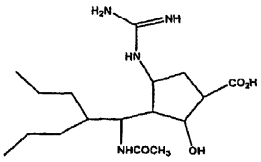
[0090] 특정 실시양태에서, 경구 투여하는 뉴라미니다제 억제제는 20일 이하 동안 투여한다. 특정 실시양태에서, 경구 투여하는 뉴라미니다제 억제제는 10일 이하 동안 투여한다. 특정 실시양태에서, 경구 투여하는 뉴라미니다제 억제제는 5일 이하 동안 투여한다.

[0091] 본 발명의 특정 실시양태는 약 800 mg 이하의 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 인간에게 정맥내 투여하기에 적합한 단위 투여 형태를 제공한다.

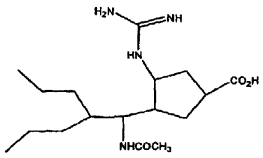
[0092] <화학식 I>

[0093] 

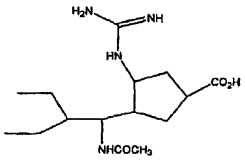
[0094] <화학식 II>

[0095] 

[0096] <화학식 III>

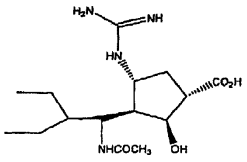
[0097] 

[0098] <화학식 IV>

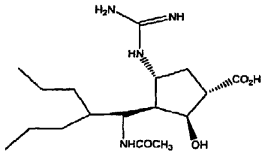
[0099] 

[0100] 특정 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 하기 화학식 Ia, IIa, IIIa 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

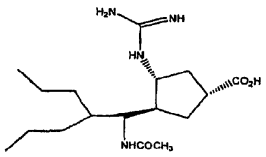
[0101] <화학식 Ia>

[0102] 

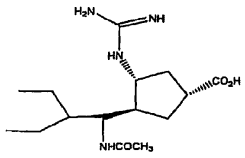
[0103] <화학식 IIa>

[0104] 

[0105] <화학식 IIIa>

[0106] 

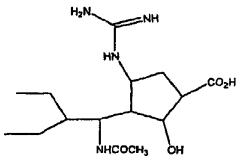
[0107] <화학식 IVa>

[0108] 

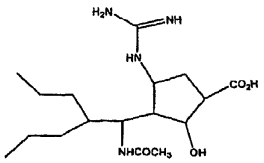
[0109] 특정 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 400 mg 이하의 화합물 또는 염을 포함한다. 특정 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 300 mg 이하의 화합물 또는 염을 포함한다. 특정 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 200 mg 이하의 화합물 또는 염을 포함한다.

[0110] 본 발명의 특정 실시양태는 포장 재료, 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물을 정맥내 경로에 의해 인간에게 투여하는 것에 대한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

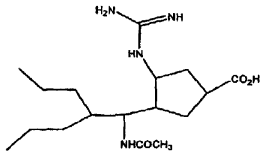
[0111] <화학식 I>

[0112] 

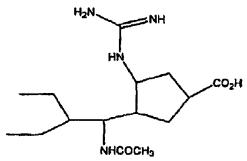
[0113] <화학식 II>

[0114] 

[0115] <화학식 III>

[0116] 

[0117] <화학식 IV>

[0118] 

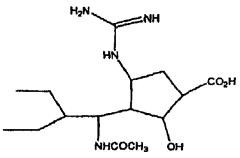
[0119] 특정 실시양태에서, 화합물은 정맥내 투여에 적합한 제제로 제공된다.

[0120] 특정 실시양태에서, 키트는 약 800 mg 이하의 화합물 또는 염을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키트는 약 400 mg 이하의 화합물 또는 염을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키트는 약 300 mg 이하의 화합물 또는 염을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키트는 약 200 mg 이하의 화합물 또는 염을 포함한다.

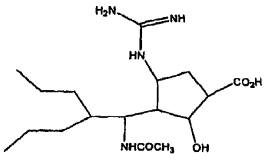
[0121] 본 발명의 특정 실시양태는 포장 재료, 본원에 기재된 단위 투여 형태, 및 화합물을 정맥내 경로에 의해 인간에게 투여하는 것에 대한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0122] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의, 감염의 임상적 징후를 나타내는 집단의 구성원에게 각각 소정의 투여량의 의약을 정맥내 주사함으로써 인플루엔자 바이러스의 공급원에 노출된 포유동물 집단의 기대 수명을 증가시키거나 또는 사망률을 감소시키기 위한 정맥내 주사용 의약의 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

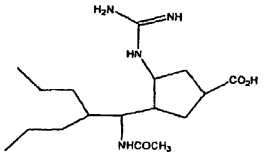
[0123] <화학식 I>

[0124] 

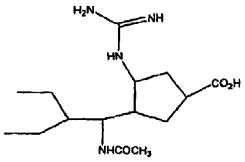
[0125] <화학식 II>

[0126] 

[0127] <화학식 III>

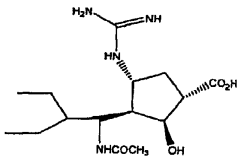
[0128] 

[0129] <화학식 IV>

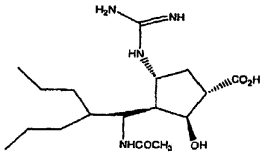
[0130] 

[0131] 특정 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 하기 화학식 Ia, IIa, IIIa 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

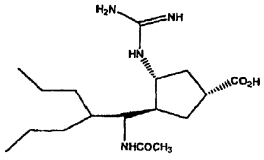
[0132] <화학식 Ia>

[0133] 

