



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/7056 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0120037
(43) 공개일자 2006년11월24일

(21) 출원번호 10-2006-7006996

(22) 출원일자 2006년04월11일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년04월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/033739

(87) 국제공개번호 WO 2005/037274

국제출원일자 2004년10월12일

국제공개일자 2005년04월28일

(30) 우선권주장 60/510,733 2003년10월11일 미국(US)

(71) 출원인 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02139-4242 캠프리지 웨이벌리 스트리트 130

(72) 발명자 에테 에네
미국 매사추세츠주 01701 프라밍햄 서머 레인 8
알람 존 제이.
미국 매사추세츠주 02138 캠프리지 채닝 스트리트 11
코프만 로버트 스티븐
미국 매사추세츠주 02467 체스넛 힐 스푸너 로드 18

(74) 대리인 김영관
홍동오

전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) H C V 감염 치료용 병용 요법

(57) 요약

본 발명은 VX-497, 리바비린 및 인터페론을 포함하는 병용 치료제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 HCV 감염을 치료하거나 HCV 감염으로 인한 하나 이상의 증상을 완화시키기 위한 본 발명의 병용 치료제의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 본 발명의 병용 치료제를 포함하는 키트도 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

VX-497 및 리바비린을 포함하는 병용 치료제.

청구항 2.

VX-497, 리바비린 및 인터페론을 포함하는 병용 치료제.

청구항 3.

제2항에 있어서, 인터페론이 인터페론 알파 2a인 병용 치료제.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, VX-497을 약 60mg/일 이상 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 5.

제4항에 있어서, VX-497을 약 60mg/일 내지 약 220mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 6.

제5항에 있어서, VX-497을 약 60mg/일 내지 약 150mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 7.

제6항에 있어서, VX-497을 70mg/일 내지 약 120mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 8.

제7항에 있어서, VX-497을 약 80mg/일 내지 약 100mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 9.

제8항에 있어서, VX-497을 약 85mg/일 내지 약 90mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 10.

제4항에 있어서, VX-497을 약 90mg/일 내지 약 220mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 11.

제10항에 있어서, VX-497을 약 90mg/일 내지 약 120mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 12.

제11항에 있어서, VX-497을 약 100mg/일 내지 약 110mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 13.

제12항에 있어서, VX-497을 약 100mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 14.

제4항에 있어서, VX-497을 약 150mg/일 내지 약 220mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 15.

제14항에 있어서, VX-497을 약 180mg/일 내지 약 210mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 16.

제15항에 있어서, VX-497을 약 200mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 17.

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, VX-497을 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회 또는 1일 6회 투여하기에 적합한 제형 내에 포함하는 병용 치료제.

청구항 18.

제17항에 있어서, VX-497을 1일 2회 투여하기에 적합한 제형 내에 포함하는 병용 치료제.

청구항 19.

제17항에 있어서, VX-497을 1일 3회 투여하기에 적합한 제형 내에 포함하는 병용 치료제.

청구항 20.

제17항에 있어서, VX-497을 약 90mg/일 내지 약 120mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하고, 당해 VX-497은 1일 2회 투여되도록 제형화되는 병용 치료제.

청구항 21.

제20항에 있어서, VX-497을 100mg/일 내지 약 110mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하고, 당해 VX-497은 1일 2회 투여되도록 제형화되는 병용 치료제.

청구항 22.

제21항에 있어서, VX-497을 약 100mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하고, 당해 VX-497은 1일 2회 투여되도록 제형화 되는 병용 치료제.

청구항 23.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 리바비린을 400mg/일 내지 약 1200mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 24.

제23항에 있어서, 리바비린을 약 800mg/일 내지 약 1200mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 25.

제24항에 있어서, 리바비린을 약 1000mg/일 내지 약 1200mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 26.

제25항에 있어서, 리바비린을 약 1000mg/일 또는 약 1200mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 27.

제26항에 있어서, 리바비린을 약 300mg/일 내지 약 800mg/일, 더욱 바람직하게는 약 300mg/일 내지 약 700mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 28.

제27항에 있어서, 리바비린을 500mg/일 내지 약 700mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 29.

제28항에 있어서, 리바비린을 400mg/일 내지 약 600mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하는 병용 치료제.

청구항 30.

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 리바비린이 레베톨(Rebetol[®]) 또는 코페구스(Copegus[®])인 병용 치료제.

청구항 31.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 리바비린을 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회 또는 1일 6회 투여하기에 적합한 제형 내에 포함하는 병용 치료제.

청구항 32.

제31항에 있어서, 리바비린을 1일 2회 이상 투여하기에 적합한 제형 내에 포함하는 병용 치료제.

청구항 33.

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론 알파 2a를 포함하는 병용 치료제.

청구항 34.

