



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0047978
(43) 공개일자 2021년04월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/6561 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07F 9/65616 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7012232(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년01월29일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7025206
원출원일자(국제) 2018년01월29일
심사청구일자 2019년08월28일
- (85) 번역문제출일자 2021년04월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/015770
- (87) 국제공개번호 WO 2018/144390
국제공개일자 2018년08월09일
- (30) 우선권주장
62/452,428 2017년01월31일 미국(US)

- (71) 출원인
길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
- (72) 발명자
라이, 치아젠
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
시, 빙
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
스트리클리, 로버트, 지.
미국 94402 캘리포니아주 샌 마테오 패럿 드라이브 1399
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **테노포비르 알라페나미드의 결정질 형태**

(57) 요약

본 발명은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 신규 결정질 형태, 제약 제제, 및 바이러스 감염의 치료에서 그의 치료 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61P 31/18 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트;
 테노포비르 알라페나미드 세바케이트;
 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트; 또는
 테노포비르 알라페나미드 오로테이트의 용도.

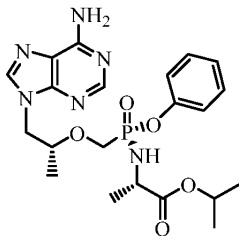
발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2017년 1월 31일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/452,428에 대한 우선권 이익을 주장하며, 그의 개시내용은 그의 전문이 참조로 포함된다.
- [0003] 본 발명은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 신규 결정질 형태, 및 제약 제제 및 그의 치료 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] PCT 공개 번호 W02002/008241에 논의된 바와 같이, 테노포비르 알라페나미드는 항바이러스 활성을 나타낸다.
- [0005] 테노포비르 알라페나미드는 하기 구조를 갖는다.



- [0006]
- [0007] 적합한 화학적 및 물리적 안정성을 갖는 테노포비르 알라페나미드의 안정한 형태가 바람직하다.

발명의 내용

- [0008] 일부 실시양태에서, 본 발명은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 신규 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0009] 일부 실시양태에서, 본 발명은 고체 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II에 관한 것이다.
- [0010] 일부 실시양태에서, 본 발명은 고체 테노포비르 알라페나미드 세바케이트에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I에 관한 것이다.
- [0011] 일부 실시양태에서, 본 발명은 고체 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I에 관한 것이다.
- [0012] 일부 실시양태에서, 본 발명은 고체 테노포비르 알라페나미드 오로테이트에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 결정질 테

노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III에 관한 것이다.

- [0013] 일부 실시양태에서, 본 발명은 고체 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트에 관한 것이다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 본 발명은 고체 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트에 관한 것이다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본원에 제공된 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정을 투여함으로써 HIV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 본 발명은 HIV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 치료 유효량의 본원에 제공된 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정에 관한 것이다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 본 발명은 HIV 감염을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본원에 제공된 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 용도에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1은 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 2는 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I의 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- 도 3은 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 4는 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II의 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- 도 5는 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 6은 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I의 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- 도 7은 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 8은 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I의 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- 도 9는 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 10은 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I의 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- 도 11은 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 12는 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II의 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- 도 13은 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 14는 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III의 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- 도 15는 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 16은 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트의 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- 도 17은 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 18은 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트의 DSC 온도기록도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 하기 설명에는 본 발명의 다양한 실시양태의 충분한 이해를 제공하기 위한 특정의 구체적 세부사항이 기재되어 있다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 이들 세부사항없이 실시될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 여러 실시양태의 하기 설명은 본 개시내용이 청구된 대상의 예시로서 간주되어야 한다는 이해 하에 만들어진 것이며, 첨부된 청구범위를 예시된 구체적 실시양태에 제한하도록 의도된 것은 아니다. 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 표제는 단지 편의성을 위해 제공되며 어떠한 방식으로든 청구범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 임의의 표제 하에 예시된 실시양태는 임의의 다른 표제 하에 예시된 실시양태와 조합될 수 있다.

- [0020] 정의
- [0021] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서 및 특허청구범위의 전반에 걸쳐 용어 "포함하다" 및 그의 변형, 예컨대, "포함한다" 및 "포함하는"은 개방된 포괄적인 의미로, "포함하나 이에 제한되지는 않는"으로 해석되어야 한다.
- [0022] 본 명세서 전반에 걸쳐 "한 실시양태" 또는 "하나의 실시양태"에 대한 언급은 그 실시양태와 관련하여 기재된 특정한 특색, 구조 또는 특징이 본 발명의 적어도 하나의 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 어구 "한 실시양태에서" 또는 "하나의 실시양태에서"의 출현은 동일한 실시양태를 반드시 모두 지칭하는 것은 아니다. 또한, 특정한 특색, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.
- [0023] 본 명세서에 걸쳐 "화합물"에 대해 언급하는 실시양태는 본원에 개시된 테노포비르 알라페나미드의 고체, 결정질, 염 및 공-결정 형태를 포함한다.
- [0024] 용어 또는 어구 "화합물" 또는 "본원에 개시된 화합물"은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정을 지칭한다. 따라서, "테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정"은 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I, 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II, 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I, 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I, 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I, 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II 및 테노포비르 알라페나미드 형태 III을 포함한다.
- [0025] 게다가 "테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정"은 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트 및 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트를 포함한다.
- [0026] 본원에 개시된 본 발명은 또한 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 1개 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소-표지된, 테노포비르 알라페나미드의 모든 제약상 허용되는 염 및/또는 공-결정을 포괄하는 것으로 의도된다. 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린, 염소, 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 각각 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I, 및 ¹²⁵I를 포함한다. 이들 방사성표지된 화합물은, 예를 들어, 작용 부위 또는 방식, 또는 약리학상 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화도를 특징화함으로써, 화합물의 유효성을 결정하거나 또는 측정하는 것을 돕는데 유용할 수 있다. 테노포비르 알라페나미드의 특정 동위원소-표지된 염 및/또는 공-결정, 예를 들어, 방사성 동위원소가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ³H, 및 탄소-14, 즉 ¹⁴C가 혼입의 용이성 및 즉각적인 검출 수단의 측면에서 이 목적을 위해 특히 유용하다.
- [0027] 보다 무거운 동위원소 예컨대 중수소, 즉 ²H로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성되는 특정의 치료 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 생체내 반감기가 증가할 수 있거나 또는 투여량 요건이 감소될 수 있다. 따라서, 보다 무거운 동위원소가 일부 상황에서 바람직할 수 있다.
- [0028] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N으로의 치환은 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용할 수 있다. 테노포비르 알라페나미드의 동위원소-표지된 염 및/또는 공-결정은 일반적으로 통상의 기술자에게 공지된 통상의 기술에 의해, 또는 이전에 사용된 비표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 하기 제시된 바와 같은 실시예에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0029] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화에서 살아남기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다.
- [0030] "임의적인" 또는 "임의로"는, 이어서 기재되는 사건 또는 상황이 발생하거나 또는 발생하지 않을 수 있고, 그 기제가 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환될 수 있거나 또는 치환되지 않을 수 있고, 상기 기제가 치환된 아릴 라디칼 및 어떠한 치환도 갖지 않는 아릴 라디칼 둘 다를 포함함을 의미한다.
- [0031] "제약상 허용되는 부형제"는 미국 식품 의약품국에 의해 인간 또는 가축에서의 사용에 대해 허용가능한 것으로 승인된, 임의의 아주반트, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 용매 또는 유화제 또는 상기 중 1종 이상의 조합을 비제

한적으로 포함한다.

- [0032] "제약 조성물"은 본 발명의 화합물 (예를 들면, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정), 및 포유동물, 예를 들어 인간에게 생물학적으로 활성인 화합물을 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질의 제제를 지칭한다. 그러한 매질은 그에 대한 모든 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.
- [0033] "유효량" 또는 "치료 유효량"은 그를 필요로 하는 환자에게 투여된 경우에 화합물이 유용성을 갖는 질환-상태, 상태 또는 장애를 위한 치료를 실시하는데 충분한 본 발명에 따른 화합물의 양을 지칭한다. 이러한 양은 연구원 또는 임상의로 인해 추구되는 조직계 또는 환자의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하기에 충분할 것이다. 치료 유효량을 구성하는 본 발명에 따른 화합물의 양은 화합물 및 그의 생물학적 활성, 투여를 위해 사용되는 조성물, 투여 시간, 투여 경로, 화합물의 배출 속도, 치료 지속기간, 치료할 질환-상태 또는 장애의 유형 및 그의 중증도, 본 발명의 화합물과 조합되어 또는 동시에 사용되는 약물, 및 환자의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이와 같은 인자에 따라 달라질 것이다. 이러한 치료 유효량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 그의 고유 지식, 최신 기술, 및 본 개시내용을 고려하여 상용적으로 결정될 수 있다.
- [0034] 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 달리 나타내지 않는 한, 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 상태 또는 이러한 장애 또는 상태의 1종 이상의 증상을 역전하거나, 완화하거나, 그의 진행을 억제하거나, 또는 예방하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "치료"는 치료하는 행위를 지칭하며, 여기서 "치료하는"은 바로 위에 정의되어 있는 바와 같다. 특정 실시양태에서, 본원에 사용된 용어 "치료"는 HIV 감염의 증상을 완화 또는 제거하고/거나 환자에서 바이러스 로드를 감소시키기 위한 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 의미하는 것으로 의도된다. 특정 실시양태에서, 본원에 사용된 용어 "치료"는 HIV 감염의 증상을 완화 또는 제거하고/거나 환자에서 바이러스 로드를 감소시키기 위한 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 의미하는 것으로 의도된다. 특정 실시양태에서, 본원에 사용된 용어 "치료"는 추가로 또는 대안적으로 환자에서 감소된 바이러스 로드를 유지시키기 위한 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 의미하는 것으로 의도된다. 특정 실시양태에서, 본원에 사용된 용어 "치료"는 추가로 또는 대안적으로 바이러스 노출후 개체에의, 1차 요법에 대한 후속 또는 추가의 요법으로서 (예를 들어, 낮은 바이러스 로드의 유지를 위한) 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 의미하는 것으로 의도된다.
- [0035] "예방" 또는 "예방하는"은 질환 또는 상태의 임상 증상이 발생하지 않도록 하는 질환 또는 상태의 임의의 치료를 의미한다. 용어 "예방"은 또한 바이러스 노출전 개체에의, 질환의 증상의 출현을 예방하고/거나 바이러스가 혈액에서 검출가능한 수준에 이르는 것을 예방하기 위한 치료 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 투여 (예를 들어, 노출전 예방)를 포괄한다.
- [0036] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이었거나 대상일 동물, 예컨대 포유동물 (인간 포함)을 지칭한다. 본원에 기재된 방법은 인간 요법 및/또는 수의학적 적용에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물 (또는 환자)이다. 일부 실시양태에서 대상체 (또는 환자)는 인간, 가축 (예를 들어, 개 및 고양이), 가축 (예를 들어, 소, 말, 양, 염소 및 돼지) 및/또는 실험 동물 (예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 기니 피그, 돼지, 토끼, 개 및 원숭이)이다. 일부 실시양태에서, 대상체 (또는 환자)는 인간이다. "그를 필요로 하는 인간 (또는 환자)"은 특정 치료로부터 이익을 얻을; 예를 들어, 본 출원에 따른 본원에 개시된 화합물로 치료될 질환 또는 상태를 가질 수 있거나 갖는 것으로 의심되는 인간을 지칭한다.
- [0037] 본원에 사용된 용어 "항바이러스제"는 인간에서 바이러스의 형성 및/또는 복제에 필요한 숙주 또는 바이러스 메카니즘을 방해하는 작용제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 인간에서 바이러스의 형성 및/또는 복제를 억제하기에 효과적인 작용제 (화합물 또는 생물학적)를 의미하도록 의도된다.
- [0038] 본원에 사용된 용어 "HIV 복제의 억제제"는 시험관내이든지, 생체외이든지 또는 생체내이든지 간에, 숙주 세포에서의 복제에 대한 HIV의 능력을 감소시키거나 또는 제거할 수 있는 작용제를 의미하도록 의도된다.
- [0039] 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 그러한 값 또는 파라미터 그 자체에 관한 실시양태를 포함 (및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다. 또한, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고, "검정"에 대한 언급은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 1종 이상의 검정 및 그의 등가물에 대한 언급을 포함한다.
- [0040] "제약상 허용되는" 또는 "생리학상 허용되는"은 수의학적 또는 인간 제약 용도에 적합한 제약 조성물을 제조하는데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.