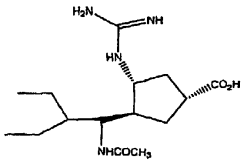
[0134] <화학식 IIa>

[0135] 

[0136] <화학식 IIIa>

[0137] 

[0138] <화학식 IVa>



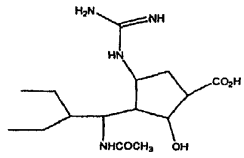
[0139]

[0140] 특정 실시양태에서, 인플루엔자 바이러스는 조류 인플루엔자 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 A형 또는 B형 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 인플루엔자 바이러스는 H5N1 또는 그의 돌연변이 균주이다. 특정 실시양태에서, 인플루엔자 바이러스는 화학식 H_xN_y (식 중, X는 1 내지 16의 정수이고, Y는 1 내지 9의 정수임)로 나타낸 바이러스의 균주이다. 특정 실시양태에서, 인플루엔자 바이러스는 H3N2, H1N1, H5N1, 조류 또는 계절성 인플루엔자 바이러스이다.

[0141] 특정 실시양태에서는, 감염 징후를 나타내는 집단의 구성원에게 각각 단일 정맥내 투여량의 의약만을 투여한다. 특정 실시양태에서는, 감염 징후를 나타내는 집단의 구성원에게 각각 다중 정맥내 투여량의 의약을 투여한다.

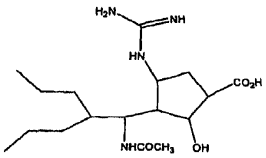
[0142] 특정 실시양태에서는, 감염의 임상적 징후를 나타내는 집단의 구성원을 뉴라미니다제 억제제로 경구 처치한다. 특정 실시양태에서, 뉴라미니다제 억제제는 오셀타미비르 카르복실레이트이다. 특정 실시양태에서, 뉴라미니다제 억제제는 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0143] <화학식 I>



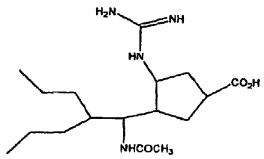
[0144]

[0145] <화학식 II>



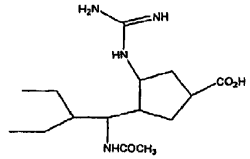
[0146]

[0147] <화학식 III>



[0148]

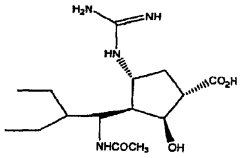
[0149] <화학식 IV>



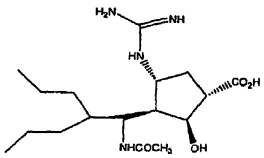
[0150]

[0151] 특정 실시양태에서, 뉴라미니다제 억제제는 하기 화학식 Ia, IIa, IIIa 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

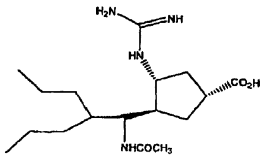
[0152] <화학식 Ia>

[0153] 

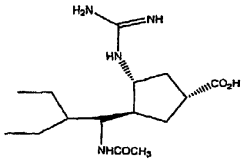
[0154] <화학식 IIa>

[0155] 

[0156] <화학식 IIIa>

[0157] 

[0158] <화학식 IVa>

[0159] 

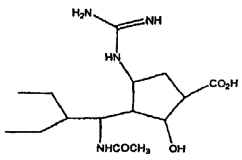
[0160] 특정 실시양태에서, 뉴라미니다제 억제제는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0161] 특정 실시양태에서, 바이러스의 공급원은 감염된 새이다. 특정 실시양태에서, 바이러스의 공급원은 감염 징후를 나타내는 포유동물이다.

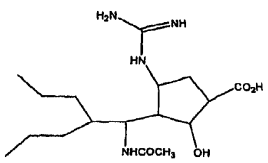
[0162] 특정 실시양태에서, 상기 용도는 사망률을 감소시키기 위한 것이다.

[0163] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의, 인플루엔자 바이러스의 공급원에 노출된 포유동물 집단의 구성원에게 각각 소정의 투여량의 의약을 정맥내 주사함으로써 상기 포유동물 집단의 기대 수명을 증가시키거나 또는 사망률을 감소시키기 위한 정맥내 주사용 의약의 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

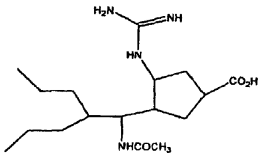
[0164] <화학식 I>

[0165] 

[0166] <화학식 II>

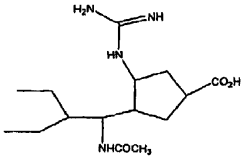
[0167] 

[0168] <화학식 III>



[0169]

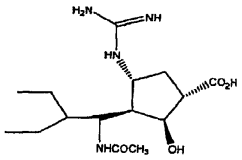
[0170] <화학식 IV>



[0171]

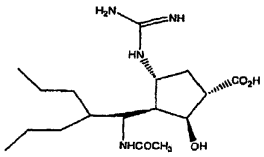
[0172] 특정 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 하기 화학식 Ia, IIa, IIIa 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0173] <화학식 Ia>



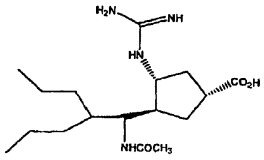
[0174]

