



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0144245
(43) 공개일자 2024년10월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4375 (2006.01) A61K 31/7125 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4375 (2013.01)
A61K 31/7125 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7028356
- (22) 출원일자(국제) 2023년01월26일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년08월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2023/050687
- (87) 국제공개번호 WO 2023/144750
국제공개일자 2023년08월03일
- (30) 우선권주장
63/304,091 2022년01월28일 미국(US)

- (71) 출원인
글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로프먼트 리미티드
영국 에스지1 2엔와이 스티버지니 건넬스 우드 로드 지에스케이 메디슨즈 리서치 센터
- (72) 발명자
들라이에, 자레드 로렌
미국 19426 펜실베니아 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
레이머스, 마틴 알.
미국 19426 펜실베니아 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 오승현

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 B형 간염 바이러스 감염을 치료하기 위한 조합 요법

(57) 요약

본 개시내용은 B형 간염 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 PAPD5/7 억제제 및 HBV mRNA를 표적화하는 변형된 ASO를 투여하는 것을 포함한다.

대표도



각각은 A, G, T, 5-메틸-C 또는 5-메틸-U이다.

(52) CPC특허분류

A61P 31/20 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

오카우어, 말렉

미국 19426 펜실베니아 칼리지빌 사우스 칼리지빌
로드 1250

유, 시현 키에퍼

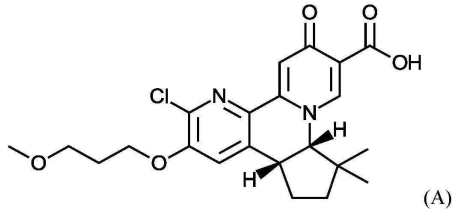
미국 19426 펜실베니아 칼리지빌 사우스 칼리지빌
로드 1250

명세서

청구범위

청구항 1

만성 B형 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 만성 B형 간염을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 하기 구조를 갖는 화합물 A:



또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량을 투여하는 것, 및

상기 대상체에게 20개의 연결된 뉴클레오시드를 포함하고 서열식별번호: 1의 핵염기 서열을 갖는 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 변형된 올리고뉴클레오티드는

10개의 연결된 테옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 절편,

5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 절편, 및

5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 절편

을 포함하고, 여기서 갭 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물 A가 유리 산으로서 투여되는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드가 베포로비르센인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 안정한 뉴클레오시(티드) 유사체 (NA) 요법을 받고 있는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, NA 요법이 라미부딘, 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 텔비부딘, 엔테카비르, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 화합물 A가 약 0.5 mg 또는 1 mg의 용량으로 1일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 올리고뉴클레오티드가 피하 주사에 의해 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 올리고뉴클레오티드가 약 150 mg 또는 300 mg의 용량으로 매주 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 및 변형된 올리고뉴클레오티드가 병용으로 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 화합물 A 및 변형된 올리고뉴클레오티드가 약 4주 동안 병용으로 투여되는 것인 방법.

청구항 12

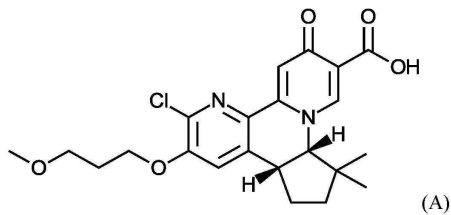
제10항 또는 제11항에 있어서, 변형된 올리고뉴클레오티드가 병용 투여 후 제2 치료 기간 동안 단독으로 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 제2 치료 기간이 약 8-20주인 방법.

청구항 14

인간에서 만성 B형 간염의 치료에 사용하기 위한 조합물로서, 하기 구조를 갖는 화합물 A:



또는 그의 제약상 허용되는 염, 및

20개의 연결된 뉴클레오티드를 포함하고 서열식별번호: 1의 핵염기 서열을 갖는 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 변형된 올리고뉴클레오티드는

10개의 연결된 데옥시뉴클레오티드로 이루어진 갭 절편,

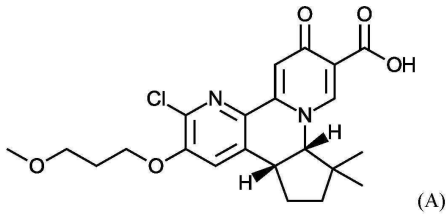
5개의 연결된 뉴클레오티드로 이루어진 5' 윙 절편, 및

5개의 연결된 뉴클레오티드로 이루어진 3' 윙 절편

을 포함하고, 여기서 갭 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오티드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신인 조합물.

청구항 15

인간에서 만성 B형 간염의 치료를 위한 의약의 제조에서의 하기 구조를 갖는 화합물 A:



또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도로서,

여기서 화합물 A는 20개의 연결된 뉴클레오시드를 포함하고 서열식별번호: 1의 핵염기 서열을 갖는 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드와 함께 투여되고, 여기서 변형된 올리고뉴클레오티드는

10개의 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 절편,

5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 절편, 및

5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 절편

을 포함하고, 여기서 갭 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신인 용도.

청구항 16

인간에서 만성 B형 간염의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 20개의 연결된 뉴클레오시드를 포함하고 서열식별번호: 1의 핵염기 서열을 갖는 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드의 용도로서, 여기서 변형된 올리고뉴클레오티드는

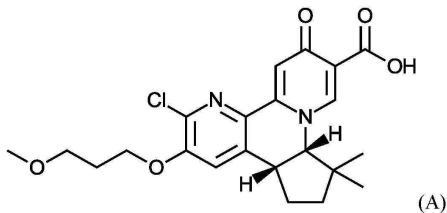
10개의 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 절편,

5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 절편, 및

5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 절편

을 포함하고, 여기서 갭 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신이고,

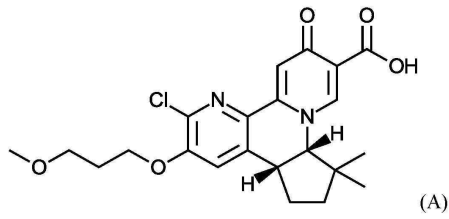
여기서 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드는 하기 구조를 갖는 화합물 A:



또는 그의 제약상 허용되는 염과 함께 투여되는 것인 용도.

청구항 17

인간에서 만성 B형 간염의 치료를 위한 의약의 제조에서의 하기 구조를 갖는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드의 조합물의 용도로서:



여기서 변형된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연결된 뉴클레오시드를 포함하고 서열식별번호: 1의 핵염기 서열을 가지며,

10개의 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 절편,

5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 절편, 및

5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 절편

을 포함하고, 여기서 갭 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신인 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이들 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 RNA 폴리머라제 연관 도메인 함유 단백질 5 및 7 (PAPD 5/7) 억제제를 투여하는 것 및 변형된 안티센스 올리고뉴클레오티드 (ASO)를 투여하는 것을 포함한다.

배경 기술

[0002] B형 간염 바이러스 (HBV)는 엄격한 간향성, 이중-가닥 DNA 함유 바이러스이다. DNA가 유전 물질이지만, 복제 주기는 프리게놈 RNA를 DNA로 카피하기 위한 역전사 단계를 수반한다. HBV에 의한 1차 감염은 기관 염증, 열, 황달, 및 혈액 중 간 트랜스아미나제 증가의 증상을 갖는 급성 감염을 유발한다. 바이러스 감염을 극복할 수 없는 환자는 경변성 간 또는 간암 발병의 증가된 위험과 함께 수년에 걸쳐 만성 질환 진행을 겪는다.

[0003] HBV 감염은 2종의 상이한 입자: 1) HBV 코어 항원 단백질 (HBcAg)로부터 어셈블리된 바이러스 캡시드를 포함하고 B형 간염 표면 항원 (HBsAg)에 의해 피복되며 세포를 재감염시킬 수 있는 HBV 바이러스 자체 (또는 데인 입자) 및 2) 비-감염성인 지질, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 및 소형 및 중형의 B형 간염 표면 항원 (HBsAg)으로 구성된 고밀도 지단백질-유사 입자인 서브바이러스 입자 (또는 SVP)의 생산을 유발한다. 생산된 각각의 바이러스 입자에 대해, 1,000-10,000개의 SVP가 혈액 내로 방출된다. 따라서, SVP (및 이들이 보유하는 HBsAg 단백질)는 혈액 내의 압도적 다수의 바이러스 단백질을 나타낸다. HBV 감염된 세포는 또한 HBV e-항원 (HBeAg)으로 불리는 프리-코어 단백질의 가용성 단백질분해 산물을 분비한다.

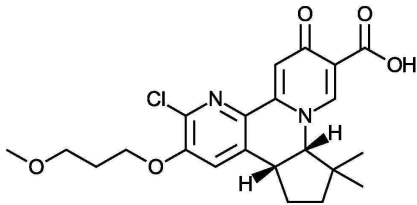
[0004] 현재 만성 HBV 감염에 대해 미국 간 질환 연구 협회 (AASLD) 및 유럽 간 연구 협회 (EASL)에 의해 권장되는 요법은 인터페론 알파 (INF α), PEG화 인터페론 알파-2a (Peg-IFN2 α), 엔테카비르 및 테노포비르를 포함한다. 그러나, 전형적인 인터페론 요법은 48-주이고, 심각하고 불쾌한 부작용을 유발하며, HBeAg 혈청전환은 요법 중단 24주 후에 단지 27-36% 범위이다. HBsAg의 혈청전환은 훨씬 더 낮고 - 치료 중단 직후에 단지 3%로 관찰되며, 5년 후에 12% 초과로 증가한다.

[0005] 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 요법 엔테카비르 및 테노포비르는 바이러스 로드를 감소시키는 데 성공적이었지만, HBeAg 혈청전환율 및 HBsAg 손실률은 IFN α 요법을 사용하여 수득된 것보다 훨씬 더 낮다. 라미부딘 (3TC), 텔비부딘 (LdT), 및 아데포비르를 포함한 다른 유사한 요법이 또한 사용되지만, 뉴클레오시드/뉴클레오티드 요법의 경우 일반적으로 저항성의 출현이 치료 효능을 제한한다.

[0006] 따라서, 새로운 항-HBV 요법, 보다 특히 HBeAg 및/또는 HBsAg 혈청전환율을 증가시킬 수 있는 요법을 발견하고 개발하는 것에 대한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0007] 한 측면에서, 본 개시내용은 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 하기 구조를 갖는 화합물 A:



[0008] 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량을 투여하는 것, 및

[0009] 상기 대상체에게 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC-3' (서열식별번호: 1)의 핵염기 서열을 갖는 20개의 연결된 뉴클레오시드를 포함하는 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 변형된 올리고뉴클레오티드는

[0010] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 겹 절편,

[0011] 5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 절편, 및

[0012] 5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 절편

[0013] 을 포함하고, 여기서 겹 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다 (도 1 참조).

[0014] 본원에 기재된 화합물 A는, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 W02019/069293에 화합물 번호 220으로서 개시된, PAPD5/7 억제제이다.

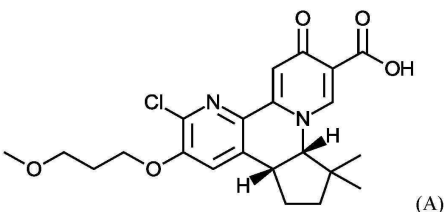
[0015] 본원에 기재된 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드는, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 W02012/145697에 개시된 바와 같은, 안티센스 올리고뉴클레오티드 (ASO)이다. 한 실시양태에서, ASO는 W02012/145697에 개시된 바와 같은 화합물 ISIS 번호 505358이고, 이는 또한 베피로비르센으로도 지칭된다.