- [0041] "단위 투여 형태"는 각각의 단위가 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 적합한 제약 부형제와 함께 함유하는, 대상체 (예를 들어, 인간 대상체 및 다른 포유동물)에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위이다.
- [0042] 용어 "실질적으로 ~에 제시된 바와 같은"은, 예를 들어 XRPD 패턴, DSC 온도기록도를 언급하는 경우에, 본원에 도시된 것과 반드시 동일하지는 않지만 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 고려되는 경우에 실험 오차 또는 편차의 한계 내에 속하는 온도기록도 또는 그래프를 포함한다.
- [0043] 일부 실시양태에서, 화합물의 특정한 결정질 형태와 관련하여 용어 "실질적으로 순수한" 또는 "실질적으로 함유하지 않는"은 결정질 형태를 포함하는 조성물이 99% 미만, 95% 미만, 90% 미만, 85% 미만, 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 1 중량% 미만의 다른 결정질 형태 및/또는 불순물을 비롯한 다른 물질을 함유한다는 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, "실질적으로 순수한" 또는 "실질적으로 함유하지 않는"은 다른 결정질 형태 및/또는 불순물을 비롯한 다른 물질을 함유하지 않는 물질을 지칭한다. 불순물은 화학 반응으로부터의 부산물 또는 잔류 시약, 오염물, 분해 산물, 다른 결정질 형태, 물 및 용매를 포함할 수 있다.
- [0044] 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 결정질 형태
- [0045] 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 합성에 유용할 수 있는 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 결정질 형태를 개발하는 것이 바람직하다. 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 결정질 형태는 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 합성에 대한 중간체일 수 있다. 결정질 형태는 의학적 용도 또는 제약 용도에 적합할 수 있는 특정 조건에서의 특성 예컨대 생체이용률, 안정성, 순도 및/또는 제조성을 가질 수 있다.
- [0046] 실질적으로 순수한 형태를 포함한, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 결정질 형태는 제약 조성물의 활성 성분으로 사용하는데 적합한 생체이용률 및 안정성의 이점을 제공할 수 있다. 제약 약물 물질 또는 활성 성분의 결정 구조에서의 변경은 제약 약물 제품 또는 활성 성분의 용해 속도 (이는 생체이용률 등에 영향을 미칠 수 있음), 제조성 (예를 들어, 취급의 용이성, 공지된 농도의 용량을 일관되게 제조하는 능력) 및 안정성 (예를 들어, 열적 안정성, 보관 수명 등)에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 변경은 상이한 투여량 또는 전달 형태, 예컨대 용액 또는 정제 및 캡슐을 포함하는 고체 경구 투여 형태로의 제약 조성물의 제조 또는 제제화에 영향을 미칠 수 있다. 비-결정질 또는 무정형 형태와 같은 다른 형태와 비교하여, 결정질 형태는 목적하는 또는 적합한 흡습성, 입자 크기 제어, 용해 속도, 용해도, 순도, 물리적 및 화학적 안정성, 제조성, 수율 및/또는 공정 제어를 제공할 수 있다. 따라서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 결정질 형태는 상기 화합물의 제조 방법의 개선, 화합물의 약물 제품 형태의 안정성 또는 저장성의 개선, 화합물의 약물 물질의 안정성 또는 저장성의 개선 및/또는 활성제로서 화합물의 생체이용률 및/또는 안정성의 개선과 같은 이점을 제공할 수 있다.
- [0047] 특정한 용매 및/또는 공정의 사용이 상기 기재된 하나 이상의 유리한 특징을 나타낼 수 있는 본원에 기재된 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 상이한 결정질 형태를 생산한다는 것을 발견했다. 상기 기재된 결정질 형태의 제조 방법 및 이들 결정질 형태의 특징화가 하기에 상세히 기재되어 있다.
- [0048] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화합물 구조가 통상적으로 인지되는 명명 시스템 및 기호를 사용하여 명명 또는 확인될 수 있음을 이해한다. 예로서, 화합물은 일반 명칭, 계통 또는 비-계통 명칭으로 명명 또는 확인될 수 있다. 화학 기술분야에서 통상적으로 인지되는 명명 시스템 및 기호는 화학 초록 서비스(Chemical Abstract Service) (CAS) 및 국제 순수 응용 화학 연합(International Union of Pure and Applied Chemistry) (IUPAC)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 상기 제공된 테노포비르 알라페나미드에 대한 화합물 구조는 또한 IUPAC 및 CAS 등록 번호 379270-37-8 하에 (S)-이소프로필 2-(((S)-(((R)-1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로판-2-일)옥시)메틸)(페녹시)포스포닐)아미노)프로파노에이트로 명명되거나 확인될 수 있다.
- [0049] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드의 고체 염 및/또는 공-결정이 개시된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 결정질 형태가 개시된다.
- [0050] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트
- [0051] 일부 실시양태에서, 고체 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트의 결정질 형태가 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나

미드 헤미파모에이트 형태 I이 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II가 제공된다.

- [0052] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I
- [0053] 일부 실시양태에서, 결정 구조가 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타내는 것인 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I이 제공된다. 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0054] 일부 실시양태에서 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 (a)-(b) 중 적어도 1개 또는 둘 다가 적용된다: (a) 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다; (b) 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0055] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 하기 특성을 갖는다:
- [0056] 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴
- [0057] 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도.
- [0058] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서의 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0059] 특정 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° 및 22.3° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° 및 22.3° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° 및 22.3° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° 및 22.3° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° 및 22.3° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° 및 22.3° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 4개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° , 22.3° , 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0060] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4° , 8.4° , 10.6° , 11.2° , 13.1° , 13.8° , 14.8° , 15.8° , 17.4° , 19.0° , 20.1° , 21.0° , 22.3° , 23.8° , 25.7° 및 28.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0061] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° , 22.3° , 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 21.0° , 15.8° , 11.2° , 28.8° , 13.1° , 30.6° , 32.9° 및 13.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° , 22.3° , 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 21.0° , 15.8° , 11.2° , 28.8° , 13.1° , 30.6° , 32.9° 및 13.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° , 22.3° , 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 21.0° , 15.8° , 11.2° , 28.8° , 13.1° , 30.6° , 32.9° 및 13.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르

알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4°, 8.4°, 10.6°, 14.8°, 22.3°, 19.0°, 25.7°, 20.1°, 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 21.0°, 15.8°, 11.2°, 28.8°, 13.1°, 30.6°, 32.9° 및 13.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4°, 8.4°, 10.6°, 14.8°, 22.3°, 19.0°, 25.7°, 20.1°, 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 21.0°, 15.8°, 11.2°, 28.8°, 13.1°, 30.6°, 32.9° 및 13.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 4개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4°, 8.4°, 10.6°, 14.8°, 22.3°, 19.0°, 25.7°, 20.1°, 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 21.0°, 15.8°, 11.2°, 28.8°, 13.1°, 30.6°, 32.9° 및 13.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 5개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4°, 8.4°, 10.6°, 14.8°, 22.3°, 19.0°, 25.7°, 20.1°, 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 21.0°, 15.8°, 11.2°, 28.8°, 13.1°, 30.6°, 32.9° 및 13.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 6개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4°, 8.4°, 10.6°, 14.8°, 22.3°, 19.0°, 25.7°, 20.1°, 23.8° 및 17.4° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 21.0°, 15.8°, 11.2°, 28.8°, 13.1°, 30.6°, 32.9° 및 13.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 7개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4°, 8.4°, 10.6°, 11.2°, 13.1°, 13.8°, 14.8°, 15.8°, 17.4°, 19.0°, 20.1°, 21.0°, 22.3°, 23.8°, 25.7°, 28.8°, 30.6°, 및 32.9° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4°, 8.4°, 10.6°, 11.2°, 13.1°, 13.8°, 14.8°, 15.8°, 17.4°, 19.0°, 20.1°, 21.0°, 22.3°, 23.8°, 25.7°, 28.8°, 30.6°, 및 32.9° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 5개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4°, 8.4°, 10.6°, 11.2°, 13.1°, 13.8°, 14.8°, 15.8°, 17.4°, 19.0°, 20.1°, 21.0°, 22.3°, 23.8°, 25.7°, 28.8°, 30.6°, 및 32.9° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 7개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I은 7.4°, 8.4°, 10.6°, 11.2°, 13.1°, 13.8°, 14.8°, 15.8°, 17.4°, 19.0°, 20.1°, 21.0°, 22.3°, 23.8°, 25.7°, 28.8°, 30.6°, 및 32.9° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 10개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0062] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II

[0063] 일부 실시양태에서, 결정 구조가 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타내는 것인 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II가 제공된다. 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0064] 일부 실시양태에서 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 (a)-(b) 중 적어도 1개 또는 둘 다가 적용된다: (a) 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다; (b) 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0065] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 하기 특성을 갖는다:

[0066] 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴

[0067] 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도.

[0068] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서의 최대 강도를 갖는 도 2θ-반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0069] 특정 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1° 및 23.2° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1° 및 23.2° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 24.1°, 27.6° 및 29.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개 이상을 포함하

는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1° 및 23.2° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 24.1°, 27.6° 및 29.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1° 및 23.2° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 24.1°, 27.6° 및 29.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°, 23.2°, 및 24.1° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°, 23.2°, 24.1°, 27.6°, 및 29.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0070] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°, 23.2°, 24.1°, 27.6° 및 29.0° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 5개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II는 5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°, 23.2°, 24.1°, 27.6° 및 29.0° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 7개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0071] 테노포비르 알라페나미드 세바케이트

[0072] 일부 실시양태에서, 고체 테노포비르 알라페나미드 세바케이트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 세바케이트의 결정질 형태가 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I이 제공된다.

[0073] 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I

[0074] 일부 실시양태에서, 결정 구조가 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타내는 것인 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I이 제공된다. 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 실질적으로 도 6에 제시된 바와 같은 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0075] 일부 실시양태에서 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 하기 (a)-(b) 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모두가 적용된다: (a) 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다; (b) 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 실질적으로 도 6에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0076] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 하기 특성을 갖는다:

[0077] 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴

[0078] 실질적으로 도 6에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도.