제33항에 있어서, 인터페론이

- (a) 인트론(Intron),
- (b) 페그-인트론(Peg-Intron),
- (c) 페가시스(Pegasys),
- (d) 로페론(Roferon),
- (e) 베로포(Berofor),
- (f) 스미페론(Sumiferon),
- (g) 웰페론(Wellferon),
- (h) 콘센서스 알파 인터페론(consensus alpha interferon),
- (i) 알페론(Alferon),
- (j) 비라페론(Viraferon[®]),
- (k) 인페르젠(Infergen[®])으로부터 선택되는 병용 치료제.

청구항 35.

제34항에 있어서, 인터페론이 인트론, 페그-인트론, 페가시스, 로페론, 베로포, 스미페론, 웰페론, 콘센서스 알파 인터페론 및 알페론으로부터 선택되는 병용 치료제.

청구항 36.

제34항에 있어서, 인터페론이 인트론, 로페론, 페그-인트론 또는 페가시스인 병용 치료제.

청구항 37.

제36항에 있어서, 인트론 또는 로페론이 주당 약 4백만 IU 내지 약 1천 2백만 IU 투여에 충분한 양으로 존재하는 병용 치료제.

청구항 38.

제37항에 있어서, 인트론 또는 로페론이 약 6백만 IU 내지 약 1천만 IU 투여에 충분한 양으로 존재하는 병용 치료제.

청구항 39.

제38항에 있어서, 인트론 또는 로페론이 약 8백만 IU 내지 약 9백만 IU 투여에 충분한 양으로 존재하는 병용 치료제.

청구항 40.

제39항에 있어서, 인트론 또는 로페론이 약 9백만 IU 투여에 충분한 양으로 존재하는 병용 치료제.

청구항 41.

제36항에 있어서, 페그-인트론 또는 페가시스가 약 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{주}$ 내지 약 $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{주}$ 투여에 충분한 양으로 존재하는 병용 치료제.

청구항 42.

제41항에 있어서, 페그-인트론 또는 페가시스가 약 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{주}$ 내지 약 $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{주}$ 투여에 충분한 양으로 존재하는 병용 치료제.

청구항 43.

제42항에 있어서, 페그-인트론 또는 페가시스가 약 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{주}$ 투여에 충분한 양으로 존재하는 병용 치료제.

청구항 44.

(i) 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 병용 치료제, 및

(ii) 당해 병용 치료제를 위한 사용 설명서를 포함하는 키트.

청구항 45.

제44항에 있어서,

(i) 다수의 VX-497 조성물,

- (ii) 다수의 리바비린 조성물,
- (iii) 다수의 인터페론 조성물, 및
- (iv) 당해 조성물들을 위한 사용 설명서를 포함하는 키트.

청구항 46.

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 병용 치료제를 HCV 감염 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, HCV 감염을 치료하거나 HCV 감염으로 인한 하나 이상의 증상을 완화시키는 방법.

청구항 47.

제46항에 있어서, HCV 감염이 유전자형인 방법.

청구항 48.

제46항 또는 제47항에 있어서, 환자가 치료 경험이 없는 환자인 방법.

청구항 49.

제46항 또는 제47항에 있어서, 환자가 인터페론 단독 요법에 반응하지 않는 방법.

청구항 50.

제46항 또는 제47항에 있어서, 환자가 리바비린과 인터페론을 사용하는 병용 요법에 반응하지 않는 방법.

청구항 51.

HCV-RNA 농도를 감소시킬 필요가 있는 환자에게 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 병용 치료제를 투여하는 단계를 포함하는 HCV-RNA 농도의 감소 방법.

청구항 52.

제51항에 있어서, 환자의 HCV-RNA 농도가 검출가능한 농도 미만으로 감소되는 방법.

청구항 53.

환자의 HCV RNA 농도가 검출가능한 농도 미만이 될 때까지 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 병용 치료제를 당해 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 약제학적 처방방법.

청구항 54.

제53항에 있어서, 병용 치료제를 12주 이상 투여하는 약제학적 처방법.

청구항 55.

제53항에 있어서, 병용 치료제를 24주 이상 투여하는 약제학적 처방법.

청구항 56.

제53항에 있어서, 약 12주 이상 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 약제학적 처방법.

청구항 57.

제53항에 있어서, 환자에게 VX-497을 1일 2회, 리바비린을 1일 2회, 및 인터페론 알파를 주 1회 투여하는 단계를 포함하는 약제학적 처방법.

청구항 58.

제57항에 있어서, VX-497을 40mg 이상으로 1일 2회 투여하는 약제학적 처방법.

청구항 59.

제58항에 있어서, VX-497을 약 40mg으로 1일 2회 내지 약 120mg으로 1일 2회 투여하는 약제학적 처방법.

청구항 60.