[0016] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 만성 B형 간염 (CHB)의 치료를 필요로 하는 인간에서 CHB를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 화합물 A의 치료 유효량 및 베피로비르센의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 혈청 HBsAg 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 혈청 HBsAg 수준을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량을 투여하는 것, 및 상기 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 혈청 HBV DNA 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 혈청 HBV DNA 수준을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량을 투여하는 것, 및 상기 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0019] 또 다른 측면에서, 만성 B형 간염의 치료에 사용하기 위한 조합물이 제공되며, 이는 하기 구조를 갖는 화합물 A:



[0020] 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량을 투여하는 것, 및

[0021] 상기 대상체에게 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC-3' (서열식별번호: 1)의 핵염기 서열을 갖는 20개의 연결된 뉴클레오시드를 포함하는 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 변형된 올리고뉴클레오티드는

- [0022] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
- [0023] 서열식별번호: 1의 핵염기 서열을 갖는 20개의 연결된 뉴클레오타이드를 포함하는 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 변형된 올리고뉴클레오타이드는
- [0024] 10개의 연결된 테옥시뉴클레오타이드로 이루어진 겹 절편,
- [0025] 5개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진 5' 윙 절편, 및
- [0026] 5개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진 3' 윙 절편
- [0027] 을 포함하고, 여기서 겹 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0028] 한 실시양태에서, 조합물은 대상체에서 만성 B형 간염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 여기서 방법은 화합물 A 및 변형된 올리고뉴클레오타이드를 대상체에게 병용으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0029] 한 실시양태에서, 조합물은 만성 B형 간염 (CHB)의 치료를 필요로 하는 인간에서 CHB를 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 여기서 방법은 상기 대상체에게 화합물 A의 치료 유효량 및 베피로비르센의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0030] 또 다른 실시양태에서, 조합물은 혈청 HBsAg 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 혈청 HBsAg 수준을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 상기 대상체에게 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량을 투여하는 것, 및 상기 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오타이드의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0031] 추가 실시양태에서, 조합물은 혈청 HBV DNA 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 혈청 HBV DNA 수준을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 상기 대상체에게 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량을 투여하는 것, 및 상기 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오타이드의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1은 키메라 2'-MOE 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오타이드 (MOE 겹머)의 구조를 도시한다.
- 도 2는 화합물 A 및 RG7834에 대한 생화학적 검정에서의 PAPD5 및 PAPD7의 효소적 활성을 도시한다.
- 도 3은 AAV-HBV 마우스에서의 HBsAg 수준에 대한 화합물 A 단독처리의 효과를 도시한다.
- 도 4는 AAV-HBV 마우스에서의 HBsAg 수준에 대한 화합물 A 및 베피로비르센 공동 처리의 효과를 도시한다.
- 도 5는 AAV-HBV 마우스에서의 HBsAg 수준에 대한 화합물 A 및 베피로비르센 순차적 처리의 효과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 정의
- [0034] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 본원에 사용된 특정 용어는 문헌 ["A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)," Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. and Klbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basel, Switzerland)]에 기재된 바와 같이 정의된다.
- [0035] 본 명세서 및 하기 청구범위 전반에 걸쳐, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단어 "포함하다" 및 변형어, 예컨대 "포함한다" 및 "포함하는"은 언급된 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계의 균의 포함을 의미하지 만, 임의의 다른 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계의 균의 배제를 의미하지는 않는 것으로 이해될 것이다.
- [0036] 달리 나타내지 않는 한, 하기 용어는 하기 의미를 갖는다:
- [0037] "2'-O-메톡시에틸" (또한 2'-MOE 및 2'-O(CH₂)₂-OCH₃)은 푸라노스 고리의 2' 위치에서의 O-메톡시-에틸 변형을 지칭한다. 2'-O-메톡시에틸 변형된 당은 변형된 당이다.

- [0038] "2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드" (또한 2'-MOE 뉴클레오시드)는 2'-0-메톡시에틸 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 지칭한다.
- [0039] "5-메틸시토신"은 5-위치에 부착된 메틸기로 변형된 시토신을 지칭한다. 5-메틸시토신은 변형된 핵염기이다.
- [0040] 본원에 사용된 "약"은 그것이 수식하는 수치 값을 한정하는 것으로 의도되며, 오차 한계 내의 변수로서의 이러한 값을 나타낸다. 데이터의 차트 또는 표에 주어진 평균 값에 대한 표준 편차와 같은 특정한 오차 한계가 열거되지 않은 경우에, 용어 "약"은 열거된 값의 $\pm 10\%$ 를 포괄할 범위를 의미하는 것으로 이해되어야 하고, 범위는 포함된다.
- [0041] "활성 제약 작용제"는 대상체에게 투여되는 경우에 치료 이익을 제공하는 제약 조성물 내의 물질 또는 물질들을 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, HBV를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드는 활성 제약 작용제이다. 일부 실시양태에서, PAPD5/7 억제제는 활성 제약 작용제이다.
- [0042] "병용으로 투여되는" (또는 공동 투여)은 제2 활성 제약 작용제가 투여될 때 제1 투여된 활성 제약 작용제가 치료 유효량으로 대상체에서 여전히 존재하는 임의의 방식으로 2종의 활성 제약 작용제를 일정 기간 동안 대상체에게 공-투여하는 것을 지칭한다. 병용 투여는 둘 다의 작용제가 단일 제약 조성물로, 동일한 투여 형태로, 또는 동일한 투여 경로에 의해 투여될 것을 요구하지 않는다. 둘 다의 작용제의 효과는 일정 기간 동안 중복될 수 있고, 동일한 시간에 걸쳐 있을 필요는 없다.
- [0043] "순차적으로 투여되는"은 제1 활성 제약 작용제를 투여하고, 이어서 유의한 시간 후에 제2 활성 제약 작용제를 투여하여, 제2 활성 제약 작용제가 투여될 때 제1 투여된 활성 제약 작용제가 치료 유효량으로 대상체에서 존재하지 않도록 하는 것을 지칭한다. 2회의 순차적 투여 사이의 기간은 1주 내지 24주, 예를 들어 2주 내지 12주, 예를 들어 1주, 2주, 4주, 6주, 8주, 10주 또는 12주일 수 있다.
- [0044] "동물"은 인간, 또는 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 돼지를 포함하나 이에 제한되지는 않는 비-인간 동물, 및 원숭이 및 침팬지를 포함하나 이에 제한되지는 않는 비-인간 영장류를 지칭한다.
- [0045] "안티센스 화합물"은 수소 결합을 통해 표적 핵산에 혼성화될 수 있는 올리고머 화합물을 지칭한다. 안티센스 화합물의 예는 단일-가닥 및 이중-가닥 화합물, 예컨대 안티센스 올리고뉴클레오티드, siRNA, shRNA, snoRNA, miRNA 및 위성 반복부를 포함한다.
- [0046] "안티센스 올리고뉴클레오티드"는 표적 핵산의 상응하는 영역 또는 절편에 대한 혼성화를 허용하는 핵염기 서열을 갖는 단일-가닥 올리고뉴클레오티드를 지칭한다.
- [0047] "화학적으로 구별되는 영역"은 동일한 안티센스 화합물의 또 다른 영역과 어떤 방식으로든 화학적으로 상이한 안티센스 화합물의 영역을 지칭한다. 예를 들어, 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시(티)드를 갖는 영역은 2'-0-메톡시에틸 변형 없이 뉴클레오시(티)드를 갖는 영역과 화학적으로 구별된다.
- [0048] "키메라 안티센스 화합물"은 적어도 2개의 화학적으로 별개의 영역을 갖는 안티센스 화합물을 지칭하며, 각각의 영역은 복수의 서브유닛을 갖는다.
- [0049] "만성 B형 간염 (CHB) 감염"은 사람이 초기에는 급성 감염을 앓지만, 이어서 감염을 퇴치할 수 없는 경우에 발생한다. 출생 시 감염된 영아의 약 90%는 만성 질환으로 진행될 것이다. 그러나, 사람이 나이가 들수록 만성 감염의 위험은 감소하여, 소아로서 감염된 사람의 20%-50% 내지 성인으로서 감염된 사람의 10% 미만이 급성 감염에서 만성 감염으로 진행될 것이다.
- [0050] "데옥시리보뉴클레오시드"는 뉴클레오시드의 당 부분의 2' 위치에 수소를 갖는 뉴클레오시드를 지칭한다. 데옥시리보뉴클레오시드는 다양한 치환기 중 임의의 것에 의해 변형될 수 있다.
- [0051] "용량"은 단일 투여로 또는 명시된 기간 내에 제공되는 제약 작용제의 명시된 양을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용량은 2회 이상의 볼루스, 정제 또는 주사로 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 피하 투여를 목적으로 하는 경우에, 목적하는 용량은 단일 주사에 의해서는 용이하게 수용되지 않는 부피를 필요로 한다. 이러한 실시양태에서, 2회 이상의 주사가 목적하는 용량을 달성하는 데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 용량은 개체에서 주사 부위 반응을 최소화하기 위해 2회 이상의 주사로 투여될 수 있다.
- [0052] "투여 요법"은 1종 이상의 목적하는 효과를 달성하도록 설계된 용량의 조합이다.
- [0053] "지속기간"은 활성 또는 사건이 계속되는 기간을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 치료 지속기간은 제약 작용제

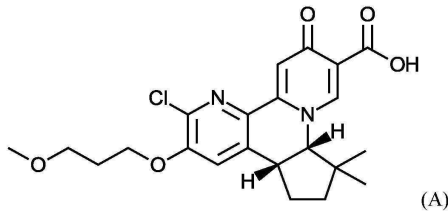
의 용량이 투여되는 동안의 기간이다.

