



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0074850
(43) 공개일자 2024년05월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 9/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7014899
- (22) 출원일자(국제) 2022년10월12일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년05월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2022/059780
- (87) 국제공개번호 WO 2023/062559
국제공개일자 2023년04월20일
- (30) 우선권주장
63/255,056 2021년10월13일 미국(US)
63/257,212 2021년10월19일 미국(US)

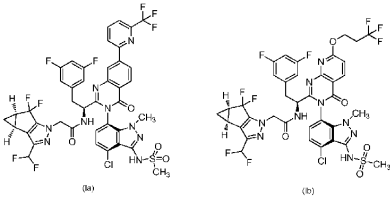
- (71) 출원인
비브 헬스케어 유케이 (넘버5) 리미티드
영국 에스지1 2엔와이 스티버지니 건넬스 우드 로드 지에스케이 메디슨즈 리서치 센터
- (72) 발명자
달와디, 가우탐
미국 19426 펜실베니아 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
- (74) 대리인
양영준, 오승현

전체 청구항 수 : 총 68 항

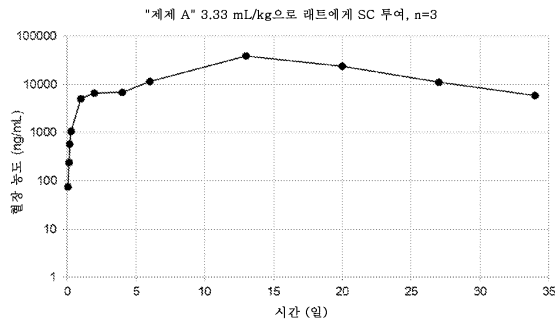
(54) 발명의 명칭 **인간 면역결핍 바이러스 복제의 억제제**

(57) 요약

하기 화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이 제시된다.



대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)

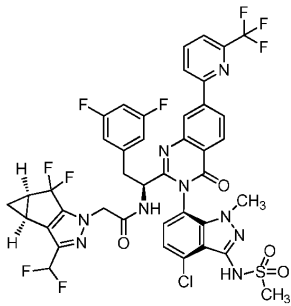
A61K 9/10 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

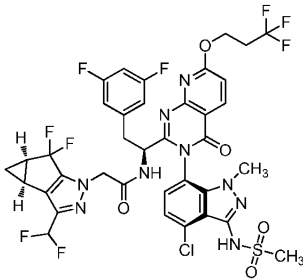
하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물로서, 여기서 조성물은 폴리에틸렌 글리콜 및 에탄올을 포함하는, 제약 조성물.



화학식 Ia

청구항 2

하기 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물로서, 여기서 조성물은 폴리에틸렌 글리콜 및 에탄올을 포함하는, 제약 조성물.



화학식 Ib

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 물, 레시틴, 프로필렌 글리콜, 벤질 알콜 또는 참깨 오일 중 1종 이상을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 레시틴을 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 레시틴이 난-기반 또는 대두-기반이고, 약 80 중량% 포스파티딜콜린인 제약 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 레시틴이 난-기반 또는 대두-기반이고, 약 100 중량% 포스파티딜콜린인 제약 조성물.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 프로필렌 글리콜, 벤질 알콜 또는 참깨 오일을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량이 약 200 (PEG 200)인 제약 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량이 약 300 (PEG 300)인 제약 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량이 약 400 (PEG 400)인 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 에탄올의 양이 약 5-25 중량%인 제약 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 에탄올의 양이 약 20 중량%인 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜의 양이 약 40-50 중량%인 제약 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 균질 용액인 제약 조성물.

청구항 15

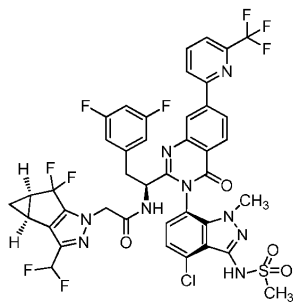
제1항 및 제3항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 약 20 중량%의 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 약 45 중량%의 PEG200, 약 20 중량%의 에탄올 및 약 15 중량%의 레시틴을 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

제2항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 약 20 중량%의 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 약 45 중량%의 PEG200, 약 20 중량%의 에탄올 및 약 15 중량%의 레시틴으로 구성된 제약 조성물.

청구항 17

하기 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 제약 조성물로서, 여기서 조성물은 폴리에틸렌 글리콜 및 에탄올을 포함하는, 제약 조성물.

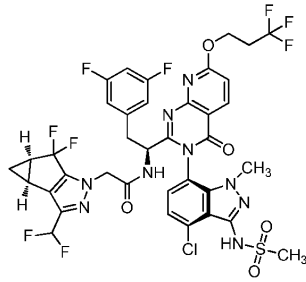


화학식 Ia

청구항 18

하기 화학식 Ib의 화합물을 포함하는 제약 조성물로서, 여기서 조성물은 폴리에틸렌 글리콜 및 에탄올을 포함하

는, 제약 조성물.



화학식 Ib

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 물, 레시틴, 프로필렌 글리콜, 벤질 알콜 또는 참깨 오일 중 1종 이상을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 레시틴을 포함하는 제약 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 레시틴이 난-기반 또는 대두-기반이고, 약 80 중량% 포스파티딜콜린인 제약 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 레시틴이 난-기반 또는 대두-기반이고, 약 100 중량% 포스파티딜콜린인 제약 조성물.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 프로필렌 글리콜, 벤질 알콜 또는 참깨 오일을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 24

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량이 약 200 (PEG 200)인 제약 조성물.

청구항 25

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량이 약 300 (PEG 300)인 제약 조성물.

청구항 26

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량이 약 400 (PEG 400)인 제약 조성물.

청구항 27

제17항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 에탄올의 양이 약 5-25 중량%인 제약 조성물.

청구항 28

제17항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 에탄올의 양이 약 20 중량%인 제약 조성물.

청구항 29

제17항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜의 양이 약 40-50 중량%인 제약 조성물.

청구항 30

제17항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 균질 용액인 제약 조성물.

청구항 31

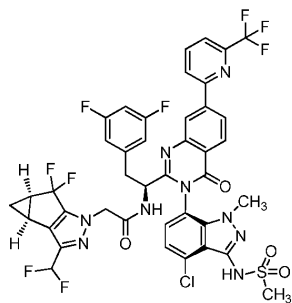
제17항 및 제19항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 약 20 중량%의 화학식 Ia의 화합물, 약 45 중량%의 PEG200, 약 20 중량%의 에탄올 및 약 15 중량%의 레시틴으로 구성된 제약 조성물.

청구항 32

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 약 20 중량%의 화학식 Ib의 화합물, 약 45 중량%의 PEG200, 약 20 중량%의 에탄올 및 약 15 중량%의 레시틴으로 구성된 제약 조성물.

청구항 33

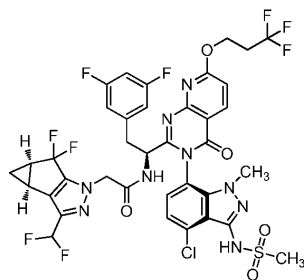
하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물로서, 여기서 조성물은 물을 포함하고 1 중량% 미만의 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는, 제약 조성물.



화학식 Ia

청구항 34

하기 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물로서, 여기서 조성물은 물을 포함하고 1 중량% 미만의 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는, 제약 조성물.



화학식 Ib

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 아세트산나트륨, 아세트산, 만니톨, 염화나트륨, 폴록사머 338 또는 폴록사머 188 중 1종 이상을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 폴록사머 338 또는 폴록사머 188을 포함하는 제약 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 아세트산나트륨 및 아세트산을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 만니톨 또는 염화나트륨을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 39

제33항 및 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물의 평균 입자 직경이 0.2 μm 내지 0.5 μm인 제약 조성물.

청구항 40

제33항 및 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물의 평균 입자 직경이 ≤ 0.2 μm인 제약 조성물.

청구항 41

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ib의 화합물의 평균 입자 직경이 0.2 μm 내지 0.5 μm인 제약 조성물.

청구항 42

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ib의 화합물의 평균 입자 직경이 ≤ 0.2 μm인 제약 조성물.

청구항 43

제33항 및 제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 약 300 mg/mL의 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 약 5.4 중량%의 P338, 약 3.5 중량%의 만니톨, 및 물 또는 수성 아세테이트 완충제로서 조성물의 나머지를 포함하는 제약 조성물.

청구항 44

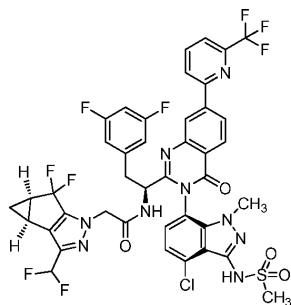
제34항 내지 제38항, 제41항 및 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 약 300 mg/mL의 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 약 5.4 중량%의 P338, 약 3.5 중량%의 만니톨, 및 물 또는 수성 아세테이트 완충제로서 조성물의 나머지를 포함하는 제약 조성물.

청구항 45

제33항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 불균질 현탁액인 제약 조성물.

청구항 46

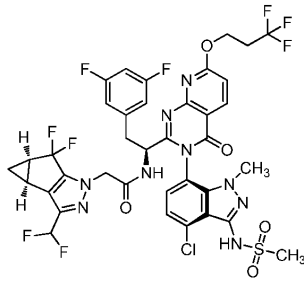
하기 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 제약 조성물로서, 여기서 조성물은 물을 포함하고 1 중량% 미만의 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는, 제약 조성물.



화학식 Ia

청구항 47

하기 화학식 Ib의 화합물을 포함하는 제약 조성물로서, 여기서 조성물은 물을 포함하고 1 중량% 미만의 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는, 제약 조성물.



화학식 Ib

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 아세트산나트륨, 아세트산, 만니톨, 염화나트륨, 폴록사머 338 또는 폴록사머 188 중 1종 이상을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 폴록사머 338 또는 폴록사머 188을 포함하는 제약 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서, 아세트산나트륨 및 아세트산을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 51

제50항에 있어서, 만니톨 또는 염화나트륨을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 52

제46항 및 제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물의 평균 입자 직경이 0.2 μm 내지 0.5 μm 인 제약 조성물.

청구항 53

제46항 및 제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물의 평균 입자 직경이 $\leq 0.2 \mu\text{m}$ 인 제약 조성물.

청구항 54

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ib의 화합물의 평균 입자 직경이 0.2 μm 내지 0.5 μm 인 제약 조성물.

청구항 55

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ib의 화합물의 평균 입자 직경이 $\leq 0.2 \mu\text{m}$ 인 제약 조성물.

청구항 56

제46항 및 제48항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 약 300 mg/mL의 화학식 Ia의 화합물, 약 5.4 중량%의 P338, 약 3.5 중량%의 만니톨, 및 물 또는 수성 아세테이트 완충제로서 조성물의 나머지를 포함하는 제약 조성물.

청구항 57

제47항 내지 제51항, 제54항 및 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 약 300 mg/mL의 화학식 Ib의 화합물, 약 5.4 중량%의 P338, 약 3.5 중량%의 만니톨, 및 물 또는 수성 아세테이트 완충제로서 조성물의 나머지를 포함하는 제약 조성물.

청구항 58

제46항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 불균질 현탁액인 제약 조성물.

청구항 59

치료 유효량의 제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물의 투여를 포함하는, 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 투여가 근육내 주사를 통한 것인 방법.

청구항 61

제59항에 있어서, 상기 투여가 피하 주사를 통한 것인 방법.

청구항 62

제59항에 있어서, 인간에서 HIV 감염을 치료하는 데 사용되는 적어도 1종의 다른 작용제의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 적어도 1종의 다른 작용제가 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 돌루테그라비르, 포스탐사비르, 라미부딘, 마라비록, 릴피베린, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르, 테노포비르 아페나미드, 이슬라트라비르, 도라비린, 프레지아타, S-648414, GSK3640254, N6LS, GSK3739937/VH3739937, GSK4000422/VH4000422, GSK4023991/VH4023991 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 64

제62항에 있어서, 적어도 1종의 다른 작용제가 돌루테그라비르, 라미부딘, 포스탐사비르, 카보테그라비르, N6LS, GSK3739937/VH3739937, GSK4000422/VH4000422, GSK4023991/VH4023991 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 65

제62항에 있어서, 적어도 1종의 다른 작용제가 돌루테그라비르, 빅테그라비르, 이슬라트라비르, 라미부딘, 포스탐사비르 및 카보테그라비르로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 66

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 67

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서 HIV 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 68

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서 HIV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 제약 조성물.

발명의 설명

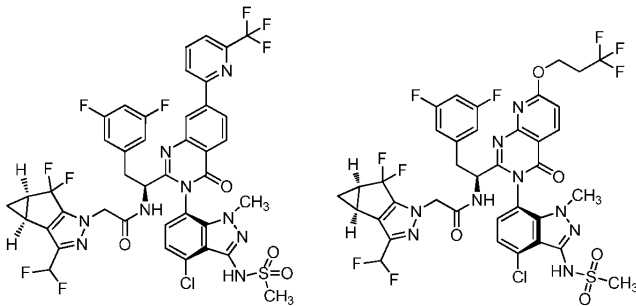
기술 분야

본 발명은 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 치료를 위한 화합물, 제약 조성물 및 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 HIV의 억제제를 함유하는 제약 조성물, 및 HIV 감염의 치료에서 이들 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS)은 HIV에 의한 감염의 결과이다. HIV는 지속적인 주요한 세계 공중 보건 문제이다. 2015년에, 추정상 3670만명의 사람들이 HIV에 감염되어 살고 있었다 (180만명의 소아 포함) - 이는 전 세계적으로 0.8%의 HIV 유병률이다. 이 수의 대부분은 저소득 및 중소득 국가에서 살고 있다. 같은 해에, 110만명의 사람들이 AIDS-관련 질병으로 사망하였다.
- [0003] HIV-감염된 개체에 대한 현행 요법은 승인된 항레트로바이러스제의 조합으로 이루어진다. HIV 감염에 대해 48종에 가까운 약물이 단일 작용제로서, 고정 용량 조합물 또는 단일 정제 요법으로서 승인되어 있으며; 후자 2종은 2-4종의 승인된 작용제를 함유한다. 이들 작용제는 바이러스 복제 주기 동안 바이러스 효소 또는 바이러스 단백질의 기능 중 어느 하나를 표적화하는 다수의 상이한 부류에 속한다. 따라서, 작용제는 뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NRTI), 비-뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NNRTI), 프로테아제 억제제 (PI), 인테그라제 가닥 전달 억제제 (INSTI) 또는 진입 억제제 (하나, 마라비록은 숙주 CCR5 단백질을 표적화하고, 다른 것, 엔푸비르티드는 바이러스 gp160 단백질의 gp41 영역을 표적화하는 펩티드임)로 분류된다. 또한, 약동학적 인헨서 (코비시스타트 또는 리토나비르)가 부스팅을 필요로 하는 항레트로바이러스제 (ARV)와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0004] HIV 바이러스 캡시드의 정상 기능을 파괴함으로써 작용하는 것으로 보이는 특정의 잠재적 치료 화합물이 관련 기술분야에 기재되어 있다. 현재 승인된 어떠한 약물도 이 메카니즘에 의해 작용하지 않고, 따라서 이 메카니즘을 통해 작용하는 화합물은 HIV 감염의 치료에 이용가능한 옵션에 대한 유용한 추가일 것이다.
- [0005] WO 2020/084492 및 WO 2020/254985는 본 출원에서 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물로 지칭될 하기 나타낸 2종의 화합물을 포함한 특정 캡시드 억제제 화합물을 개시한다.