[0079] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서의 최대 강도를 갖는 도 2θ-반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0080] 특정 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6° 및 19.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6° 및 19.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3° 및 22.1° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6° 및 19.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3° 및 22.1° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6° 및 19.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3° 및 22.1° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6° 및 19.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3° 및 22.1° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6° 및 19.8° 에

서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3° 및 22.1° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 4개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6°, 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3°, 19.8° 및 22.1° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0081] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6°, 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3°, 19.8° 및 22.1° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 11.7°, 12.6°, 20.9°, 23.4°, 23.8°, 26.2°, 28.2° 및 29.0° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6°, 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3°, 19.8° 및 22.1° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 11.7°, 12.6°, 20.9°, 23.4°, 23.8°, 26.2°, 28.2° 및 29.0° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6°, 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3°, 19.8° 및 22.1° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 11.7°, 12.6°, 20.9°, 23.4°, 23.8°, 26.2°, 28.2° 및 29.0° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6°, 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3°, 19.8° 및 22.1° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 11.7°, 12.6°, 20.9°, 23.4°, 23.8°, 26.2°, 28.2° 및 29.0° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 4개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6°, 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3°, 19.8° 및 22.1° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 11.7°, 12.6°, 20.9°, 23.4°, 23.8°, 26.2°, 28.2° 및 29.0° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 5개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6°, 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3°, 19.8° 및 22.1° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 11.7°, 12.6°, 20.9°, 23.4°, 23.8°, 26.2°, 28.2° 및 29.0° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 6개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6°, 14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3°, 19.8° 및 22.1° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 11.7°, 12.6°, 20.9°, 23.4°, 23.8°, 26.2°, 28.2° 및 29.0° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6°, 10.5°, 11.7°, 12.6°, 14.0°, 14.8°, 15.7°, 16.9°, 18.7°, 19.3°, 19.8°, 20.9°, 21.6°, 22.1°, 22.9°, 23.4°, 23.8°, 25.3°, 26.2°, 26.5°, 27.4°, 28.2°, 28.7°, 29.0°, 33.3° 및 37.9° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 5개의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6°, 10.5°, 11.7°, 12.6°, 14.0°, 14.8°, 15.7°, 16.9°, 18.7°, 19.3°, 19.8°, 20.9°, 21.6°, 22.1°, 22.9°, 23.4°, 23.8°, 25.3°, 26.2°, 26.5°, 27.4°, 28.2°, 28.7°, 29.0°, 33.3° 및 37.9° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 7개의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6°, 10.5°, 11.7°, 12.6°, 14.0°, 14.8°, 15.7°, 16.9°, 18.7°, 19.3°, 19.8°, 20.9°, 21.6°, 22.1°, 22.9°, 23.4°, 23.8°, 25.3°, 26.2°, 26.5°, 27.4°, 28.2°, 28.7°, 29.0°, 33.3° 및 37.9° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 10개의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0082] 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트

[0083] 일부 실시양태에서, 고체 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트의 결정질 형태가 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I이 제공된다.

[0084] 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I

- [0085] 일부 실시양태에서, 결정 구조가 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타내는 것인 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I이 제공된다. 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0086] 일부 실시양태에서 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 하기 (a)-(b) 중 적어도 1개 또는 모두가 적용된다: (a) 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다; (b) 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0087] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 하기 특성을 갖는다:
- [0088] 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴
- [0089] 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도.
- [0090] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서의 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0091] 특정 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9° , 7.8° , 13.6° , 15.3° 및 19.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9° , 7.8° , 13.6° , 15.3° 및 19.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 19.4° , 19.8° , 20.6° , 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9° , 7.8° , 13.6° , 15.3° 및 19.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 19.4° , 19.8° , 20.6° , 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9° , 7.8° , 13.6° , 15.3° 및 19.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 19.4° , 19.8° , 20.6° , 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9° , 7.8° , 13.6° , 15.3° 및 19.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 19.4° , 19.8° , 20.6° , 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9° , 7.8° , 13.6° , 15.3° , 19.2° , 19.4° , 19.8° , 20.6° , 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0092] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9° , 7.8° , 13.6° , 15.3° , 19.2° , 19.4° , 19.8° , 20.6° , 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 9.8° , 13.2° , 15.5° , 16.5° , 17.8° , 23.0° , 24.1° 및 26.0° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9° , 7.8° , 13.6° , 15.3° , 19.2° , 19.4° , 19.8° , 20.6° , 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 9.8° , 13.2° , 15.5° , 16.5° , 17.8° , 23.0° , 24.1° 및 26.0° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9° , 7.8° , 13.6° , 15.3° , 19.2° , 19.4° , 19.8° , 20.6° , 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 9.8° , 13.2° , 15.5° , 16.5° , 17.8° , 23.0° , 24.1° 및 26.0° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9° , 7.8° , 13.6° , 15.3° , 19.2° , 19.4° , 19.8° , 20.6° , 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 9.8° , 13.2° , 15.5° , 16.5° , 17.8° , 23.0° , 24.1° 및 26.0° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9° , 7.8° , 13.6° , 15.3° , 19.2° , 19.4° , 19.8° , 20.6° , 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 9.8° , 13.2° , 15.5° , 16.5° , 17.8° , 23.0° , 24.1° 및 26.0° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 4개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9° , 7.8° , 13.6° , 15.3° , 19.2° ,

19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 9.8°, 13.2°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 23.0°, 24.1° 및 26.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 5개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9°, 7.8°, 13.6°, 15.3°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 9.8°, 13.2°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 23.0°, 24.1° 및 26.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 6개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9°, 7.8°, 13.6°, 15.3°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.8° 및 27.2° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 9.8°, 13.2°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 23.0°, 24.1° 및 26.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 7개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9°, 7.8°, 9.8°, 13.2°, 13.6°, 15.3°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.0°, 23.8°, 24.1°, 26.0° 및 27.2° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9°, 7.8°, 9.8°, 10.3°, 11.6°, 13.2°, 13.6°, 15.3°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 18.2°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.1°, 20.6°, 23.0°, 23.3°, 23.8°, 24.1°, 24.5°, 26.0°, 27.2°, 28.3°, 29.5°, 32.2°, 34.3°, 35.2°, 36.9°, 38.2°, 및 39.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 5개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9°, 7.8°, 9.8°, 10.3°, 11.6°, 13.2°, 13.6°, 15.3°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 18.2°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.1°, 20.6°, 23.0°, 23.3°, 23.8°, 24.1°, 24.5°, 26.0°, 27.2°, 28.3°, 29.5°, 32.2°, 34.3°, 35.2°, 36.9°, 38.2°, 및 39.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 7개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 3.9°, 7.8°, 9.8°, 10.3°, 11.6°, 13.2°, 13.6°, 15.3°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 18.2°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.1°, 20.6°, 23.0°, 23.3°, 23.8°, 24.1°, 24.5°, 26.0°, 27.2°, 28.3°, 29.5°, 32.2°, 34.3°, 35.2°, 36.9°, 38.2°, 및 39.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 10개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

- [0093] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트
- [0094] 일부 실시양태에서, 고체 테노포비르 알라페나미드 오로테이트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 오로테이트의 결정질 형태가 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I이 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II가 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III가 제공된다.
- [0095] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I
- [0096] 일부 실시양태에서, 결정 구조가 실질적으로 도 9에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타내는 것인 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I이 제공된다. 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 실질적으로 도 10에 제시된 바와 같은 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0097] 일부 실시양태에서 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 하기 (a)-(b) 중 적어도 1개 또는 모두가 적용된다: (a) 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 실질적으로 도 9에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다; (b) 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 실질적으로 도 10에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0098] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 하기 특성을 갖는다:
- [0099] 실질적으로 도 9에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴
- [0100] 실질적으로 도 10에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도
- [0101] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 실질적으로 도 9에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서의 최대 강도를 갖는 도 2θ-반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0102] 특정 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 5.9°, 8.9° 및 11.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 5.9°, 8.9° 및 11.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7° 및 21.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패

턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 5.9°, 8.9° 및 11.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7° 및 21.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 5.9°, 8.9° 및 11.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7° 및 21.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 5.9°, 8.9° 및 11.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7° 및 21.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 5.9°, 8.9° 및 11.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7° 및 21.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 4개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 5.9°, 8.9°, 11.8°, 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7° 및 21.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0103] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 3.5°, 5.9°, 8.9°, 11.8°, 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7° 및 21.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 27.2°, 28.7° 및 31.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 3.5°, 5.9°, 8.9°, 11.8°, 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7° 및 21.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 27.2°, 28.7° 및 31.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 3.5°, 5.9°, 8.9°, 11.8°, 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7° 및 21.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 27.2°, 28.7° 및 31.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 3.5°, 5.9°, 8.9°, 11.8°, 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 21.5°, 27.2°, 28.7° 및 31.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 3.5°, 5.9°, 8.9°, 11.8°, 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 21.5°, 27.2°, 28.7° 및 31.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 5개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 3.5°, 5.9°, 8.9°, 11.8°, 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 21.5°, 27.2°, 28.7° 및 31.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 7개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 3.0°, 3.5°, 5.9°, 8.9°, 11.8°, 14.8°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 21.5°, 27.2°, 28.7° 및 31.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 10개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0104] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II

[0105] 일부 실시양태에서, 결정 구조가 실질적으로 도 11에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타내는 것인 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II가 제공된다. 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 실질적으로 도 12에 제시된 바와 같은 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0106] 일부 실시양태에서 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 하기 (a)-(b) 중 적어도 1개 또는 모두가 적용된다: (a) 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 실질적으로 도 11에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다; (b) 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 실질적으로 도 12에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0107] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 하기 특성을 갖는다:

[0108] 실질적으로 도 11에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴

[0109] 실질적으로 도 12에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도.

[0110] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 실질적으로 도 11에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서의 최대 강도를 갖는 도 2θ-반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0111] 특정 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 3.4°, 3.8°, 6.9°, 10.3° 및

13.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 3.4°, 6.9°, 10.3° 및 13.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 15.4°, 17.3°, 19.0°, 22.8° 및 29.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 3.4°, 6.9°, 10.3° 및 13.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 15.4°, 17.3°, 19.0°, 22.8° 및 29.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 3.4°, 6.9°, 10.3° 및 13.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 15.4°, 17.3°, 19.0°, 22.8° 및 29.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 3.4°, 6.9°, 10.3° 및 13.8° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 15.4°, 17.3°, 19.0°, 22.8° 및 29.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 3.4°, 6.9°, 10.3°, 13.8°, 15.4°, 17.3°, 19.0°, 22.8° 및 29.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0112] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 3.4°, 6.9°, 10.3°, 13.8°, 15.4°, 17.3°, 19.0°, 22.8° 및 29.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 18.4° 및 21.6° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 3.4°, 6.9°, 10.3°, 13.8°, 15.4°, 17.3°, 19.0°, 22.8° 및 29.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 18.4° 및 21.6° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 3.4°, 6.9°, 10.3°, 13.8°, 15.4°, 17.3°, 18.4°, 19.0°, 21.6°, 22.8° 및 29.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 3.4°, 3.8°, 6.9°, 10.3°, 13.8°, 15.4°, 17.3°, 18.4°, 19.0°, 21.6°, 22.8° 및 29.0° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 5개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 3.4°, 3.8°, 6.9°, 10.3°, 13.8°, 15.4°, 17.3°, 18.4°, 19.0°, 21.6°, 22.8° 및 29.0° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 7개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 3.4°, 3.8°, 6.9°, 10.3°, 13.8°, 15.4°, 17.3°, 18.4°, 19.0°, 21.6°, 22.8° 및 29.0° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 10개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0113] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III

[0114] 일부 실시양태에서, 결정 구조가 실질적으로 도 13에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타내는 것인 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III가 제공된다. 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 실질적으로 도 14에 제시된 바와 같은 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0115] 일부 실시양태에서 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 하기 (a)-(b) 중 적어도 1개 또는 모두가 적용된다: (a) 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 실질적으로 도 13에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다; (b) 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 실질적으로 도 14에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0116] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 하기 특성을 갖는다:

[0117] 실질적으로 도 13에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴

[0118] 실질적으로 도 14에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도.