- [0054] 활성을 조정하거나 또는 상태를 치료 또는 예방하는 것과 관련하여 "유효량"은 이러한 조정, 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 그러한 효과의 조정 또는 그러한 상태의 치료 또는 예방 또는 개선에 효과적인 활성 성분의 양을 단일 용량으로 또는 시리즈의 일부로서 투여하는 것을 지칭한다.
- [0055] "갭머"는 RNase H 절단을 지지하는 복수의 뉴클레오시드를 갖는 내부 영역이 외부 영역 사이에 위치하는 키메라 안티센스 화합물을 지칭하며, 여기서 내부 영역을 구성하는 뉴클레오시드는 외부 영역을 구성하는 뉴클레오시드와 화학적으로 구별된다. 내부 영역은 "갭", "갭 영역" 또는 "갭 절편"으로 지칭될 수 있고, 외부 영역은 "윙", "윙 영역" 또는 "윙 절편"으로 지칭될 수 있다.
- [0056] "HBV"는 인간 B형 간염 바이러스를 비롯한 포유동물 B형 간염 바이러스를 지칭한다. 상기 용어는 B형 간염 바이러스, 특히 인간 B형 간염 바이러스의 지리적 유전자형, 뿐만 아니라 B형 간염 바이러스의 지리적 유전자형의 변이체 균주를 포괄한다. HBV의 인간 지리적 유전자형은 유전자형: A (북서 유럽, 북아메리카, 중앙 아메리카); B (인도네시아, 중국, 베트남); C (동아시아, 한국, 중국, 일본, 폴리네시아, 베트남); D (지중해 지역, 중동, 인도); E (아프리카); F (아메리카 원주민, 폴리네시아); G (미국, 프랑스); 및 H (중앙 아메리카)를 포함한다.
- [0057] "HBV 항원"은 코어 단백질, 예컨대 "B형 간염 코어 항원" 또는 "HBcAg", "B형 간염 E 항원" 또는 "HBeAg", 및 외피 단백질, 예컨대 "HBV 표면 항원" 또는 "HBsAg"를 포함한, 임의의 B형 간염 바이러스 항원 또는 단백질을 지칭한다.
- [0058] "B형 간염 E 항원" 또는 "HBeAg"는 분비된, 비-미립자 형태의 HBV 코어 단백질이다. HBV 항원 HBeAg 및 HBcAg는 1차 아미노산 서열을 공유하고, 따라서 T 세포 수준에서 교차-반응성을 보인다. HBeAg는 바이러스 어셈블리 또는 복제에 요구되지 않지만, 연구는 그것이 만성 감염의 확립에 요구될 수 있음을 시사한다.
- [0059] "HBV 표면 항원" 또는 "HBsAg"는 감염성 HBV 바이러스 입자 (데인 입자)의 외피 단백질이지만, 또한 비-감염성 서브바이러스 입자 (SVP)로서 HBV 바이러스 입자보다 1000배 더 높은 혈청 수준으로 분비된다. 감염된 사람 또는 동물에서 HBsAg의 혈청 수준은 1000 µg/mL만큼 높을 수 있다 (Kann and Gehrlich (1998) Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 9th ed. 745).
- [0060] "B형 간염-관련 상태" 또는 "HBV-관련 상태"는 B형 간염 감염, 노출 또는 질병에 의해 악화되거나, 그에 의해 유발되거나, 그와 관련되거나, 그와 연관되거나, 또는 그에 기인할 수 있는 임의의 질환, 생물학적 상태, 의학적 상태 또는 사건을 지칭한다. 용어 B형 간염-관련 상태는 만성 HBV 감염, 염증, 섬유증, 간경변증, 간암, 혈청 간염, 황달, 간 염증, 간 섬유증, 간부전, 미만성 간세포 염증성 질환, 식혈세포성 증후군, HBV 바이러스혈증, 이식과 관련된 간 질환, 및 하기 중 임의의 것 또는 모두를 포함할 수 있는 증상을 갖는 상태를 포함한다: 플루-유사 질병, 쇠약, 동통, 두통, 열, 식욕 상실, 설사, 오심 및 구토, 신체의 간 영역에 걸친 통증, 점토색 또는 회색 대변, 전반적 가려움증, 및 암색 소변이 B형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스 항원의 존재에 대한 양성 시험 또는 B형 간염 바이러스 항원에 특이적인 항체의 존재에 대한 양성 시험과 커플링된 경우.
- [0061] "유도하다", "억제하다", "강화시키다", "상승시키다", "증가시키다", "감소시키다" 등은 일반적으로 2가지의 상태 사이의 정량적 차이를 나타낸다. 이러한 용어는 2가지의 상태 사이의 통계적으로 유의한 차이를 지칭할 수 있다. 예를 들어, "HBV의 활성 또는 발현을 억제하는 데 효과적인 양"은 비치료된 세포에서의 HBV 활성 또는 발현의 수준과 정량적으로 상이하고 통계적으로 유의할 수 있는, 치료된 세포에서의 HBV의 활성 또는 발현의 수준을 지칭한다. 이러한 용어는, 예를 들어 발현 수준 및 활성 수준에 적용된다.
- [0062] "뉴클레오시드간 연결"은 뉴클레오시드 사이의 화학 결합을 지칭한다. 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트는 뉴클레오시드간 연결의 예이다.
- [0063] "연결된 뉴클레오시드"는 뉴클레오시드간 연결에 의해 함께 연결된 인접 뉴클레오시드를 지칭한다.
- [0064] "변형된 뉴클레오시드간 연결"은 자연 발생 뉴클레오시드간 결합 (즉, 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 결합)으로부터의 치환 또는 임의의 변화, 예를 들어 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 지칭한다.
- [0065] "변형된 핵염기"는 아데닌, 시토신, 구아닌, 티미딘 또는 우라실 이외의 임의의 핵염기를 지칭한다. "비변형된 핵염기"는 퓨린 염기 아데닌 (A) 및 구아닌 (G), 및 피리미딘 염기 티민 (T), 시토신 (C) 및 우라실 (U)을 지칭한다. 변형된 핵염기는 메틸-시토신을 포함한다.

- [0066] "변형된 뉴클레오시드"는, 독립적으로, 변형된 당 모이어티 및/또는 변형된 핵염기를 갖는 뉴클레오시드를 지칭한다.
- [0067] "변형된 뉴클레오티드"는, 독립적으로, 변형된 당 모이어티, 변형된 뉴클레오시드간 연결, 및/또는 변형된 핵염기를 갖는 뉴클레오티드를 지칭한다.
- [0068] "변형된 올리고뉴클레오티드"는 적어도 1개의 변형된 뉴클레오시드간 연결, 변형된 당, 및/또는 변형된 핵염기를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다. 변형된 올리고뉴클레오티드는, 본 개시내용의 일부 실시양태에 따르면, 외부 영역 사이, 예를 들어 2개의 외부 영역, 예컨대 5' 외부 영역과 3' 외부 영역 사이에 위치하는, RNase H 절단을 지지하는 복수의 뉴클레오시드를 갖는 내부 영역을 포함하는 키메라 안티센스 화합물일 수 있고, 각각의 외부 영역은 1개 이상의 뉴클레오시드를 가지며, 여기서 내부 영역에 포함된 뉴클레오시드는 외부 영역에 포함된 뉴클레오시드와 화학적으로 상이하다. 변형된 올리고뉴클레오티드는 유리 산 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 나트륨 염), 또는 그의 혼합 형태일 수 있다.
- [0069] "핵산"은 단량체 뉴클레오티드로 구성된 분자를 지칭한다. 핵산은 리보핵산 (RNA), 데옥시리보핵산 (DNA), 단일-가닥 핵산, 이중-가닥 핵산, 소형 간섭 리보핵산 (siRNA) 및 마이크로RNA (miRNA)를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 핵산은, 제한 없이, 변형된 및/또는 비변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.
- [0070] "핵염기"는 또 다른 핵산의 염기와 쌍형성할 수 있는 헤테로시클릭 모이어티를 지칭한다.
- [0071] "핵염기 서열"은 임의의 당, 연결 및/또는 핵염기 변형과 독립적으로, 인접 핵염기의 순서를 지칭한다.
- [0072] "올리고뉴클레오티드"는 연결된 뉴클레오시드의 중합체를 지칭하며, 이들 각각은 서로 독립적으로 변형 또는 비변형될 수 있다.
- [0073] "제약상 허용되는 염"은 화합물의 생리학상 및 제약상 허용되는 염, 즉 모 활성 성분의 목적하는 생물학적 활성을 보유하고 목적하지 않는 독성학적 효과를 부여하지 않는 염을 지칭한다.
- [0074] "제약 작용제"는 대상체에게 투여되는 경우에 치료 이익을 제공하는 물질을 지칭한다. 예를 들어, PAPD5/7 억제제, 및/또는 HBV RNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드는 제약 작용제이다.
- [0075] "포스포로티오에이트 연결"은 비-가교 산소 원자 중 1개가 황 원자로 대체됨으로써 포스포디에스테르 결합이 변형된 뉴클레오시드 사이의 연결을 지칭한다. 포스포로티오에이트 연결은 변형된 뉴클레오시드간 연결이다.
- [0076] "영역"은 예를 들어 적어도 1개의 확인가능한 구조, 기능 또는 특징을 갖는 핵산의 한 부분으로서 정의된다.
- [0077] "절편"은 예를 들어 핵산 내의 보다 작은 영역 또는 그의 하위-부분을 지칭할 수 있다.
- [0078] "혈청클리어런스"는 CHB 환자에서의 정량 하한치 미만 (즉 < LLOQ)의 HBsAg 및/또는 HBV DNA 수준을 지칭한다. 인간 샘플의 시험 시, 혈청 HBsAg 수준을 COBAS HBsAg 퀀트 II (로슈(Roche))를 사용한 샌드위치 면역검정에 의해 측정하는 경우, LLOQ는 0.05 IU/mL이다. 인간 샘플의 시험 시, 혈청 HBV DNA 수준을 COBAS 앰플리프램/COBAS 택맨 HBV 시험 v.2.0 (로슈)을 사용하여 측정하는 경우, LLOQ는 20 IU/mL이다.
- [0079] "대상체"는 치료 또는 요법을 위해 선택된 인간 또는 비-인간 동물을 지칭한다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0080] "치료 유효량"은 대상체에게 투여되는 경우에 질환 또는 상태의 임의의 증상, 측면 또는 특징에 대해 임의의 검출가능한 긍정적 효과를 가질 수 있는 양으로, 작용제를 단독으로 또는 제약 조성물의 일부로서 및 단일 용량으로 또는 일련의 용량의 일부로서 대상체에게 투여하는 것을 지칭한다.
- [0081] "치료"는 질환 또는 상태의 변경 또는 개선에 영향을 미치도록 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 지칭한다. 만성 B형 간염 감염과 관련하여 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 CHB의 증상을 감소시키거나, CHB의 진행을 예방하거나 또는 CHB의 1종 이상의 검출가능한 마커의 수준을 감소시킬 의도로 적합한 조성물을 투여하는 것을 지칭한다.
- [0082] 방법
- [0083] 본 개시내용은 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, HBV 감염은 만성 B형 간염 (CHB)이다.
- [0084] 일부 실시양태에서, HBV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HBV 감염을 치료하는 방법은 상기 대상체에게

치료 유효량의 PAPD5/7 억제제 및 안티센스 올리고뉴클레오티드를 투여하는 것을 포함한다.

[0085] 일부 실시양태에서, HBV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HBV 감염을 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료 유효량의 하기 구조를 갖는 화합물 A:



[0086] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
 [0087]

[0088] 또 다른 실시양태에서, 방법은 대상체에게 치료 유효량의 화합물 A를 투여하는 것 및 대상체에게 20개의 연결된 뉴클레오시드를 포함하고 하기 핵염기 서열을 갖는 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드를 투여하는 것을 포함하며:

[0089] 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC-3' (서열식별번호: 1),

[0090] 여기서 변형된 올리고뉴클레오티드는

[0091] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 절편,

[0092] 5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 절편, 및

[0093] 5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 절편

[0094] 을 포함하고, 여기서 갭 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0095] 한 실시양태에서, 화합물 A는 유리 산으로서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A는 그의 제약상 허용되는 염으로서 투여된다.

[0096] 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지고 서열식별번호: 1의 핵염기 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 베피로비르센이다. 일부 실시양태에서, 베피로비르센은 유리 산, 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 나트륨 염), 또는 그의 조합으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 베피로비르센은 유리 산으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 베피로비르센은 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 나트륨 염)으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 베피로비르센은 유리 산 및 나트륨 염의 조합으로서 투여된다.

[0097] 일부 실시양태에서, HBV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HBV 감염을 치료하는 방법은 상기 대상체에게 화합물 A의 치료 유효량 및 베피로비르센의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 베피로비르센의 치료 유효량은 베피로비르센 유리 산의 양을 기준으로 계산된다. 대상체는 인간일 수 있다.

[0098] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 만성 B형 간염 (CHB)의 치료를 필요로 하는 인간에서 CHB를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 화합물 A의 치료 유효량 및 베피로비르센의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0099] 한 실시양태에서, 대상체는 안정한 뉴클레오시(티)드 유사체 (NA) 요법 (예를 들어, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 또는 엔테카비르)을 받고 있다. "안정한"은 치료 전 적어도 6개월 동안 뉴클레오시(티)드 요법에 변화가 없고, 치료 지속기간 동안 요법에 계획된 변화가 없는 것으로 정의된다. 일부 실시양태에서, NA 요법은 라미부딘, 아데포비르, 아데포비르 디포복실, 텔비부딘, 엔테카비르, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (TDF), 또는 테노포비르 알라페나미드 (TAF), 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, NA 요법은 엔테카비르, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드이다. 일부 실시양태에서, NA 요법은 엔테카비르이다. 일부 실시양태에서, NA 요법은 테노포비르이다. 일부 실시양태에서, NA 요법은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트이다. 일부 실시양태에서, NA 요법은 테노포비르 알라페나미드이다.