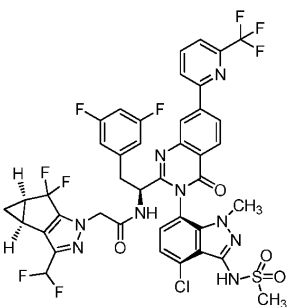
화학식 Ia

화학식 Ib

- [0006]
- [0007] 이들 화합물은, 예를 들어 그의 작용 메카니즘, 결합, 억제 효능, 표적 선택성, 용해도, 안전성 프로파일, 생체 이용률 및/또는 감소된 투여 빈도 중 하나 이상과 관련하여 제약 용도를 위한 이점을 제공한다. 본 개시내용은 이들 화합물을 이용하는 제약 조성물, 투여 방법 및 치료 방법을 교시한다.

발명의 내용

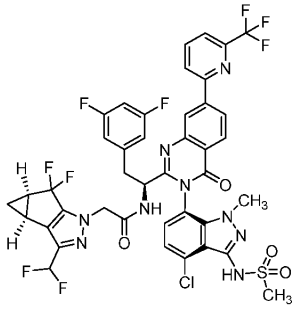
- [0008] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공한다,



화학식 Ia

- [0009]
- [0010] 여기서 조성물은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 에탄올을 포함한다.

[0011] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공하며,



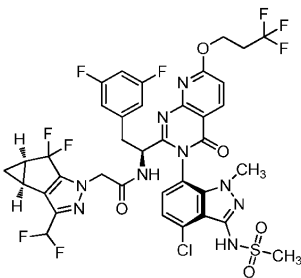
화학식 Ia

[0012]

여기서 조성물은 물을 포함하고 1 중량% 미만의 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 것인 제약 조성물.

[0013]

[0014] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공하며,



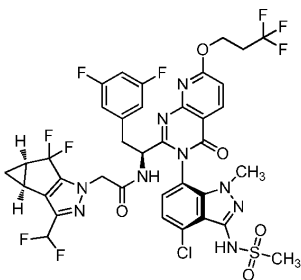
화학식 Ib

[0015]

여기서 조성물은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 에탄올을 포함한다.

[0016]

[0017] 추가 측면에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공하며,



화학식 Ib

[0018]

여기서 조성물은 물을 포함하고 1 중량% 미만의 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 것인 제약 조성물.

[0019]

[0020] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자에게 하기 기재된 바와 같은 본 발명의 제약 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0021]

[0022] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자에게 사용하기 위한 하기 기재된 바와 같은 본 발명의 제약 조성물을 제공한다.

[0023]

[0024] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자에게 사용하기 위한 하기 기재된 바와 같은 본 발명의 제약 조성물을 제공한다.

[0025]

[0026] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자에게 사용하기 위한 하기 기재된 바와 같은 본 발명의 제약 조성물을 제공한다.

[0027]

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1-3은 하기 기재되고 표 1-3에 요약된 PK 실험의 결과를 요약한다.
- 도 4-6은 하기 기재되고 표 4-6에 요약된 PK 실험의 결과를 요약한다.
- 도 7-9는 하기 기재되고 표 7-9에 요약된 PK 실험의 결과를 요약한다.
- 도 10-12는 하기 기재되고 표 10-12에 요약된 PK 실험의 결과를 요약한다.
- 도 13-14는 하기 기재되고 표 13-14에 요약된 PK 실험의 결과를 요약한다.
- 도 15-16은 하기 기재되고 표 15-16에 요약된 PK 실험의 결과를 요약한다.
- 도 17-18은 하기 기재되고 표 17-18에 요약된 PK 실험의 결과를 요약한다.
- 도 19-20은 하기 기재되고 표 19-20에 요약된 PK 실험의 결과를 요약한다.
- 도 21-22는 하기 기재되고 표 21-22에 요약된 PK 실험의 결과를 요약한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 화학식 Ia의 화합물은 화학 명칭 N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드로 공지되어 있다. 화학식 Ia의 화합물의 제조 방법은 공개 특허 출원 WO 2020/084492에서 발견된다.
- [0026] 화학식 Ib의 화합물은 화학 명칭 N-((S)-1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드로 공지되어 있다. 화학식 Ib의 화합물의 제조 방법은 공개 특허 출원 WO 2020/254985에서 발견된다.
- [0027] 적합하게는, 본 발명의 조성물은 치료 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 치료 유효량의 유리 염기로서의 화학식 Ia의 화합물을 포함한다.
- [0028] 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 무정형인 치료 유효량의 화학식 Ia의 화합물을 포함한다.
- [0029] 적합하게는, 본 발명의 조성물은 치료 유효량의 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 치료 유효량의 유리 염기로서의 화학식 Ib의 화합물을 포함한다.
- [0030] 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 무정형인 치료 유효량의 화학식 Ib의 화합물을 포함한다.
- [0031] 화합물, 그의 염, 또는 상기 화합물 또는 그의 염을 포함하는 본 발명의 제약 조성물, 또는 다른 제약-활성제 또는 조성물과 관련하여 본원에 사용된 "치료 유효량"은 환자의 상태를 치료하기에 충분하지만 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 (합리적인 이익/위험 비로) 심각한 부작용을 피하기에 충분히 낮은, 화합물, 그의 염, 또는 상기 화합물 또는 그의 염을 포함하는 본 발명의 제약 조성물의 양을 의미한다. 따라서, 예를 들어 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 제약 조성물의 치료 유효량은 그를 필요로 하는 환자에게 투여되는 경우에 HIV 캡시드의 활성을 조정하여 그 활성에 의해 매개되는 질환 상태가 치료, 예컨대 감소, 완화 또는 예방되도록 하기에 충분한 양이다. 화합물, 그의 염, 또는 화합물 또는 그의 염을 포함하는 제약 조성물의 치료 유효량은 선택된 특정한 화합물 (예를 들어, 화합물의 효력, 효능 및 반감기를 고려함); 선택된 투여 경로; 치료될 상태; 치료될 상태의 중증도; 치료될 환자의 연령, 크기, 체중 및 신체 상태; 치료될 환자의 병력; 치료 지속기간; 공동 요법의 성질; 목적하는 치료 효과; 및 기타 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 상용적으로 결정될 수 있다.
- [0032] 한 측면에서, 본 발명의 조성물은 폴리에틸렌 글리콜 및 에탄올을 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)에 대한 화학식이 일반적으로 H-(O-CH₂-CH₂)_n-OH로 기재될 수 있음을 이해할 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 균질 용액이다.

- [0033] 한 실시양태에서, 본 발명은 물을 추가로 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 레시틴을 추가로 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 프로필렌 글리콜을 추가로 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 벤질 알콜을 추가로 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 벤질 벤조에이트를 추가로 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 수크로스 아세테이트 이소부티레이트 (SAIB)를 추가로 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 참깨 오일을 추가로 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0034] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 물, 레시틴, 프로필렌 글리콜, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, SAIB 또는 참깨 오일인 1종 이상의 성분을 추가로 포함하는 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 물, 레시틴, 프로필렌 글리콜, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트 또는 참깨 오일인 1종 이상의 성분을 추가로 포함하는 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 물, 레시틴, 프로필렌 글리콜, 벤질 알콜 또는 참깨 오일인 1종 이상의 성분을 추가로 포함하는 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 프로필렌 글리콜, 벤질 알콜 또는 참깨 오일인 1종 이상의 성분을 추가로 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0035] 한 실시양태에서, 레시틴은 난-기반이다. 또 다른 실시양태에서, 레시틴은 대두-기반이고, 약 80 중량% 포스파티딜콜린이거나 또는 약 100 중량% 포스파티딜콜린이다.
- [0036] 본 발명의 한 측면에서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량은 약 200 (PEG 200)이다.
- [0037] 본 발명의 또 다른 측면에서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량은 약 300 (PEG 300)이다.
- [0038] 본 발명의 또 다른 측면에서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량은 약 400 (PEG 400)이다.
- [0039] 적합하게는, 조성물에 존재하는 성분의 양은 제제의 총 질량에 대한 중량%로서 표현된다.
- [0040] 본 발명의 한 측면에서, 중량%로서 표현된, 조성물에 존재하는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 5-50%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 5-30%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 5-35%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 10-25%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 10-30%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 15-30%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 20-30%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 25-35%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 30-40%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 35-45%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 40-50%이다.
- [0041] 본 발명의 한 측면에서, 중량%로서 표현된, 조성물에 존재하는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 5-50%이다.
- [0042] 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 5-30%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 5-35%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 10-25%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 10-30%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 15-30%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 20-30%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 25-35%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 30-40%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 35-45%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 40-50%이다.
- [0043] 적합하게는, 본 발명의 조성물은 피하로 투여된다.

- [0044] 한 실시양태에서, 본 발명은 피하 투여용 균질 용액을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 피하 투여를 위한 화학식 Ia의 화합물의 무정형 형태를 포함하는 균질 용액을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 피하 투여를 위한 화학식 Ib의 화합물의 무정형 형태를 포함하는 균질 용액을 제공한다.
- [0045] 한 실시양태에서, 본 발명은 피하 투여를 위한 불균질 현탁액을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 피하 투여를 위한 화학식 Ia의 화합물의 무정형 형태를 포함하는 불균질 현탁액을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 피하 투여를 위한 화학식 Ib의 화합물의 무정형 형태를 포함하는 불균질 현탁액을 제공한다.
- [0046] 적합하게는, 본 발명의 조성물은 근육내로 투여된다.
- [0047] 적합하게는, 본 발명의 조성물은 정맥내로 투여된다.
- [0048] 본 발명의 조성물은 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 활성제가 제제화되거나 투여되는 용매 또는 희석제로서 사용되는 불활성 매질인 비히클 또는 담체를 포함한다. 본 발명의 조성물에 적합한 비히클은 에탄올 (약 35 중량% 이하), 폴리에틸렌 글리콜 (약 85 중량% 이하), 개질된 폴리에틸렌 글리콜 (약 85 중량% 이하), 프로필렌 글리콜 (약 60 중량% 이하), N-메틸-2-피롤리돈 (NMP) (약 중량% 이하), 디메틸아세트아미드 (DMA) (약 50% 이하), 디메틸설폭사이드 (DMSO) (약 5 중량% 이하), 물, 에틸 락테이트, 디메틸 이소소르비드 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 1종 이상의 용매가 특정한 제약 조성물을 위한 비히클을 포함할 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- [0049] 본 발명의 조성물은 임의로 오일을 포함한다. 본 발명의 조성물에 적합한 오일은 참깨 오일, 대두 오일, 피마자 오일, 중쇄 트리글리세리드, 홍화 오일 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합하게는, 에멀전의 경우 오일은 약 0 내지 약 50 중량%의 양으로 존재한다. 적합하게는, 유성 용액의 경우, 오일은 약 100 중량% 이하의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 오일을 포함하는 균질 용액을 제공한다.
- [0050] 본 발명의 조성물은 임의로 계면활성제를 포함한다. 적합한 계면활성제는 인지질 (약 25 중량% 이하), 폴록사머 (약 7 중량% 이하), 폴리소르베이트 (약 7 중량% 이하), 소르비탄 에스테르 (일명) (약 7 중량% 이하) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 인지질 계면활성제를 포함하는 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 레시틴인 인지질 계면활성제를 포함하는 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 폴록사머 338을 포함하는 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 폴록사머 188을 포함하는 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 폴록사머 338 또는 폴록사머 188을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0051] 한 실시양태에서, 본 발명은 계면활성제를 포함하는 불균질 현탁액을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 계면활성제를 포함하는 불균질 현탁액을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 레시틴을 포함하는 불균질 현탁액을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 폴록사머 338을 포함하는 불균질 현탁액을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 폴록사머 188을 포함하는 불균질 현탁액을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 폴록사머 338 또는 폴록사머 188을 포함하는 불균질 현탁액을 제공한다.
- [0052] 본 발명의 조성물이 불균질 현탁액인 경우, 이는 임의로 이소-오스몰농도/장성 작용제를 포함한다. 적합한 이소-오스몰농도/장성 작용제는 만니톨 (약 1 내지 약 5 중량%), 트레할로스 (약 7 내지 약 10 중량%), 수크로스 (약 7 내지 약 10 중량%), 글루코스 (약 3 내지 약 5 중량%), 텍스트로스 (약 3 내지 약 5 중량%), 염화나트륨 (약 0.45 내지 약 0.9 중량%), 염화칼륨 (약 0.45 내지 약 0.9 중량%) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 만니톨을 포함하는 불균질 현탁액을 제공한다.
- [0053] 본 발명의 조성물은 임의로 완충제를 포함한다. 본 발명의 조성물에 적합한 완충제는 아세테이트, 시트레이트, 타르trate, 말산 및 그의 염, NaOH 및 HCl, 포르메이트 히스티딘, 포스페이트, 트리스, 보레이트 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 약 1 mM 내지 약 20 mM의 양의 완충제를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0054] 한 측면에서, 본 발명은 마이크로-현탁액인 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 점도 개질제를 포함하는 마이크로-현탁액 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물에 적합한 점도 개질제는 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 히알루론산, PVP-K-12, K-19, 히드록시 에틸 전분 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 0 내지 약 1 중량%의 점도 개질제 수준을 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 벌거제를 포함하는 마이크로-현탁액 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물에 적합한 벌거제는 만니톨 (약 3 내지 약 5 중량%), 트레할로스 (약 7 내지 약 10 중량%), 수크로스 (약 7 내지 약 10 중량%), 글루코스 (약 3 내지 약 5 중량%), 텍스트로스 (약 3 내지 약 5 중량%) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

한 실시양태에서, 본 발명은 동결건조된 마이크로-현탁액인 조성물을 제공한다.