[0175] <화학식 IIa>



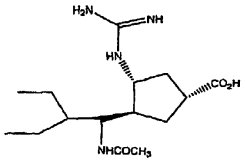
[0176]

[0177] <화학식 IIIa>



[0178]

[0179] <화학식 IVa>



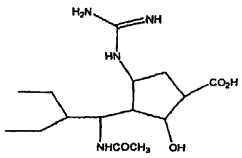
[0180]

[0181] 특정 실시양태에서, 인플루엔자 바이러스는 조류 인플루엔자 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 조류 인플루엔자 바이러스는 H5N1 또는 그의 돌연변이 균주이다. 특정 실시양태에서, 인플루엔자 바이러스는 화학식 H_xN_y (식 중, X는 1 내지 16의 정수이고, Y는 1 내지 9의 정수임)로 나타낸 바이러스의 균주이다. 특정 실시양태에서, 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 A형 또는 B형 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 인플루엔자 바이러스는 H3N2, H1N1, H5N1, 조류 또는 계절성 인플루엔자 바이러스이다.

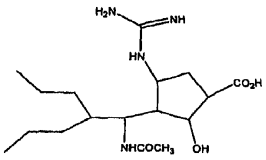
[0182] 특정 실시양태에서는, 집단의 구성원에게 각각 단일 정맥내 투여량의 의약만을 투여한다. 특정 실시양태에서는, 집단의 구성원에게 각각 다중 정맥내 투여량의 의약을 투여한다.

[0183] 특정 실시양태에서는, 집단의 구성원을 뉴라미니다제 억제제로 경구 처치한다. 특정 실시양태에서, 뉴라미니다제 억제제는 오셀타미비르 카르복실레이트이다. 특정 실시양태에서, 뉴라미니다제 억제제는 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

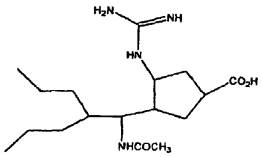
[0184] <화학식 I>

[0185] 

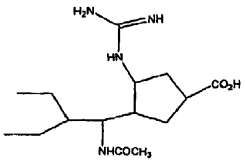
[0186] <화학식 II>

[0187] 

[0188] <화학식 III>

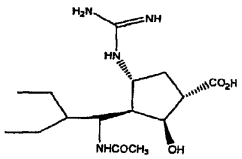
[0189] 

[0190] <화학식 IV>

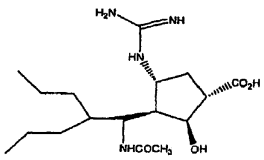
[0191] 

[0192] 특정 실시양태에서, 뉴라미니다제 억제제는 하기 화학식 Ia, IIa, IIIa 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

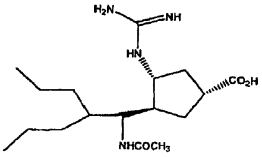
[0193] <화학식 Ia>

[0194] 

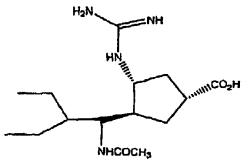
[0195] <화학식 IIa>

[0196] 

[0197] <화학식 IIIa>

[0198] 

[0199] <화학식 IVa>

[0200] 

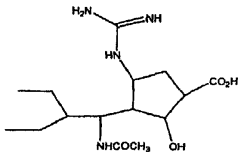
[0201] 특정 실시양태에서, 뉴라미니다제 억제제는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0202] 특정 실시양태에서, 바이러스의 공급원은 감염된 새이다. 특정 실시양태에서, 바이러스의 공급원은 감염 징후를 나타내는 포유동물이다.

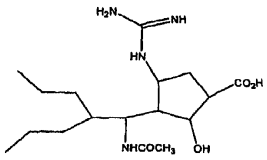
[0203] 특정 실시양태에서, 상기 용도는 사망률을 감소시키기 위한 것이다.

[0204] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의, 소정의 투여량의 의약을 인간에게 정맥내 주사함으로써 인간에서 바이러스 치료에 효과적인 화합물의 혈장 농도를 달성하기 위한 정맥내 주사용 의약의 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

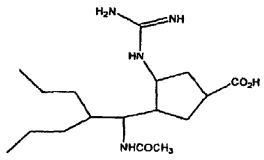
[0205] <화학식 I>

[0206] 

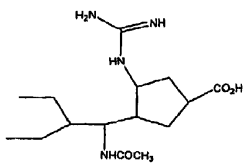
[0207] <화학식 II>

[0208] 

[0209] <화학식 III>

[0210] 

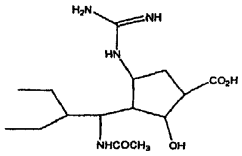
[0211] <화학식 IV>

[0212] 

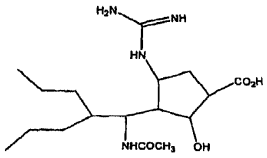
[0213] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의, 소정의 투여량의 의약을 인간에게 근육내 주사함으로써 인간에서 바이러스 치료에 효과적인 화합물의 혈장 농도를 달성

하기 위한 근육내 주사용 의약의 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

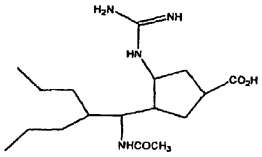
[0214] <화학식 I>

[0215] 

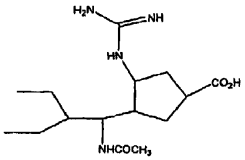
[0216] <화학식 II>

[0217] 

[0218] <화학식 III>

[0219] 

[0220] <화학식 IV>

[0221] 

[0222] 특정 실시양태에서, 화합물의 혈장 농도는 화합물을 주사한지 12 시간 후의 바이러스의 IC_{50} 보다 높다.