- [0100] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 NA 요법을 받고 있지 않다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료-나이브이다.
- [0101] 일부 실시양태에서, 화합물 A는 경구로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 캡슐로서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 정제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 공복 상태 하에 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 섭식 조건 하에 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 4주, 8주 또는 12주 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 4주 동안 투여된다.
- [0102] 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 피하 주사에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 수용액 중 피하 주사에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 약 150 mg 또는 300 mg의 용량으로 매주 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 약 150 mg의 용량으로 매주 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 약 300 mg의 용량으로 매주 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 처음 2주에 제4일 및 제11일에 추가의 로딩 용량으로 매주 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 약 300 mg의 용량으로 매주 1회 투여되며, 제4일 및 제11일에 추가의 로딩 용량이 투여된다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 약 12-24주 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 12주, 14주, 16주, 18주, 20주, 22주 또는 24주 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 12주 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 24주 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 베피로비르센이고, 12주 또는 24주 동안 투여되며, 제4일 및 제11일에 추가의 로딩 용량이 투여된다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 화합물 A 및 변형된 올리고뉴클레오티드는 병용으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 및 변형된 올리고뉴클레오티드는 제1 치료 기간 동안 병용으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 기간은 2 내지 12주, 예를 들어 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 10주 또는 12주이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 기간은 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주 또는 12주이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 기간은 4 내지 12주이다. 한 실시양태에서, 화합물 A 및 베피로비르센은 제1 치료 기간 (예를 들어 4주, 8주 또는 12주) 동안 병용으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A 및 베피로비르센은 4주 동안 병용으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A 및 베피로비르센은 8주 동안 병용으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A 및 베피로비르센은 12주 동안 병용으로 투여된다.
- [0105] 일부 실시양태에서, 제1 치료 기간 동안의 병용 투여 후에, 변형된 올리고뉴클레오티드가 제2 치료 기간 동안 단독으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 치료 기간은 8 내지 20주이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료 기간은 8 내지 48주이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료 기간은 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주 또는 20주이다. 한 실시양태에서, 제2 치료 기간은 8주이다. 한 실시양태에서, 제2 치료 기간은 20주이다.
- [0106] 다른 실시양태에서, 제1 치료 기간 동안의 병용 투여 후에, 화합물 A가 제2 치료 기간 동안 단독으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 치료 기간은 4 내지 12주이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료 기간은 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주 또는 12주이다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 화합물 A 및 변형된 올리고뉴클레오티드는 제1 치료 기간 동안 병용으로 투여되고, 이어서 변형된 올리고뉴클레오티드가 제2 치료 기간 동안 단독으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 기간은 4주이고, 제2 치료 기간은 8 내지 20주이다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 및 베피로비르센은 4주 동안 병용으로 투여되고, 이어서 베피로비르센이 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주 또는 20주 동안 단독으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A 및 베피로비르센은 4주 동안 병용으로 투여되고, 이어서 베피로비르센이 8주 동안 단독으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A 및 베피로비르센은 4주 동안 병용으로 투여되고, 이어서 베피로비르센이 20주 동안 단독으로 투여된다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 화합물 A 및 변형된 올리고뉴클레오티드는 제1 치료 기간 동안 병용으로 투여되고, 이어서 화합물 A가 제2 치료 기간 동안 단독으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 기간은 12주이고, 제2 치료 기간은 4 내지 12주이다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 및 베피로비르센은 12주 동안 병용으로 투여되고, 이어서 화합물 A가 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주 또는 12주 동안 단독으로 투여된다.
- [0109] 본 개시내용은 본원에 제시된 바와 같이 대상체에게 투여되는 화합물 A 및/또는 단일-가닥 올리고뉴클레오티드의 양이 치료 유효량인 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 1일 2회 투여된다. 일부

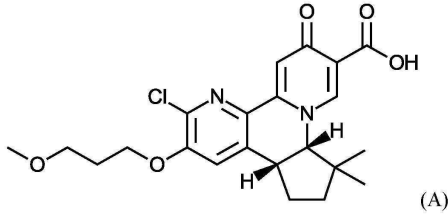
실시양태에서, 투여되는 화합물 A의 양은 용량당 약 0.02-20 mg, 또는 용량당 약 0.02 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.3 mg, 0.5 mg, 1 mg, 3 mg, 10 mg 또는 20 mg, 또는 상기 값 중 임의의 2개 사이의 범위 (예를 들어 0.02-0.05 mg, 0.02-0.1 mg, 0.02-0.3 mg, 0.02-1 mg, 0.02-3 mg, 0.02-10 mg, 0.05-0.1 mg, 0.05-0.3 mg, 0.05-1 mg, 0.05-3 mg, 0.05-10 mg, 0.1-0.3 mg, 0.1-1 mg, 0.1-3 mg, 0.1-10 mg, 0.3-1 mg, 0.3-3 mg, 0.3-10 mg, 0.5-1 mg, 0.5-3 mg, 0.5-10 mg, 1-3 mg, 1-10 mg 또는 3-10 mg)이다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 용량당 약 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg 또는 10 mg, 또는 상기 값 중 임의의 2개 사이의 범위, 예를 들어 용량당 약 0.5-1 mg, 약 0.5-2 mg, 약 1-10 mg, 약 2-6 mg 또는 약 3-5 mg으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 용량당 약 0.5 mg, 1 mg, 3 mg 또는 10 mg으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 용량당 약 0.5 mg으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 용량당 약 1 mg으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 용량당 약 3 mg으로 투여된다.

- [0110] 일부 실시양태에서, 화합물 A는 약 1 내지 10 mg 또는 약 1 내지 20 mg의 용량으로 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 약 3 mg의 용량으로 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 약 0.5 mg 또는 약 1 mg의 용량으로 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 약 0.5 mg의 용량으로 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A는 약 1 mg의 용량으로 1일 2회 투여된다.
- [0111] 특정 실시양태에서, 화합물 A 및 변형된 올리고뉴클레오티드의 투여는 혈액 내의 HBV RNA 수준, HBV DNA 수준, HBV 단백질 수준, HBsAg 수준, 또는 HBeAg 수준을 적어도 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 99%만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 및 베피로비르센의 투여는 혈청 HBV DNA 수준 및/또는 혈청 HBsAg 수준을 적어도 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 99%만큼 감소시킨다.
- [0112] 일부 실시양태에서, B형 간염 바이러스 감염은 인간 지리적 유전자형: A (북서 유럽, 북아메리카, 중앙 아메리카); B (인도네시아, 중국, 베트남); C (동아시아, 한국, 중국, 일본, 폴리네시아, 베트남); D (지중해 지역, 중동, 인도); E (아프리카); F (아메리카 원주민, 폴리네시아); G (미국, 프랑스); 또는 H (중앙 아메리카) 중 임의의 것에 의해 유발된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 만성 B형 간염 (CHB)을 갖는다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 종료 시 B형 간염 표면 항원 (HBsAg)의 혈청클리어런스를 달성한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 종료 24주 후에 HBsAg의 혈청클리어런스를 유지한다. "치료 종료"는 본원에 기재된 방법을 위한 화합물 A의 최종 용량 또는 변형된 올리고뉴클레오티드의 최종 용량의 투여 중 더 늦은 것을 지칭한다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 종료 시 HBV DNA의 혈청클리어런스를 달성한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 종료 24주 후에 HBV DNA의 혈청클리어런스를 유지한다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 종료 시 HBsAg의 혈청클리어런스를 달성한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 종료 24주 후에 HBsAg의 혈청클리어런스를 유지한다.
- [0116] 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 종료 시 HBsAg 및 HBV DNA의 혈청클리어런스를 달성한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 종료 24주 후에 HBsAg 및 HBV DNA의 혈청클리어런스를 유지한다.
- [0117] 본원에 기재된 방법은 단독요법 (화합물 A 또는 베피로비르센)을 제공받은 대상체와 비교하여, 조합 요법 (화합물 A 및 베피로비르센)을 제공받은 대상체가 치료 종료 시 또는 치료 종료 24주 후에 HBV DNA의 혈청클리어런스를 달성하는 데 있어서 보다 높은 반응률을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조합 요법을 제공받은 대상체의 경우 반응률은 단독요법을 제공받은 대상체보다 적어도 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% 또는 15% 더 높다.
- [0118] 본원에 기재된 방법은 또한 단독요법 (화합물 A 또는 베피로비르센)을 제공받은 대상체와 비교하여, 조합 요법 (화합물 A 및 베피로비르센)을 제공받은 대상체가 치료 종료 시 또는 치료 종료 24주 후에 HBsAg의 혈청클리어런스를 달성하는 데 있어서 보다 높은 반응률을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조합 요법을 제공받은 대상체의 경우 반응률은 단독요법을 제공받은 대상체보다 적어도 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% 또는 15% 더 높다.
- [0119] 본원에 기재된 방법은 추가로, 단독요법 (화합물 A 또는 베피로비르센)을 제공받은 대상체와 비교하여, 조합 요법 (화합물 A 및 베피로비르센)을 제공받은 대상체가 치료 종료 시 또는 치료 종료 24주 후에 HBsAg 및 HBV DNA의 혈청클리어런스를 달성하는 데 있어서 보다 높은 반응률을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조합 요법을 제공받은 대상체의 경우 반응률은 단독요법을 제공받은 대상체보다 적어도 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%,

13%, 14% 또는 15% 더 높다.

[0120] 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 종료 시 HBsAg 수준에서 기준선으로부터 적어도 1, 적어도 1.5, 적어도 2, 적어도 2.5, 또는 적어도 3 log₁₀ IU/mL의 감소를 달성한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 종료 24주 후에 HBsAg 수준에서 기준선으로부터 적어도 1, 적어도 1.5, 적어도 2, 적어도 2.5, 또는 적어도 3 log₁₀ IU/mL의 감소를 유지한다.

[0121] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 HBV 감염의 치료에 사용하기 위한 조합물을 제공하며, 이는 하기 구조를 갖는 화합물 A:



[0122] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및

[0124] 20개의 연결된 뉴클레오시드를 포함하고 서열식별번호: 1의 핵염기 서열을 갖는 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 변형된 올리고뉴클레오티드는

[0125] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 절편,

[0126] 5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 절편, 및

[0127] 5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 절편

[0128] 을 포함하고, 여기서 갭 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0129] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 HBV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화합물 A의 용도에 관한 것이며, 여기서 화합물 A는 20개의 연결된 뉴클레오시드를 포함하고 서열식별번호: 1의 핵염기 서열을 갖는 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드와 함께 투여되고, 여기서 변형된 올리고뉴클레오티드는

[0130] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 절편,

[0131] 5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 절편, 및

[0132] 5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 절편

[0133] 을 포함하고, 여기서 갭 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0134] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 HBV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에서의 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오티드의 용도에 관한 것이며,

[0135] 여기서 변형된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연결된 뉴클레오시드를 포함하고 서열식별번호: 1의 핵염기 서열을 가지며,

[0136] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 절편,

[0137] 5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 절편, 및

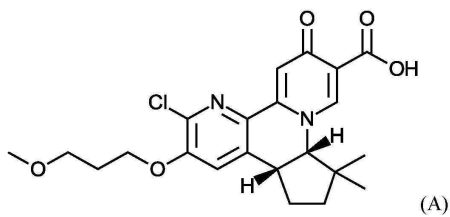
[0138] 5개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 절편

[0139] 을 포함하고, 여기서 갭 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0140] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 HBV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화합물 A 및 단일-가닥 변형된 올

리고뉴클레오타이드의 조합물의 용도에 관한 것이며,

- [0141] 여기서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 20개의 연결된 뉴클레오타이드를 포함하고 서열식별번호: 1의 핵염기 서열을 가지며,
- [0142] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오타이드로 이루어진 겹 절편,
- [0143] 5개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진 5' 윙 절편, 및
- [0144] 5개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진 3' 윙 절편
- [0145] 을 포함하고, 여기서 겹 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 화합물 A 및 변형된 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, 베피로비르센)의 조합물은 만성 B형 간염 (CHB)의 치료를 필요로 하는 인간에서 CHB를 치료하는 데 사용하기 위한 것이다.
- [0147] 일부 실시양태에서, 화합물 A 및 변형된 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, 베피로비르센)의 조합물은 CHB의 치료를 필요로 하는 인간에서 CHB를 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 사용하기 위한 것이다.
- [0148] 본 발명의 방법과 관련하여 상기 언급된 용량 및 투여 간격은 또한 본 발명의 의학적 용도에 적절하다.
- [0149] 조합물
- [0150] 본 개시내용은 또한 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염을 치료하기 위한 제약 조합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, HBV 감염은 만성 B형 간염 (CHB)이다. 하기 기재된 특색에 더하여, 본원에 개시된 조합물은 상기 방법 중 임의의 것에 사용될 수 있다.
- [0151] 조합물은 2종의 조성물: 제1 제약 성분을 포함하는 제1 조성물 및 제2 제약 성분을 포함하는 제2 조성물을 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 제1 조성물은 PAPD5/7 억제제, 예컨대 화합물 A를 포함하고/거나, 제2 조성물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 예컨대 베피로비르센을 포함한다.
- [0152] 일부 실시양태에서, 조합물은 PAPD5/7 억제제 및 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특히, 조합물은 PAPD5/7 억제제를 포함하는 제1 조성물 및 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 제2 조성물을 포함한다. 이들 실시양태에서, 조합물은 HBV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HBV 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 것일 수 있으며, 여기서 치료는 대상체에게 치료 유효량의 PAPD5/7 억제제 및 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 투여하는 것을 포함한다.
- [0153] 일부 실시양태에서, 조합물은 하기 구조를 갖는 화합물 A:



- [0154] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [0156] 또 다른 실시양태에서, 조합물은 화합물 A, 및 하기 핵염기 서열을 갖는 20개의 연결된 뉴클레오타이드를 포함하는 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하며:
- [0157] 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC-3' (서열식별번호: 1),
- [0158] 여기서 변형된 올리고뉴클레오타이드는
- [0159] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오타이드로 이루어진 겹 절편,
- [0160] 5개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진 5' 윙 절편, 및
- [0161] 5개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진 3' 윙 절편

- [0162] 을 포함하고, 여기서 겹 절편은 5' 윙 절편과 3' 윙 절편 사이에 위치하고, 여기서 각각의 윙 절편의 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0163] 한 실시양태에서, 화합물 A는 유리 산이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0164] 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 서열식별번호: 1의 핵염기 서열을 갖는 20개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 베피로비르센이다. 일부 실시양태에서, 베피로비르센은 유리 산, 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 나트륨 염), 또는 그의 조합으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 베피로비르센은 유리 산으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 베피로비르센은 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 나트륨 염)으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 베피로비르센은 유리 산 및 나트륨 염의 조합으로서 투여된다.
- [0165] 일부 실시양태에서, 조합물은 HBV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HBV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 여기서 방법은 상기 대상체에게 치료 유효량의 화합물 A 및 치료 유효량의 베피로비르센을 투여하는 것을 포함한다.
- [0166] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 만성 B형 간염 (CHB)의 치료를 필요로 하는 인간에서 CHB를 치료하는 방법에 사용하기 위한 조합물을 제공하며, 상기 방법은 상기 인간에게 치료 유효량의 화합물 A 및 치료 유효량의 베피로비르센을 투여하는 것을 포함한다.
- [0167] 한 실시양태에서, 대상체는 안정적인 뉴클레오시(티)드 유사체 (NA) 요법 (예를 들어, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 또는 엔테카비르)을 받고 있다. 일부 실시양태에서, NA 요법은 라미부딘, 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 텔비부딘, 엔테카비르, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (TDF), 또는 테노포비르 알라페나미드 (TAF), 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, NA 요법은 엔테카비르, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드이다. 일부 실시양태에서, NA 요법은 엔테카비르이다. 일부 실시양태에서, NA 요법은 테노포비르이다. 일부 실시양태에서, NA 요법은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트이다. 일부 실시양태에서, NA 요법은 테노포비르 알라페나미드이다.
- [0168] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 화합물 A 또는 변형된 올리고뉴클레오티드의 투여 전에 NA 요법을 받고 있지 않다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료-나이프이다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 화합물 A는 경구 투여를 위한 것이다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 캡슐로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 정제로서 제제화된다.
- [0170] 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 피하 주사에 의한 전달을 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 수용액 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 조합물은 150 mg 또는 300 mg의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다.
- [0171] 일부 실시양태에서, 조합물은 화합물 A 및 변형된 올리고뉴클레오티드가 병용으로 투여되는 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 이러한 병용 투여는 제1 치료 기간 동안 이루어진다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 기간은 2 내지 12주, 예를 들어, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 기간은 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주 또는 12주이다. 한 실시양태에서, 제1 치료 기간은 4주이다. 한 실시양태에서, 조합물은 제1 치료 기간 (예를 들어 4주, 8주 또는 12주) 동안 병용으로 투여되는 방법에 사용하기 위한 화합물 A 및 베피로비르센을 포함한다. 한 실시양태에서, 조합물은 4주 동안 병용으로 투여되는 방법에 사용하기 위한 화합물 A 및 베피로비르센을 포함한다.
- [0172] 본 개시내용은 치료 유효량의 화합물 A 및 단일-가닥 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조합물은 0.02-20 mg의 화합물 A, 또는 0.02 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.3 mg, 0.5 mg, 1 mg, 3 mg, 10 mg 또는 20 mg의 화합물 A, 또는 상기 값 중 임의의 2개 사이의 범위의 양 (예를 들어 0.02-0.05 mg, 0.02-0.1 mg, 0.02-0.3 mg, 0.02-1 mg, 0.02-3 mg, 0.02-10 mg, 0.05-0.1 mg, 0.05-0.3 mg, 0.05-1 mg, 0.05-3 mg, 0.05-10 mg, 0.1-0.3 mg, 0.1-1 mg, 0.1-3 mg, 0.1-10 mg, 0.3-1 mg, 0.3-3 mg, 0.3-10 mg, 0.5-1 mg, 0.5-3 mg, 0.5-10 mg, 1-3 mg, 1-10 mg 또는 3-10 mg)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합물은 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg 또는 10 mg의 화합물 A, 또는 상기 값 중 임의의 2개 사이의 양, 예를 들어 약 0.5-1 mg, 1-10 mg, 2-6 mg 또는 약 3-5 mg을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합물은 0.5 mg, 1 mg, 3 mg 또는 10 mg의 화합물 A를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합물은 3 mg의 화합물 A를 포함

한다. 일부 실시양태에서, 조합물은 0.5 mg의 화합물 A를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합물은 1 mg의 화합물 A를 포함한다.

[0173] 한 실시양태에서, 조합물은 150 mg의 변형된 올리고뉴클레오티드 및 3 mg의 화합물 A를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조합물은 300 mg의 변형된 올리고뉴클레오티드 및 3 mg의 화합물 A를 포함한다. 한 실시양태에서, 조합물은 150 mg의 변형된 올리고뉴클레오티드 및 0.5-1 mg의 화합물 A를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조합물은 300 mg의 변형된 올리고뉴클레오티드 및 0.5-1 mg의 화합물 A를 포함한다. 한 실시양태에서, 조합물은 150 mg의 변형된 올리고뉴클레오티드 및 0.5 mg의 화합물 A를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조합물은 300 mg의 변형된 올리고뉴클레오티드 및 0.5 mg의 화합물 A를 포함한다. 한 실시양태에서, 조합물은 150 mg의 변형된 올리고뉴클레오티드 및 1 mg의 화합물 A를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조합물은 300 mg의 변형된 올리고뉴클레오티드 및 1 mg의 화합물 A를 포함한다.

[0174] 키트

[0175] 본 발명의 한 측면에서, 본원에 개시된 활성 제약 작용제는, 특히 제약 조성물의 형태로, 사용에 대한 지침서와 함께 키트에 포함된다. 한 실시양태에서, 키트는 HBV에 대해 표적화된 안티센스 올리고뉴클레오티드, 즉 본원에 개시된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오티드, 및 본원에 개시된 바와 같은 PAPD5/7 억제제를 별개의 용기 내에 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 베포로비르센을 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 베포로비르센 및 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0176] 편의상, 키트는 활성 제약 작용제를 미리 결정된 양으로, 사용에 대한 지침서와 함께 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 미리 결정된 양은 상기 조합물 섹션에 개시된 바와 같다. 한 실시양태에서, 키트는 300 mg의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 150 mg의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0177] 한 실시양태에서, 키트는 경구 투여를 위해 제제화된 화합물 A를 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 화합물 A를 포함하는 1개 이상의 캡슐 또는 정제를 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 0.02-20 mg의 화합물 A를 포함하는 1개 이상의 캡슐 또는 정제를 포함한다. 한 실시양태에서, 각각의 캡슐 또는 정제는 0.5-1 mg의 화합물 A를 포함한다. 한 실시양태에서, 각각의 캡슐 또는 정제는 0.5 mg의 화합물 A를 포함한다. 한 실시양태에서, 각각의 캡슐 또는 정제는 1 mg의 화합물 A를 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 정제로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 캡슐로 제제화된다.

[0178] 키트는 또한 제약 조성물의 투여에 사용되는 장치를 포함할 수 있다.

[0179] 또 다른 실시양태에서, 키트는 다른 의약을 포함한다.

[0180] 실시예

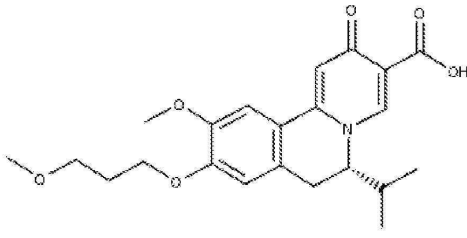
[0181] 본원에 제시된 개시내용의 측면이 일부 실시양태에 따라 보다 특별하게 기재되었지만, 본원에 기재된 개시내용의 예시적 실시양태의 특정 특색 및 특성을 강조하는 하기 실시예는 단지 본원에 기재된 개시내용을 예시하는 역할을 하며, 이를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0182] 실시예 1: 화합물 A의 시험관내 항바이러스 활성

[0183] HBV HBsAg의 감소에 대한 화합물 A의 효력 (pIC₅₀)을 3명의 공여자로부터의 1차 인간 간세포 (PHH)에서 조사하였다. HBV 감염된 PHH 샘플을 화합물 A로 21일 동안 처리하고, 분비된 HBsAg를 ELISA 검정을 사용하여 측정하여, 반복실험 (PHH 공여자당 2회)의 % 억제 및 평균 효력을 결정하였다. 화합물 A는 3명의 상이한 PHH 공여자에 걸쳐 HBsAg 감소에서 유사한 효력을 나타내었으며, 평균 pIC₅₀은 9.08이었다. 육안 검사는 세포 독성의 어떠한 검출된 징후도 나타내지 않았다.

[0184] 실시예 2: PAPD5/7 억제제의 독성 평가

[0185] 래트 및 원숭이에서 28일의 투여에 이어 6주 휴약기 후에 화합물 A의 신경 독성을 조사하는 추가의 종점을 포함하여 독성을 평가하기 위한 연구를 수행하였다. 둘 다의 종에서 화합물 A에 대한 유해 효과 용량은 확립되지 않았다. 또 다른 PAPD5/7 억제제 RG7834 (구조는 하기에 제시됨)는 어떠한 유해 효과 용량도 확립할 수 없는 전임상에서 입증된 독성으로 인해 1상 임상 시험에서 종결되었다.



RG7834

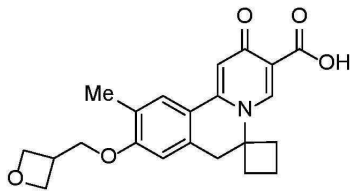
[0186]

[0187]

[0188]

실시예 3: PAPP5/7 억제제의 항바이러스 활성의 비교

화합물 A, RG7834, 및 화합물 B (구조는 하기에 제시됨)의 HBV HBsAg를 감소시키는 것에 대한 효력을 HepAD38 세포주에서 조사하였다. 화합물 A는 RG7834 및 화합물 B와 비교하여 더 높은 효력을 나타내었다 (표 1).



(B)

[0189]

[0190]

HepAD38 세포를 콜라겐-코팅된 플라스크 내의 세포 배양 배지 (10% 태아 소 혈청 (FBS), 글루타맥스-1, 페니실린/스트렙토마이신, 비필수 아미노산, Na 피루베이트, 250 µg/mL 제네티신, 및 1 µg/mL 독시시클린을 함유하는 DMEM/F12)에서 유지시켰다. 화합물 용액을 DMSO 중에서 제조하고, 화합물을 4000, 1000, 250, 62.5, 15.6, 3.91, 0.977, 0.244, 0.061, 및 0.015 nM의 최종 농도로 연속 희석하였다. 이어서, 세포를 트립신처리하고, 세포를 웰당 10,000개 세포로 플레이팅하였다. 플레이트를 37°C, 5% CO₂에서 4일 동안 인큐베이션하였다. 배지를 화합물 처리와 함께 새로운 배지로 대체하였다. 이어서, 플레이트를 37°C, 5% CO₂에서 추가로 3일 동안 총 7일의 처리 시간 동안 인큐베이션하였다. 항바이러스 반응에 대해, HBsAg ELISA 키트 (인터내셔널 이뮤노-디아그노스틱스(International Immuno-diagnostics))를 제공된 지침서와 함께 사용하여 HBsAg를 측정하였다. 100 µL의 세포 배지 샘플을 ELISA에 사용하였다. 흡광도를 스펙트라맥스 384 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices)) 상에서 450 nm에서 판독하였다. 세포 독성에 대해서는, 세포를 셀타이터-글로 발광 세포 생존을 검정 시약 (프로메가(Promega))에 사용하였다. 발광을 엔비전 다중표지 판독기 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 상에서 판독하였다. 데이터를 DMSO 대조군과 비교하여 분석하였다.