- [0055] 또 다른 측면에서, 본 발명은 조성물에 존재하는 폴리에틸렌 글리콜의 양 (중량%로 표현됨)이 약 10-55%인 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 폴리에틸렌 글리콜의 양은 약 15-50%이다. 본 발명의 제2 실시양태에서, 조성물에 존재하는 폴리에틸렌 글리콜의 양은 약 20-50%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 폴리에틸렌 글리콜의 양은 약 20-40%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 폴리에틸렌 글리콜의 양은 약 30-50%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 폴리에틸렌 글리콜의 양은 약 40-50%이다.
- [0056] 또 다른 측면에서, 본 발명은 조성물에 존재하는 에탄올의 양 (중량%로 표현됨)이 약 1-35%인 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 에탄올의 양은 약 5-30%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 에탄올의 양은 약 5-25%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 에탄올의 양은 약 10-30%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 에탄올의 양은 약 10-25%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 에탄올의 양은 약 15-30%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 에탄올의 양은 약 15-20%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 에탄올의 양은 약 15-25%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 에탄올의 양은 약 20-25%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 에탄올의 양은 약 25-35%이다.
- [0057] 적합하게는, 제약 조성물은 만니톨을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 조성물에 존재하는 만니톨의 양 (중량%로 표현됨)이 1-5%인 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 만니톨의 양은 약 2-4%이다.
- [0058] 적합하게는, 제약 조성물은 레시틴을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 조성물에 존재하는 레시틴의 양 (중량%로서 표현됨)이 약 1-25%인 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물 중 레시틴의 양은 약 5-25%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물 중 레시틴의 양은 약 10-20%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물 중 레시틴의 양은 약 1-5%이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 조성물에 존재하는 레시틴의 양은 약 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5%이다.
- [0059] 본 발명의 한 실시양태에서, 레시틴은 난-기반이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 레시틴은 대두-기반이다. 한 실시양태에서, 대두-기반인 경우, 레시틴은 약 80 중량% 포스파티딜콜린이다. 한 실시양태에서, 대두-기반인 경우, 레시틴은 100 중량% 포스파티딜콜린이다.
- [0060] 또 다른 측면에서, 본 발명은 균질 용액인 조성물을 제공한다.
- [0061] 또 다른 측면에서, 본 발명은 불균질 현탁액인 조성물을 제공한다.
- [0062] 한 측면에서, 본 발명은 칼 피셔 적정에 의해 측정 시 조성물에 존재하는 물의 양이 약 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5%인 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 물의 양은 약 3% 미만이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 물의 양은 약 2.5% 미만이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 물의 양은 약 2% 미만이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물에 존재하는 물의 양은 약 1.5% 미만이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조성물 중 물의 양은 약 1% 미만이다.
- [0063] 모든 상기 실시양태는 화학식 Ia 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 본 발명의 조성물에 적용되는 것으로 이해될 것이다. 모든 상기 실시양태는 화학식 Ib 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 본 발명의 조성물에 적용되는 것으로 이해될 것이다. 상기 실시양태는 유리 염기로서의 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물에 적용되는 것으로 이해될 것이다. 상기 실시양태는 유리 염기로서의 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물에 적용되는 것으로 이해될 것이다. 상기 실시양태는 그의 제약상 허용되는 염으로서의 또는 유리 염기로서의 무정형 화합물인 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물에 적용되는 것으로 이해될 것이다. 상기 실시양태는 그의 제약상 허용되는 염으로서의 또는 유리 염기로서의 무정형 화합물인 화학식 Ib의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물에 적용되는 것으로 이해될 것이다.
- [0064] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약 20 중량%의 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물, 약 45 중량%의 PEG200, 약 20 중량%의 에탄올, 및 약 15 중량%의 레시틴을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 약 30 중량%의 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물, 약 45 중량%의 PEG200 및 약 25 중량%의 에탄올을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 약 30 중량%의 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물, 약 50 중량%의 PEG200 및 약 20 중량%의 에탄올을 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 약 20 중량%의 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물, 약 55 중량%의

PEG200 및 약 20 중량%의 에탄올을 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 약 19 중량%의 화학식 Ia의 화합물, 약 61 중량%의 PEG200 및 약 20 중량%의 에탄올을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0065] 불균질 현탁액

[0066] 한 측면에서, 본 발명의 조성물은 물을 포함하고, 1 중량% 미만의 폴리에틸렌 글리콜을 함유한다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 조성물은 불균질 현탁액이다.

[0067] 한 측면에서, 본 발명은 현탁된 고체가 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 현탁된 고체가 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것인 조성물을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 현탁된 고체가 유리 염기로서의 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 것인 조성물을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 현탁된 고체가 유리 염기로서의 화학식 Ib의 화합물을 포함하는 것인 조성물을 제공한다. 상기 실시양태는 현탁된 고체가 그의 제약상 허용되는 염으로서의 또는 유리 염기로서의 무정형 화합물인 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물에 적용되는 것으로 이해될 것이다. 상기 실시양태는 현탁된 고체가 그의 제약상 허용되는 염으로서의 또는 유리 염기로서의 무정형 화합물인 화학식 Ib의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물에 적용되는 것으로 이해될 것이다.

[0068] 본 발명의 한 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 20 중량%의 화학식 Ia의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 25 중량%의 화학식 Ia의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 30 중량%의 화학식 Ia의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 35 중량%의 화학식 Ia의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 40 중량%의 화학식 Ia의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 45 중량%의 화학식 Ia의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 50 중량%의 화학식 Ia의 화합물이다. 이들 실시양태는 현탁된 고체가 제약상 허용되는 염으로서의 또는 유리 염기로서의 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서의 또는 유리 염기로서의 무정형 화합물인 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물에 적용되는 것으로 이해될 것이다.

[0069] 본 발명의 한 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 20 중량%의 화학식 Ib의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 25 중량%의 화학식 Ib의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 30 중량%의 화학식 Ib의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 35 중량%의 화학식 Ia의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 40 중량%의 화학식 Ib의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 45 중량%의 화학식 Ib의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 현탁된 고체의 조성은 약 50 중량%의 화학식 Ib의 화합물이다. 이들 실시양태는 현탁된 고체가 제약상 허용되는 염으로서의 또는 유리 염기로서의 화학식 Ib의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서의 또는 유리 염기로서의 무정형 화합물인 화학식 Ib의 화합물 포함하는 본 발명의 조성물에 적용되는 것으로 이해될 것이다.

[0070] 한 측면에서, 본 발명은 다음의 부형제, 즉 아세트산나트륨, 아세트산, 만니톨, 염화나트륨, 폴록사머 338 또는 폴록사머 188 중 1종 이상을 추가로 포함하는 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 폴록사머 338 또는 폴록사머 188을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 폴록사머 338 및 폴록사머 188을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 만니톨 또는 염화나트륨을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 만니톨 및 염화나트륨을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 아세트산나트륨 또는 아세트산을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 아세트산나트륨 및 아세트산을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0071] 적합하게는, 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물의 질량은 제제의 총 부피에 대해 표현된다. 한 실시양태에서, 조성물은 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물을 약 50-500 mg/mL의 농도로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물을 약 150-300 mg/mL의 농도로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물을 약 200-300 mg/mL의 농도로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물을 약 250-350 mg/mL의 농도로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물을 약 300-400 mg/mL의 농도로 포함한다. 추가 실시양태에서, 조성물은 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물을 약 350-450 mg/mL의 농도로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib

의 화합물을 약 400-500 mg/mL의 농도로 포함한다. 한 측면에서, 조성물은 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물을 약 200 mg/mL, 약 225 mg/mL, 약 250 mg/mL, 약 275 mg/mL, 약 300 mg/mL, 약 325 mg/mL, 약 350 mg/mL, 약 375 mg/mL, 약 400 mg/mL, 약 450 mg/mL 또는 약 500 mg/mL의 농도로 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물을 대략 농도로 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

- [0072] 한 측면에서, 본 발명은 약 300 mg/mL의 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물, 약 5.4 중량%의 P338, 약 3.5 중량%의 만니톨, 및 물 또는 수성 아세테이트 완충제로서 제제의 나머지를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0073] 한 측면에서, 본 발명의 조성물은 글리세롤, 폴리비닐피롤리돈 K19, 폴리비닐피롤리돈 K12, 스펀, 우레아, NMP, 에틸 락테이트, 폴리소르베이트 80, 또는 폴리소르베이트 20 중 1종 이상을 추가로 포함한다.
- [0074] 한 측면에서, 본 발명의 제약 조성물은 치료 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [0075] 한 측면에서, 본 발명의 제약 조성물은 치료 유효량의 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [0076] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 약 20 중량%-30 중량%의 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 약 20 중량%-30 중량%의 유리 염기로서의 화학식 Ia의 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 약 20 중량%-30 중량%의 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 약 20 중량%-30 중량%의 유리 염기로서의 화학식 Ib의 화합물을 포함한다.
- [0077] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 약 20 중량%의 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 약 20 중량%의 유리 염기로서의 화학식 Ia의 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 약 20 중량%의 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 약 20 중량%의 유리 염기로서의 화학식 Ib의 화합물을 포함한다.
- [0078] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 약 30 중량%의 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 약 30 중량%의 유리 염기로서의 화학식 Ia의 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 약 30 중량%의 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 약 30 중량%의 유리 염기로서의 화학식 Ib의 화합물을 포함한다.
- [0079] 상기 실시양태는 그의 제약상 허용되는 염으로서의 또는 유리 염기로서의 무정형 화합물인 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물에 적용되는 것으로 이해될 것이다. 상기 실시양태는 그의 제약상 허용되는 염으로서의 또는 유리 염기로서의 무정형 화합물인 화학식 Ib의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물에 적용되는 것으로 이해될 것이다.
- [0080] 적합하게는, 한 측면에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물의 입자 직경은 레이저 회절 기술로 측정된다. 이러한 유형의 분석은 일반적으로 입자 크기 특징화를 위해 사용된다. 이러한 분석을 수행할 수 있는 장비의 예는 말번 마스터사이저 MS3000 기기이다. 입자 크기는 분포의 백분위수로서 보고된다. 백분위수 (예를 들어, X50)는 보고된 값 미만의 등가 구 직경을 갖는 시험된 물질의 총 부피 중 퍼센트 부피를 지칭한다. 용어 "평균 입자 직경"은 D50 또는 50번째 백분위수 분포와 상호교환가능한 X50을 지칭한다.
- [0081] 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물의 평균 입자 직경은 \leq 약 0.2 μm 이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물의 평균 입자 직경은 약 0.2 μm 내지 약 0.5 μm 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물의 평균 입자 직경은 약 0.5 μm 내지 약 3 μm 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물의 평균 입자 직경은 약 3 μm 내지 약 5 μm 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물의 평균 입자 직경은 약 5 μm 내지 약 10 μm 의 범위이다.
- [0082] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물에 대해, D10은 $<0.9 \mu\text{M}$ 이고, D50은 $<2 \mu\text{M}$ 이고, D90은 $<4 \mu\text{M}$ 이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물에 대해, D10은 $<0.9 \mu\text{M}$ 이고, D50은 $<2 \mu\text{M}$ 이고, D90은 $<4 \mu\text{M}$ 이다.
- [0083] 한 측면에서, 상기 화학식 Ia 및 화학식 Ib에 도시된 특정한 입체이성질체 대신에, 본 발명의 조성물은 화학식

Ia의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물의 이성질체 중 임의의 것을 포함하고, 이들은 본 발명의 범주에 포함된다.

- [0084] 한 측면에서, 화학식 Ia 및 Ib에 도시된 입체이성질체는 동일한 화학식의 모든 입체이성질체의 $\geq 95\%$ 이다.
- [0085] 본 발명의 염은 제약상 허용된다. 이러한 염은 산 부가염 또는 염기 부가염일 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 염의 검토를 위해, 예를 들어 문헌 [Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977]을 참조한다.
- [0086] 대표적인 제약상 허용되는 산 부가염은 4-아세트아미도벤조에이트, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 벤조에이트, 비스페이트, 비타르트레이트, 부티레이트, 에데트산칼슘, 캄포레이트, 캄포르술포네이트 (캄실레이트), 카프레이트 (테카노에이트), 카프로에이트 (헥사노에이트), 카프릴레이트 (옥타노에이트), 신나메이트, 시트레이트, 시클라메이트, 디글루코네이트, 2,5-디히드록시벤조에이트, 디숙시네이트, 도데실술포에이트 (에스톨레이트), 에데에이트 (에틸렌디아민테트라아세테이트), 에스톨레이트 (라우릴 술포에이트), 에탄-1,2-디술포네이트 (에디실레이트), 에탄술포네이트 (에실레이트), 포르메이트, 푸마레이트, 갈락타레이트 (뮤케이트), 겐티세이트 (2,5-디히드록시벤조에이트), 글루코헵토네이트 (글루셉테이트), 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스포레이트, 글리콜레이트, 핵실레조르시네이트, 히푸레이트, 히드라바민 (N,N'-디(데히드로아비에틸)-에틸렌디아민), 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 히드록시나프토에이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 메틸술포에이트, 뮤케이트, 나프탈렌-1,5-디술포네이트 (나파디실레이트), 나프탈렌-2-술포네이트 (나프실레이트), 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 팔미테이트, p-아미노벤젠술포네이트, p-아미노살리실레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 펙티네이트, 퍼술포에이트, 페닐아세테이트, 페닐에틸바르비투레이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔술포네이트 (토실레이트), 피로글루타메이트, 피루베이트, 살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술폰아메이트, 술포에이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트 (8-클로로테오필리네이트), 티오시아네이트, 트리에티오다이드, 운데카노에이트, 운데실레이트 및 발레레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0087] 대표적인 제약상 허용되는 염기 부가염은 알루미늄, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올 (TRIS, 트로메타민), 아르기닌, 베네타민 (N-벤질페네틸아민), 벤자민 (N,N'-디벤질에틸렌디아민), 비스-(2-히드록시에틸)아민, 비스무트, 칼슘, 클로로프로카인, 콜린, 클레미졸 (1-p 클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸벤즈이미다졸), 시클로헥실아민, 디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 디에틸트리아민, 디메틸아민, 디메틸에탄올아민, 도파민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, L-히스티딘, 철, 이소퀴놀린, 레피딘, 리튬, 리신, 마그네슘, 메글루민 (N-메틸글루카민), 피페라진, 피페리딘, 칼륨, 프로카인, 퀴닌, 퀴놀린, 나트륨, 스트론튬, t-부틸아민 및 아연을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0088] 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물의 염은 나트륨 염이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 염은 나트륨 염이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물의 염은 칼륨 염이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 염은 칼륨 염이다.
- [0089] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HIV 감염을 예방하거나 또는 감염의 위험을 감소시키는 방법을 개시한다. 노출전 예방 (또는 PrEP)은 HIV 감염의 위험이 있는 사람들이 후천성 HIV 감염의 기회를 낮추기 위해 HIV 항레트로바이러스 의약을 복용하는 경우이다. PrEP는 감염 위험을 감소시키는 데 효과적인 것으로 나타났다. 본원에 사용된 "HIV" 또는 "인간 면역결핍 바이러스"는 HIV-1 및/또는 HIV-2를 지칭한다.
- [0090] 본원에 사용된 "환자"는 인간을 지칭한다.
- [0091] 본 발명의 화합물, 염 및 조성물은 그의 생물학적 표적으로서 HIV 캡시드를 갖는 것으로 여겨지며, 따라서 그의 작용 메카니즘은 HIV 캡시드의 기능을 하나 이상의 방식으로 변형시키는 것이다.
- [0092] 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물 및 그의 염은 단독으로 또는 다른 치료제 또는 그의 전구약물과 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여, 및 HIV 감염의 치료에 유용할 수 있는 적어도 1종의 다른 작용제의 투여를 포함한다. 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 다른 작용제는 단일 제약 조성물로 함께 제제화 및 투여될 수 있거나, 또는 개별적으로 제제화 및 투여될 수 있다. 개별적으로 제제화 및 투여되는 경우, 투여는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 일어날 수 있다.