[0119] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 실질적으로 도 13에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서의 최대 강도를 갖는 도 2θ-반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0120] 특정 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 9.4°, 12.4°, 15.7° 및 19.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 9.4°, 12.4°, 15.7° 및 19.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 8.3°, 16.4°, 24.5°, 26.6° 및 28.9° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 9.4°, 12.4°, 15.7° 및 19.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 8.3°, 16.4°, 24.5°, 26.6° 및 28.9° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 9.4°, 12.4°, 15.7° 및 19.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 8.3°, 16.4°, 24.5°, 26.6° 및 28.9° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 9.4°, 12.4°, 15.7° 및 19.0° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 8.3°, 16.4°, 24.5°, 26.6° 및 28.9° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 4개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 8.3°, 9.4°, 12.4°, 15.7°, 16.4°, 19.0°, 24.5°, 26.6° 및 28.9° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0121] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 8.3°, 9.4°, 12.4°, 15.7°, 16.4°, 19.0°, 24.5°, 26.6° 및 28.9° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 6.9°, 22.8° 및 27.6° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 8.3°, 9.4°, 12.4°, 15.7°, 16.4°, 19.0°, 24.5°, 26.6° 및 28.9° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 6.9°, 22.8° 및 27.6° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 8.3°, 9.4°, 12.4°, 15.7°, 16.4°, 19.0°, 24.5°, 26.6° 및 28.9° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 6.9°, 22.8° 및 27.6° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 6.9°, 8.3°, 9.4°, 12.4°, 15.7°, 16.4°, 19.0°, 22.8°, 24.5°, 26.6°, 27.6° 및 28.9° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 6.9°, 8.3°, 9.4°, 12.4°, 15.7°, 16.4°, 19.0°, 22.8°, 24.5°, 26.6°, 27.6° 및 28.9° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 5개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 6.9°, 8.3°, 9.4°, 12.4°, 15.7°, 16.4°, 19.0°, 22.8°, 24.5°, 26.6°, 27.6° 및 28.9° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 7개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 3.8°, 6.9°, 8.3°, 9.4°, 12.4°, 15.7°, 16.4°, 19.0°, 22.8°, 24.5°, 26.6°, 27.6° 및 28.9° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 10개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0122] 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트

[0123] 일부 실시양태에서, 고체 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트의 결정질 형태가 제공된다.

[0124] 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트

[0125] 일부 실시양태에서, 결정 구조가 실질적으로 도 15에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 나타내는 것인 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트가 제공된다. 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 실질적으로 도 16에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0126] 일부 실시양태에서 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 하기 (a)-(b) 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모두가 적용된다: (a) 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 실질적으로 도 15에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다; (b) 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 실질적으로 도 16에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.

- [0127] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 하기 특성을 갖는다:
- [0128] 실질적으로 도 15에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴
- [0129] 실질적으로 도 16에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도.
- [0130] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 실질적으로 도 15에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서의 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0131] 특정 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 19.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 19.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 19.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 19.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 19.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 4개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° , 14.2° , 15.2° , 19.0° , 19.8° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° , 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 10.8° , 12.3° , 18.4° , 19.8° , 22.1° , 25.0° 및 32.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° , 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 10.8° , 12.3° , 18.4° , 19.8° , 22.1° , 25.0° 및 32.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° , 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 10.8° , 12.3° , 18.4° , 19.8° , 22.1° , 25.0° 및 32.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° , 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 10.8° , 12.3° , 18.4° , 19.8° , 22.1° , 25.0° 및 32.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° , 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 10.8° , 12.3° , 18.4° , 19.8° , 22.1° , 25.0° 및 32.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 4개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° , 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 10.8° , 12.3° , 18.4° , 19.8° , 22.1° , 25.0° 및 32.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 5개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° , 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 10.8° , 12.3° , 18.4° , 19.8° , 22.1° , 25.0° 및 32.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 6개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° , 14.2° , 15.2° , 19.0° 및 22.8° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 10.8° , 12.3° , 18.4° , 19.8° , 22.1° , 25.0° 및 32.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 7개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° , 10.8° , 12.3° , 14.2° , 15.2° , 18.4° , 19.0° , 19.8° , 22.1° , 22.8° , 25.0° 및 32.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° , 10.8° , 12.3° , 14.2° , 15.2° , 15.9° , 18.4° , 19.0° , 19.8° , 21.6° , 22.1° , 22.8° , 25.0° , 27.7° 및 32.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 5개의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6° , 9.3° , 10.8° , 12.3° , 14.2° , 15.2° ,

15.9°, 18.4°, 19.0°, 19.8°, 21.6°, 22.1°, 22.8°, 25.0°, 27.7° 및 32.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 7개의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 6.6°, 9.3°, 10.8°, 12.3°, 14.2°, 15.2°, 15.9°, 18.4°, 19.0°, 19.8°, 21.6°, 22.1°, 22.8°, 25.0°, 27.7° 및 32.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 10개의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

- [0133] 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트
- [0134] 일부 실시양태에서, 고체 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트의 결정질 형태가 제공된다.
- [0135] 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트
- [0136] 일부 실시양태에서, 결정 구조가 실질적으로 도 17에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 나타내는 것인 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트가 제공된다. 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 실질적으로 도 18에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0137] 일부 실시양태에서 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 하기 (a)-(b) 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모두가 적용된다: (a) 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 실질적으로 도 17에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다; (b) 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 실질적으로 도 18에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 하기 특성을 갖는다:
- [0139] 실질적으로 도 17에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴
- [0140] 실질적으로 도 18에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도.
- [0141] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 실질적으로 도 17에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서의 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0142] 특정 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 14.4° 및 15.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 14.4° 및 15.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 7.7°, 11.2°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 14.4° 및 15.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 7.7°, 11.2°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 14.4° 및 15.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 7.7°, 11.2°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 14.4° 및 15.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 7.7°, 11.2°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 7.7°, 11.2°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 14.4° 및 15.4° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 7.7°, 11.2°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 4개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 7.7°, 14.7°, 21.9°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 7.7°, 18.8°, 21.7°, 21.9°, 25.5°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 44.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 7.7°, 14.7°, 21.9°
- [0143] 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 7.7°, 14.7°, 21.9°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개 이상을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 7.7°, 18.8°, 21.7°, 21.9°, 25.5°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 중 1개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 44.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2 θ -반사 (+/- 0.2 도 2 θ) 및 7.7°, 14.7°, 21.9°

°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 2개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 7.7°, 14.7°, 21.9°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 7.7°, 14.7°, 21.9°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 4개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 7.7°, 14.7°, 21.9°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 5개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 7.7°, 14.7°, 21.9°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 6개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7° 및 25.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 및 7.7°, 14.7°, 21.9°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ) 중 7개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 7.7°, 8.9°, 11.2°, 13.4°, 14.4°, 14.7°, 15.4°, 15.7°, 17.0°, 18.3°, 18.8°, 21.7°, 21.9°, 25.5°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 에서의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 7.7°, 8.9°, 11.2°, 13.4°, 14.4°, 14.7°, 15.4°, 15.7°, 17.0°, 18.3°, 18.8°, 21.7°, 21.9°, 25.5°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 5개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 7.7°, 8.9°, 11.2°, 13.4°, 14.4°, 14.7°, 15.4°, 15.7°, 17.0°, 18.3°, 18.8°, 21.7°, 21.9°, 25.5°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 7개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 4.5°, 7.7°, 8.9°, 11.2°, 13.4°, 14.4°, 14.7°, 15.4°, 15.7°, 17.0°, 18.3°, 18.8°, 21.7°, 21.9°, 25.5°, 25.9°, 32.9°, 33.8° 및 36.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 10개의 도 2θ-반사 (+/- 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0144] 제약 조성물

[0145] 투여의 목적을 위해, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 미가공 화학물질로서 투여되거나 또는 제약 조성물로서 제제화된다. 본 발명의 제약 조성물은 치료 유효량의 본원에 제공된 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정은 특정한 관심 질환 또는 상태를 치료하는데 효과적인 양으로 조성물 중에 존재한다. 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같이, 테노포비르 알라페나미드의 활성 염 및/또는 공-결정은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 적절한 치료상 유효한 농도 및 투여량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정은 약 5 mg 내지 약 1,000 mg의 양으로 제약 조성물 중에 존재한다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정은 약 5 mg 내지 약 100 mg의 양으로 제약 조성물 중에 존재한다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정은 약 20 mg 내지 약 75 mg의 양으로 제약 조성물 중에 존재한다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정은 약 25 mg 내지 약 50 mg의 양으로 제약 조성물 중에 존재한다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정은 약 25 mg의 양으로 제약 조성물 중에 존재한다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정은 약 50 mg의 양으로 제약 조성물 중에 존재한다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정은 약 75 mg의 양으로 제약 조성물 중에 존재한다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정은 약 100 mg의 양으로 제약 조성물 중에 존재한다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정은 약 25 mg, 28 mg, 30 mg, 33 mg, 35 mg, 38 mg, 40 mg, 43 mg, 45 mg, 48 mg 또는 약 50 mg의 양으로 제약 조성물 중에 존재한다.

[0146] 일부 실시양태에서, 투여되는 본 발명의 제약 조성물은 장기-작용 제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체에 투여된 본 발명의 제약 조성물은 적어도 10일 동안 활성이다. 일부 실시양태에서, 대상체에 투여된 본 발명

의 제약 조성물은 적어도 15일 동안 활성이다. 일부 실시양태에서, 대상체에 투여된 본 발명의 제약 조성물은 적어도 30일 동안 활성이다. 일부 실시양태에서, 대상체에 투여된 본 발명의 제약 조성물은 적어도 60일 동안 활성이다. 일부 실시양태에서, 대상체에 투여된 본 발명의 제약 조성물은 적어도 90일 동안 활성이다. 일부 실시양태에서, 대상체에 투여된 본 발명의 제약 조성물은 최대 6개월 동안 활성이다.

[0147] 순수한 형태 또는 적절한 제약 조성물로의 본 발명의 화합물의 투여는 유사한 유용성을 제공하기 위한 작용제의 임의의 허용되는 투여 방식을 통해 수행될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은, 본 발명의 화합물을 적절한 제약상 허용되는 부형제와 조합함으로써 제조될 수 있고, 고체, 반-고체, 액체 또는 기체상 형태의 제제, 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌제, 주사제, 흡입제, 겔, 마이크로구체 및 에어로졸로 제제화될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물을 적절한 제약상 허용되는 부형제와 조합함으로써 제조될 수 있고, 고체, 반-고체, 액체 또는 기체상 형태, 예컨대 고체 분산액 및 고체 용액 중의 제제로 제제화될 수 있다. 이러한 제약 조성물을 투여하는 전형적 경로는 비제한적으로, 경구, 국소, 경피, 흡입, 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내 및 경막의 포함), 설하, 협측, 직장, 질, 비강내, 및 폐를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 제약 조성물은 피하 주사이다. 구체적 실시양태에서, 제약 조성물은 피하 주사인 단위 투여 형태이다. 구체적 실시양태에서, 제약 조성물은 정제이다. 본 발명의 제약 조성물은 환자에 조성물의 투여시에 그 안에 함유되어 있는 활성 성분이 생체이용가능하도록 제제화된다. 대상체 또는 환자에게 투여될 조성물은 하나 이상의 투여 단위 형태를 취하며, 예를 들어 정제는 단일 투여 단위일 수 있고, 에어로졸 형태의 본 발명의 화합물의 용기는 복수의 투여 단위를 보유할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 이러한 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있거나 분명할 것이며; 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)]을 참조한다. 투여될 조성물은 어떠한 경우라도 본 발명의 교시에 따라 관심 질환 또는 상태의 치료를 위한 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다.

[0148] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 근육내 주사를 통하여 투여될 수 있다. 특히, "활성"에 대한 언급은 HIV에 대해 효과적인 수준 초과와 최소 농도 (Cmin)를 유지하는 것을 포함한다.

[0149] 본 발명의 제약 조성물은 제약 기술분야에 널리 공지된 방법론에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사에 의해 투여되도록 의도되는 제약 조성물은 본 발명의 화합물을 멸균 계류수와 합하여 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 계면활성제 또는 다른 가용화 부형제를 첨가하여 균질 용액 또는 현탁액의 형성을 용이하게 할 수 있다. 계면활성제는 본 발명의 화합물과 비공유적으로 상호작용하여 수성 전달 시스템 중 화합물의 용해 또는 균질 현탁을 용이하게 하는 화합물이다.