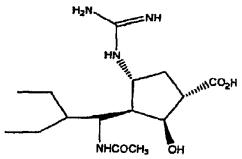
[0223] 인플루엔자 A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) 바이러스로 감염된 마우스를 20, 10 및 3 mg/kg의 투여량의 페라미비르로 처치하였다 (단일 정맥내 1 시간 사전-바이러스 노출). 페라미비르는 사망 방지, 폐 경화의 경감 및 폐 바이러스 역가의 억제로 나타난 바와 같이, 사용된 2 가지 최고 투여량에서 마우스를 유의하게 보호하였다. 3 mg/kg의 투여량은 폐 파라미터를 적당하게 억제하였다. 이 화합물은 동시에 시험하는 독성 대조군에서 허용성이 높은 것으로 나타났다. 이러한 데이타는 단일 정맥내 페라미비르 처치가 인플루엔자 바이러스-감염된 마우스에 효능이 있음을 나타낸다.

[0224] 본 발명에 사용되는 화합물은 당업계에 공지되어 있으며, 이용가능한 방법을 사용하여 당업자에 의해 합성될 수 있다 (예를 들면, 미국 특허 제6,562,861호 참조).

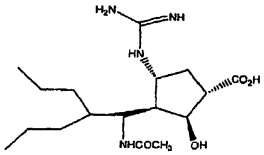
[0225] 라디칼, 치환기 및 범위에 대해 본원에 열거된 특정 값은 단지 설명을 위한 것으로, 이들이 라디칼 및 치환기에 대해 정의된 다른 값 또는 이에 대해 정의된 범위 내의 다른 값을 배제하는 것은 아니다.

[0226] 화학식 I, II, III 또는 IV의 특정 화합물은 하기 화학식 Ia, IIa, IIIa 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

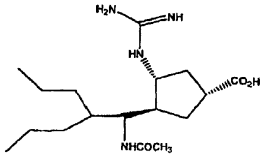
[0227] <화학식 Ia>

[0228] 

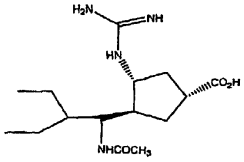
[0229] <화학식 IIa>

[0230] 

[0231] <화학식 IIIa>

[0232] 

[0233] <화학식 IVa>

[0234] 

[0235] 화학식 I, II, III 또는 IV의 특정 화합물은 (1S,2S,3R,4R)-3-(1-아세트아미도-2-에틸부틸)-4-구아니디노-2-히드록시시클로펜탄-카르복실산; (1S,2S,3R,4R)-3-(1-아세트아미도-2-프로필펜틸)-4-구아니디노-2-히드록시시클로펜탄카르복실산; (1S,3R,4R)-3-(1-아세트아미도-2-프로필펜틸)-4-구아니디노시클로펜탄카르복실산; 또는 (1R,3R,4R)-3-(1-아세트아미도-2-에틸부틸)-4-구아니디노시클로펜탄카르복실산; 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0236] 화학식 I의 특정 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0237] 당업자라면 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물이 광학적으로 활성인 라세미 형태로 존재하거나 이 형태로 단리될 수 있음을 인지하고 있을 것이다. 일부 화합물은 다형성을 나타낼 수 있다. 본 발명은 본원에 기재된 유용한 특성을 보유하는 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 임의의 라세미 형태, 광학적으로 활성인 형태, 다형성 형태 또는 입체이성질체 형태의 사용을 포함하는 것으로 이해되어 야 하며, 광학적으로 활성 형태의 제조 방법 (예를 들면, 재결정화 기술에 의한 라세미 형태의 분할, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성, 키랄 합성 또는 키랄 정지상을 사용하는 크로마토그래피 분리에 의함) 및 항-바이러스 (예를 들면 항-인플루엔자) 활성을 결정하는 방법 (본원에 기재된 표준 시험 또는 당업계에 공지된 다른 유사한 시험을 이용함)은 당업계에 공지되어 있다.

[0238] 화합물이 안정한 비독성 산 또는 염기 염을 형성하기에 충분한 정도로 염기성 또는 산성인 경우, 화합물을 염으로 투여하는 것이 적절할 수 있다. 제약상 허용되는 염의 예는 생리학상 허용되는 음이온을 형성하는 산과 형성된 유기 산 부가염, 예를 들면 토실레이트, 메탄술포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르타레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트 및 α-글리세로포스페이트이다. 염산염, 황산염, 질산염, 인산염, 중탄산염 및 탄산염의 염을 비롯한 적합한 무기 염이 형성될 수도 있다.

[0239] 제약상 허용되는 염은 당업계에 공지된 표준 절차를 사용하여, 예를 들면 생리학상 허용되는 음이온을 제공하는 적합한 산과 충분히 염기성인 화합물 (예컨대, 아민)의 반응에 의해 수득할 수 있다. 카르복실산의 알칼리 금속 (예를 들면, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속 (예를 들면, 칼슘) 염이 제조될 수도 있다.

[0240] 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물은 제약 조성물로 제제화되어 포유동물 숙주, 예컨대 인간 환자에게 정맥내 경로에 의해 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 그의 염의 용액은 물을 사용하여, 임의로는 비독성 계면활성제와 혼합하여 제조할 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴 및 이들의 혼합물, 및 오일을 사용하여 제조될 수 있다. 통상적인 보관 및 사용 조건하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유한다.