[0093] 적합한 다른 작용제는 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 다루나비르, 텔라비르딘, 디다노신, 디데옥시이노신, 돌루테그라비르, 도라비린, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 에타비린, 포삼프레나비르, 포스텟사비르, GSK3640254, GSK3739937/VH3739937, 인디나비르, 이슬라트라비르, 라미부딘, 로피나비르, 마라비록, N6LS, 넬피나비르, 네비라핀, 랄테그라비르, 릴피베린, 리토나비르, S-648414, 사퀴나비르, 스타부딘, 티프라나비르, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 잘시타빈, 지도부딘 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 다루나비르, 텔라비르딘, 디다노신, 디데옥시이노신, 돌루테그라비르, 도라비린, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 에타비린, 포삼프레나비르, 포스텟사비르, GSK3640254, GSK3739937/VH3739937, 인디나비르, 이슬라트라비르, 라미부딘, 로피나비르, 마라비록, N6LS, 넬피나비르, 네비라핀, 랄테그라비르, 릴피베린, 리토나비르, S-648414, 사퀴나비르, 스타부딘, 티프라나비르, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 잘시타빈, 지도부딘 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 다루나비르, 텔라비르딘, 디다노신, 디데옥시이노신, 돌루테그라비르, 도라비린, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 에타비린, 포삼프레나비르, 포스텟사비르, GSK3640254, GSK3739937/VH3739937, 인디나비르, 이슬라트라비르, 라미부딘, 로피나비르, 마라비록, N6LS, 넬피나비르, 네비라핀, 랄테그라비르, 릴피베린, 리토나비르, S-648414, 사퀴나비르, 스타부딘, 티프라나비르, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 잘시타빈, 지도부딘 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0094] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물, 및 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 다루나비르, 텔라비르딘, 디다노신, 디데옥시이노신, 돌루테그라비르, 도라비린, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 에타비린, 포삼프레나비르, 포스텟사비르, GSK3640254, GSK3739937/VH3739937, 인디나비르, 이슬라트라비르, 라미부딘, 로피나비르, 마라비록, N6LS, 넬피나비르, 네비라핀, 랄테그라비르, 릴피베린, 리토나비르, S-648414, 사퀴나비르, 스타부딘, 티프라나비르, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 잘시타빈, 지도부딘 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 치료상 유효한 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물, 및 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 다루나비르, 텔라비르딘, 디다노신, 디데옥시이노신, 돌루테그라비르, 도라비린, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 에타비린, 포삼프레나비르, 포스텟사비르, GSK3640254, GSK3739937/VH3739937, 인디나비르, 이슬라트라비르, 라미부딘, 로피나비르, 마라비록, N6LS, 넬피나비르, 네비라핀, 랄테그라비르, 릴피베린, 리토나비르, S-648414, 사퀴나비르, 스타부딘, 티프라나비르, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 잘시타빈, 지도부딘 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0095] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형인 화학식 Ia의 화합물, 및 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 다루나비르, 텔라비르딘, 디다노신, 디데옥시이노신, 돌루테그라비르, 도라비린, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 에타비린, 포삼프레나비르, 포스텟사비르, GSK3640254, GSK3739937/VH3739937, 인디나비르, 이슬라트라비르, 라미부딘, 로피나비르, 마라비록, N6LS, 넬피나비르, 네비라핀, 랄테그라비르, 릴피베린, 리토나비르, S-648414, 사퀴나비르, 스타부딘, 티프라나비르, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 잘시타빈, 지도부딘 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 무정형인 화학식 Ib의 화합물, 및 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 다루나비르, 텔라비르딘, 디다노신, 디데옥시이노신, 돌루테그라비르, 도라비린, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 에타비린, 포삼프레나비르, 포스텟사비르, GSK3640254, GSK3739937/VH3739937, 인디나비르, 이슬라트라비르, 라미부딘, 로피나비르, 마라비록, N6LS, 넬피나비르, 네비라핀, 랄테그라비르, 릴피베린, 리토나비르, S-648414, 사퀴나비르, 스타부딘, 티프라나비르, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 잘시타빈, 지도부딘 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0096] 한 실시양태에서, 다른 작용제는 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 돌루테그라비르, 포스텟사비르, 라미부딘, 마라비록, 릴피베린, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르, 테노포비르 아페나미드, 이슬라트라비르, 도라비린, 프레지아타, S-648414, GSK3640254, N6LS, GSK3739937/VH3739937 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0097] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 돌루테그라비르, 포스탐사비르, 라미부딘, 마라비록, 릴피베린, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르, 테노포비르 아페나미드, 이슬라트라비르, 도라비린, 프레지아타, S-648414, GSK3640254, N6LS, GSK3739937/VH3739937 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 돌루테그라비르, 포스탐사비르, 라미부딘, 마라비록, 릴피베린, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르, 테노포비르 아페나미드, 이슬라트라비르, 도라비린, 프레지아타, S-648414, GSK3640254, N6LS, GSK3739937/VH3739937 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0098] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물, 및 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 돌루테그라비르, 포스탐사비르, 라미부딘, 마라비록, 릴피베린, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르, 테노포비르 아페나미드, 이슬라트라비르, 도라비린, 프레지아타, S-648414, GSK3640254, N6LS, GSK3739937/VH3739937 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물, 및 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 돌루테그라비르, 포스탐사비르, 라미부딘, 마라비록, 릴피베린, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르, 테노포비르 아페나미드, 이슬라트라비르, 도라비린, 프레지아타, S-648414, GSK3640254, N6LS, GSK3739937/VH3739937 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0099] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 무정형인 화학식 Ia의 화합물, 및 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 돌루테그라비르, 포스탐사비르, 라미부딘, 마라비록, 릴피베린, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르, 테노포비르 아페나미드, 이슬라트라비르, 도라비린, 프레지아타, S-648414, GSK3640254, N6LS, GSK3739937/VH3739937 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형인 화학식 Ib의 화합물, 및 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 돌루테그라비르, 포스탐사비르, 라미부딘, 마라비록, 릴피베린, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르, 테노포비르 아페나미드, 이슬라트라비르, 도라비린, 프레지아타, S-648414, GSK3640254, N6LS, GSK3739937/VH3739937 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0100] 한 실시양태에서, 다른 작용제는 돌루테그라비르, 라미부딘, 포스탐사비르, 카보테그라비르, N6LS, GSK3739937/VH3739937, GSK4000422/VH4000422, 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0101] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 돌루테그라비르, 라미부딘, 포스탐사비르, 카보테그라비르, N6LS, GSK3739937/VH3739937, GSK4000422/VH4000422 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 돌루테그라비르, 라미부딘, 포스탐사비르, 카보테그라비르, N6LS, GSK3739937/VH3739937, GSK4000422/VH4000422 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0102] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물, 및 돌루테그라비르, 라미부딘, 포스탐사비르, 카보테그라비르, N6LS, GSK3739937/VH3739937, GSK4000422/VH4000422 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물, 및 돌루테그라비르, 라미부딘, 포스탐사비르, 카보테그라비르, N6LS, GSK3739937/VH3739937, GSK4000422/VH4000422 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0103] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 무정형인 화학식 Ia의 화합물, 및 돌루테그라비르, 라미부딘, 포스탐사비르, 카보테그라비르, N6LS, GSK3739937/VH3739937, GSK4000422/VH4000422 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 무정형인 화학식 Ib의 화합물, 및 돌루테그라비르, 라미부딘, 포스탐사비르, 카보테그라비르, N6LS, GSK3739937/VH3739937, GSK4000422/VH4000422 및 S-365598로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0104] 또 다른 실시양태에서, 다른 작용제는 돌루테그라비르, 빅테그라비르, 이슬라트라비르, 라미부딘,

실시양태에서, 본 발명은 무정형인 화학식 Ib의 화합물, 및 카보테그라비르인 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0114] 또 다른 실시양태에서, 다른 작용제는 S-365598이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 S-365598인 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 S-365598인 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물, 및 S-365598인 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물, 및 S-365598인 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 무정형인 화학식 Ia의 화합물, 및 S-365598인 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 무정형인 화학식 Ib의 화합물, 및 S-365598인 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0115] GSK3640254는 문헌 [Dicker I, Jeffrey JL, Protack T, et al.; GSK3640254 Is a Novel HIV-1 Maturation Inhibitor with an Optimized Virology Profile' Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(1):e0187621. doi:10.1128/AAC.01876-21]에 기재된 바와 같은 화합물이고; GSK3739937은 VH3739937로도 공지되고; HIV 성숙 억제제 및 임상 시험 NCT04493684의 화합물이고; N6LS는 VRC-HIVMAB091-00-AB로도 공지되고, 인간 모노클로날 항체 및 임상 시험 NCT03538626의 화합물이고; S-365598은 시오노기(Shionogi)에 의해 발견된 제3-세대 HIV 인테그라제 가다-전달 억제제 (INSTI)이고; S-648414는 임상 시험 NCT04147715의 화합물인 것으로 이해될 것이다.

[0116] 실시예

[0117] 제제 A (불균질 현탁액)는 표 A에서 확인된다.

[0118] 표 A

성분	기능	양 (mg/mL)	양 (%w/v)	양
화학식 Ia의 화합물	활성제	300 mg/mL	30%	600 mg
폴록사머 388	계면활성제	54 mg/mL	5.4%	108 mg
만니톨	장성 조정제	35 mg/mL	3.5%	70 mg
빙초산	완충제	0.155 mg/mL	0.016%	0.31 mg
아세트산나트륨	완충제	0.625 mg/mL	0.063%	1.25 mg
물	비히클	QS ML	N/A	QS ML
질소	가공 보조제	QS ML	N/A	QS ML

[0119]

[0120] 제제 A의 제조:

[0121] 아세트산나트륨 (438.36 mg) 및 빙초산 (104 uL)을 물 (500 mL) 중에 용해시켜 10 mM 아세테이트 완충제 용액을 수득하였다. 아세테이트 완충제 용액 (440.41 g)을 폴록사머 388 (34.88 g) 및 만니톨 (24.43 g)과 합하고, 생성된 용액을 0.2 μm 필터를 통해 여과하였다. 용액의 pH는 pH 5.04로 측정되었다. 용액 (278.25 g)을 화학식 Ia의 화합물 (110.25 g)과 합하였다. 교반 현탁액을 1-25°C에서 유지하고, 약 0.3 μm의 목적하는 평균 입자 직경이 달성될 때까지 0.3 mm YTZ 분쇄 비드 (니카토 코포레이션(Nikkato Corp))를 함유하는 5.5 m/s 교반기 팁 속도로 설정된 습윤 비드 밀 (네츠헤 미니서(Netzsch Minicer))을 통해 45-145 mL/분으로 순환시켰다. 제제의 농도는 화학식 Ia의 화합물의 현탁된 무정형 형태 약 300 mg/mL, 및 5.4 w/vol% P388 및 3.5 w/vol% 만니톨이고, 조성물의 나머지는 상기 기재된 수성 아세테이트 완충제로 구성되었다.

[0122] 제제 B (불균질 현탁액)는 표 B에서 확인된다.

[0123] 표 B

성분	기능	양 (mg/mL)	양 (%w/v)	양
화학식 Ib의 화합물	활성제	300 mg/mL	30%	600 mg
폴록사머 388	계면활성제	54 mg/mL	5.4%	108 mg
만니톨	장성 조절제	35 mg/mL	3.5%	70 mg
빙초산	완충제	0.41 mg/mL	0.041%	0.31 mg
아세트산나트륨	완충제	1.43 mg/mL	0.143%	1.25 mg
물	비히클	QS mL	N/A	QS mL
철소	가공 보조제	QS mL	N/A	QS mL

[0124]

[0125] 제제 B의 제조:

[0126]

아세트산나트륨 (435.72 mg) 및 빙초산 (104 μ L)을 물 (500 mL) 중에 용해시켜 10 mM 아세테이트 완충제 용액을 획득하였다. 아세테이트 완충제 용액 (440.85 g)을 폴록사머 388 (34.89 g) 및 만니톨 (24.46 g)과 합하고, 생성된 용액을 0.2 μ m 필터를 통해 여과하였다. 비히클의 pH는 pH 5.02로 측정되었다. 용액 (278.25 g)을 화학식 Ib의 화합물 (110.25 g)과 합하였다. 교반 현탁액을 1-25°C에서 유지하고, 약 0.2 μ m의 목적하는 평균 입자 직경이 달성될 때까지 0.3 mm YTZ 분쇄 비드 (니카토 코포레이션)를 함유하는 5.8 m/s 교반기 팁 속도로 설정된 습윤 비드 밀 (네취 미니서)을 통해 45-145 mL/분으로 순환시켰다. 제제의 농도는 화학식 Ib의 화합물의 현탁된 무정형 형태 약 300 mg/mL, 및 5.4% w/vol P338 및 3.5% w/vol 만니톨이고, 조성물의 나머지는 상기 기재된 수성 아세테이트 완충제로 구성되었다.

[0127]

제제 C의 제조:

[0128]

뚜껑이 구비된 유리병에 PEG200 (135 g)을 충전하고, 용액을 교반하면서 45°C로 가열하였다. 교반 및 가열을 유지하면서 용액에 화학식 Ia의 화합물 (60 g)을 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 균질 용액이 획득될 때까지 가열 및 교반을 유지하였다. 용액을 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 병에 에탄올 (60 g, 무수) 중 레시틴 (45 g, "리포이드 E80", 80 중량% 포스파티딜콜린을 함유하는 난-기반)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 30 분 동안 교반하여 투명한 균질 용액을 획득하였다. 용액의 조성은 20 w/w% 화학식 Ia의 화합물, 45 w/w% PEG200, 20 w/w% 에탄올 및 15 w/w% 레시틴이었다.