[0150] 다른 실시양태에서, 경구 투여를 위해 의도되는 고체 제약 조성물은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 적어도 1종의 적합한 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 고체 예비제제 조성물을 형성하는 것에 의해 제조될 수 있고, 이어서 이는 균등한 유효 단위 투여 형태, 예컨대 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 세분될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0151] 본 발명의 화합물은 치료 유효량으로 투여되며, 이는 사용되는 구체적 화합물의 활성; 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 방식 및 시간; 배설 속도; 약물 조합물; 특정한 장애 또는 상태의 중증도; 및 대상체에서 진행 중인 요법을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 항바이러스제와 조합되어 환자가 감염된 동안, 잠재적으로 감염된 동안, 또는 감염을 방지하기 위해 (예를 들어 다중 년, 개월, 주, 또는 일 동안) 1일 1회 또는 1일 2회 또는 1일 3회 또는 1일 4회 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 항바이러스제와 조합되어 7일마다 1회 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 항바이러스제와 조합되어 14일마다 1회 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 항바이러스제와 조합되어 21일마다 1회 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 항바이러스제와 조합되어 28일마다 1회 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 항바이러스제와 조합되어 1개월마다 1회 투여될 수 있다.

[0152] 또한, 본원에 기재된 바와 같은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정을 포함하는 조성물이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정 중 1종을 포함하는 조성물이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정 중 2종을 포함하는 조성물이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-

결정 중 3종을 포함하는 조성물이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정 중 4종을 포함하는 조성물이 제공된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 실질적으로 순수한 결정질 형태를 포함할 수 있거나, 또는 다른 결정질 형태 및/또는 불순물을 실질적으로 함유하지 않을 수 있다.

[0153] 일부 실시양태에서, 조성물은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 결정질 형태를 포함한다. 특정 실시양태에서 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 조성물 내의 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정은 실질적으로 순수하다 (즉, 실질적으로 순수한 본원에 기재된 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I, 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II, 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I, 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I, 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I, 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II 및 테노포비르 알라페나미드 형태 III). 특히, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 결정질 형태를 포함하는 조성물의 실시양태에서, 조성물 중에 존재하는 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%는 본원에 개시된 결정질 형태 중 1종이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%의, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 결정질 형태 중 1종을 포함한다.

[0154] 특정 실시양태에서, 조성물 내의 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정이 실질적으로 순수한 본원에 기재된 바와 같은 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트 및/또는 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트인 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태를 포함하는 조성물이 제공된다. 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 결정질 형태를 포함하는 조성물의 특정한 실시양태에서, 조성물 중 존재하는 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%는 본원에 개시된 바와 같은 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 비스-크시노포에이트이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%의 본원에 개시된 바와 같은 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 비스-크시노포에이트를 포함한다.

[0155] 본원에 개시된 결정질 형태를 포함하는 조성물의 다른 실시양태에서, 조성물 중 존재하는 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 다른 무정형 또는 결정 형태 및/또는 불순물이다.

[0156] 본원에 개시된 결정질 형태를 포함하는 조성물의 또 다른 실시양태에서, 불순물은 존재하는 결정질 형태의 질량 대비 총 질량의 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만을 차지한다. 예를 들어, 불순물은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 합성으로부터의 부산물, 오염물, 분해 산물, 다른 결정질 형태, 무정형 형태, 물 및 용매를 포함한다. 특정 실시양태에서, 불순물은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정을 합성하는 과정으로부터의 부산물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 불순물은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정을 합성하는 과정으로부터의 오염물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 불순물은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 분해 산물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 불순물은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 다른 결정질 형태를 포함한다. 특정 실시양태에서, 불순물은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 다른 결정질 형태 및/또는 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 무정형 형태를 포함한다. 특정 실시양태에서, 불순물은 물 또는 용매를 포함한다. 본원에 개시된 결정질 형태를 포함하는 조성물의 특정 실시양태에서, 불순물은 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 합성으로부터의 부산물, 오염물, 분해 산물, 다른 결정질 형태, 무정형 형태, 물, 용매 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0157] 조합 요법

[0158] 특정 실시양태에서, 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추

가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0159] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0160] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HIV 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 HIV 감염을 치료하는데 적합한 치료 유효량의 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0161] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1, 2, 3, 4종 이상의 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 2종의 추가의 치료제와 조합된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 3종의 추가의 치료제와 조합된다. 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 1, 2, 3, 4종 이상의 추가의 치료제는 동일한 부류의 치료제로부터 선택되는 상이한 치료제일 수 있고/거나, 그들은 상이한 부류의 치료제로부터 선택될 수 있다.

[0162] HIV 조합 요법의 투여

[0163] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 본원에 개시된 화합물과 1종 이상의 추가의 치료제와의 공-투여는 일반적으로 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 둘 다 환자의 신체 내에 존재하도록 하는, 본원에 개시된 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0164] 공-투여는 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 투여량의 투여 전 또는 후의 본원에 개시된 화합물의 단위 투여량의 투여를 포함한다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제의 투여 수초, 수분 또는 수시간 내에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수초 또는 수분 내에 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수초 또는 수분 내에 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수시간 (예를 들어, 1-12시간)의 기간 후에 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수시간 (예를 들어, 1-12시간)의 기간 후에 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 투여된다.

[0165] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제와 환자에서의 동시 투여를 위한 단일 투여 형태로, 예를 들어 경구 투여를 위한 고체 투여 형태로서 조합된다.

[0166] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 정제로서 제제화되며, 이는 임의로 HIV를 치료하는데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 HIV를 치료하기 위한 또 다른 활성 성분, 예컨대 HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-축매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, 약동학적 인핸서, 및 그의 조합을 함유할 수 있다.

[0167] 특정 실시양태에서, 이러한 정제는 1일 1회 투여에 적합하다.

[0168] HIV 조합 요법

[0169] 상기 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-HIV 작용제, HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-축매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 면역조절제, 면역요법제, 항체-약물 접합체, 유전자 변형제, 유전자 편집제 (예컨대 CRISPR/Cas9, 아연 핑거 뉴클레아제, 귀소 뉴클레아제, 합성 뉴클레아제, TALENs), 세포 요법 (예컨대 키메라 항원 수용체 T-세포, CAR-T, 및 조작된 T 세포 수용체, TCR-T), 잠복기 역전제, HIV 캡시드 표적화 화합물, 면역-기반 요법,

포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 조절제, 단백질 디술피드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조절제, Hck 티로신 키나제 조절제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵 단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조절제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조절제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시티딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 리버스 트랜스크립타제 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법, HIV 백신 및 그의 조합일 수 있다.

[0170] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 HIV를 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, HIV 리버스 트랜스크립타제 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-축매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 (융합) 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, 캡시드 억제제, 면역-기반 요법, PI3K 억제제, HIV 항체, 및 이중특이적 항체, 및 "항체-유사" 치료 단백질, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0171] HIV 조합 약물

[0172] 조합 약물의 예는 아트리플라(ATRIPLA)® (에파비렌즈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 엠트리시타빈); 콤플레라(COMPLERA)® (에비프레라(EVIPLERA)®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 엠트리시타빈); 스트리빌드(STRIBILD)® (엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 엠트리시타빈); 트루바다(TRUVADA)® (테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 엠트리시타빈; TDF+FTC); 데스코비(DESCOVY)® (테노포비르 알라페나미드와 엠트리시타빈); 오데프세이(ODEFSEY)® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈과 릴피비린); 젠보야(GENVOYA)® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트와 엘비테그라비르); 다루나비르, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈과 코비시스타트; 에파비렌즈, 라미부딘과 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 라미부딘과 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르와 라미부딘; 테노포비르 알라페나미드와 엠트리시타빈; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트와 엠트리시타빈; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈과 릴피비린; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈, 코비시스타트와 엘비테그라비르; 콤비비르(COMBIVIR)® (지도부딘과 라미부딘; AZT+3TC); 엠피콤(EPZICOM)® (리벡사(LIVEXA)®; 아바카비르 술페이트와 라미부딘; ABC+3TC); 칼레트라(KALETRA)® (알루비아(ALUVIA)®; 로피나비르와 리토나비르); 트리우메크(TRIUMEQ)® (둘루테그라비르, 아바카비르와 라미부딘); 트리지비르(TRIZIVIR)® (아바카비르 술페이트, 지도부딘과 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 아타자나비르와 코비시스타트; 아타자나비르 술페이트와 코비시스타트; 아타자나비르 술페이트와 리토나비르; 다루나비르와 코비시스타트; 둘루테그라비르와 릴피비린; 둘루테그라비르와 릴피비린 히드로클로라이드; 둘루테그라비르, 아바카비르 술페이트와 라미부딘; 라미부딘, 네비라핀과 지도부딘; 칼테그라비르와 라미부딘; 도라비린, 라미부딘과 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 도라비린, 라미부딘과 테노포비르 디소프록실; 둘루테그라비르 + 라미부딘, 라미부딘 + 아바카비르 + 지도부딘, 라미부딘 + 아바카비르, 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 라미부딘 + 지도부딘 + 네비라핀, 로피나비르 + 리토나비르, 로피나비르 + 리토나비르 + 아바카비르 + 라미부딘, 로피나비르 + 리토나비르 + 지도부딘 + 라미부딘, 테노포비르 + 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 + 릴피비린 히드로클로라이드, 로피나비르, 리토나비르, 지도부딘 및 라미부딘; Vacc-4x와 로미렙신; 및 APH-0812를 포함한다.

[0173] 다른 HIV 약물

[0174] HIV를 치료하기 위한 다른 약물의 예는 아세만난, 알리스포리비르, 반택, 디페리프론, 감이분, 메텐케팔린, 날트렉손, 프롤라스틴, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1바이럴, SB-728-T, 1,5-디카페오일퀸산, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, AAV-eCD4-Ig 유전자 요법, MazF 유전자 요법, 블룩에이드, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, 이뮤글로 및 VIR-576을 포함한다.

[0175] HIV 프로테아제 억제제

- [0176] HIV 프로테아제 억제제의 예는 암프레나비르, 아타자나비르, 브레카나비르, 다루나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르 칼슘, 인디나비르, 인디나비르 술페이트, 로피나비르, 넬피나비르, 넬피나비르 메실레이트, 리토나비르, 사퀴나비르, 사퀴나비르 메실레이트, 티프라나비르, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 및 TMC-310911을 포함한다.
- [0177] HIV 리버스 트랜스크립타제 억제제
- [0178] 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제의 예는 다피비린, 텔라비르딘, 텔라비르딘 메실레이트, 도라비린, 에파비렌즈, 에트라비린, 렌티난, 네비라핀, 릴피비린, AIC-292, KM-023 및 VM-1500을 포함한다.
- [0179] 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제의 예는 아테포비르, 아테포비르 디피복실, 아즈부딘, 엠트리시타빈, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 비텍스(VIDEX)[®] 및 비텍스 EC[®] (디다노신, ddI), 아바카비르, 아바카비르 술페이트, 알로부딘, 아프리시타빈, 센사부딘, 디다노신, 엘부시타빈, 페스티나비르, 포살부딘 티독실, CMX-157, 다피비린, 도라비린, 에트라비린, OCR-5753, 테노포비르 디소프록실 오로테이트, 포지부딘 티독실, 라미부딘, 포스파지드, 스타부딘, 잘시타빈, 지도부딘, GS-9131, GS-9148 및 KP-1461을 포함한다.
- [0180] HIV 인테그라제 억제제
- [0181] HIV 인테그라제 억제제의 예는 엘비테그라비르, 쿠르쿠민, 쿠르쿠민의 유도체, 키코르산, 키코르산의 유도체, 3,5-디카페오일퀸산, 3,5-디카페오일퀸산의 유도체, 아우린트리카르복실산, 아우린트리카르복실산의 유도체, 카페인산 페네틸 에스테르, 카페인산 페네틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴의 유도체, 퀘르세틴, 퀘르세틴의 유도체, 칼테그라비르, 돌루테그라비르, JTK-351, 빅테그라비르, AVX-15567, 카보테그라비르 (장기-작용 주사제), 디케토 퀴놀린-4-1 유도체, 인테그라제-LEDGF 억제제, 레드진, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, 스틸벤디술포산, T-169 및 카보테그라비르를 포함한다.
- [0182] HIV 비-촉매 부위, 또는 알로스테릭, 인테그라제 억제제 (NCINI)의 예는 CX-05045, CX-05168 및 CX-14442를 포함한다.
- [0183] HIV 진입 억제제
- [0184] HIV 진입 (융합) 억제제의 예는 세니크리비록, CCR5 억제제, gp41 억제제, CD4 부착 억제제, gp120 억제제 및 CXCR4 억제제를 포함한다.
- [0185] CCR5 억제제의 예는 아플라비록, 비크리비록, 마라비록, 세니크리비록, PRO-140, 아답타비르 (RAP-101), 니페비록 (TD-0232), 항-GP120/CD4 또는 CCR5 이중특이적 항체, B-07, MB-66, 폴리펩티드 C25P, TD-0680 및 vMIP (하이미푸)를 포함한다.
- [0186] gp41 억제제의 예는 알부비르티드, 엔푸비르티드, BMS-986197, 엔푸비르티드 바이오베터, 엔푸비르티드 바이오시밀러, HIV-1 융합 억제제 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, PIE-12 삼량체 및 시푸비르티드를 포함한다.
- [0187] CD4 부착 억제제의 예는 이발리주맙 및 CADA 유사체를 포함한다.
- [0188] gp120 억제제의 예는 Radha-108 (레셉톨) 3B3-PE38, 반렉, 벤토나이트-기반 나노의약, 포스탐사비르 트로메타민, IQP-0831 및 BMS-663068을 포함한다.
- [0189] CXCR4 억제제의 예는 플렉릭사포르, ALT-1188, N15 펩티드 및 vMIP (하이미푸)를 포함한다.
- [0190] HIV 성숙 억제제
- [0191] HIV 성숙 억제제의 예는 BMS-955176 및 GSK-2838232를 포함한다.
- [0192] 잠복기 역전제
- [0193] 잠복기 역전제의 예는 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 프로테아솜 억제제 예컨대 벨케이드, 단백질 키나제 C (PKC) 활성화제, BET-브로모도메인 4 (BRD4) 억제제, 이오노마이신, PMA, SAHA (수베라닐로히드록삼산, 또는