제59항에 있어서, 리바비린 투여량은 400mg/일, 600mg/일, 800mg/일, 1000mg/일 또는 1200mg/일로부터 선택되고, 각각의 1일 투여량은 하루 동안의 복수 투여량으로 나뉘는 약제학적 처방법.

청구항 61.

제57항에 있어서, 인터페론 알파를 주 1회 투여하는 약제학적 처방법.

청구항 62.

제61항에 있어서, 인터페론 알파가 인트론 또는 로페론인 약제학적 처방법.

청구항 63.

제61항에 있어서, 인터페론 알파가 폐길화된 인터페론인 약제학적 처방법.

청구항 64.

제63항에 있어서, 폐길화된 인터페론이 페그-인트론 또는 페가시스인 약제학적 처방법.

명세서

기술분야

본 발명은 VX-497, 리바비린 및 인터페론을 포함하는 병용 치료제(therapeutic combinations)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 HCV 감염 환자를 치료하거나 HCV 감염으로 인한 하나 이상의 증상을 완화시키기 위한 본 발명의 병용 치료제의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 본 발명의 병용 치료제를 포함하는 키트도 제공한다. 본 발명은 본 발명의 병용 치료제를 투여하기 위한 약제학적 처방법도 제공한다.

배경기술

HCV는 플라비바이러스(*Flaviviridae*)과의 RNA 바이러스이다. 일반적으로 HCV 급성 감염은 종종 자각 증상이 없는 저증도의 급성 감염을 유발시킨다. 그러나 HCV에 감염된 환자의 85% 이상은 바이러스가 완전히 없어지지 않고 간의 만성 감염으로 진행된다. 일단 만성 C형 감염이 확립되면 바이러스가 자발적으로 없어지기는 드물고 대부분의 만성 C형 감염 환자는 점진적인 간 질환이 서서히 진행된다. 감염된 지 20년 후에 대부분의 환자는 진행성 만성 감염의 징후를 갖고 20% 이상은 간경변을 앓는다. 만성 C형 감염의 장기적 후유증은 간경변, 간부전 및 간세포암을 포함한다. 세계적으로 1억 7천만 명의 사람이 HCV에 감염된 것으로 추정된다. 앞으로 십 년 동안 현재 감염된 환자들 중 많은 비율이 감염 삼십 년 째에 접어들기 때문에 C형 감염으로 인한 치사율은 현저하게 증가할 것으로 예상된다.

HCV 감염의 전형적인 증후는 높은 ALT, 항-HCV 항체에 대한 양성 검사, HCV-RNA에 대한 양성 검사로 증명된 바와 같은 HCV의 존재, 만성 간 질환의 임상적 표징 또는 간세포 손상을 포함한다.

1999년도까지 만성 HCV 감염에 대하여 유럽 연합(EU)에서 승인된 치료제는 인터페론 알파(IFN- α), 예를 들면 인트론(Intron[®]) A, 비라페론(Viraferon[®]) 또는 인페르겐(Infergen[®])이었다. 반응률은 비교적 불충분해서 6개월 동안의 치료 후 지속적 바이러스 반응(SVR)을 달성한 환자는 불과 20%에 지나지 않았다. SVR은 치료를 중단하고 6개월 내 HCV RNA가 검출되지 않는 환자의 수이다. 이 치료법은 지속적인 항바이러스 반응의 결핍으로 주사를 필요로 하고 약물의 각종 부작용(인플루엔자 유사 증상, 오심, 식욕 감퇴, 불면증 및 우울증 등)으로 인해 그 용도가 제한된다.