[0129]

제제 D의 제조:

[0130]

뚜껑이 구비된 유리병에 PEG200 (67.5 g)을 충전하고, 용액을 교반하면서 45°C로 가열하였다. 가열 및 교반을 유지하면서 용액에 화학식 Ib의 화합물 (45 g)을 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 균질 용액이 획득될 때까지 가열 및 교반을 유지하였다. 용액을 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 용액에 에탄올 (37.5 g, 무수)을 첨가하고, 혼합물을 15 내지 30분 동안 교반하여 투명한 균질 용액을 획득하였다. 용액의 조성은 30 w/w% 화학식 Ib의 화합물, 45 w/w% PEG200 및 25 w/w% 에탄올이었다.

[0131]

제제 E의 제조:

[0132]

뚜껑이 구비된 유리병에 PEG200 (150 g)을 충전하고, 용액을 교반하면서 45°C로 가열하였다. 가열 및 교반을 유지하면서 용액에 화학식 Ia의 화합물 (90 g)을 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 균질 용액이 획득될 때까지 가열 및 교반을 유지하였다. 용액을 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 용액에 에탄올 (60 g, 무수)을 첨가하고, 혼합물을 15 내지 30분 동안 교반하여 투명한 균질 용액을 획득하였다. 용액의 조성은 30 w/w%의 화학식 Ia의 화합물, 50 w/w%의 PEG200 및 20 w/w%의 에탄올; 밀도 = 1.11 g/mL; 점도 = 49.9 mPa-s였다.

[0133]

제제 F의 제조:

[0134]

뚜껑이 구비된 유리 병에 PEG200 (3.99 mL), 에탄올 (0.52 mL) 및 물 (0.67 mL)을 충전한 다음, 혼합물을 볼텍싱하였다. 용액에 화학식 Ib의 화합물 (931 mg)을 천천히 첨가한 다음, 혼합물을 볼텍싱하였다. 혼합물을 초음파처리하여 투명한 균질 용액을 획득하였다. 용액의 조성은 PEG200 (69%), 에탄올 (6.3%), 물 (10.3%), 화학식 Ib의 화합물 (14.3%)이었다.

[0135]

제제 G의 제조:

[0136]

뚜껑이 구비된 유리병에 PEG200 (2.54 mL), 에탄올 (0.52 mL), 프로필렌 글리콜 (0.73 mL), 및 물 (0.52 mL)을 충전한 다음, 혼합물을 볼텍싱하였다. 용액에 화학식 Ib의 화합물 (772 mg)을 천천히 첨가한 다음, 혼합물을

불택싱하였다. 혼합물을 초음파처리하여 투명한 균질 용액을 수득하였다. 용액의 조성은 PEG200 (53.7%), 에탄올 (7.7%), 프로필렌 글리콜 (14.2%), 물 (9.8%), 화학식 Ib의 화합물 (14.5%)이었다.

[0137] 제제 H의 제조:

[0138] 뚜껑이 구비된 유리 병에 PEG200 (1.75 mL), 에탄올 (0.35 mL), 및 참깨 오일 (1.40 mL)을 충전한 다음, 혼합물을 불택싱하였다. 용액에 화학식 Ib의 화합물 (628 mg)을 천천히 첨가한 다음, 혼합물을 불택싱하였다. 용액을 초음파처리하여 투명한 균질 용액을 수득하였다. 용액의 조성은 PEG200 (47.3%), 에탄올 (6.6%), 참깨 오일 (31%), 화학식 Ib의 화합물 (15.1%)이었다.

[0139] 제제 I의 제조:

[0140] 물 (455.94 g)을 폴록사머 338 (31.26 g) 및 만니톨 (25.07 g)과 합하고, 생성된 용액을 0.2 μm 필터를 통해 여과하여 "비히클"을 수득하였다. 비히클 (247.63 g)에 화학식 Ib의 화합물 (64.09 g)을 첨가하였다. 1-25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 유지된 교반 현탁액을 비히클 (50.40 g) 후에 약 0.78 μm 의 목적하는 평균 입자 직경이 달성될 때까지 0.3 mm YTZ 분쇄 비드 (니카토 코포레이션)를 함유하는 5.8 m/s 교반기 팁 속도로 설정된 습윤 비드 밀 (네취 미니서)을 통해 50-145 mL/분으로 순환시켰다. 제제의 농도는 약 168.95 mg/mL의 화학식 Ib의 화합물, 및 약 6.49% wt/vol P338 및 약 5.2% wt/vol 만니톨이고, 조성물의 나머지는 물로 구성되었다.

[0141] 제제 J의 제조:

[0142] 물 (455.13 g)을 폴록사머 338 (31.29 g) 및 만니톨 (25.01 g)과 합하고, 생성된 용액을 0.2 μm 필터를 통해 여과하여 "비히클"을 수득하였다. 비히클 (238.34 g)에 화학식 Ia의 화합물 (64.51 g)을 첨가하였다. 1-25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 유지된 교반 현탁액을 비히클 (50.40 g) 후에 약 0.40 μm 의 목적하는 평균 입자 직경이 달성될 때까지 0.3 mm YTZ 분쇄 비드 (니카토 코포레이션)를 함유하는 5.8 m/s 교반기 팁 속도로 설정된 습윤 비드 밀 (네취 미니서)을 통해 73-145 mL/분으로 순환시켰다. 제제의 농도는 약 177 mg/mL의 화학식 Ia의 화합물, 및 약 6.3% wt/vol P338 및 약 5.03% wt/vol 만니톨이고, 조성물의 나머지는 물로 구성되었다.

[0143] 제제 K의 제조:

[0144] 혼합 용기에, 1299.8 그램의 PEG200 및 427.2 그램의 에탄올을 혼합 용기에 충전하였다. 40.85 그램의 화학식 Ia의 화합물을 서서히 첨가하면서 용액을 주위 온도에서 15분 동안 교반하였다. 화합물이 완전히 용해될 때까지 용액을 대략 2시간 동안 교반하여 투명한 균질한 용액을 수득하였다. 생성된 용액은 25 cP의 점도 및 1.089 g/mL의 밀도를 가졌다.

[0145] 혈액 샘플의 분석을 위한 일반적 절차:

[0146] 일반적 절차 A:

[0147] 혈액 샘플을 K₂EDTA 튜브 내로 수집하고, 수집 직후에 빙수 상에 놓고, 가능한 한 빨리 원심분리하여 혈장을 수득하였다. 혈장 샘플을 LC-MS/MS에 의한 분석 시까지 -70 $^{\circ}\text{C}$ 또는 보다 저온에서 저장하였다. 모든 시험관내 샘플을 MDS 사이액스 5000 삼중-사중극자 LC-MS/MS 시스템 상에 주입하였다. 사용된 분석 칼럼은 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 유지된 워터스 액쿼티 1.7 μm CSH 플루오로 페닐 (2.1mm x 50 mm)이었다. 이동상 A는 밀리큐-정제수 중 0.1% (v/v) 포름산으로 이루어졌다. 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.1% (v/v) 포름산으로 이루어졌다. 유량은 0.80 mL/분이었다. 구배는 하기와 같았다: 이동상 B를 20%에서 0.2분 동안 유지한 다음, 0.4분에 걸쳐 20%에서 75%로 선형적으로 증가시킨 다음, 0.55분에 걸쳐 75-95%로 추가로 선형적으로 증가시켰다. 이어서, 0.35분 동안 95%에서 유지하고, 0.49분 동안 20%에서 유지하였다.

[0148] 일반적 절차 B:

[0149] 혈액 샘플을 K₂EDTA 튜브 내로 수집하고, 수집 직후에 빙수 상에 놓고, 가능한 한 빨리 원심분리하여 혈장을 수득하였다. 혈장 샘플을 LC-MS/MS에 의한 분석 시까지 -70 $^{\circ}\text{C}$ 또는 보다 저온에서 저장하였다. 모든 시험관내 샘플을 MDS 사이액스 6500+ 삼중-사중극자 LC-MS/MS 시스템 상에 주입하였다. 사용된 분석 칼럼은 35 $^{\circ}\text{C}$ 에서 유지된 워터스 액쿼티 1.7 μm BEH (C18, 2.1mm x 50 mm, 1.7 μm)였다. 이동상 A는 밀리큐-정제수 중 0.1% (v/v) 포름산으로 이루어졌다. 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.1% (v/v) 포름산으로 이루어졌다. 유량은 0.80 mL/분이었다. 구배는 하기와 같았다: 이동상 B를 2%에서 0.2분 동안 유지한 다음, 0.4분에 걸쳐 2%에서 75%로 선형적으로 증가시킨 다음, 0.55분에 걸쳐 75-95%로 추가로 선형적으로 증가시켰다. 이어서, 0.35분 동안 95%에서 유지하고, 0.49분 동안 2%에서 유지하였다.

[0150] 생체내 실험에서 제제 A에 대한 약동학적 파라미터를 측정하는 절차

[0151] "제제 A"를 위스타 한 래트에게 1 mL/kg의 용량으로 피하 주사; 3.33 mL/kg의 용량으로 피하 주사; 또는 0.5 mL/kg의 용량으로 근육내 주사로서 투여하였다. 혈액 샘플을 표 1-3에 나타난 시간에 수집하고, 일반적 절차 A에 따라 분석하였다. PK 실험의 결과를 표 1-3 및 도 1-3에 기재하였다.

[0152] 표 1. 래트에게 1 mL/kg으로 피하 투여된 제제 A를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1	52.7	83.6	48.5	62	19.2
0.13	3	166	172	152	163	10.3
0.21	5	309	439	356	368	65.8
0.29	7	576	577	620	591	25.1
1	24	1100	1350	1570	1340	235.2
2	48	1010	1810	2350	1723	674.2
4	96	671	1780	2110	1520	753.8
6	144	858	2490	6490	3279	2897.8
13	312	3050	5280	9130	4165	1576.8
20	480	2410	2580	2940	2495	120.2
27	648	1710	1480	1520	1595	162.6
34	816	1090	999	863	1045	64.3

[0153]

[0154] LOD = 검출 한계

[0155] 표 2. 래트에게 3.33 mL/kg으로 피하 투여된 제제 A를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1	107	67.5	52.7	76	28.1
0.13	3	284	275	173	244	61.7
0.21	5	627	730	396	584	171.0
0.29	7	983	1340	854	1059	251.8
1	24	5290	5940	3890	5040	1047.6
2	48	7900	7940	4460	6767	1997.7
4	96	6200	10800	3520	6840	3682.0
6	144	8300	19900	5950	11383	7468.7
13	312	31000	47400	37600	38667	8251.9
20	480	23300	27300	20600	23733	3371.0
27	648	11900	13200	8580	11227	2382.5
34	816	7120	6240	4350	5903	1415.4

[0156]

[0157] LOD = 검출 한계

[0158] 표 3. 래트에게 0.5 mL/kg으로 근육내 투여된 제제 A를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1	247	356	640	414	202.9
0.13	3	598	1060	1160	939	299.8
0.21	5	1080	1920	1890	1630	476.6
0.29	7	1710	2880	2850	2480	667.0
1	24	5410	6840	5870	6040	730.0
2	48	6870	8480	6400	7250	1090.8
4	96	4910	6300	4520	5243	935.6
6	144	6260	5230	4590	5360	842.6
13	312	1650	1990	3390	2343	922.2
20	480	287	556	615	486	174.8
27	648	77.4	208	198	161	72.7

[0159]

[0160] LOD = 검출 한계

[0161] 생체내 실험에서 제제 B에 대한 약동학적 파라미터를 측정하는 절차

[0162] "제제 B"를 위스타 한 래트에게 1.04 mL/kg 용량의 피하 주사; 3.46 mL/kg 용량의 피하 주사; 또는 0.52 mL/kg 용량의 근육내 주사로서 투여하였다. 혈액 샘플을 표 4-6에 나타난 시간에 수집하고, 일반적 절차 B에 따라 분석하였다. PK 실험의 결과를 표 4-6 및 도 4-6에 기재하였다.

[0163] 표 4. 래트에게 1.04 mL/kg으로 피하 투여된 제제 B를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1	113.0	82.7	75.2	90.3	20.0
0.13	3	326.0	214.0	208.0	249.3	66.5
0.21	5	600.0	558.0	461.0	539.7	71.3
0.29	7	894.0	733.0	754.0	793.7	87.5
1	24	2200.0	2500.0	2640.0	2446.7	224.8
2	48	3120.0	2790.0	2310.0	2740.0	407.3
4	96	3780.0	3020.0	1900.0	2900.0	945.7
6	144	5190.0	3400.0	2970.0	3853.3	1177.4
13	312	2120.0	2150.0	3340.0	2536.7	695.9
20	480	808.0	1110.0	1590.0	1169.3	394.4
27	648	685.0	985.0	1500.0	1056.7	412.2
34	816	175.0	369.0	462.0	335.3	146.4
41	984	92.2	125.0	242.0	153.1	78.7
48	1152	47.5	55.0	133.0	78.5	47.3

[0164]

[0165] LOD = 검출 한계

[0166] 표 5. 래트에게 3.46 mL/kg으로 피하 투여된 제제 B를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	레트 1 (ng/mL)	레트 2 (ng/mL)	레트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1	220.0	260.0	168.0	216.0	46.1
0.13	3	580.0	587.0	454.0	540.3	74.8
0.21	5	1120.0	1420.0	1120.0	1220.0	173.2
0.29	7	1360.0	1750.0	1440.0	1516.7	206.0
1	24	6480.0	7390.0	4200.0	6023.3	1643.3
2	48	10300.0	5720.0	3610.0	6543.3	3420.2
4	96	10800.0	4280.0	2680.0	5920.0	4301.3
6	144	9620.0	6520.0	4710.0	6950.0	2483.1
13	312	16100.0	13700.0	11200.0	13666.7	2450.2
20	480	4990.0	8720.0	7310.0	7006.7	1883.4
27	648	3090.0	4580.0	5530.0	4400.0	1229.9
34	816	1200.0	1720.0	2860.0	1926.7	849.1
41	984	442.0	877.0	1820.0	1046.3	704.4
48	1152	141.0	317.0	1080.0	512.7	499.1

[0167]

[0168]

LOD = 검출 한계

[0169]

표 6. 레트에게 0.52 mL/kg으로 근육내 투여된 제제 B를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	레트 1 (ng/mL)	레트 2 (ng/mL)	레트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1	386.0	942.0	680.0	669.3	278.2
0.13	3	1020.0	1790.0	1690.0	1500.0	418.7
0.21	5	1200.0	3370.0	2490.0	2353.3	1091.4
0.29	7	1630.0	4990.0	2580.0	3066.7	1732.1
1	24	4050.0	7750.0	4950.0	5583.3	1929.6
2	48	2380.0	5720.0	3560.0	3886.7	1693.8
4	96	2690.0	2340.0	2320.0	2450.0	208.1
6	144	3000.0	2090.0	3300.0	2796.7	630.1
13	312	1150.0	761.0	448.0	786.3	351.7
20	480	219.0	189.0	119.0	175.7	51.3
27	648	94.3	64.8	69.8	76.3	15.8
34	816	24.2	16.2	8.9	16.4	7.7
41	984	4.7	4.6	<LOD	4.6	N/A
48	1152	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	N/A

[0170]

[0171]

LOD = 검출 한계

[0172]

생체내 실험에서 제제 C에 대한 약동학적 파라미터를 측정하는 절차

[0173]

"제제 C"를 위스타 한 레트에게 1.5 mL/kg의 용량으로 피하 주사; 5 mL/kg의 용량으로 피하 주사; 또는 0.5 mL/kg의 용량으로 근육내 주사로서 투여하였다. 혈액 샘플을 표 7-9에 나타낸 시간에 수집하고, 일반적 절차 A에 따라 분석하였다. PK 실험의 결과를 표 7-9 및 도 7-9에 기재하였다.