수베로일, 아닐리드 및 히드록삼산), IL-15, JQ1, 디술프람, 암포테리신 B, 및 유비퀴틴 억제제 예컨대 라르가 졸 유사체 및 GSK-343을 포함한다.

- [0194] HDAC 억제제의 예는 로미렙신, 보리노스타트 및 파노비노스타트를 포함한다.
- [0195] PKC 활성화제의 예는 인돌라탐, 프로스트라틴, 인게놀 B 및 DAG-락톤을 포함한다.
- [0196] 캡시드 억제제
- [0197] 캡시드 억제제의 예는 캡시드 중합 억제제 또는 캡시드 교란 화합물, HIV 뉴클레오캡시드 p7 (NCp7) 억제제 예컨대 아조디카본아미드, HIV p24 캡시드 단백질 억제제, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 및 AVI-CAN1-15 시리즈를 포함한다.
- [0198] 면역-기반 요법
- [0199] 면역-기반 요법의 예는 톨-유사 수용체 조정제 예컨대 tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 및 tlr13; 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1 (Pd-1) 조정제; 프로그래밍된 사멸-리간드 1 (Pd-L1) 조정제; IL-15 효능제; 데르마비르; 인터류킨-7; 플라케닐 (히드록시클로로퀸); 프로류킨 (알테스류킨, IL-2); 인터페론 알파; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n3; PEG화 인터페론 알파; 인터페론 감마; 히드록시우레아; 미코페놀레이트 모페틸 (MPA) 및 그의 에스테르 유도체 미코페놀레이트 모페틸 (MMF); 리바비린; 린타틀리모드, 중합체 폴리에틸렌이민 (PEI); 게폰; 린타틀리모드; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, 인터류킨-15/Fc 융합 단백질, 놀페론, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 재조합 인터류킨-15, RPI-MN, GS-9620 및 IR-103을 포함한다.
- [0200] 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제
- [0201] PI3K 억제제의 예는 이멜라리십, 알펠리십, 부과를리십, CAI 오로테이트, 코판리십, 두벨리십, 게다톨리십, 네라티닙, 파눌리십, 페리포신, 픽틸리십, 필라랄리십, 푸퀴티닙 메실레이트, 리고세르티프, 리고세르티프 소듐, 소놀리십, 타셀리십, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 및 ZSTK-474를 포함한다.
- [0202] 알파-4/베타-7 길항제
- [0203] 인테그린 알파-4/베타-7 길항제의 예는 PTG-100, TRK-170, 아브릴루맙, 에트몰리주맙, 카로테그라스트 메틸 및 베둘리주맙을 포함한다.
- [0204] HIV 항체, 이중특이적 항체, 및 "항체-유사" 치료 단백질
- [0205] HIV 항체, 이중특이적 항체, 및 "항체-유사" 치료 단백질의 예는 DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, bnAB (HIV-1 항체를 광범위하게 중화시킴), BMS-936559, TMB-360, 및 HIV gp120 또는 gp41을 표적화하는 것들, HIV를 표적화하는 항체-동원 분자, 항-CD63 모노클로날 항체, 항-GB 바이러스 C 항체, 항-GP120/CD4, CCR5 이중특이적 항체, 항-nef 단일 도메인 항체, 항-Rev 항체, 낙타류 유래 항-CD18 항체, 낙타류 유래 항-ICAM-1 항체, DCVax-001, gp140 표적화된 항체, gp41-기반 HIV 치료 항체, 인간 재조합 mAb (PGT-121), 이발리주맙, 이뮤글로, MB-66을 포함한다
- [0206] 이러한 방식으로 HIV를 표적화하는 것들의 예는 바비투시맙, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (이필리루맙), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 및 VRC07을 포함한다.
- [0207] 약동학적 인헨서
- [0208] 약동학적 인헨서의 예는 코비시스타트 및 리토나비르를 포함한다.
- [0209] 추가의 치료제
- [0210] 추가의 치료제의 예는 WO 2004/096286 (길리아드 사이언시스), WO 2006/015261 (길리아드 사이언시스), WO 2006/110157 (길리아드 사이언시스), WO 2012/003497 (길리아드 사이언시스), WO 2012/003498 (길리아드 사이언시스), WO 2012/145728 (길리아드 사이언시스), WO 2013/006738 (길리아드 사이언시스), WO 2013/159064 (길리아드 사이언시스), WO 2014/100323 (길리아드 사이언시스), US 2013/0165489 (켄실베니아 대학교), US 2014/0221378 (재팬 토바코), US 2014/0221380 (재팬 토바코), WO 2009/062285 (베링거 잉겔하임), WO

2010/130034 (베링거 잉겔하임), WO 2013/006792 (파마 리소시스), US 20140221356 (길리아드 사이언시스), US 20100143301 (길리아드 사이언시스) 및 WO 2013/091096 (베링거 잉겔하임)에 개시된 화합물을 포함한다.

[0211] HIV 백신

[0212] HIV 백신의 예는 펩티드 백신, 재조합 서브유닛 단백질 백신, 생 백신, DNA 백신, CD4-유래 펩티드 백신, 백신 조합, rgp120 (에이즈박스(AIDSVAX)), 알백(ALVAC) HIV (vCP1521)/에이즈박스 B/E (gp120) (RV144), 단량체 gp120 HIV-1 하위유형 C 백신, 레문(Remune), ITV-1, 콘트레 비르(Contre Vir), Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, 멀티클레이드 DNA 재조합 아데노바이러스-5 (rAd5), 펜박스(Pennvax)-G, 펜박스-GP, HIV-TriMix-mRNA 백신, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, 폴리-ICLC 보조 백신, 타트이문(TatImmune), GTU-멀티HIV (FIT-06), gp140[델타]V2.TV1+MF-59, rVSVIN HIV-1 gag 백신, SeV-Gag 백신, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env 클레이드 C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, 프리박스타트(PreVaxTat), AE-H, MYM-V101, 콤비HIVvac, 애드박스(ADVAX), MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rAd26.MOS1.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV 백신, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, 및 바이러스-유사 입자 백신 예컨대 슈도비리온 백신, 콤비VICHvac, LFn-p24 B/C 융합 백신, GTU-기반 DNA 백신, HIV gag/pol/nef/env DNA 백신, 항-TAT HIV 백신, 접합체 폴리펩티드 백신, 수지상-세포 백신, gag-기반 DNA 백신, GI-2010, gp41 HIV-1 백신, HIV 백신 (PIKA 보조제), I i-주요/MHC 부류 II 에피토프 하이브리드 펩티드 백신, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, 멀티클레이드 Env 백신, MVA 백신, 펜박스-GP, pp71-결핍 HCMV 백신 HIV gag 백신, 재조합 펩티드 백신 (HIV 감염), NCI, rgp160 HIV 백신, RNActive HIV 백신, SCB-703, 타트 오이(Tat Oyi) 백신, TBC-M4, 치료 HIV 백신, UBI HIV gp120, Vacc-4x + 로미렙신, 변이체 gp120 폴리펩티드 백신, rAd5 gag-pol env A/B/C 백신을 포함한다.

[0213] HIV 조합 요법

[0214] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아트리플라® (에파비렌즈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 엠트리시타빈); 콤플레라® (에비프레라®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 엠트리시타빈); 스트리빌드® (엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 엠트리시타빈); 트루바다® (테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 엠트리시타빈; TDF +FTC); 데스코비® (테노포비르 알라페나미드와 엠트리시타빈); 오데프세이® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈과 릴피비린); 젠보야® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트와 엘비테그라비르); 아데포비르; 아데포비르 디피복실; 코비시스타트; 엠트리시타빈; 테노포비르; 테노포비르 디소프록실; 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 알라페나미드; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트; 트리우메크® (돌루테그라비르, 아바카비르와 라미부딘); 돌루테그라비르, 아바카비르 술페이트와 라미부딘; 랄테그라비르; 랄테그라비르와 라미부딘; 마라비록; 엔푸비르티드; 알루비아® (칼레트라®; 로피나비르와 리토나비르); 콤비비르® (지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); 엡지콤® (리백사®; 아바카비르 술페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); 트리지비르® (아바카비르 술페이트, 지도부딘, 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 릴피비린; 릴피비린 히드로클로라이드; 아타자나비르 술페이트와 코비시스타트; 아타자나비르와 코비시스타트; 다루나비르 및 코비시스타트; 아타자나비르; 아타자나비르 술페이트; 돌루테그라비르; 엘비테그라비르; 리토나비르; 아타자나비르 술페이트 및 리토나비르; 다루나비르; 라미부딘; 프롤라스틴; 포삼프레나비르; 포삼프레나비르 칼슘 에파비렌즈; 에트라비린; 벨피나비르; 벨피나비르 메실레이트; 인터페론; 디다노신; 스타부딘; 인디나비르; 인디나비르 술페이트; 테노포비르와 라미부딘; 지도부딘; 네비라핀; 사퀴나비르; 사퀴나비르 메실레이트; 알테스류킨; 잘시타빈; 티프라나비르; 암프레나비르; 델라비르딘; 델라비르딘 메실레이트; Radha-108 (레셉톨); 라미부딘과 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 에파비렌즈, 라미부딘과 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 포스파지드; 라미부딘, 네비라핀과 지도부딘; 아바카비르와 아바카비르 술페이트로부터 선택된 1, 2, 3, 4종 이상의 추가의 치료제와 조합된다.

[0215] 상기 열거된 추가의 치료제가 상기 열거된 부류 중 하나 초과에 포함될 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 것이다. 특정한 부류는 이들 부류에 열거된 이들 화합물의 기능성을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0216] 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제 및 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의

HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 및 HIV 프로테아제 억제 화합물과 조합된다. 추가의 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적어도 1종의 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 인테그라제 억제제, 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 2종의 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제와 조합된다.