광역 스펙트럼 항바이러스제인 리바비린은 만성 C형 감염에서의 활성을 갖는 것으로 보고되었다. 리바비린은 단독 사용시 치료 중에 대부분의 환자에서 간 효소 농도를 감소시킨다. 그러나 치료를 중단하면 간 효소가 기저값으로 되돌아 온다. 또한, 리바비린 치료는 혈청 HCV RNA 농도를 최소한으로 일시적으로만 감소시킨다. 보다 고무적인 결과는 리바비린을 IFN- α 와 병용할 때 얻어진다. 리바비린 1000 내지 1200mg/일을 경구 투여하면서 IFN- α 3MIU를 주 3회 피하 투여하는 병용 요법의 2회 대규모 대조 실험에서, 치료 경험이 없는 C형 감염 환자는 IFN- α 단독에 비해 병용 요법에 대해서 통계적으로 유의한 SVR 증가를 나타내었다. 6개월의 치료 후, 병용 요법에 대한 SVR은 29 내지 32%인데 반해 IFN- α 단독에 대해서는 6 내지 17%(후자는 48주의 치료를 나타낸다)이었다. 더욱 장기간인 48주의 병용 요법에서는 치료 경험이 없는 환자 중 다소 더 높은 비율이 SVR을 나타내었다(37 내지 42%). 병용 요법은 1999년에 EMEA 규제 승인을 획득했고 슈어링 프라우 코포레이션(Schering Plough Corporation)사에 의해 상용화되었다. 리바비린 요법의 한계는 약물에 의해 유발되는 용혈성 빈혈의 발생을 포함한다. 대부분의 환자가 치료 과정 중에 2 내지 3g/dL의 평균 헤모글로빈 감소량을 나타낸다. 병용 요법을 받은 환자 중 약 8%는 헤모글로빈 농도가 10g/dL 미만으로 감소되어 리바비린의 투여를 줄일 필요가 있는 것으로 확인되었다. 리바비린 요법은 또한 피로, 불면증, 우울증 및 현기증과 같은 비특이적인 전신 증상과도 관련이 있다. 이제까지 보고된 실험에서, 리바비린과 IFN- α 를 병용한 환자 중 소수는 일반적으로 용혈성 빈혈로 인한 독성 관리를 위해 투여량을 줄이거나 치료를 중단할 필요가 있었다. 더욱이, 용혈은 철 흡수를 증가시킴으로써 간을 손상시킬 수 있다고 제안되었다.

리바비린과 IFN- α 의 병용 요법의 SVR 비율을 한층 더 높이기 위한 시도에서 최근의 개발은 치료제의 인터페론 성분에 초점을 맞추고 있다. 폐길화라고 불리우는 과정을 통하여 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 분자를 인터페론 단백질에 공유 결합시킨다. 폐길화는 단백질 반감기를 증가시키는 결과를 가져오며 그로써 신장 청소율과 단백질 분해가 감소하게 된다. 폐길화된 인터페론 알파(PEG-IFN- α)는 표준 IFN- α 에 비해 혈청 농도에 있어서 변화성이 더 적고 그 결과 바이러스에 더 일정한 항바이러스 압력을 주게 된다. 2종의 상이한 PEG-IFN- α 생성물이 연구되었다. PEG-IFN- α 2a(Pegasys[®]; Roche

Laboratories)는 40kDa의 PEG 분자를 포함하고 약 80시간의 혈청 반감기를 갖는다. PEG-IFN- α 2b(PEG-IntronTM 또는 ViraferonPEGTM; Schering Plough Corporation)는 12kDa의 PEG 분자를 포함하고 약 31시간의 혈청 반감기를 갖는다.

치료 경험이 없는 C형 간염 환자에게 48주의 치료 기간 동안 PEG-IFN- α 2a(Pegasys[®]) + 리바비린을 투여한 후 그의 항바이러스 활성을 평가하는 III 단계 연구가 이루어졌다. 1,149명의 환자를 연구에 참여시키고 180 μ g의 PEG-IFN- α 2a + 리바비린 또는 180 μ g의 PEG-IFN- α 2a + 플라시보 또는 IFN- α 2b + 리바비린을 투여한다. PEG-IFN- α 2a + 리바비린이 PEG-IFN- α 2a(30%) 및 IFN- α 2b + 리바비린(45%)에 비해 통계적으로 유의한 SVR 증가(56%)를 나타내었다. 이 시점에서 Pegasys[®]와 리바비린의 병용은 FDA 또는 EMEA 규제 승인을 획득하지 않았다.

PEG-IFN- α 2b(PEG-IntronTM/ViraferonPEGTM) + 리바비린의 병용 요법의 항바이러스 활성을 치료 경험이 없는 환자의 III 단계 연구에서 평가하였다. 총 1,530명의 환자를 연구에 참여시키고, 48주 동안 1.5 μ g/kg의 PEG-IFN- α 2b를 주 1회 피하 투여하면서 800mg/일의 리바비린을 투여하는 그룹, 4주 동안 1.5 μ g/kg의 PEG-IFN- α 2b를 주 1회 피하 투여하면서 1000 내지 1200mg/일의 리바비린을 투여한 후 44주 동안 0.5 μ g/kg의 PEG-IFN- α 2b를 주 1회 피하 투여하면서 1000 내지 1200mg/일의 리바비린을 투여하는 그룹, 또는 48주 동안 IFN- α 2b + 리바비린을 투여하는 그룹의 세 그룹 중 어느 하나에 무작위로 포함시켰다. SVR 비율은 각각 54%, 47% 및 47%이었다. PEG-IntronTM과 리바비린의 병용은 2001년 미국 및 유럽 연합 규제 기관으로부터 규제 승인을 획득하였다.

리바비린과 인터페론 알파를 사용하는 HCV 감염의 치료 방법은 예컨대 미국 특허 제6,299,872호, 미국 특허 제 6,387,365호, 미국 특허 제6,172,046호, 미국 특허 제6,472,373호에 기재되어 있으며, 이들 특허는 본 명세서에 참조로서 기재한다.