[0174] 표 7. 래트에게 1.5 mL/kg으로 피하 투여된 제제 C를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1					
0.13	3	15.5	10.8		13.15	3.3
0.21	5	18.7	25.2	26	23.3	4.0
0.29	7	25.9	48.4	42.4	38.9	11.7
1	24	145	148	187	160	23.4
2	48	209	209	241	220	18.5
4	96	294	298	198	263	56.6
6	144	400	536	245	394	145.6
13	312	746	748	859	784	64.7
20	480	749	460	460	556	166.9
27	648	656	473	460	530	109.6
34	816	603	440	484	509	84.3
41	984	617	510	459	529	80.6
48	1152	545	472	477	498	40.8
55	1320	569	362	420	450	106.8
62	1488	423	369	421	404	30.6
69	1656	477	384	407	423	48.4
76	1824	392	321	385	366	39.1
83	1992	375	327	344	349	24.3

[0175]

[0176] LOD = 검출 한계

[0177] 표 8. 래트에게 5 mL/kg으로 피하 투여된 제제 C를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1		37.3	17.5	27	14.0
0.13	3	15.6	135	59.3	70	60.4
0.21	5	36.6	202	142	127	83.7
0.29	7	75.8	328	245	216	128.5
1	24	314	1020	765	700	357.5
2	48	446	1040	1240	909	413.0
4	96	404	681	1120	735	361.0
6	144	932	1060	1800	1264	468.6
13	312	3910	3220	3490	3540	347.7
20	480	3720	3790	3040	3517	414.3
27	648	2750	2000	1250	2000	750.0
34	816	2530	2140	1160	1943	705.9
41	984	2980	2260	974	2071	1016.2
48	1152	2710	2010	841	1854	944.3
55	1320	2320	1840	769	1643	794.0
62	1488	1810	1710	671	1397	630.7
69	1656	1780	1490	695	1322	561.7
76	1824	1410	1390	555	1118	488.0
83	1992	1350	1360	517	1076	483.8

[0178]

[0179] LOD = 검출 한계

[0180] 표 9. 래트에게 0.5 mL/kg으로 근육내 투여된 제제 C를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1	21.6	11		16	7.5
0.13	3	73.8	30.8	13.2	39	31.2
0.21	5	125	71.9	27.6	75	48.8
0.29	7	128	95.7	46.6	90	41.0
1	24	362	201	150	238	110.7
2	48	334	317	153	268	100.0
4	96	400	276	145	274	127.5
6	144	556	442	236	411	162.2
13	312	495	376	196	356	150.5
20	480	531	411	205	382	164.9
27	648	376	438	140	318	157.2
34	816	407	384	155	315	139.3
41	984	325	405	133	288	139.8
48	1152	226	279	100	202	91.9
55	1320	186	249	91.3	175	79.4
62	1488	128	204	62.6	132	70.8
69	1656	119	182	62.2	121	59.9
76	1824	85.2	115	45	82	35.1
83	1992	66.1	102	31	66	35.5

[0181]

[0182] LOD = 검출 한계

[0183] 생체내 실험에서 제제 D에 대한 약동학적 파라미터를 측정하는 절차

[0184] "제제 D"를 위스타 한 래트에게 0.91 mL/kg 용량의 피하 주사; 3.03 mL/kg 용량의 피하 주사; 또는 0.45 mL/kg 용량의 근육내 주사로서 투여하였다. 혈액 샘플을 표 10-12에 나타난 시간에 수집하고, 일반적 절차 B에 따라 분석하였다. PK 실험의 결과를 표 10-12 및 도 10-12에 기재하였다.

[0185] 표 10. 래트에게 0.91 mL/kg으로 피하 투여된 제제 D를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1	46.9	4.8	7.2	19.6	23.6
0.13	3	118.0	22.7	24.4	55.0	54.5
0.21	5	171.0	46.4	41.4	86.3	73.4
0.29	7	212.0	62.9	62.2	112.4	86.3
1	24	330.0	146.0	147.0	207.7	105.9
2	48	113.0	153.0	354.0	206.7	129.2
4	96	253.0	92.0	114.0	153.0	87.3
6	144	268.0	53.9	90.3	137.4	114.6
13	312	200.0	180.0	406.0	262.0	125.1
20	480	282.0	185.0	195.0	220.7	53.4
27	648	507.0	344.0	288.0	379.7	113.8
34	816	289.0	248.0	211.0	249.3	39.0
41	984	302.0	223.0	254.0	259.7	39.8

[0186]

[0187] LOD = 검출 한계

[0188] 표 11. 래트에게 3.03 mL/kg으로 피하 투여된 제제 D를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1	10.3	32.4	15.7	19.5	11.5
0.13	3	70.5	169.0	79.7	106.4	54.4
0.21	5	176.0	296.0	167.0	213.0	72.0
0.29	7	222.0	369.0	263.0	284.7	75.9
1	24	470.0	816.0	514.0	600.0	188.4
2	48	535.0	785.0	511.0	610.3	151.7
4	96	506.0	1140.0	557.0	734.3	352.2
6	144	301.0	837.0	462.0	533.3	275.0
13	312	701.0	1000.0	664.0	788.3	184.2
20	480	637.0	1200.0	663.0	833.3	317.8
27	648	1210.0	1930.0	822.0	1320.7	562.2
34	816	776.0	1280.0	717.0	924.3	309.4
41	984	1210.0	1540.0	828.0	1192.7	356.3

[0189]

[0190] LOD = 검출 한계

[0191] 표 12. 래트에게 0.45 mL/kg으로 근육내 투여된 제제 D를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1	55.8	38.9	28.5	41.1	13.8
0.13	3	167.0	79.0	53.9	100.0	59.4
0.21	5	261.0	127.0	72.0	153.3	97.2
0.29	7	248.0	136.0	92.8	158.9	80.1
1	24	516.0	287.0	156.0	319.7	182.2
2	48	331.0	247.0	118.0	232.0	107.3
4	96	233.0	182.0	81.8	165.6	76.9
6	144	358.0	288.0	146.0	264.0	108.0
13	312	495.0	785.0	228.0	502.7	278.6
20	480	381.0	594.0	194.0	389.7	200.1
27	648	513.0	685.0	273.0	490.3	206.9
34	816	321.0	426.0	179.0	308.7	124.0
41	984	293.0	426.0	173.0	297.3	126.6

[0192]

[0193] LOD = 검출 한계

[0194] 생체내 실험에서 제제 F에 대한 약동학적 파라미터를 측정하는 절차

[0195] "제제 F"를 위스타 한 래트에게 0.33 mL/kg의 용량으로 피하 주사로서 또는 0.33 mL/kg의 용량으로 근육내 주사로서 투여하였다. 혈액 샘플을 표 13-14에 나타낸 시간에 수집하고, 일반적 절차 B에 따라 분석하였다. PK 실험의 결과를 표 13-14 및 도 13-14에 기재하였다.

[0196] 표 13. 래트에게 0.33 mL/kg으로 피하 투여된 제제 F를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.0	1.0	16.1	12.3	8.2	12.2	4.0
0.2	4.0	39.7	46.2	22.8	36.2	12.1
0.3	7.0	53.2	68.2	25.3	48.9	21.8
1	24	75.4	81.0	49.1	68.5	17.0
2	48	59.1	83.2	45.0	62.4	19.3
4	96	59.2	64.8	52.6	58.9	6.1
6	144	77.5	166.0	51.7	98.4	59.9
13	312	88.4	159.0	105.0	117.5	36.9
20	480	93.5	186.0	108.0	129.2	49.8
27	648	173.0	241.0	157.0	190.3	44.6
34	816	210.0	245.0	180.0	211.7	32.5
41	984	179.0	266.0	270.0	238.3	51.4
48	1152	172.0	195.0	245.0	204.0	37.3
55	1320	107.0	122.0	165.0	131.3	30.1
62	1488	87.0	106.0	151.0	114.7	32.9
69	1656	78.6	78.2	123.0	93.3	25.8
76	1824	62.6	66.9	117.0	82.2	30.2
83	1992	90.4	80.4	125.0	98.6	23.4
90	2160	64.4	57.1	84.7	68.7	14.3
97	2328	45.0	49.3	75.1	56.5	16.3
104	2496	35.7	37.5	54.7	42.6	10.5

[0197]

[0198]

LOD = 검출 한계

[0199]

표 14. 래트에게 0.33 mL/kg으로 근육내 투여된 제제 F를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.0	1.0	30.5	25.5	45.5	33.8	10.4
0.2	4.0	69.7	63.4	110.0	81.0	25.3
0.3	7.0	91.3	99.2	148.0	112.8	30.7
1	24	175.0	153.0	280.0	202.7	67.9
2	48	119.0	120.0	168.0	135.7	28.0
4	96	96.0	71.7	122.0	96.6	25.2
6	144	297.0	99.2	228.0	208.1	100.4
13	312	240.0	76.6	189.0	168.5	83.6
20	480	254.0	105.0	211.0	190.0	76.7
27	648	248.0	89.3	170.0	169.1	79.4
34	816	135.0	82.5	209.0	142.2	63.6
41	984	111.0	58.5	256.0	141.8	102.3
48	1152	63.6	34.7	80.4	59.6	23.1
55	1320	28.1	18.1	54.8	33.7	19.0
62	1488	25.4	13.4	62.6	33.8	25.7
69	1656	18.5	9.3	31.5	19.8	11.2
76	1824	14.9	6.7	25.0	15.5	9.2
83	1992	12.4	4.5	21.0	12.6	8.2

[0200]

[0201] LOD = 검출 한계

[0202] 생체내 실험에서 제제 G에 대한 약동학적 파라미터를 측정하는 절차

[0203] "제제 G"를 위스타 한 래트에게 0.33 mL/kg의 용량으로 피하 주사로서 또는 0.33 mL/kg의 용량으로 근육내 주사로서 투여하였다. 혈액 샘플을 표 15-16에 나타낸 시간에 수집하고, 일반적 절차 B에 따라 분석하였다. PK 실험의 결과를 표 15-16 및 도 15-16에 기재하였다.

[0204] 표 15. 래트에게 0.33 mL/kg으로 피하 투여된 제제 G를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.0	1.0	5.1	8.3	6.0	6.5	1.7
0.2	4.0	19.1	29.1	21.9	23.4	5.2
0.3	7.0	39.0	56.6	43.0	46.2	9.2
1	24	57.0	103.0	63.2	74.4	25.0
2	48	48.1	78.9	62.2	63.1	15.4
4	96	25.1	40.1	39.3	34.8	8.4
6	144	21.1	29.6	49.1	33.3	14.4
13	312	102.0	72.7	116.0	96.9	22.1
20	480	136.0	52.9	125.0	104.6	45.1
27	648	87.6	72.7	146.0	102.1	38.7
34	816	108.0	65.6	183.0	118.9	59.4
41	984	109.0	54.0	146.0	103.0	46.3
48	1152	98.4	61.2	110.0	89.9	25.5
55	1320	141.0	92.7	140.0	124.6	27.6
62	1488	121.0	86.8	119.0	108.9	19.2
69	1656	107.0	101.0	103.0	103.7	3.1
76	1824	82.4	65.3	50.2	66.0	16.1
83	1992	80.6	57.1	43.5	60.4	18.8
90	2160	71.8	51.2	38.9	54.0	16.6

[0205]

[0206] LOD = 검출 한계

[0207] 표 16. 래트에게 0.33 mL/kg으로 근육내 투여된 제제 G를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	랫트 1 (ng/mL)	랫트 2 (ng/mL)	랫트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.0	1.0	24.9	10.5	14.2	16.5	7.5
0.2	4.0	61.2	38.8	71.6	57.2	16.8
0.3	7.0	110.0	56.6	77.8	81.5	26.9
1	24	155.0	119.0	103.0	125.7	26.6
2	48	108.0	74.4	98.2	93.5	17.3
4	96	123.0	75.5	85.8	94.8	25.0
6	144	269.0	161.0	203.0	211.0	54.4
13	312	402.0	292.0	366.0	353.3	56.1
20	480	343.0	338.0	261.0	314.0	46.0
27	648	224.0	276.0	334.0	278.0	55.0
34	816	147.0	215.0	169.0	177.0	34.7
41	984	71.3	99.6	84.9	85.3	14.2
48	1152	30.2	68.3	44.9	47.8	19.2
55	1320	54.9	74.4	37.1	55.5	18.7
62	1488	30.8	50.9	25.8	35.8	13.3
69	1656	22.8	38.1	18.1	26.3	10.5

[0208]

[0209] LOD = 검출 한계

[0210] 생체내 실험에서 제제 H에 대한 약동학적 파라미터를 측정하는 절차

[0211] "제제 H"를 위스타 한 래트에게 0.33 mL/kg의 용량으로 피하 주사로서 또는 0.33 mL/kg의 용량으로 근육내 주사로서 투여하였다. 혈액 샘플을 표 17-18에 나타낸 시간에 수집하고, 일반적 절차 B에 따라 분석하였다. PK 실험의 결과를 표 17-18 및 도 17-18에 기재하였다.