[0191]

% 억제 = (1-(미지/높은 대조군))*100

[0192]

이어서, 이중 검정 플레이트로부터의 평균 % 억제 값을 그래프패드 프리즘에 플롯팅하여 1개의 EC 값을 결정하였다: 4-파라미터 로지스틱 곡선, 방정식 Y=하부 + (상부-하부)/(1+10^{-(LogEC50-X)*기울기})

[0193]

표 1. PAPP5/7 억제제의 항바이러스 활성

	화합물 A	RG7834	화합물 B
HBsAg (EC ₅₀)	0.3 nM	2 nM	3 nM

[0194]

[0195]

실시예 4: PAPP5/7 억제제의 생화학적 효소 억제 비교

[0196]

화합물 A 및 RG7834에 대해 PAPP5 및 PAPP7 A15 RNA SPA 포맷으로 용량-반응 연구를 수행하였다. 화합물 A의 4개의 상이한 배치 및 RG7834의 2개의 상이한 배치를 둘 다의 검정에 사용하였다. 반응물은 검정 완충제 (20 mM 트리스 7.5, 3 mM CHAPS, 0.05% dBSA, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 25 mM KCl) 중 5 µM ATP, 0.0025 uCi/uL 3H-ATP, 50 nM A15 RNA, 10 nM 효소를 함유하였다. 반응 생성물을 SPA 비드 믹스를 사용하여 검출하였고, 최종 농도는 1 mg/mL PEI-PS, 1.25 mM ATP, 11.25 mM EDTA였다. 종점 신호 검출은 반응 시간 경과에 따른 기울기와 상관되었다. 액티비티베이스 소프트웨어의 4-파라미터 피팅을 사용하여 곡선 피팅을 수행하였다. PAPP5 및 PAPP7 검정에서 화합물 A 평균 pIC₅₀ 값은 각각 7.9 및 7.7이었다. 데이터는 화합물 A가 RG7834보다 >0.5 log만큼 더 강력하다는 것을 보여준다 (도 2 참조).

[0197] 실시예 5: AAV-HBV 마우스 모델에서의 생체내 항바이러스 활성

[0198] A. 단일-처리

[0199] AAV-HBV로의 감염 28일 후에, 감염된 수컷 C57BL/6 마우스의 화합물 A 또는 베피로비르센에 의한 단일-처리를 개시하였다. 조합 비히클 및 최저 용량의 화합물 A (0.3 mg/kg)에서, 처리 과정에 걸쳐 HBsAg의 최소 감소가 존재하였다. 중간 용량 (3 mg/kg) 또는 고용량 (30 mg/kg)의 화합물 A를 제공한 동물은 조합 비히클 군과 비교하여 통계적으로 유의한 HBsAg 감소를 입증하였다. 3 및 30 mg/kg 화합물 A 용량 군의 경우 HBsAg 감소는 처리 1주 내에 각각 1 log 및 1 log에 근접하였고, 감소 수준은 처리 기간의 지속기간에 걸쳐 지속되었다. 처리 중단 1주 후에, HBsAg 수준은 기준선으로 반동하였다. HBeAg의 수준에 대한 효과를 측정하는 데 있어서, 화합물 A에 의한 처리 동안 제7일 후에는 안정화되고 처리 종료 후 1주 내에는 반동된, 용량 의존성 감소가 존재하였다. HBeAg의 최대 관찰된 감소는 30 mg/kg 화합물 A에서의 0.5 log였다. 조합 비히클 군과 비교하여 3 및 30 mg/kg 화합물 A 용량 수준에서 HBV DNA의 적은 감소 (0.26 내지 0.40 log)가 존재하였다. 화합물 A에 의한 처리로 인한 HBsAg의 변화률 도 3에 제시한다.

[0200] 20 mg/kg 또는 40 mg/kg의 베피로비르센 처리 시, 각각 1 log 및 2 log 초과 최대 HBsAg 감소가 처리 시작 2주 후에 달성되었다. 기준선으로의 복귀는 20 mg/kg 베피로비르센 군의 경우 연구 종료까지 점진적인 반면, 40 mg/kg 베피로비르센 군은 연구 종료 시에 감소된 HBsAg를 가졌다. 20 mg/kg 및 40 mg/kg 베피로비르센 군에서의 HBeAg의 감소는 조합 비히클 군과 비교하여 처리 2주 내에 각각 1.35 log 및 1.85 log에서 안정화되었다. 처리 종료 후, HBeAg는 천천히 반동하였고, 20 mg/kg 베피로비르센 및 40 mg/kg 용량 군에서 각각 0.34 log 및 0.80 log에서 감소된 상태로 유지되었다. 모든 처리는 체중 프로파일에 기초하여 잘 허용되었다.

[0201] B. 공동 처리

[0202] AAV-HBV로의 감염 28일 후에, 감염된 수컷 C57BL/6 마우스의 화합물 A 및 베피로비르센에 의한 공동 처리를 개시하였다. 둘 다의 화합물을 제공받은 군의 경우, 3 mg/kg 또는 30 mg/kg 화합물 A와 20 mg/kg 또는 40 mg/kg 베피로비르센의 경우에 HBsAg의 감소에 대한 증진된 효과가 관찰되었다. HBsAg의 최대 관찰된 감소는 30 mg/kg 화합물 A + 20 mg/kg 베피로비르센 및 30 mg/kg 화합물 A + 40 mg/kg 베피로비르센 군의 경우 각각 2 log 초과 및 거의 3 log였다. 베피로비르센의 존재 및 부재 하의 화합물 A의 최고 용량에서의 HBsAg의 수준에 대한 공동 처리의 효과를 도 4에 제시한다. HBeAg의 감소에 대한 효과를 측정하였고, HBeAg는 화합물 A 3 또는 30 mg/kg + 베피로비르센 20 또는 40 mg/kg 용량 군에서 0.15 내지 0.44 log만큼 감소하였다. 이들 조합 군에서의 HBeAg의 반동은 베피로비르센에 대한 단독-요법 용량 군과 유사하게 발생하였다. 모든 베피로비르센 용량 군 (화합물 A 존재 또는 부재)에서 처리 제14일에 안정화된, 2.5 log 초과 HBV DNA의 강한 감소가 존재하였다. 연구 종료 시, HBV DNA는 조합 비히클 군과 비교하여 20 mg/kg 베피로비르센을 제공받은 군의 경우 0.84 내지 1.35 log만큼, 40 mg/kg 베피로비르센을 제공받은 군의 경우 1.72 내지 2.01 log만큼 감소되어 유지되었다. 모든 처리는 체중 프로파일에 기초하여 잘 허용되었다.

[0203] C. 순차적 처리

[0204] AAV-HBV로의 감염 35일 후에, 감염된 수컷 C57BL/6 마우스의 순차적 처리를 먼저 화합물 A로, 이어서 베피로비르센으로 시작하였다. 30 mg/kg 화합물 A 단독으로 처리 1주 내에, 화합물 A 비히클을 제공받은 군과 비교하여 거의 1 log의, HBsAg의 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었고, 이는 화합물 A로의 도입 처리 지속기간 (최대 28일) 동안 안정하였다. 처리 중단 1주 내에, HBsAg는 기준선으로 반동하였고, 조합 비히클 군의 수준과 구별 불가능하였다.

[0205] 화합물 A 비히클과 함께 20 또는 40 mg/kg의 농도로 투여된 베피로비르센을 사용한 처리 시작 1주 내에, HBsAg의 감소가 관찰되었으며, 제2주까지 각각 1 log 초과 및 거의 2 log의 최대 감소에 도달하였다. 이러한 감소는 조합 비히클 군과 비교하여 통계적으로 유의하였다. 초기에 화합물 A에 이어서 베피로비르센을 투여한 군에서 (30 mg/kg 화합물 A, 이어서 20 또는 40 mg/kg 베피로비르센), 도입 화합물 A 처리 동안 유지된 감소에 비해 베피로비르센 처리의 제2주에 추가의 HBsAg 감소가 관찰되었다.

[0206] 베피로비르센으로의 처리의 마지막 날 및 마지막 날의 1주 후에, 30 mg/kg 화합물 A에 이어서 20 또는 40 mg/kg 베피로비르센으로 처리된 군은 베피로비르센 단독으로 처리된 군과 비교하여 추가의 HBsAg 감소를 입증하는 데 실패하였으며, 이는 순차적 포맷에 따르는 경우 베피로비르센의 HBsAg-감소 효과에 대한 화합물 A로의 도입 처리의 추가의 이익이 존재하지 않는다는 것을 시사한다. 추가적으로, HBsAg 수준은 30 mg/kg 화합물 A를 투여받았거나 또는 투여받지 않은 군에서 유사하게 반동하였다. 모든 처리 요법은 체중 프로파일에 기초하여 잘 허용

되었다. 화합물 A 및 베피로비르센의 최고 용량에서의 순차적 처리의 효과를 도 5에 제시한다.

[0207] 실시예 6: 인간 용량 예측을 위한 연구

[0208] A. 인간 약동학 예측

[0209] 가스트로플러스스(GastroPlus)를 사용한 구획 배치 모델과 연관된 진행성 구획 흡수 및 통과 (ACAT) 모델을 갖는 생리학상 기반 PK (PBPK) 모델을 인 실리코, 시험관내 및 생체내 전임상 데이터를 사용하여 확립하였다. 래트, 개, 미니피그 및 원숭이 PK 데이터를 사용하여 ACAT 모델을 개발하고, 모든 종에 대해 디폴트 위장 생리학 세팅을 사용하였다. 전반적으로, 확립된 PBPK 모델은 전임상 PK 프로파일의 형상에 매칭되고, PK 파라미터 AUC 및 Cmax를 잘 설명하였으며, 예측치와 관찰치 사이에 2-배 미만의 차이가 있었다. PK 예측은 70 kg의 평균 인간 체중을 가정하여 수행하였다.

[0210] 화합물 A의 항바이러스 활성을 시험관내 HBV 시스템: (1) HepAD38, HBV의 유도성 발현을 갖는 간세포암 세포주, (2) HBV로 감염된 1차 인간 간세포 (PHH), 및 생체내 AAV-HBV로 감염된 수컷 C57BL/6 마우스에서 평가하였다. 전반적으로, 시험관내 효력 (HepAD38 & PHH)과 AAV-HBV 생체내 모델 HBsAg 억제 사이에 상관관계가 존재한다.

[0211] 상기 3가지 실험 IC50에 기초하여 계산된 IC90 값을 표 2에 제시한다.

[0212] 표 2. 시험관내 및 생체내 실험에 기초하여 계산된 인간 총 IC90 값

실험	IC50 ng/mL (nM)	계산치 IC90 (ng/mL)
HepAD38 세포	0.56 ng/mL (1.3 nM)	5.04
PHH	0.95 ng/mL (2.19 nM)	8.55
생체내 AAV-HBV 마우스	0.058 ng/mL (0.13 nM)	0.522

[0213]

값은 단백질 결합 조정된 인간 총 농도이다.

[0214]

[0215] B. 치료 용량 근거

[0216] 최소 치료 용량은 예측된 최대 약리학적 활성의 90% 초과와 연관된 정상 상태에서 Cmin을 제공하는 용량 (Cmin >IC90)으로 정의된다.