폐결화된 인터페론과 리바비린의 병용은 효과적인 반면에 단점이 있다. 50 내지 55% 범위의 SVR 비율과 이들 두 약물의 독성은 개선된 안정성을 갖는 보다 효과적인 치료제의 필요성을 부각시킨다. 부작용이 감소되고 효율이 증가된 HCV 감염의 효과적인 치료제가 요구된다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 VX-497, 리바비린 및 인터페론을 포함하는 병용 치료제를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 HCV 감염 환자에 본 발명의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, HCV 감염을 치료하거나 HCV 감염으로 인한 하나 이상의 증상을 완화시키는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 HCV 감염 환자를 치료하기 위한 억제학적 처방법을 제공하는 것이다.

본 명세서에서는 다음과 같은 용어가 사용된다.

"페그-인트론"은 쉐링 코퍼레이션(Schering Corporation, Kenilworth, NJ)사로부터 구입 가능한 페그인터페론 알파-2b인 PEG-Intron[®]을 의미한다.

"인트론"은 쉐링 코퍼레이션사로부터 구입가능한 인터페론 알파-2b인 Intron-A[®]를 의미한다.

"리바비린"은 아이씨엔 파마슈티칼스 인크.(ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA)사로부터 구입가능한 리바비린(1-베타-D-리보푸라노실-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드(Merck Index, entry 8365, 제12판에 기재) 또는 쉐링 코퍼레이션사로부터 구입가능한 레베틀(Rebetol[®]) 또는 호프만-라 로슈(Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ)사로부터 구입가능한 코페구스(Copegus[®])를 의미한다.

"페가시스"는 호프만-라 로슈사로부터 구입가능한 페그인터페론 알파-2a인 Pegasys[®]를 의미한다.

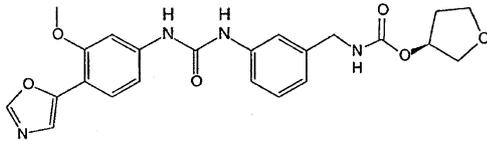
"로페론"은 호프만-라 로슈사로부터 구입가능한 재조합 인터페론 알파-2a인 Roferon[®]을 의미한다.

"베로포"는 베링거 인겔하임 파마수티칼스, 인크.(Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT)사로부터 구입가능한 인터페론 알파 2인 Berefor[®]를 의미한다.

스미페론은 스미토모(Sumitomo, Japan)사로부터 구입가능한 천연 알파 인터페론의 정제된 배합물인 Sumiferon[®]을 의미한다.

웰페론은 글락소 웰컴 엘티디.(Glaxo Wellcome LTd., Great Britain)사로부터 구입가능한 인터페론 알파 n1인 Wellferon[®]을 의미한다.

알페론은 인터페론 사이언스(Interferon Sciences)사에 의해 제조되고 퍼듀 프레드릭 코.(Purdue Frederick Co., CT)사로부터 구입가능한 천연 알파 인터페론의 혼합물인 Alferon[®]을 의미한다.



"VX-497"은 화학식

의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.

VX-497은 버텍스 파마수티칼스 인크.(Vertex Pharmaceuticals Inc.)사에 의해 개발되고 미국 특허 제6,541,496호에 기재된 강력한 IMPDH 억제제이다.

"병용 치료제"란 1종 이상의 활성 약물, 즉 치료학적 유용성을 갖는 화합물의 배합물을 의미한다. 전형적으로, 본 발명의 병용 치료제 내의 이러한 각각의 화합물은 당해 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물 중에 존재할 것이다. 본 발명의 병용 치료제 내의 화합물들은 치료법의 일부로서 동시에 또는 별개로 투여될 수 있다.

한 양태에 따르면, 본 발명은 VX-497 및 리바비린을 포함하는 병용 치료제를 제공한다.

다른 양태에 따르면, 본 발명은 VX-497과 같은 IMPDH 억제제, 리바비린 및 인터페론을 포함하는 병용 치료제를 제공한다.

병용 치료제의 제1 성분, 즉 VX-497은 조성물에 포함된다. 이러한 조성물("VX-497 조성물")은 VX-497 및 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함한다.

바람직하게, VX-497 조성물은 VX-497을 약 60mg/일 이상 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 60mg/일 내지 약 220mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 60mg/일 내지 약 150mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 70mg/일 내지 약 120mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 80mg/일 내지 약 100mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 85mg/일 내지 약 90mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 90mg/일 내지 약 220mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 90mg/일 내지 약 120mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 100mg/일 내지 약 110mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 100mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 150mg/일 내지 약 220mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 170mg/일 내지 약 210mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 180mg/일 내지 약 210mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 200mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

한 양태에 따르면, VX-497 조성물은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회 또는 1일 6회 투여하기에 적합한 제형에 VX-497을 포함한다. 예를 들면, VX-497 조성물이 약 100mg/일의 VX-497을 포함하고 1일 2회 투여가 바람직할 경우, VX-497 조성물은 약 50mg의 VX-497을 함유한 제형(예: 정제)에 VX-497을 포함할 것이다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 1일 2회 투여하기에 적합한 제형에 VX-497을 포함한다.