[0212] 표 17. 래트에게 0.33 mL/kg으로 피하 투여된 제제 H를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.0	1.0	13.5	4.0	4.8	7.4	5.3
0.2	4.0	46.7	17.7	24.0	29.5	15.3
0.3	7.0	70.3	35.9	46.8	51.0	17.6
1	24	113.0	75.2	70.9	86.4	23.2
2	48	113.0	72.6	83.4	89.7	20.9
4	96	70.2	58.5	62.9	63.9	5.9
6	144	69.7	41.5	70.4	60.5	16.5
13	312	81.1	52.8	125.0	86.3	36.4
20	480	89.3	60.9	162.0	104.1	52.1
27	648	90.9	80.8	241.0	137.6	89.7
34	816	115.0	96.2	211.0	140.7	61.6
41	984	171.0	111.0	227.0	169.7	58.0
48	1152	176.0	98.6	201.0	158.5	53.4
55	1320	176.0	130.0	233.0	179.7	51.6
62	1488	145.0	130.0	210.0	161.7	42.5
69	1656	108.0	131.0	159.0	132.7	25.5
76	1824	138.0	102.0	121.0	120.3	18.0
83	1992	141.0	125.0	120.0	128.7	11.0
90	2160	87.9	110.0	104.0	100.6	11.4
97	2328	116.0	147.0	105.0	122.7	21.8
104	2496	79.5	92.6	67.8	80.0	12.4

[0213]

[0214]

LOD = 검출 한계

[0215]

표 18. 래트에게 0.33 mL/kg으로 근육내 투여된 제제 H를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	랫트 1 (ng/mL)	랫트 2 (ng/mL)	랫트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.0	1.0	60.0	44.9	36.2	47.0	12.0
0.2	4.0	187.0	185.0	130.0	167.3	32.3
0.3	7.0	340.0	312.0	206.0	286.0	70.7
1	24	456.0	441.0	411.0	436.0	22.9
2	48	305.0	341.0	286.0	310.7	27.9
4	96	295.0	437.0	268.0	333.3	90.8
6	144	482.0	676.0	528.0	562.0	101.4
13	312	344.0	415.0	392.0	383.7	36.2
20	480	315.0	454.0	448.0	405.7	78.6
27	648	185.0	297.0	348.0	276.7	83.4
34	816	119.0	183.0	273.0	191.7	77.4
41	984	102.0	186.0	212.0	166.7	57.5
48	1152	65.1	131.0	156.0	117.4	47.0
55	1320	42.5	113.0	121.0	92.2	43.2
62	1488	27.6	79.7	98.0	68.4	36.5
69	1656	16.5	49.6	59.5	41.9	22.5
76	1824	11.9	53.4	48.9	38.1	22.8
83	1992	8.2	47.4	41.6	32.4	21.2
90	2160	4.6	44.5	33.7	27.6	20.7
97	2328	3.9	33.2	33.3	23.5	16.9

[0216]

[0217]

LOD = 검출 한계

[0218]

생체내 실험에서 제제 I에 대한 약동학적 파라미터를 측정하는 절차

[0219]

"제제 I"를 위스타 한 래트에게 0.25 mL/kg의 용량으로 피하 주사로서 또는 0.25 mL/kg의 용량으로 근육내 주사로서 투여하였다. 혈액 샘플을 표 19-20에 나타낸 시간에 수집하고, 일반적 절차 A에 따라 분석하였다. PK 실험의 결과를 표 19-20 및 도 19-20에 기재하였다.

[0220]

표 19. 래트에게 0.25 mL/kg으로 피하 투여된 제제 I를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	랫트 1 (ng/mL)	랫트 2 (ng/mL)	랫트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1.0	79.2	64.9	49.6	64.6	14.8
0.17	4.0	253.0	217.0	159.0	209.7	47.4
0.29	7.0	302.0	426.0	284.0	337.3	77.3
1	24	465.0	580.0	504.0	516.3	58.5
2	48	344.0	427.0	475.0	415.3	66.3
4	96	257.0	340.0	370.0	322.3	58.5
6	144	360.0	437.0	647.0	481.3	148.5
13	312	212.0	352.0	338.0	300.7	77.1
20	480	118.0	109.0	173.0	133.3	34.6
27	648	72.9	49.9	78.1	67.0	15.0
34	816	43.7	24.8	49.4	39.3	12.9
41	984	24.7	14.9	27.9	22.5	6.8
48	1152	22.5	10.2	12.1	14.9	6.6

[0221]

[0222]

LOD = 검출 한계

[0223] 표 20. 래트에게 0.25 mL/kg으로 근육내 투여된 제제 I를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.0	1.0	694.0	468.0	462.0	541.3	132.2
0.2	4.0	1480.0	1330.0	1020.0	1276.7	234.6
0.3	7.0	2100.0	1940.0	1580.0	1873.3	266.3
1	24	2490.0	2680.0	1950.0	2373.3	378.7
2	48	1650.0	2040.0	1300.0	1663.3	370.2
4	96	794.0	1120.0	947.0	953.7	163.1
6	144	679.0	768.0	812.0	753.0	67.8
13	312	142.0	212.0	167.0	173.7	35.5
20	480	10.4	41.0	51.2	34.2	21.2
27	648	<LOD	4.7	10.9	7.8	
34	816	<LOD	1.2	4.2	2.7	

[0224]

[0225] LOD = 검출 한계

[0226] 생체내 실험에서 제제 J에 대한 약동학적 파라미터를 측정하는 절차

[0227] "제제 J"를 위스타 한 래트에게 0.28 mL/kg의 용량으로 피하 주사로서 또는 0.28 mL/kg의 용량으로 근육내 주사로서 투여하였다. 혈액 샘플을 표 21-22에 나타난 시간에 수집하고, 일반적 절차 A에 따라 분석하였다. PK 실험의 결과를 표 21-22 및 도 21-22에 기재하였다.

[0228] 표 21. 래트에게 0.28 mL/kg으로 피하 투여된 제제 J를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	래트 1 (ng/mL)	래트 2 (ng/mL)	래트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1	17.2	12.8	114	48.0	57.2
0.13	3	57	59.4	232	116.1	100.4
0.21	5	116	134	507	252.3	220.7
0.29	7	182	198	611	330.3	243.2
1	24	850	730	1520	1033.3	425.7
2	48	1400	1270	1340	1336.7	65.1
4	96	1240	1190	1020	1150.0	115.3
6	144	1520	1760	1230	1503.3	265.4
13	312	1230	1560	725	1171.7	420.5
20	480	492	823	261	525.3	282.5
27	648	250	545	134	309.7	211.9
34	816	124	250	50.8	141.6	100.8
41	984	62.5	103	19.6	61.7	41.7

[0229]

[0230] LOD = 검출 한계

[0231] 표 22. 래트에게 0.28 mL/kg으로 근육내 투여된 제제 J를 평가하는 연구에 대한 혈장 농도 대 시간 데이터 (n = 3).

일	시간	레트 1 (ng/mL)	레트 2 (ng/mL)	레트 3 (ng/mL)	평균 농도 (ng/mL)	표준 편차 농도 (ng/mL)
0.04	1	190	237	262	229.7	36.6
0.13	3	405	503	676	528.0	137.2
0.21	5	830	1110	1310	1083.3	241.1
0.29	7	1100	1470	1970	1513.3	436.6
1	24	2670	4650	3650	3656.7	990.0
2	48	2710	3850	3060	3206.7	584.0
4	96	2760	2400	1670	2276.7	555.4
6	144	3300	2090	753	2047.7	1274.0
13	312	1050	803	231	694.7	420.1
20	480	387	274	40.1	233.7	176.9
27	648	135	55.6		95.3	56.1
34	816	63.5	11.5		37.5	36.8
41	984	23.7			23.7	

[0232]

[0233]

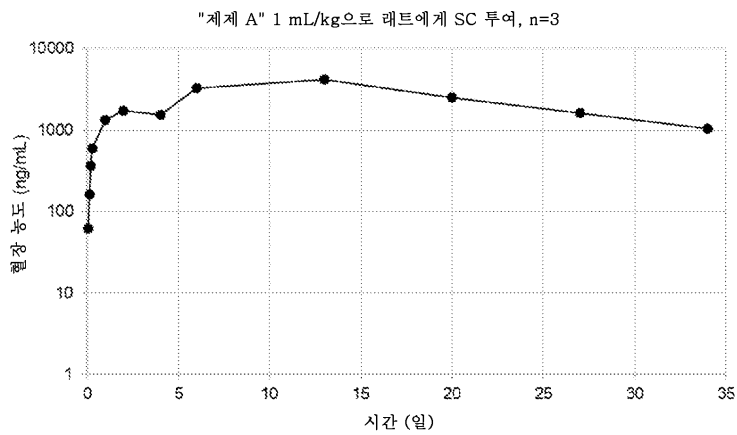
LOD = 검출 한계

[0234]

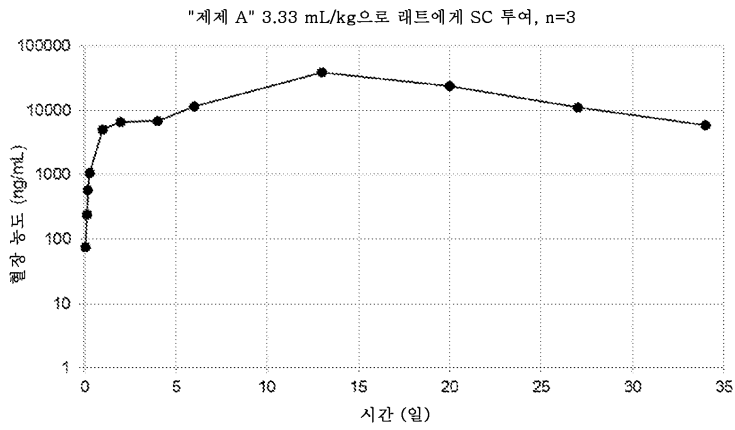
상기 생성되고 도면에 도시된 데이터는 본 발명의 제약 조성물이 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물의 방출 프로파일을 연장시킨다는 것을 보여주고, 화합물의 장기-작용 투여에서의 그의 용도를 시사한다.