- [0217] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트와 조합된다.
- [0218] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트와 조합된다.
- [0219] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈 및 라미부딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 추가의 치료제와 조합된다.
- [0220] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된다.
- [0221] 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들면, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정)은 1종 이상의 추가의 치료제와 본원에 기재된 화합물의 임의의 투여량 (예를 들면, 1 mg 내지 500 mg의 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정)으로 조합될 수 있다.
- [0222] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드, 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 또는 10-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드, 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 10 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드, 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 25 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)은 투여량의 각각의 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일하게 화합물의 임의의 투여량 양 (예를 들어, 1 mg 내지 500 mg의 화합물)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.
- [0223] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 200-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실, 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 또는 250-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실, 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 300 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실, 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)은 투여량의 각각의 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 바와 동일하게 화합물의 임의의 투여량 양 (예를 들어, 1 mg 내지 500 mg의 화합물)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.
- [0224] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 포함하는 키트가 제공된다.

- [0225] 산아 제한 (피임제) 조합 요법
- [0226] 산아 제한 (피임제)에 사용되는 치료제는 시프로테론 아세테이트, 데소게스트렐, 디에노게스트, 드로스피레논, 에스트라디올 발레레이트, 에티닐 에스트라디올, 에티노디올, 에토노게스트렐, 레보메플레이트, 레보노르게스트렐, 리네스트레놀, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메스트라놀, 미페프리스톤, 미소프로스톨, 노메게스트롤 아세테이트, 노렐게스트로민, 노르에틴드론, 노르에티노드렐, 노르게스티메이트, 오르멜록시펜, 세게스테르손 아세테이트, 울리프리스탈 아세테이트 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0227] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 포함하는 키트가 제공된다.
- [0228] 유전자 요법 및 세포 요법
- [0229] 유전자를 침묵시키기 위한 유전자 변형; 감염된 세포를 직접 사멸시키기 위한 유전적 접근법; 감염된 세포에 대한 면역 반응을 증진시키기 위해 환자 자신의 면역계의 대부분을 대체하거나, 또는 감염된 세포를 사멸시키기 위해 환자 자신의 면역계를 활성화하거나, 또는 감염된 세포를 발견하고 사멸시키도록 설계된 면역 세포의 주입; 감염에 대한 내인성 면역 반응성을 추가로 변경하기 위해 세포 활성을 조정하기 위한 유전적 접근법을 포함하는 유전자 요법 및 세포 요법.
- [0230] 수지상 세포 요법의 예는 AGS-004를 포함한다.
- [0231] 유전자 편집제
- [0232] 게놈 편집 시스템은 CRISPR/Cas9 시스템, 아연 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 귀소 엔도뉴클레아제 시스템 및 메가뉴클레아제 시스템으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0233] HIV 표적화 CRISPR/Cas9 시스템의 예는 EBT101을 포함한다.
- [0234] CAR-T 세포 요법
- [0235] 면역 이펙터 세포의 집단은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 조작되고, 여기서 CAR는 HIV 항원-결합 도메인을 포함한다. HIV 항원은 HIV 외피 단백질 또는 그의 부분, gp120 또는 그의 부분, gp120 상의 CD4 결합 부위, gp120 상의 CD4-유도 결합 부위, gp120 상의 N 글리칸, gp120의 V2, gp41 상의 막 근위 영역을 포함한다. 면역 이펙터 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. 일부 실시양태에서, T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 또는 그의 조합이다.
- [0236] HIV CAR-T의 예는 VC-CAR-T를 포함한다.
- [0237] TCR-T 세포 요법
- [0238] TCR-T 세포는 바이러스-감염된 세포의 표면 상에 존재하는 HIV 유래된 펩티드를 표적화하도록 조작된다.
- [0239] HBV 조합
- [0240] 특정 실시양태에서, 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HBV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HBV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0241] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HBV 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 HBV 감염을 치료하는데 적합한 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, HBV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0242] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1, 2, 3, 4종 이상의 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 2종의 추가의 치료제와 조합된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 3종의 추가의 치료제

와 조합된다. 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 1, 2, 3, 4종 이상의 추가의 치료제는 동일한 부류의 치료제로부터 선택되는 상이한 치료제일 수 있고/거나, 그들은 상이한 부류의 치료제로부터 선택될 수 있다.

- [0243] HBV 조합 요법의 투여
- [0244] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물이 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되는 경우에, 조성물의 성분은 동시 또는 순차 요법으로서 투여된다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.
- [0245] 본원의 개시된 화합물의 1종 이상의 추가의 치료제와의 공-투여는 일반적으로 각각의 작용제의 치료 유효량이 환자의 체내에 존재하도록 하는 본원에 개시된 화합물 및 1종 이상의 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다.
- [0246] 공-투여는 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 투여량의 투여 전 또는 후의 본원에 개시된 화합물의 단위 투여량의 투여를 포함한다. 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제의 투여의 수초, 수분, 또는 수시간 내에 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수초 또는 수분 내에 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수초 또는 수분 내에 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수시간 (예를 들어, 1-12시간)의 기간 후에, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수시간 (예를 들어, 1-12시간)의 기간 후에, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 투여된다.
- [0247] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제와 환자에서의 동시 투여를 위한 단일 투여 형태로, 예를 들어 경구 투여를 위한 고체 투여 형태로서 조합된다.
- [0248] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 HBV를 치료하는데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 임의로 함유할 수 있는 정제로서 제제화된다. 특정 실시양태에서, 정제는 HBV를 치료하기 위한 또 다른 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0249] 특정 실시양태에서, 이러한 정제는 1일 1회 투여에 적합하다.
- [0250] HBV 조합 요법
- [0251] 상기 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-HBV 작용제일 수 있다. 예를 들어, 추가의 치료제는 HBV 조합 약물, HBV를 치료하기 위한 다른 약물, 3-디옥시게나제 (IDO) 억제제, 바이러스 mRNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드, 아포지단백질 A1 조정제, 아르기나제 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠자 억제제, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, CCR2 케모카인 길항제, CD137 억제제, CD160 억제제, CD305 억제제, CD4 효능제 및 조정제, HBcAg을 표적화하는 화합물, B형 간염 코어 항원 (HBcAg)을 표적화하는 화합물, 공유 폐쇄된 원형 DNA (cccDNA) 억제제, 시클로필린 억제제, 시토카인, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ipi4) 억제제, DNA 폴리머라제 억제제, 엔도뉴클레아제 조정제, 후성적 변형제, 파르네소이드 X 수용체 효능제, 유전자 변형제 또는 편집제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조립 억제제, HBV 항체, HBV DNA 폴리머라제 억제제, HBV 복제 억제제, HBV RNase 억제제, HBV 백신, HBV 바이러스 진입 억제제, HBx 억제제, B형 간염 대형 외피 단백질 조정제, B형 간염 대형 외피 단백질 자극제, B형 간염 구조 단백질 조정제, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 억제제, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 분비 또는 조립 억제제, B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, B형 간염 바이러스 복제 억제제, 간염 바이러스 구조 단백질 억제제, HIV-1 리버스 트랜스크립타제 억제제, 히알루로니다제 억제제, IAP 억제제, IL-2 효능제, IL-7 효능제, 이뮤노글로불린 효능제, 이뮤노글로불린 G 조정제, 면역조정제, 인돌아민-2, 리보뉴클레오티드 리덕타제의 억제제, 인터페론 효능제, 인터페론 알파 1 리간드, 인터페론 알파 2 리간드, 인터페론 알파 5 리간드 조정제, 인터페론 알파 리간드, 인터페론 알파 리간드 조정제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 인터페론 베타 리간드, 인터페론 리간드, 인터페론 수용체 조정제, 인터류킨-2 리간드, ipi4 억제제, 리신 데메틸라제 억제제, 히스톤 데메틸라제 억제제, KDM5 억제제, KDM1 억제제, 길러 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 G 구성원 1 억제제, 림프구-활성화 유전자 3 억제제, 림프독소 베타 수용체 활성화제, 마이크로RNA (miRNA) 유전자 요법제, Ax1의 조정제, B7-H3의 조정제, B7-H4의 조정제, CD160의 조정제, CD161의 조정제, CD27의 조정제, CD47의 조정제, CD70의 조정제, GITR의 조정제, HEVEM의 조정제, ICOS의 조정제, Mer의 조정제, NKG2A의 조정제, NKG2D의 조정제, OX40의 조정제, SIRP알파의 조정제, TIGIT의 조정제, Tim-4의 조정제, Tyro의 조정제, Na⁺-타

우로콜레이트 공동수송 폴리펩티드 (NTCP) 억제제, 자연 킬러 세포 수용체 2B4 억제제, NOD2 유전자 자극제, 핵단백질 억제제, 핵단백질 조정제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PEG-인터페론 람다, 펩티딜프롤릴 이소머라제 억제제, 포스파티딜이노시톨-3 키나제 (PI3K) 억제제, 재조합 스캐빈저 수용체 A (SRA) 단백질, 재조합 티모신 알파-1, 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, 리버스 트랜스크립타제 억제제, 리보뉴클레아제 억제제, RNA DNA 폴리머라제 억제제, 짧은 간섭 RNA (siRNA), 짧은 합성 헤어핀 RNA (sshRNA), SLC10A1 유전자 억제제, SMAC 모방체, Src 티로신 키나제 억제제, 인터페론 유전자의 자극제 (STING) 효능제, NOD1의 자극제, T 세포 표면 당단백질 CD28 억제제, T-세포 표면 당단백질 CD8 조정제, 티모신 효능제, 티모신 알파 1 리간드, Tim-3 억제제, TLR-3 효능제, TLR-7 효능제, TLR-9 효능제, TLR9 유전자 자극제, 툴-유사 수용체 (TLR) 조정제, 바이러스 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제, 아연 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제 (TALEN), 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0252] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 HBV를 치료하는데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 임의로 함유할 수 있는 정제로서 제제화된다. 특정 실시양태에서, 정제는 HBV를 치료하기 위한 또 다른 활성 성분, 예컨대 3-디옥시게나제 (IDO) 억제제, 아포지단백질 A1 조정제, 아르기나제 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠자 억제제, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, CCR2 케모카인 길항제, CD137 억제제, CD160 억제제, CD305 억제제, CD4 효능제 및 조정제, HBcAg 표적화 화합물, B형 간염 코어 항원 (HBcAg)을 표적화하는 화합물, 코어 단백질 알로스테릭 조정제, 공유 폐쇄 원형 DNA (cccDNA) 억제제, 시클로필린 억제제, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ipi4) 억제제, DNA 폴리머라제 억제제, 엔도뉴클레아제 조정제, 후성적 변형제, 파르네소이드 X 수용체 효능제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조립 억제제, HBV DNA 폴리머라제 억제제, HBV 복제 억제제, HBV RNAse 억제제, HBV 바이러스 진입 억제제, HBx 억제제, B형 간염 대형 외피 단백질 조정제, B형 간염 대형 외피 단백질 자극제, B형 간염 구조 단백질 조정제, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 억제제, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 분비 또는 조립 억제제, B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, B형 간염 바이러스 복제 억제제, 간염 바이러스 구조 단백질 억제제, HIV-1 리버스 트랜스크립타제 억제제, 히알루로니다제 억제제, IAP 억제제, IL-2 효능제, IL-7 효능제, 면역조정제, 인돌아민-2 억제제, 리보뉴클레오티드 리덕타제의 억제제, 인터유킨-2 리간드, ipi4 억제제, 리신 데메틸라제 억제제, 히스톤 데메틸라제 억제제, KDM1 억제제, KDM5 억제제, 킬러 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 G 구성원 1 억제제, 림프구-활성화 유전자 3 억제제, 림프독소 베타 수용체 활성화제, Ax1의 조정제, B7-H3의 조정제, B7-H4의 조정제, CD160의 조정제, CD161의 조정제, CD27의 조정제, CD47의 조정제, CD70의 조정제, GITR의 조정제, HEVEM의 조정제, ICOS의 조정제, Mer의 조정제, NKG2A의 조정제, NKG2D의 조정제, OX40의 조정제, SIRP알파의 조정제, TIGIT의 조정제, Tim-4의 조정제, Tyro의 조정제, Na⁺-우로콜레이트 공동수송 폴리펩티드 (NTCP) 억제제, 자연 킬러 세포 수용체 2B4 억제제, NOD2 유전자 자극제, 핵단백질 억제제, 핵단백질 조정제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 펩티딜프롤릴 이소머라제 억제제, 포스파티딜이노시톨-3 키나제 (PI3K) 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, 리버스 트랜스크립타제 억제제, 리보뉴클레아제 억제제, RNA DNA 폴리머라제 억제제, SLC10A1 유전자 억제제, SMAC 모방체, Src 티로신 키나제 억제제, 인터페론 유전자의 자극제 (STING) 효능제, NOD1의 자극제, T 세포 표면 당단백질 CD28 억제제, T-세포 표면 당단백질 CD8 조정제, 티모신 효능제, 티모신 알파 1 리간드, Tim-3 억제제, TLR3 효능제, TLR7 효능제, TLR9 효능제, TLR9 유전자 자극제, 툴-유사 수용체 (TLR) 조정제, 바이러스 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제, 및 그의 조합을 함유할 수 있다.