또는, VX-497 조성물은 1일 3회 투여하기에 적합한 제형에 VX-497을 포함한다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 90mg/일 내지 약 120mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하며 상기 VX-497은 1일 2회 투여되도록 제형화된다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 100mg/일 내지 약 110mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하며 상기 VX-497은 1일 2회 투여되도록 제형화된다.

다른 양태에 따르면, VX-497 조성물은 VX-497을 약 100mg/일 투여에 충분한 양으로 포함하며 상기 VX-497은 1일 2회 투여되도록 제형화된다.

본 발명의 병용 치료제에서, VX-497은 당업계에서 공지된 기타의 IMPDH 억제제로 대체될 수 있다. 바람직하게, 당해 기타 IMPDH 억제제는 상응하는 VX-497 투여량의 노출 농도에 비교시 동일한 노출 농도를 환자(예: 혈청 혈장)에 제공하는 투여량으로 사용된다. 당해 기타 IMPDH 억제제의 예로는 셀셉트(Cellcept), VX-944, VX-148 및 미조루빈(mizorubin)이 포함된다.

병용 치료제의 제2 성분, 즉 리바비린은 조성물("리바비린 조성물")에 포함된다. 전형적으로, 당해 조성물은 리바비린 및 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함한다.

한 양태에 따르면, 리바비린 조성물은 리바비린을 400mg/일 내지 약 1200mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, 리바비린 조성물은 리바비린을 약 800mg/일 내지 약 1200mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, 리바비린 조성물은 리바비린을 약 1000mg/일 내지 약 1200mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, 리바비린 조성물은 리바비린을 약 1000mg/일 또는 약 1200mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다.

다른 양태에 따르면, 리바비린 조성물은 리바비린을 약 300mg/일 내지 약 800mg/일, 더욱 바람직하게는 약 300mg/일 내지 약 700mg/일 투여에 충분한 양으로 포함한다. 더욱 바람직하게 리바비린은 500mg/일 내지 약 700mg/일 투여에 충분한 양으로 존재한다. 더욱 바람직하게 리바비린은 400mg/일 내지 약 600mg/일 투여에 충분한 양으로 존재한다.

또 다른 양태에 따르면, 리바비린은 레베톨 또는 코페구스이다.

한 양태에 따르면, 리바비린 조성물은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회 또는 1일 6회 투여하기에 적합한 제형에 리바비린을 포함한다. 예를 들면, 병용 치료제가 약 1000mg/일의 리바비린을 포함하고 1일 5회 투여가 바람직할 경우, 병용 치료제는 약 200mg의 리바비린을 함유한 제형(예: 정제)에 리바비린을 포함할 것이다.

또는, 리바비린 조성물은 1일 2회 이상 투여하기에 적합한 제형에 리바비린을 포함한다. 더욱 바람직하게, 리바비린은 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 또는 1일 5회 투여되도록 제형화된다. 바람직하게, 리바비린은 1일 2회 또는 1일 3회 투여되도록 제형화된다. 더욱 바람직하게, 리바비린은 1일 2회 투여되도록 제형화된다.

본 명세서에서 "인터페론"이란 인터페론 알파, 인터페론 베타 또는 인터페론 감마와 같은, 바이러스 복제와 세포 증식을 억제하고 면역 반응을 조절하는 매우 유사한 중-특이적 단백질 군의 한 구성원을 의미한다(Merck Index, entry 5015, 제12판).

다른 양태에 따르면, 본 발명의 병용 치료제는 천연 알파 인터페론 2a를 사용한다. 또는, 본 발명의 병용 치료제는 천연 알파 인터페론 2b를 사용한다. 바람직하게, 본 발명의 병용 치료제는 재조합 알파 인터페론 2a 또는 2b를 사용한다. 더욱 바람직하게, 인터페론은 폐결핵화된 알파 인터페론 2a 또는 2b이다. 본 발명에 적합한 인터페론은

- (a) 인트론,
- (b) 페그-인트론,
- (c) 페가시스,
- (d) 로페론,
- (e) 베로포,
- (f) 스미페론,
- (g) 웰페론,
- (h) 콘센서스 알파 인터페론(제조원: Amgen, Inc., Newbury Park, CA)
- (i) 알페론,
- (j) 비라페론,
- (k) 인페르젠을 포함한다.