도면

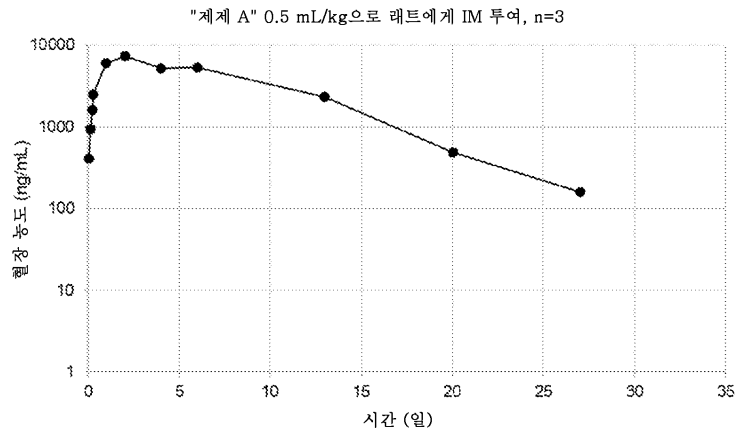
도면1



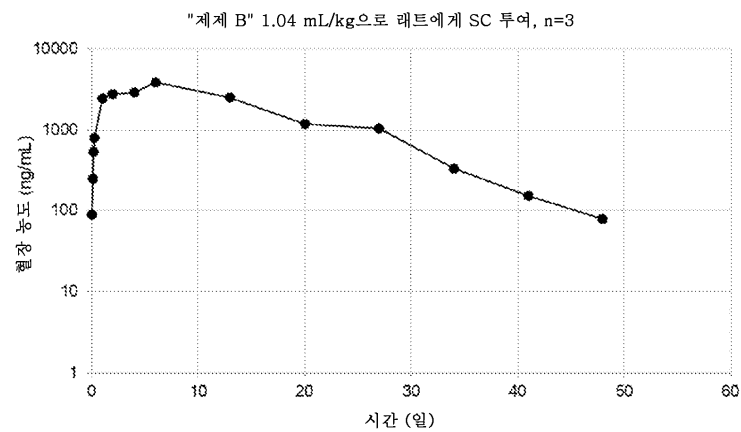
도면2



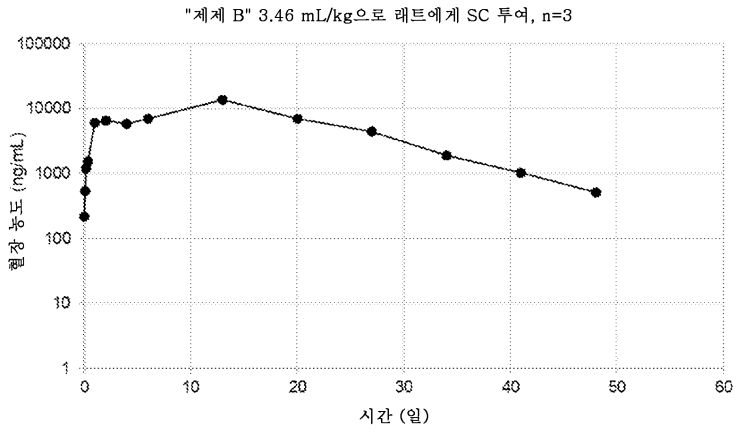
도면3



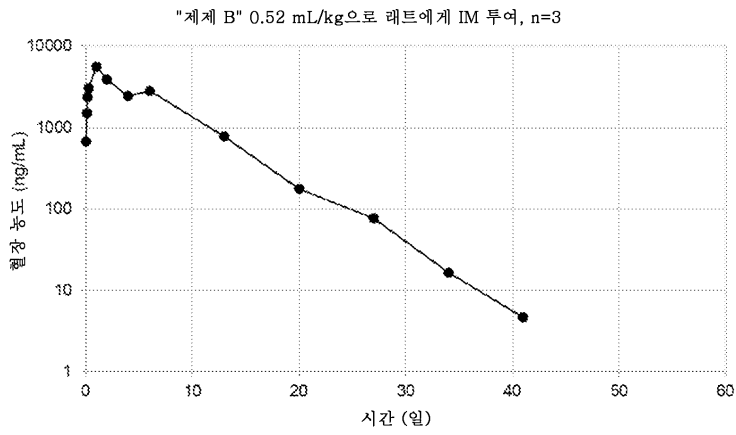
도면4



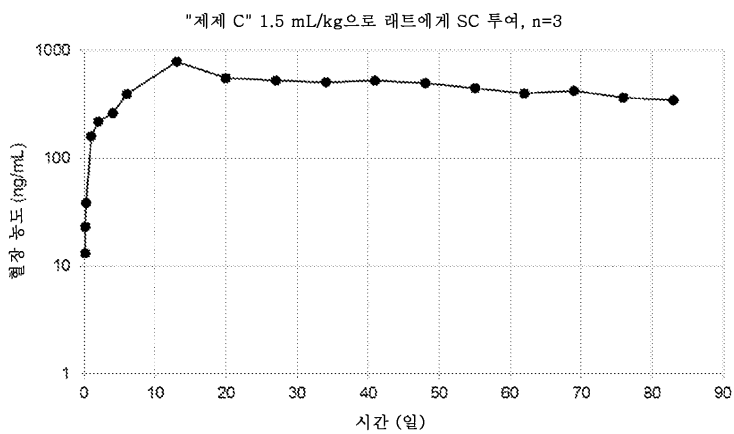
도면5



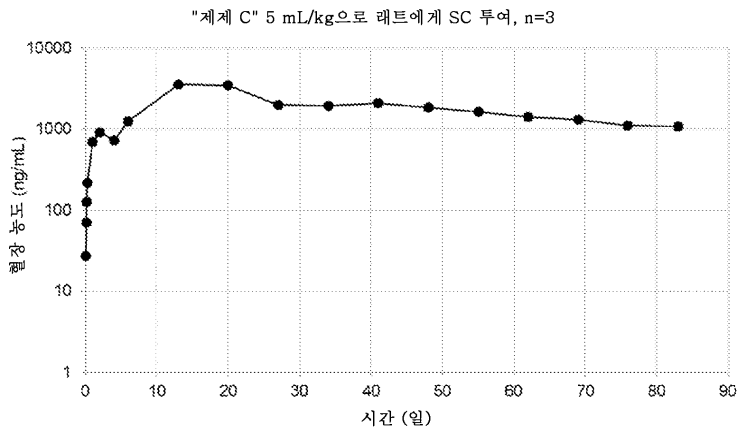
도면6



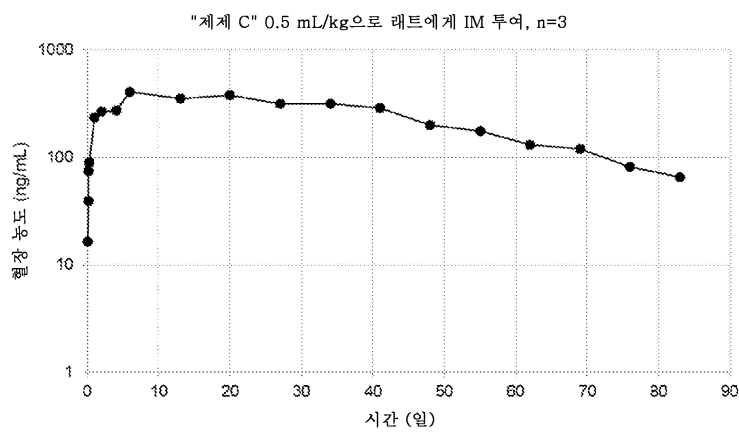
도면7



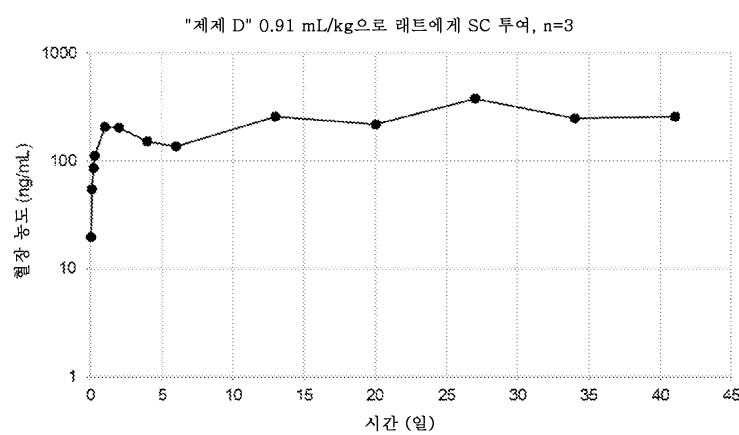
도면8



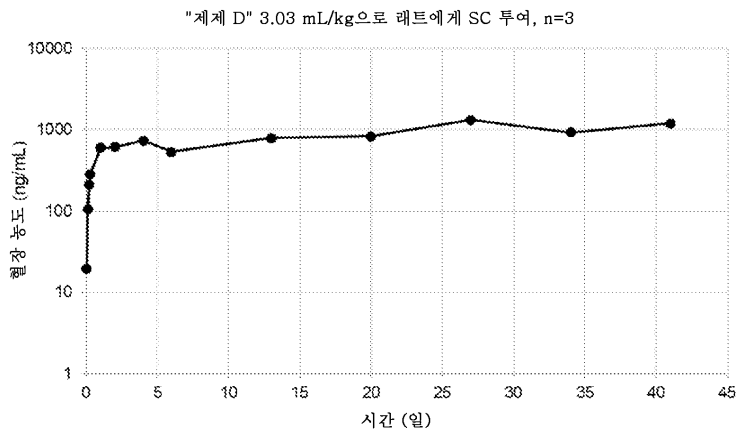
도면9



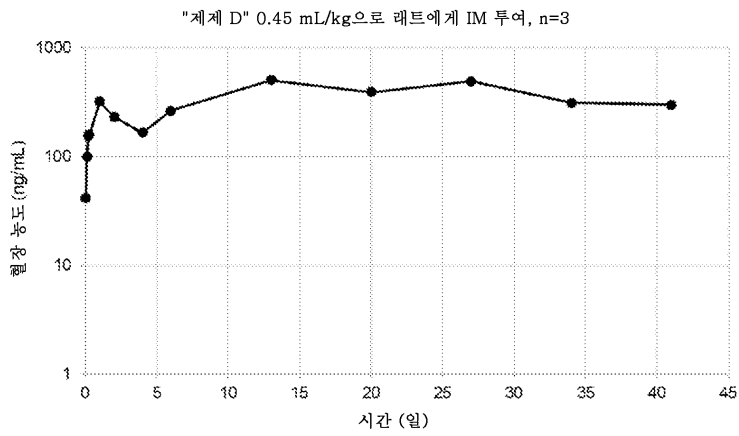
도면10



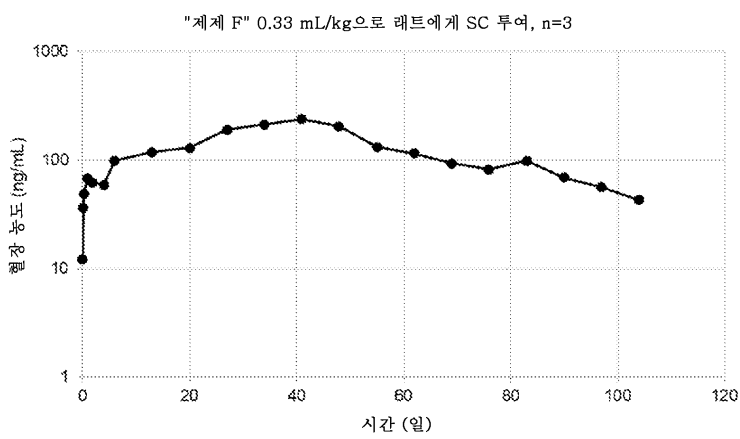
도면11



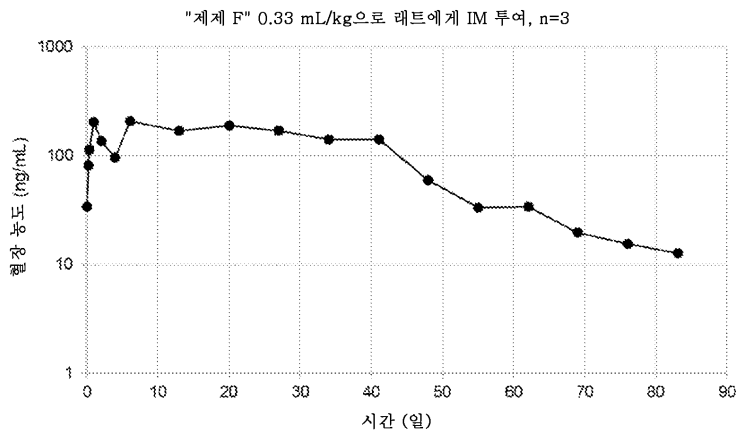
도면12



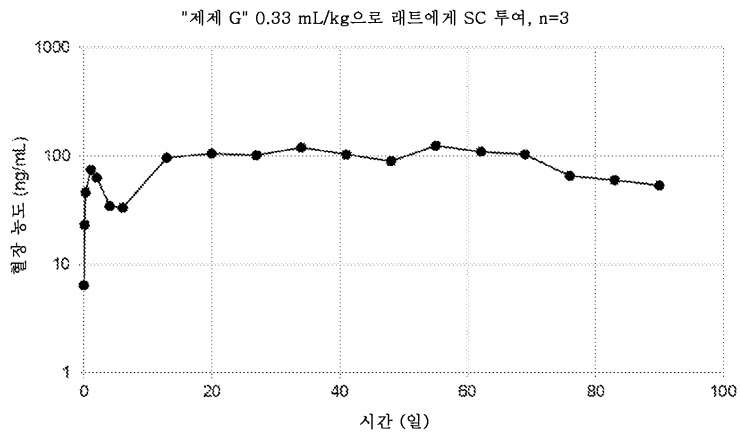
도면13



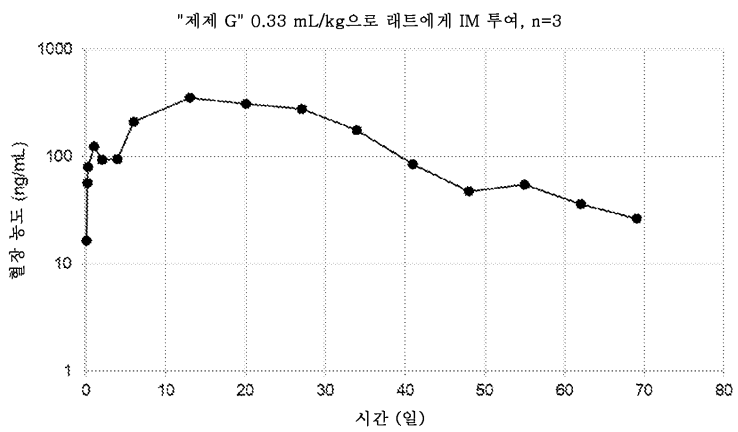
도면14



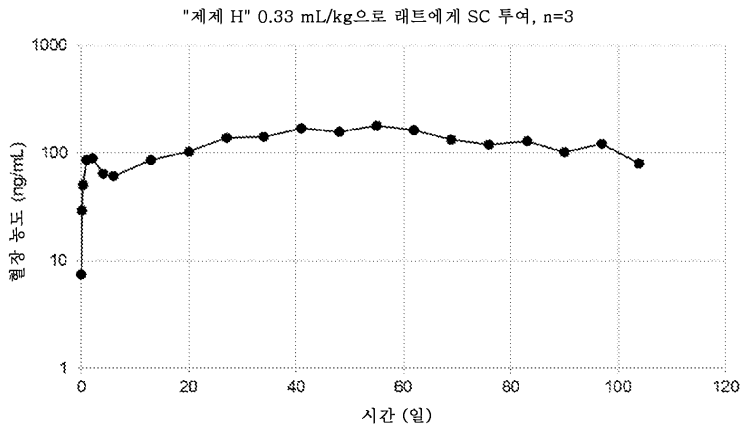
도면15



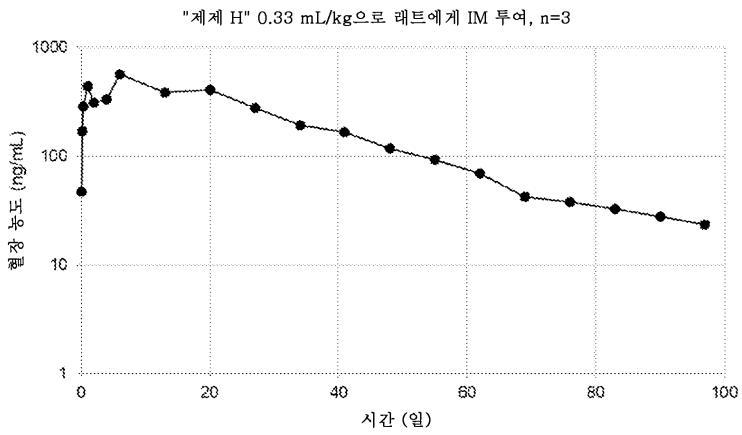
도면16



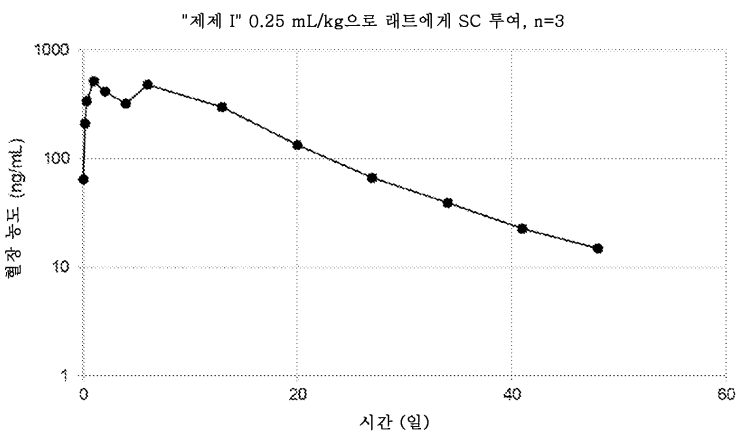
도면17



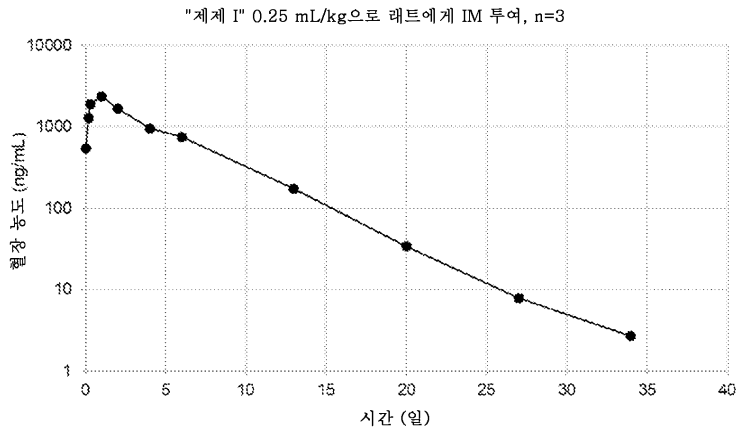
도면18



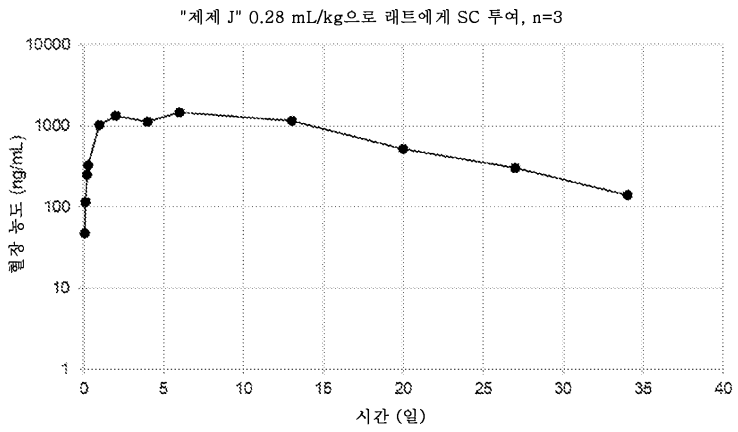
도면19



도면20



도면21



도면22