[0241] 주사 또는 주입에 적합한 제약 투여 형태는 멸균 주사용 또는 주입용 용액 또는 분산액의 즉석 제조에 적합한

(임의로는, 리포좀에 넣은) 활성 성분(들)을 포함하는 멸균 수용액 또는 분산액 또는 멸균 분말을 포함할 수 있다. 모든 경우에, 최종 투여 형태는 제조 및 보관 조건하에서 무균성이고, 유동성이며, 안정해야 한다. 액체 담체 또는 비히클은 용매 또는 액체 분산 매질일 수 있으며, 예를 들면 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일, 비독성 글리세릴 에스테르 및 이들의 적합한 혼합물을 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들면 리포좀의 형성, 필요한 입자 크기의 유지 (분산액의 경우) 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용은 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등을 사용하여 방지할 수 있다. 다수의 경우에, 등장성 제제, 예를 들면 당, 완충제 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 수 있을 것이다. 흡수 지연 제제, 예를 들면 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 사용하여 주사용 조성물의 흡수를 연장시킬 수 있다.

[0242] 멸균 주사용 용액은 활성 화합물(들)을 상기 열거된 다른 임의의 성분과 함께 적절한 용매로 혼입시킨 후에, 임의로는 여과 멸균하여 제조할 수 있다. 멸균 주사용 용액의 제조에 사용되는 멸균 분말의 경우에 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기술이며, 이는 활성 성분과 미리 멸균-여과된 용액에 존재하는 임의의 추가의 바람직한 성분의 분말을 제공한다.

[0243] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환 상태/증상의 임의의 징후, 측면 또는 특징을 감소 또는 제거하기 위해 질환 상태/증상의 하나 이상의 임상적 징후가 발생한 이후에 화합물을 투여하는 것 뿐만 아니라, 임의의 징후의 발생을 방지하기 위해 질환 상태/증상의 임상적 징후가 발생하기 이전에 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 이러한 치료가 반드시 유용할 필요는 없다. 하기 설명하는 바와 같이, 활성 화합물은 바이러스에 노출되기 이전에 투여될 수 있다. 이들 제제는 또한 바이러스에 노출된 후에 (예를 들면, 1, 2, 3, 4 또는 5일 이내에) 투여될 수 있다.

[0244] 본원에 사용된 용어 "단위 투여 형태"는 특정한 양의 약물을 함유하는 정맥내 제제를 나타내며, 이들은 전부 단일 투여량으로 투여된다. 이는 투여량을 측정하여 나누어 투여해야 하는 일정하지 않은 양으로 포함된 의약, 예를 들면 병에 들어있는 의약을 공급하는 것과 구별된다.

[0245] 한 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 정맥내 투여에 의해 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 통상적으로, 유효량은 단일 정맥내 투여로 투여한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 다중 투여로 투여한다. 따라서, 본 발명의 방법은 높은 환자 순응성을 제공하며, 낮은 투여량의 유효 제제를 필요로 한다.

[0246] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 유효 억제량은 약 1,000 mg 이하이다.

[0247] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 유효 억제량은 약 800 mg 이하이다.

[0248] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 유효 억제량은 약 600 mg 이하이다.

[0249] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 유효 억제량은 약 500 mg 이하이다.

[0250] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 유효 억제량은 약 400 mg 이하이다.

[0251] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 유효 억제량은 약 300 mg 이하이다.

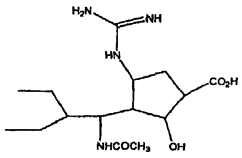
[0252] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 유효 억제량은 약 200 mg 이하이다.

[0253] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 유효 억제량은 약 150 mg 이하이다.

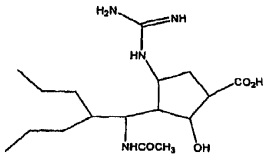
[0254] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 유효 억제량은 약 75 mg 이하이다.

[0255] 본 발명의 방법에 따라, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 인간에게 정맥내 경로에 의해 투여된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 정맥내 경로에 의해 인간에게 1회 투여된다. 본 발명의 다른 실시양태에서는, 뉴라미니다제 억제제가 또한 인간에게 경구 투여된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 경구 투여되는 뉴라미니다제 억제제는 오셀타미비르 카르복실레이트이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 경구 투여되는 뉴라미니다제 억제제는 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

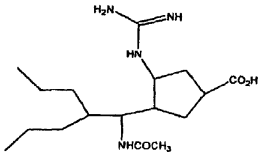
[0256] <화학식 I>

[0257] 

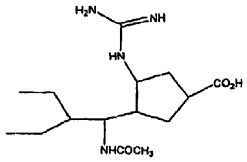
[0258] <화학식 II>

[0259] 

[0260] <화학식 III>

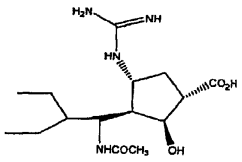
[0261] 

[0262] <화학식 IV>

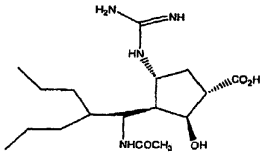
[0263] 

[0264] 본 발명의 한 실시양태에서, 경구 투여되는 뉴라미니다제 억제제는 하기 화학식 Ia, IIa, IIIa 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

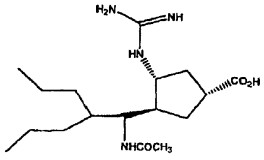
[0265] <화학식 Ia>

[0266] 

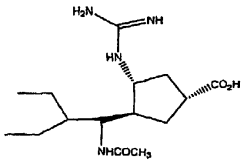
[0267] <화학식 IIa>

[0268] 

[0269] <화학식 IIIa>

[0270] 

[0271] <화학식 IVa>

[0272] 

[0273] 본 발명의 한 실시양태에서, 경구 투여되는 뉴라미니다제 억제제는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0274] 본 발명의 방법에 따라, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 하나 이상의 추가의 치료제, 예컨대 항-바이러스제 (예를 들면, 인플루엔자에 대해 활성인 제제) 또는 항생제와 함께 투여될 수 있다.