다른 양태에 따르면, 병용 치료제는 VX-497과, 인트론, 페그-인트론, 페가시스, 로페론, 베로포, 스미페론, 웰페론, 콘센서스 알파 인터페론 또는 알페론으로부터 선택된 인터페론을 포함한다.

다른 양태에 따르면, 병용 치료제는 인트론, 로페론, 페그-인트론 또는 페가시스 중 1종 내에 VX-497을 포함한다.

다른 양태에 따르면, 병용 치료제는 인트론 또는 로페론을 주당 약 4백만 IU 내지 약 1천 2백만 IU 투여에 충분한 양으로 포함한다. 바람직하게, 인트론 또는 로페론은 약 6백만 IU 내지 약 1천만 IU 투여에 충분한 양으로 존재한다. 더욱 바람직하게, 인트론 또는 로페론은 약 8백만 IU 내지 약 9백만 IU 투여에 충분한 양으로 존재한다. 더욱 바람직하게, 인트론 또는 로페론은 약 9백만 IU 투여에 충분한 양으로 존재한다.

본 발명의 병용 치료제 내의 페그-인트론 또는 페가시스의 양은 치료받는 환자의 체중에 의존한다.

한 양태에 따르면, 병용 치료제는 페그-인트론 또는 페가시스를 약 0.5 μ g/kg/주 내지 약 2 μ g/kg/주 투여에 충분한 양으로 포함한다. 다른 양태에 따르면, 페그-인트론 또는 페가시스는 약 1 μ g/kg/주 내지 약 2 μ g/kg/주 투여에 충분한 양으로 존재한다. 또는, 페그-인트론 또는 페가시스는 약 1.5 μ g/kg/주 투여에 충분한 양으로 존재한다.

VX-497 및 리바비린을 제형화하는 데에 유용한 약제학적 담체 및 부형제는 당업계에 공지되어 있다. VX-497을 포함한 제형은 본 명세서에 참조로서 기재하는 미국 특허 제6,541,496호에 개시되어 있고, 리바비린을 포함한 제형은 미국 특허 제4,211,771호에 개시되어 있다.

다른 양태에 따르면, 본 발명은 HCV 감염 환자의 치료에 사용하기 위한 키트를 제공한다. 본 발명의 키트는 본 발명의 병용 치료제 중 어느 하나를 포함한다. 키트는 병용 치료제를 위한 사용 설명서를 추가로 포함한다. 키트는 환자의 부류 또는 유형, 또는 연령, 체중, 부수적 질환/질병, HCV 감염의 정도 및 단계, 과거의 치료에 대한 반응성 또는 비-반응성, 부작용에 대한 가능성 등과 같은 기타의 임상적 관련 인자의 요건에 따라 맞추어질 수 있다. 예를 들어 키트 내의 병용 치료제는 예로 75kg의 체중을 갖는 환자에 적합한 용량으로 맞추어질 수 있다. 또는, 키트 내의 병용 치료제는 예로 75kg 이하의 체중을 갖는 환자에 적합한 용량으로 맞추어질 수 있다. 또는, 키트 내의 병용 치료제는 소아용으로 맞추어질 수 있으며, 소아를 위한 용량은 연령, 체중, 질환의 정도 등과 같은 인자에 따라 달라진다.

다른 양태에 따르면, 본 발명은

- (i) 다수의 VX-497 조성물,
- (ii) 다수의 리바비린 조성물,
- (iii) 다수의 인터페론 조성물, 및
- (iv) 상기 조성물들을 위한 사용 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

다른 양태에 따르면, 키트는 상술된 양태들 중 어느 하나에 따른 VX-497 투여량을 함유한 VX-497 조성물을 포함한다. 한 양태에서, 각각의 상기 조성물은 바람직하게는 약 50mg 이상의 VX-497을 함유한다. 한 양태에서, 각각의 상기 조성물은 바람직하게는 약 1000mg 이상의 VX-497을 함유한다.

다른 양태에 따르면, 키트는 상술된 바와 같은 바람직한 투여량의 리바비린을 함유한 리바비린 조성물을 포함한다. 다른 양태에 따르면, 각각의 상기 조성물은 약 200mg의 리바비린을 함유한다. 바람직하게, 각각의 상기 조성물은 약 200mg의 리바비린을 캡슐 제형 내에 함유한다.

다른 양태에 따르면, 키트는 상술된 바와 같은 투여량의 인터페론을 함유한 인터페론 알파 조성물을 포함한다. 바람직하게, 키트 내의 인터페론은 인트론, 페그-인트론, 로페론 또는 페가시스이다. 더욱 바람직하게, 인터페론은 페그-인트론 또는 페가시스이다.