[0217] 대략 13시간의 예측된 반감기를 기초로 하고, 안전성 한계를 고려하여 최적화된 투여와 일치하게, 화합물 A에 대해 1일 2회의 투여 빈도를 선택하였다. 또한, 치료 용량 근거에 기재된 분석은 이러한 요법이 투여 간격에 걸쳐 약리학적 활성을 제공할 것임을 지지한다 (즉, 3 mg BID 투여 시 예측된 Cmin 농도에서, 예측된 효과적인 용량은 HepAD38 세포, PHH, AAV HBV 마우스 실험에서 각각 91.9%, 87.0%, 및 99.1% 활성을 제공하는 것으로 추정됨). 1일 2회 투여는 또한 표적 초과와 농도 (EC90)를 유지하는 것과 연관된 노출 (Cmax)을 최소화할 것이며, 따라서 강건한 안전역을 보장할 것이다.

[0218] C. 최대 용량 근거

[0219] 최대 단일 용량은 하기에 기초하여 정의된다:

[0220] • 예측되는 최대 약리학적 활성의 대략 99% (약리학적 활성 한계)와 연관된 투여후 24시간의 농도 (C24)를 제공하는 용량.

[0221] • 반복 투여 연구에서 계획된 최고 용량에서 예측된 노출보다 더 높은 노출과 연관된 용량 (PK 기준).

[0222] 혈장 C24 및 Cmax 데이터를 포함한 예측된 인간 약동학에 기초하여, 인간 시험을 위해 단일 용량으로서 투여될 화합물 A의 가장 높은 용량 20 mg이 제안된다 (표 3 참조). 반복 투여에서 계획된 최고 용량이 3X 치료 BID 용량 (3 x 3 mg = 9 mg~10 mg)인 것을 고려하면, 20 mg의 가장 높은 단일 용량은 PK에 기초한 반복 투여 연구에서 계획된 최고 용량 (10 mg)의 예측된 PK를 포괄할 것으로 예상된다 (하기 표 3 및 표 4 참조).

[0223] 표 3. 화합물 A의 단일 용량에 대한 예측된 인간 약동학의 비교

		PK 파라미터			
용량 (mg)	용량 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	C24 (ng/mL)	AUC24 (ng*h/mL)	AUCinf (ng*h/mL)
0.02	0.0003	0.03	0.01	0.47	0.66
0.05	0.0007	0.07	0.03	1.18	1.64
0.1	0.001	0.15	0.06	2.36	3.28
0.3	0.004	0.44	0.17	7.06	9.93
1	0.014	1.46	0.56	23.49	32.87
3	0.043	4.32	1.68	70.06	98.07
10	0.143	13.68	5.60	228.36	322.43
20	0.286	25.55	11.22	442.22	631.39

[0224]

[0225] 표 4. 화합물 A의 반복 투여에 대한 예측된 인간 약동학의 비교

		PK 파라미터			
BID 용량 (mg)	용량 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	AUCss (ng*h/mL)	일일 AUC** (ng*h/mL)
1	0.014	2.93	2.13	30.64	61.25
3	0.043	8.70	6.35	91.77	182.43
10	0.143	28.18	20.84	296.52	592.63

[0226]

[0227] 실시예 7: 건강한 참가자 및 CHB 환자에서 화합물 A 단독요법; 및 CHB 환자에서 베피로비르센과 조합된 화합물 A의 안전성, 내약성, PK 및 PD를 평가하기 위한 4-파트, 무작위화, 이중-맹검, 다기관, 위약-대조 연구

[0228] 본 연구의 처음 2개의 파트는 건강한 참가자에서 화합물 A의 단일 용량 (파트 1) 및 반복 용량 (파트 2A)의 안전성, 내약성 및 약동학 (PK), 및 단일 용량으로의 정제/음식물 영향 (파트 2B)을 평가할 것이다. 파트 3은 만성 B형 간염 감염 (PLWCHB)을 갖고 살아가는 참여자에서 HBsAg를 낮추는 화합물 A의 능력을 평가할 것이다. 파트 4는 PLWCHB에서 화합물 A 및 베피로비르센을 사용한 조합 요법의 안전성 및 내약성 및 지속 바이러스 반응을 일으키는 잠재력을 평가할 것이다.

[0229] 파트 4는 연구의 파트 3에 참여하지 않은, 안정한 NA 요법을 받고 있는 PLWCHB에서의 베피로비르센과 조합된 화합물 A의 12-주, 반복 용량 단일 용량 수준 연구이다. 60명의 참가자를 3:1 비로 무작위화하여 (45명의 참가자는 활성 조건이고 15명의 참가자는 위약 조건임) 화합물 A 또는 위약을 경구 정제로서 28일 동안 1일 2회 (대략 12시간 투여 간격) 제공할 것이다. 화합물의 용량은 본 연구의 파트 1-3으로부터의 결과에 기초하여 결정되어야 한다. 또한, 이러한 코호트의 모든 참가자는 또한 개방 표지 베피로비르센 (300 mg 피하 [SC], 매주, 플러스 제4일 및 제11일의 로딩 용량)을 28일 동안 병용으로 제공받을 것이다. 베피로비르센 투여는 화합물 A 투여 완료 후 추가의 8주 동안 (총 12주 동안) 계속될 것이다. 환자는 마지막 베피로비르센 용량 후 24주 동안 추적 모니터링될 것이다.

[0230] 1차 효능 종점은 지속 바이러스 반응으로, 이는 베피로비르센 처리 후 24주 동안 지속되는 베피로비르센 처리 종료 시의 HBsAg <LLOQ (0.05 IU/mL) 및 HBV DNA <LLOQ (20 IU/mL)로서 정의되는 복합 종점이다. 혈청 HBsAg 수준을 COBAS HBsAg 퀵트 II (로슈)를 사용한 샌드위치 면역검정에 의해 측정한다. 혈청 HBV DNA 수준은 COBAS 앰플리프랩/COBAS 태크만 HBV 시험 v.2.0 (로슈)을 사용하여 측정한다. 본 시험에서 혈청클리어런스는 HBsAg 및 HBV DNA <LLOQ (HBs-항체의 형성과 함께 또는 형성 없이)를 갖는 참가자를 지칭한다. 혈청전환은 HBsAg 및 HBV DNA <LLOQ 플러스 HBs-항체의 형성을 갖는 참가자를 지칭한다. 둘 다의 용어는 효능을 평가하는 데 사용된다. 본 연구의 목적상, 지속 반응은 혈청 중 HBsAg의 수준이 LLOQ 미만으로 유지되고 HBV DNA가 LLOQ 미만으로 유지되는 동안인, 베피로비르센 처리의 종료로부터 연속 24주로서 정의된다.

[0231] 본 연구의 파트 3 및 파트 4의 목적 및 종점을 하기에 열거한다.

[0232] 표 5. 목적 및 중점

목적	중점
1 차	
<ul style="list-style-type: none"> • 화합물 A 단독요법 (파트 3) 및 베피로비르센과의 조합물 (파트 4)의 경구 투여의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함 	<ul style="list-style-type: none"> • AE, SAE, AE로 인한 철회의 발생률 • 임상적으로 유의한 실험실 파라미터 (혈액학, 임상 화학, 요분석), 활력 징후, 심장 파라미터 (심전도), 및 감각 신경 전도 속도의 발생률
<ul style="list-style-type: none"> • PLWCHB 에서의 화합물 A 단독요법의 약역학적 (PD) 효과를 평가하기 위함 (파트 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 주 (처리중 4 주 및 처리후 2 주)에 걸친 기준선으로부터 혈청 HBsAg 수준의 최대 감소
<ul style="list-style-type: none"> • PLWCHB 에서의 베피로비르센과 조합된 화합물 A 의 PD 효과를 평가하기 위함 (파트 4) 	<ul style="list-style-type: none"> • 지속 바이러스 반응의 달성 (베피로비르센 처리의 계획된 종료 후 연속 6 개월 동안의 검출불가능한 혈청 HBV DNA 및 HBsAg)
2 차	
<ul style="list-style-type: none"> • PLWCHB 에서의 화합물 A 의 반복 용량의 PK 특징을 평가하기 위함 (파트 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • 데이터가 허용하는 한 AUC(0-tau), Cmax, Tmax, 및 길보기 말기 반감기 (T1/2)가 계산될 것임
<ul style="list-style-type: none"> • PLWCHB 에서의 화합물 A 단독요법의 약역학적 (PD) 효과를 평가하기 위함 (파트 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • 연구 동안 언제든지 (처리중 및 처리후) 혈청 HBsAg 수준의 기준선으로부터 $\geq 0.5x \log \text{ IU/mL}$ 감소
<ul style="list-style-type: none"> • PLWCHB 에서의 베피로비르센과 조합된 화합물 A 의 PD 효과를 평가하기 위함 (파트 4) 	<ul style="list-style-type: none"> • 연구 동안 언제든지 (처리중 및 처리후) HBsAg 손실 (HbsAg 의 정량 한계 미만의 연속 2 회 측정으로 정의됨)
탐색적	
<ul style="list-style-type: none"> • HBV-관련 바이오마커에 대한 화합물 A 의 효과를 평가하기 위함 • 반응에 대한 유전자형의 효과를 평가하기 위함. 	<ul style="list-style-type: none"> • HBV RNA, HBcrAg, HBeAg, HBsAb 및 HbeAb 의 정량화 • 처리 전, 처리 동안 및 처리 방문 후 바이러스 HBV DNA 및/또는 HBV RNA 서열분석

[0233]

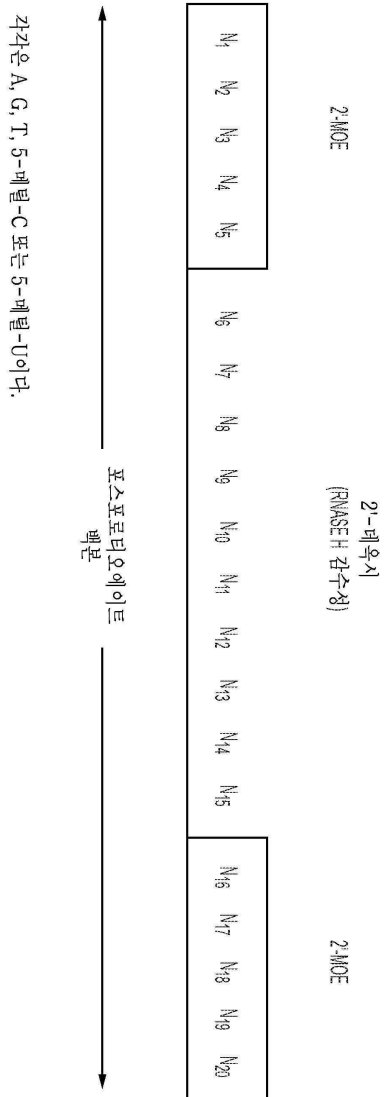
<ul style="list-style-type: none"> • 기준선 다형성 및 발현성 돌연변이의 존재 및 바이러스학 반응과의 연관성을 연구하기 위함 • 말초 혈액에서 화합물 A 표적 결속을 조사하기 위함 (파트 3 만) • 면역학적 바이오마커에 대한 화합물 A 의 효과를 평가하기 위함. • 바이러스학 바이오마커와 면역학적 바이오마커 사이의 관계(들)를 설명하기 위함 	<ul style="list-style-type: none"> • PAPDS/7 표적(들) RNA 꼬리 서열분석 • 순환 시토카인 및 케모카인의 수준에 의해 (그러나 이에 제한되지는 않음) 결정되는 바와 같은, 가용성 면역학적 바이오마커. • PBMC 중 면역 세포 하위 세트의 상대 빈도에 의해 (그러나 이에 제한되지는 않음) 측정되는 바와 같은 면역 세포 기능의 마커, 표현형결정 및 유전자 발현 패턴, 및 HBV-특이적 시토카인 및/또는 항체 생산을 포함한 기능적 검정에 의해 결정되는 바와 같은 활성화 상태
--	--

[0234]