[0275] 본 발명의 정맥내 제제는 또한 하나 이상의 추가의 치료제, 예컨대 항-바이러스제 (예를 들면, 인플루엔자에 대해 활성인 제제) 및 항생제를 포함할 수 있다.

[0276] 따라서, 바이러스 감염을 치료하기 위해 페라미비르를 정맥내 투여하는 것이 본원에 기재되어 있다. 바이러스 감염을 치료하기 위해 페라미비르를 근육내 투여하는 것도 본원에 기재되어 있으며 (예를 들면, 실시예 2 참조), 이는 2006년 4월 12일에 출원된 국제 출원 제PCT/US2006/013535호 (그 개시문이 상기 거명을 통해 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같이 바이러스 감염을 치료하기 위해 페라미비르를 근육내 투여하는 것을 추가로 예시한 것이다. 또 놀랍게도, 본원에 기재된 바와 같이, 페라미비르를 인간에게 정맥내 및 근육내 주사하면 확장된 혈장 반감기를 갖는 페라미비르의 높은 혈장 농도가 제공되는 것으로 밝혀졌다.

[0277] 본원에 기재된 바와 같이, 본원에 기재된 화합물은 바이러스, 예를 들면 인플루엔자 바이러스를 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 상기 화합물은 아래 균주들 중 어느 하나 또는 이들의 조합을 치료하는데 사용될 수 있다. 아래 표에서, "H"는 헤마글루티닌 유형을 나타내고, "N"은 뉴라미니다제 유형을 나타낸다. 화학식 H_xN_y (식 중, X는 1 내지 16의 정수이고, Y는 1 내지 9의 정수임)는 또한 표에 제시된 조합을 설명하는데 사용될 수도 있다.

표 1

[0278]

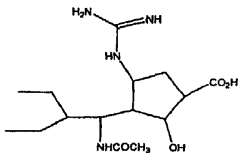
	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9
H1	H1N1	H1N2	H1N3	H1N4	H1N5	H1N6	H1N7	H1N8	H1N9
H2	H2N1	H2N2	H2N3	H2N4	H2N5	H2N6	H2N7	H2N8	H2N9
H3	H3N1	H3N2	H3N3	H3N4	H3N5	H3N6	H3N7	H3N8	H3N9
H4	H4N1	H4N2	H4N3	H4N4	H4N5	H4N6	H4N7	H4N8	H4N9
H5	H5N1	H5N2	H5N3	H5N4	H5N5	H5N6	H5N7	H5N8	H5N9
H6	H6N1	H6N2	H6N3	H6N4	H6N5	H6N6	H6N7	H6N8	H6N9
H7	H7N1	H7N2	H7N3	H7N4	H7N5	H7N6	H7N7	H7N8	H7N9
H8	H8N1	H8N2	H8N3	H8N4	H8N5	H8N6	H8N7	H8N8	H8N9
H9	H9N1	H9N2	H9N3	H9N4	H9N5	H9N6	H9N7	H9N8	H9N9
H10	H10N1	H10N2	H10N3	H10N4	H10N5	H10N6	H10N7	H10N8	H10N9
H11	H11N1	H11N2	H11N3	H11N4	H11N5	H11N6	H11N7	H11N8	H11N9
H12	H12N1	H12N2	H12N3	H12N4	H12N5	H12N6	H12N7	H12N8	H12N9
H13	H13N1	H13N2	H13N3	H13N4	H13N5	H13N6	H13N7	H13N8	H13N9
H14	H14N1	H14N2	H14N3	H14N4	H14N5	H14N6	H14N7	H14N8	H14N9
H15	H15N1	H15N2	H15N3	H15N4	H15N5	H15N6	H15N7	H15N8	H15N9
H16	H16N1	H16N2	H16N3	H16N4	H16N5	H16N6	H16N7	H16N8	H16N9

[0279] 바이러스는, 예를 들면 조류 바이러스 또는 인간화된 조류 바이러스일 수 있다. 따라서, 용어 "조류 바이러스"는 조류 형태의 바이러스 및 인간화된 형태의 조류 바이러스를 모두 포함한다.