다른 양태에 따르면, 키트는 인터페론 알파 조성물을 일회 투여 바이알 또는 복수 투여 바이알 내에 포함한다. 바람직하게, 인터페론 알파는 주사에 적합한 제형으로 제조된다.

다른 양태에 따르면, 본 발명은 HCV 감염 환자에 본 발명에 따른 병용 치료제를 투여하는 단계를 포함하는, HCV 감염을 치료하거나 HCV 감염으로 인한 하나 이상의 증상을 완화시키는 방법을 제공한다. 한 양태에 따르면, 환자는 HCV 제1 유전자형 감염 환자이다.

다른 양태에 따르면, 본 발명의 방법은 치료 경험이 없는 환자, 즉 이전에 HCV 감염 치료를 받지 않은 환자의 HCV 감염을 치료하거나 HCV 감염으로 인한 하나 이상의 증상을 완화시키는 데 유용하다.

다른 양태에 따르면, 본 발명의 방법은 인터페론 단독 요법에 반응하지 않는 환자의 HCV 감염을 치료하거나 HCV 감염으로 인한 하나 이상의 증상을 완화시키는 데에 유용하다.

다른 양태에 따르면, 본 발명의 방법은 리바비린과 인터페론을 사용한 병용 요법에 반응하지 않는 환자의 HCV 감염을 치료하거나 HCV 감염으로 인한 하나 이상의 증상을 완화시키는 데에 유용하다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 HCV-RNA 농도를 감소시킬 필요가 있는 환자에게 본 발명에 따른 병용 치료제를 투여하는 단계를 포함하는 HCV-RNA 농도의 감소 방법을 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 환자의 HCV-RNA 농도를 검출가능한 농도 미만으로 감소시킨다.

본 발명에서 사용되는 검출가능한 농도의 HCV RNA란 정량적 복수-주기 역 전사 효소 PCT 방법에 의해 측정된 바와 같은 환자의 혈청 1ml 당 100 이상의 HCV RNA 카피를 의미한다. 이러한 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.

다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명에 따른 병용 치료제를 필요로 하는 환자에게 이 치료제를 12주 이상 투여하는 단계를 포함하는 약제학적 처방법을 제공한다. 한 양태에서, 약제학적 처방법은 본 발명에 따른 병용 치료제를 약 12주 내지 약 24주 동안 투여하는 단계를 포함한다. 또는, 병용 치료제는 24주 이상 투여된다. 다른 양태에 따르면, 병용 치료제는 환자의 HCV RNA 농도가 검출가능한 농도 미만이 될 때까지 투여된다.

다른 양태에 따르면, 약제학적 처방법은

- (i) 치료학적 유효량의 VX-497을 1일 2회,
- (ii) 치료학적 유효량의 리바비린을 1일 2회,
- (iii) 치료학적 유효량의 인터페론 알파를 주 1회로 약 12주 이상 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

한 양태에 따르면, VX-497은 40mg 이상으로 1일 2회 투여된다. 또는, VX-497은 약 40mg으로 1일 2회 내지 약 120mg으로 1일 2회 투여된다. 다른 양태에서, VX-497은 약 50mg으로 1일 2회 투여된다. 또 다른 양태에서, VX-497은 약 100mg으로 1일 2회 투여된다.

다른 양태에 따르면, 리바비린 투여량은 400mg/일, 600mg/일, 800mg/일, 1000mg/일 또는 1200mg/일로부터 선택되며, 각각의 1일 투여량은 하루 동안의 복수 투여량으로 나뉜다. 이러한 각각의 복수 투여를 위한 바람직한 용량은 200mg, 300mg, 400mg, 500mg 또는 600mg이다.

다른 양태에 따르면, 인터페론 알파는 주 1회 투여된다. 바람직하게, 인트론 또는 로페론은 주 1회 투여된다. 또는, 폐길화 된 인터페론은 주 1회 투여된다. 바람직한 폐길화 인터페론은 페그-인트론 또는 페가시스를 포함한다. 약제학적 처방법에서 인터페론 알파의 바람직한 투여량은 상술한 바와 같다.

실시예

리바비린/페그-인트론 요법에 반응하지 않는 31명의 환자를 대상으로 24주간의 이중 맹검 무작위 플라시보 대조 연구를 수행하였다. 환자를 세 그룹으로 분류하였다. 세 그룹 모두 리바비린/페그-인트론 요법을 받았다. 제1 그룹은 플라시보를 투여받고 제2 그룹은 VX-497 25mg을 1일 2회 투여받았다. 제3 그룹은 VX-497을 본 발명에 따른 용량으로 투여받았다.

본 발명에 따른 용량으로 리바비린, 페그-인트론 및 VX-497을 투여받은 제3 그룹의 환자 중 80% 이상이 24주 후 검출 불가능한 농도의 HCV RNA에 도달하였다.