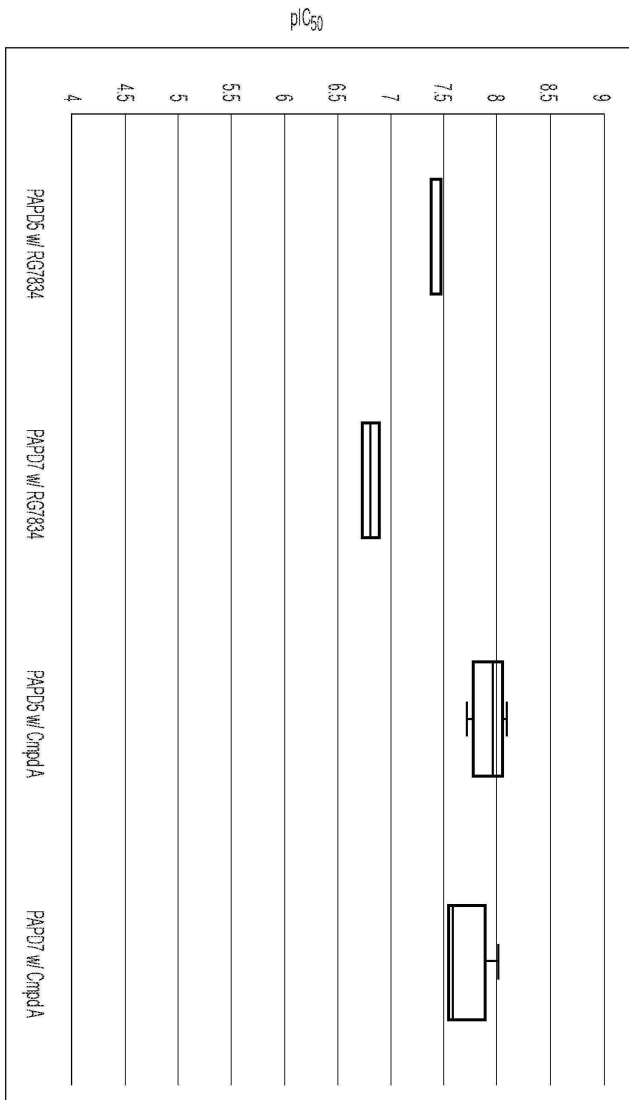
[0235] 실시예 8: 베피로비르센 및 화합물 A 의 조합물의 시험관내 항바이러스 효능 평가

- [0236] 베페로비르센 및 화합물 A의 조합된 항바이러스 효과를 HBV-감염된 1차 인간 간세포 (PHH)를 사용하여 시험관내 평가한다. PHH를 콜라겐 코팅된 96-웰 플레이트에서 플레이팅 3일 후 단층을 확립하도록 두고, 시험관내 배양에 동화시킨 후, 200 - 500 게놈 당량 (GE)/세포의 MOI로 HBV 감염시킨다. HBV 감염된 (또는 비-감염된 대조군) PHH를 HBV 감염 7일 후에 처리하고, 처리는 처리 후 제21일 / 감염 후 제28일의 연구 종료까지 미리 결정된 투여 빈도로 계속한다. 베페로비르센의 8 연속 희석물 및 화합물 A의 8 연속 희석물을 조합한 체커판 행렬 레이아웃으로 투여를 수행한다. 0 및 최대 % 억제를 발생시킬 것으로 예상되는 농도를 포함하도록 각각의 처리의 최고 평가 농도를 3, 4, 또는 5-배 연속 희석한다. 연속 희석 계획은 HBV-감염된 PHH의 선행 시험관내 연구에서 결정된 각각의 처리의 EC50을 예상된 용량 반응 곡선의 중심 근처로 위치시킨다. 병행하여, 단독요법을 비히클 대조군과 조합한 경우 비교자로서 조사한다. 단일 96-웰 플레이트 내의 각각의 처리를 하나씩 시험하되; 각각의 플레이트를 2-3회 반복 실행하여 검정 및 생물학적 가변성을 평가한다. 예컨대 처리 후 7, 14, 및 21일의 시점에, 배양 상청액을 수집하고, 분석 시까지 -80°C에서 저장한다. 배양 상청액 중 분비된 HBsAg의 수준은 베페로비르센 및 화합물 A 활성의 1차 효능 판독치로서의 역할을 한다. 추가의 바이러스 종점을 평가하여 다른 HBV 항원, HBV RNA, 및 HBV DNA의 생산에 대한 베페로비르센 및 화합물 A의 조합의 항바이러스 효과를 결정할 수 있다. 베페로비르센 및 화합물 A가 조합된 경우에 상승작용적, 길항적 또는 다른 효과가 관찰되는지 결정하기 위해, 시너지 소프트웨어를 사용하여 통계적 분석을 수행한다.
- [0237] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 개시내용이 목적을 수행하고 언급된 종점 및 이점, 뿐만 아니라 그에 내재된 것을 수득하도록 잘 적합화된다는 것을 용이하게 인지할 것이다. 본원에 기재된 특정한 실시양태는 대표적이고 예시적인 것으로 의도되며, 본 발명의 범주에 대한 제한으로서 의도되지는 않는다. 그의 변화 및 다른 용도는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이며, 청구범위의 범주에 의해 정의되는 바와 같은 본 발명의 취지 내에 포괄된다.
- [0238] 본원에 인용된 모든 특허 출원, 특허, 및 인쇄된 간행물은, 임의의 정의, 주제 부인 또는 부정을 제외하고, 포함된 자료가 본원의 표현 개시내용과 불일치하는 정도 (이 경우 본 개시내용의 언어가 우선함)를 제외하고, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

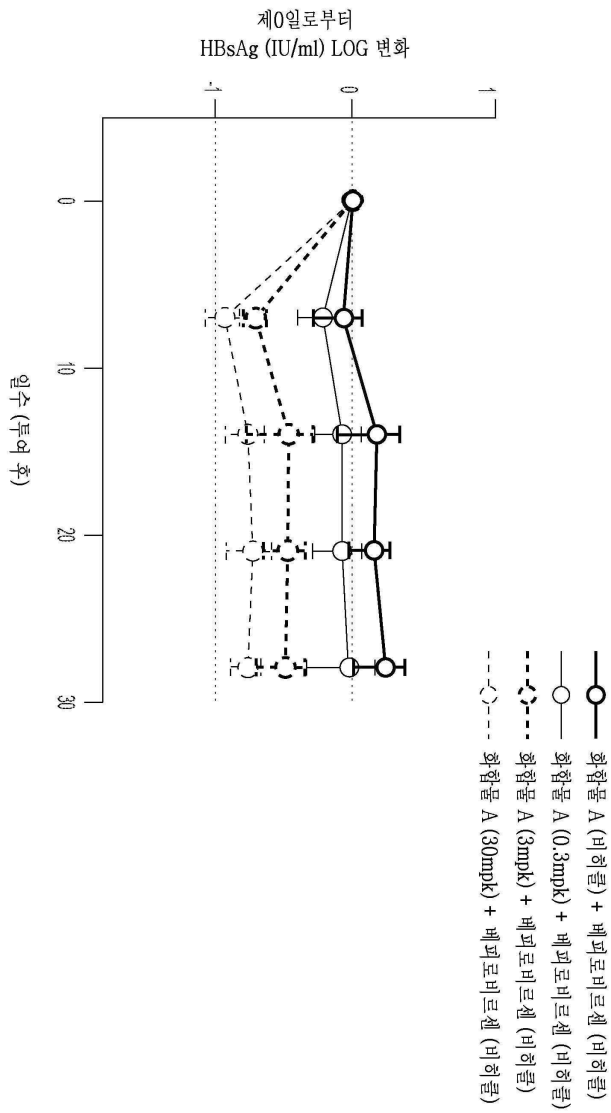
도면
도면1



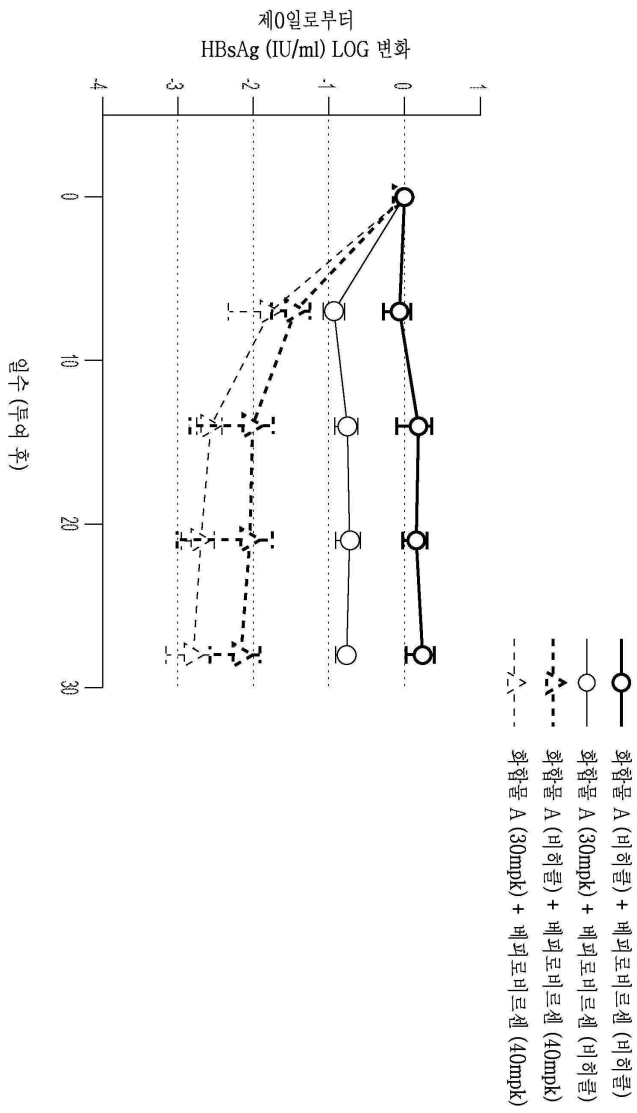
도면2



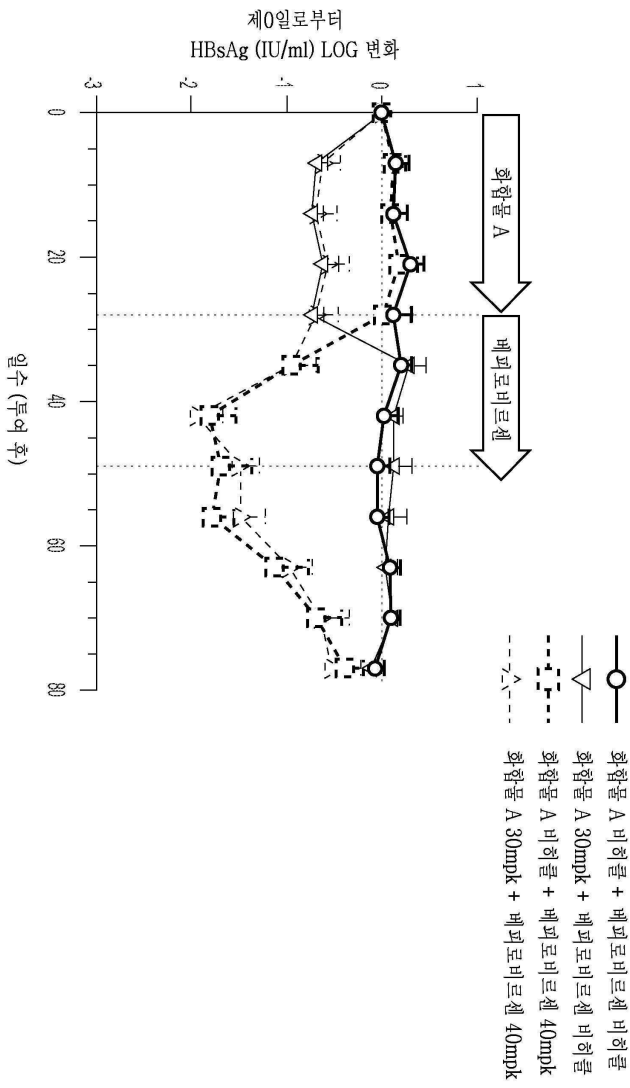
도면3



도면4



도면5



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.