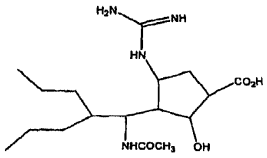
[0280] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의, 소정의 투여량의 의약을 인간에게 정맥내 주사함으로써 인간에서 바이러스 치료에 효과적인 화합물의 혈장 농도를 달성

하기 위한 정맥내 주사용 의약의 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

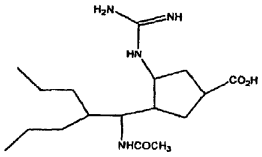
[0281] <화학식 I>

[0282] 

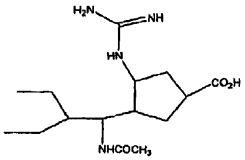
[0283] <화학식 II>

[0284] 

[0285] <화학식 III>

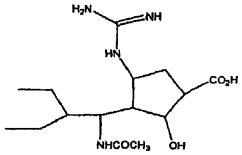
[0286] 

[0287] <화학식 IV>

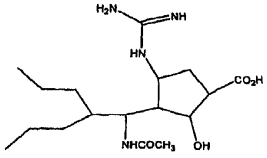
[0288] 

[0289] 본 발명의 특정 실시양태는 또한 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의, 소정의 투여량의 의약을 인간에게 근육내 주사함으로써 인간에서 바이러스 치료에 효과적인 화합물의 혈장 농도를 달성하기 위한 근육내 주사용 의약의 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

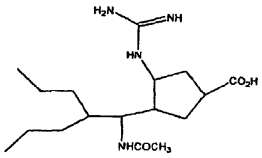
[0290] <화학식 I>

[0291] 

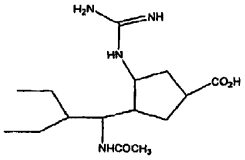
[0292] <화학식 II>

[0293] 

[0294] <화학식 III>

[0295] 

[0296] <화학식 IV>

[0297] 

[0298] 본 발명의 특정 실시양태는 또한 인간에게 정맥내 투여하기 위해 제제화된 페라미비르를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 특정 실시양태는 또한 인간에서 바이러스 치료에 효과적인 페라미비르의 혈장 농도를 달성함으로써 바이러스를 치료하는데 사용하기 위한, 정맥내 투여용으로 제제화된 페라미비르를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0299] 본 발명의 특정 실시양태는 또한 인간에게 근육내 투여하기 위해 제제화된 페라미비르를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 특정 실시양태는 또한 인간에서 바이러스 치료에 효과적인 페라미비르의 혈장 농도를 달성함으로써 바이러스를 치료하는데 사용하기 위한, 근육내 투여용으로 제제화된 페라미비르를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0300] 본 발명의 특정 실시양태에서, 화합물의 혈장 농도는 주사한지 적어도 약 12 시간 후의 바이러스의 IC_{50} 보다 높다.

[0301] 본 발명의 특정 실시양태에서, 화합물의 혈장 농도는 주사한지 적어도 약 24 시간 후의 바이러스의 IC_{50} 보다 높다.

[0302] 본 발명의 특정 실시양태에서, 화합물의 혈장 농도는 주사한지 적어도 약 36 시간 후의 바이러스의 IC_{50} 보다 높다.

[0303] 본 발명의 특정 실시양태에서, 화합물의 혈장 농도는 주사한지 적어도 약 48 시간 후의 바이러스의 IC_{50} 보다 높다.

[0304] 본 발명의 특정 실시양태에서, 화합물의 혈장 농도는 주사한지 적어도 약 60 시간 후의 바이러스의 IC_{50} 보다 높다.

[0305] 본 발명의 특정 실시양태에서, 화합물의 혈장 농도는 주사한지 적어도 약 72 시간 후의 바이러스의 IC_{50} 보다 높다.

[0306] 본 발명의 특정 실시양태에서, 바이러스는 인플루엔자 바이러스이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 바이러스는 조류 인플루엔자 바이러스이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 바이러스는 H5N1 또는 이들의 돌연변이 균주이다.

[0307] 본 발명은 이제 하기 비-제한적 실시예에 의해 설명될 것이다.

[0308] [실시예]

[0309] **실시예 1. 인플루엔자 A 바이러스 감염에 대한 페라미비르 정맥내 처치의 효과**

[0310] 실험 설계: 인플루엔자 바이러스의 LD100으로 생각되는 투여량을 사용하여 마우스를 감염 (i.n.)시켰다. 10 마리 마우스의 집단을 20, 10 및 3 mg/kg의 투여량의 페라미비르로 정맥내 처치하였다 (단일 1 시간 사전-바이러스 노출). 이와 동시에 위약 (멸균 염수)을 20 마리 감염된 마우스에게 정맥내 투여하였다. 약물-처치된 감염된 마우스 및 위약-처치된 대조군의 사망 여부를 21일 동안 매일 관찰하였다. 독성 대조군으로, 감염된 동물과 동시에 3 마리의 감염되지 않은 마우스를 최고 투여량의 화합물로 처치하였다. 모든 독성 대조군의 사망 여부

를 21일 동안 관찰하고, 최초로 처치하기 직전 및 마지막 처치 18 시간 후에 체중을 기록하였다. 5 마리 정상 대조군의 체중을 기록하였다.

표 2

마우스에서 인플루엔자 A 바이러스 감염에 대한 페라미비르의 단일 정맥내 처치의 효과	
동물: 암컷, 18 내지 21 그램 BALB/c 마우스	처치 계획: 페라미비르: 단일 처치 1 시간 사전-바이러스 노출
바이러스:인플루엔자 A/Duck/MN/152518 (H5N1)	처치 경로: 페라미비르, 정맥내
약물 희석액: 멸균 염수	실험 지속 기간: 21일

		독성 대조군	감염된, 처치된 마우스	
처치	투여량 (mg/kg)	생존/전체	생존/전체	사망에 이른 평균 일수[b]±SD
페라미비르	20	3/3	10/10**	>21.0±0.0***
	10	3/3	10/10**	>21.0±0.0***
	3	3/3	5/10	9.6±1.3
염수	-	-	9/20	9.1±1.4
정상 대조군	-	5/5	-	-

[0311]

[0312] [b]제21일 전에 죽어가던 마우스가 사망에 이른 평균 일수

[0313] **P<0.01; ***P<0.001, 염수-처치된 대조군과 비교함

[0314] 본 실험에서 유도된 감염은 마우스의 55%에 치명적이었으며 (표 1), 사망에 이른 평균 일수는 9.1일이었다. 20 및 10 mg/kg의 페라미비르로 단일 정맥내 주사한 결과 감염된 동물이 100% 생존하면서 이들이 상당히 많이 보호되었다 (P<0.01). 독성 대조군도 함께 모두 생존하고 체중이 증가하였는데, 이는 본 실험에서 화합물이 허용성이 높다는 것을 나타낸다.

[0315] 이들 데이타는 페라미비르가 단일 정맥내 주사로 사용되는 경우에 유의한 인플루엔자 억제제임을 나타낸다.

[0316] **실시예 2. 인간에서 페라미비르의 정맥내 및 근육내 처치의 효과**

[0317] 페라미비르의 정맥내 및 근육내 투여를 사용하여 건강한 인간 지원자에서 위약-제어 제I 단계 임상 연구를 수행함으로써 페라미비르의 안전성 및 약동학적 파라미터를 평가하였다. 약물 투여 이후의 상이한 시점에 대상체로부터 혈액 샘플을 수집하여 약물의 혈장내 농도를 측정하였다. 정맥내 및 근육내 투여에 대한 시간에 따른 곡선을 각각 도 1 및 도 2에 도시하였다.

[0318] 정맥내 연구에서, 페라미비르는 12 시간을 초과하는 현저하게 확장된 혈장 반감기를 가지며, 그의 농도는 선형 동역학을 따르는 것으로 나타났다. 2 mg/kg 이상의 투여량에서, 투여 48 시간 후 페라미비르의 혈장내 수준은 H5 바이러스 유형을 비롯한 시험된 모든 인플루엔자 바이러스 균주에 대한 IC_{50} 보다 높았다. 4 mg/kg을 초과하는 투여량의 경우, 심지어는 72시간 후에도 약물의 수준이 IC_{50} 값보다 높았다.

[0319] 근육내 연구에서, 페라미비르는 또한 현저하게 확장된 혈장 반감기를 가지며, 그의 농도는 선형 동역학을 따르는 것으로 나타났다. 심지어 투여 72 시간 후에서도, 페라미비르의 수준이 시험된 모든 인플루엔자 바이러스 균주에 대한 IC_{50} 값보다 높았다.

[0320] 인간 지원자에서 나타난 페라미비르의 긴 혈장 반감기 및 높은 수준은 현저하게 놀라운 발견으로, 페라미비르의 정맥내 및 근육내 투여가 인간에서 인플루엔자의 치료에 유익함을 나타낸다.

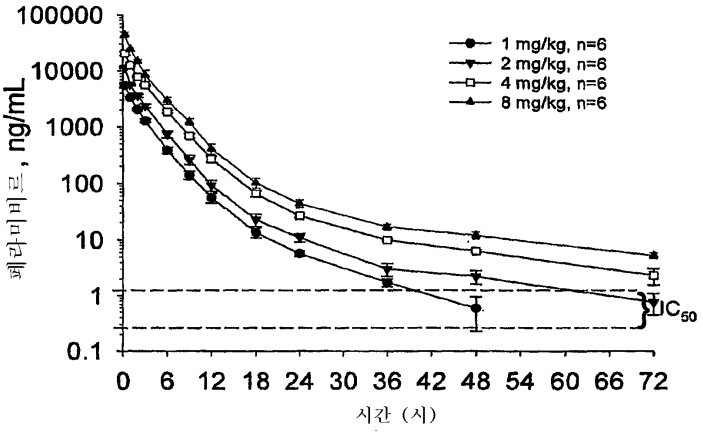
[0321] 본원에 인용된 모든 공개공보, 특허 및 특허 출원은 그 거명을 통해 본원에 참고로 포함된다. 상기 명세서에는 본 발명이 이들의 특정 실시양태와 연관되어 기재되어 있고, 설명 목적을 위한 다수의 상세 내용이 열거되어 있

으나, 당업자에게는 본 발명이 추가의 실시양태를 포함할 수 있고 본원에 기재된 상세 내용 중 어떤 내용들은 본 발명의 기본 원리에서 벗어나지 않으면서 상당히 달라질 수 있음이 명백할 것이다.

[0322] 본 발명을 설명하는 내용 중에 사용된 용어 부정관사 ("a" 및 "an") 및 정관사 ("the"), 및 이와 유사한 지시 대상은 본원에서 달리 지시되거나 또는 내용상 명확하게 모순되지 않는 한 단수 및 복수를 모두 포괄하는 것으로 해석된다. 용어 "포함하는", "갖는", "비롯한" 및 "함유하는"은 달리 언급되지 않는 한 개방형 용어 (즉, "포함하나 이들로 한정되지 않는 것"을 의미함)로 해석된다. 본원에 언급된 값들의 범위는 본원에서 달리 지시되지 않는 한 단지 그 범위에 속하는 개별 값들을 각각 개별적으로 언급하기 위한 간단한 방법으로 사용된 것으로, 개별 값들은 각각 이들이 본원에서 개별적으로 언급되는 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 지시되거나 또는 내용상 명확하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행할 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적 언어 (예를 들면, "예컨대")를 사용하는 것은 단지 본 발명을 보다 명확하게 설명하기 위한 것으로, 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범위를 제한하지는 않는다.

도면

도면1



도면2