[0253] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HBV 조합 약물, HBV 백신, HBV DNA 폴리머라제 억제제, 면역조정제 툴-유사 수용체 (TLR) 조정제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다제 억제제, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 억제제, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ipi4) 억제제, 시클로필린 억제제, HBV 바이러스 진입 억제제, 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오티드, 짧은 간섭 RNA (siRNA) 및 ddRNAi 엔도뉴클레아제 조정제, 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제, HBV E 항원 억제제, 공유 폐쇄 원형 DNA (cccDNA) 억제제, 파르네소이드 X 수용체 효능제, HBV 항체, CCR2 케모카인 길항제, 티모신 효능제, 시토카인, 핵단백질 조정제, 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO) 경로 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 재조합 티모신 알파-1, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, KDM 억제제, HBV 복제 억제제, 아르기나제 억제제, 및 다른 HBV 약물로부터 선택된 1, 2, 3, 4종 이상의 추가의 치료제와 조합된다.

[0254] HBV 조합 약물

[0255] HBV의 치료를 위한 조합 약물의 예는 트루바다(TRUVADA®) (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); ABX-203, 라미부딘, 및 PEG-IFN-알파; ABX-203아테포비르, 및 PEG-IFN알파; 및 INO-1800 (INO-9112 및 RG7944)을 포함한다.

- [0256] 다른 HBV 약물
- [0257] HBV의 치료를 위한 다른 약물의 예는 알파-히드록시트로폴론, 암독소비르, 베타-히드록시시토신 뉴클레오시드, CCC-0975, 엘부시타빈, 에체티미브, 시클로스포린 A, 겐티오피크린 (겐티오피크로시드), JNJ-56136379, 니타족사니드, 비리나판트, NOV-205 (몰릭산, BAM-205), 올리고티드, 미보틸레이트, 페론, GST-HG-131, 레바미솔, 카슈닝, 알로페론, WS-007, Y-101 (티 펜 타이), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-인터-014, 올레아놀산, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, 헤프바르나, IBPB-006IA, 헤퓨인펜, 다스클로스터 0014-01, ISA-204, 지안간타이 (간시캉), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, 피크로시드, 다스클로스터-0039, 헤폴란 타이, IMB-2613, TCM-800B, 환원 클루타티온, RO-6864018, RG-7834, UB-551, 및 ZH-2N, 및 US20150210682 (로슈(Roche)), US2016/0122344 (로슈), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (로슈), WO16128335A1 (로슈), WO16120186A1 (로슈), US2016237090A (로슈), WO16107833A1 (로슈), WO16107832A1 (로슈), US2016176899A (로슈), WO16102438A1 (로슈), WO16012470A1 (로슈), US2016220586A (로슈), 및 US2015031687A (로슈)에 개시된 화합물을 포함한다.
- [0258] HBV 백신
- [0259] HBV 백신은 예방 및 치료 백신 둘 다를 포함한다. HBV 예방 백신의 예는 박셀리스, 헥사심, 헤플리사브, 모스퀴릭스, DTwP-HBV 백신, 바이오-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), DTwP-Hepb-Hib-IPV 백신, 헤베르펜타 L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, 테트라브헤이, B형 간염 예방 백신 (에드박스 슈퍼 D), 헤파트롤-07, GSK-223192A, 엔게릭스(ENGERIX B®), 재조합 B형 간염 백신 (근육내, 캉타이 바이올로지칼 프로덕츠 (Kangtai Biological Products)), 재조합 B형 간염 백신 (한세놀라 폴리모르파 효모, 근육내, 휴알란 바이오로지컬 엔지니어링(Hualan Biological Engineering)), 재조합 B형 간염 표면 항원 백신, 비뮤젠, 유포라박, 유티라박, 안릭스-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, 인판릭스-DTaP-IPV-Hep B-Hib, 펜타바이오 백신 DTP-HB-Hib, 콤팩 4, 트윈릭스, 유박스-B, 트리탄릭스 HB, 인판릭스 Hep B, 콤팩스, DTP-Hib-HBV 백신, DTP-HBV 백신, 이 타이, 헤베르바이오박 HB, 트리박 HB, 게르박스, DTwP-Hep B-Hib 백신, 빌리브, 헤파박스-진, 슈퍼박스, 콤팩5, 산박-B, 헤브솔린, 레콤비박스 HB, 레박 B mcf, 레박 B+, 펜드릭스, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, 산6, rhHBsAg 백신, 및 DTaP-rHB-Hib 백신을 포함한다.
- [0260] HBV 치료 백신의 예는 HBsAg-HBIG 복합체, ARB-1598, 바이오-Hep-B, 나스박, abi-HB (정맥내), ABX-203, 테트라브헤이, GX-110E, GS-4774, 켈티드 백신 (엡실론PA-44), 헤파트롤-07, 나스박 (나스테랍), IMP-321, 베박, 레박 B mcf, 레박 B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, 알트라HepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, im/TriGrid/항원 백신, 메가-CD40L-보조 백신, HepB-v, RG7944 (INO-1800), 재조합 VLP-기반 치료 백신 (HBV 감염, VLP 바이오테크), AdTG-17909, AdTG-17910, AdTG-18202, 크론백-B, TG-1050, 및 Lm HBV를 포함한다.
- [0261] HBV DNA 폴리머라제 억제제
- [0262] HBV DNA 폴리머라제 억제제의 예는 아데포비르 (헵세라(HEPSERA)®), 엠트리시타빈 (엠트리바(EMTRIVA)®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드(VIREAD)®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디피복실, 테노포비르 디피복실 푸마레이트, 테노포비르 옥타데실옥시에틸 에스테르, CMX-157, 베시포비르, 엔테카비르 (바라클루드(BARACLUDE)®), 엔테카비르 말레이트, 텔비부딘 (타이제카(TYZEKA)®), 프라데포비르, 클레부딘, 리바비린, 라미부딘 (에피비르(EPIVIR)-HBV®), 포스파지드, 팜시클로비르, 푸솔린, 메타카비르, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, 테노포비르 디소프록실 아스파르테이트, 테노포비르 디소프록실 오로테이트 및 HS-10234를 포함한다.
- [0263] 면역조정제
- [0264] 면역조정제의 예는 린타톨리모드, 이미들 히드로클로라이드, 인가론, 테르마비르, 플라퀘닐 (히드록시클로로퀸), 프로류킨, 히드록시우레아, 미코페놀레이트 모페틸 (MPA) 및 그의 에스테르 유도체 미코페놀레이트 모페틸 (MMF), WF-10, 리바비린, IL-12, INO-9112, 중합체 폴리에틸렌이민 (PEI), 게폰, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765, 및 IR-103을 포함한다.
- [0265] 툴-유사 수용체 (TLR) 조정제
- [0266] TLR 조정제는 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12, 및 TLR13의 조

정제를 포함한다. TLR3 조정제의 예는 린타톨리모드, 폴리-ICLC, 리복손(RIBOXXON®), 아폭심, 리복심(RIBOXXIM®), IPH-33, MCT-465, MCT-475 및 ND-1.1을 포함한다.

[0267] TLR7 조정제의 예는 GS-9620, GSK-2245035, 이미퀴모드, 레시퀴모드, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, 림툽, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, 및 US20100143301 (길리아드 사이언시스), US20110098248 (길리아드 사이언시스), 및 US20090047249 (길리아드 사이언시스)에 개시된 화합물을 포함한다.

[0268] TLR8 조정제의 예는 모톨리모드, 레시퀴모드, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463, 및 US20140045849 (얀센(Janssen)), US20140073642 (얀센), WO2014/056953 (얀센), WO2014/076221 (얀센), WO2014/128189 (얀센), US20140350031 (얀센), WO2014/023813 (얀센), US20080234251 (어레이 바이오파마(Array Biopharma)), US20080306050 (어레이 바이오파마), US20100029585 (벤티알엑스 파마(Ventirix Pharma)), US20110092485 (벤티알엑스 파마), US20110118235 (벤티알엑스 파마), US20120082658 (벤티알엑스 파마), US20120219615 (벤티알엑스 파마), US20140066432 (벤티알엑스 파마), US20140088085 (벤티알엑스 파마), US20140275167 (노비라 테라퓨틱스(Novira Therapeutics)), 및 US20130251673 (노비라 테라퓨틱스)에 개시된 화합물을 포함한다.

[0269] TLR9 조정제의 예는 BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, 아가톨리모드, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, 레프톨리모드 (MGN-1703), 리테니모드, 및 CYT-003-QbG10을 포함한다.

[0270] 인터페론 알파 수용체 리간드

[0271] 인터페론 알파 수용체 리간드의 예는 인터페론 알파-2b (인트론(INTRON A®)), PEG화 인터페론 알파-2a (페가시스(PEGASYS®)), PEG화 인터페론 알파-1b, 인터페론 알파 1b (하프젠(HAPGEN®)), 벨도나, 인프라도르, 로페론-A, YPEG-인터페론 알파-2a (YPEG-rhIFN알파-2a), P-1101, 알게론, 알파로나, 인가론 (인터페론 감마), rSIFN-co (재조합 슈퍼 화합물 인터페론), Y페그인터페론 알파-2b (YPEG-rhIFN알파-2b), MOR-22, 페그인터페론 알파-2b (PEG-인트론(PEG-INTRON®)), 바이오페론, 노바페론, 인뮤테그 (인페론), 멀티페론(MULTIFERON®), 인터페론 알파-n1 (휴모페론(HUMOFERON®)), 인터페론 베타-1a (아보넥스(AVONEX®)), 샤페론, 인터페론 알파-2b (Axxo), 알파페론, 인터페론 알파-2b (바이오제네릭 파마(BioGeneric Pharma)), 인터페론-알파 2 (CJ), 라페로늄, 비페그, 블라우페론-A, 블라우페론-B, 인터맥스 알파, 리얼디론, 란스티온, 페가페론, PD페론-B PD페론-B, 인터페론 알파-2b (IFN, 레보러토리오스 바이오프로파르마(Laboratorios Bioprofarma)), 알파인터페로나 2b, 칼페론, 페그나노, 페론슈어, 페기헵, 인터페론 알파 2b (자이두스-카딜라(Zydus-Cadila)), 인터페론 알파 2a, 옵티페그 A, 레알파 2B, 텔리페론, 인터페론 알파-2b (아메가(Amega)), 인터페론 알파-2b (비르호(Virchow)), 로페그인터페론 알파-2b, rHSA-IFN 알파-2a (재조합 인간 혈청 알부민 인터페론 알파 2a 융합 단백질), rHSA-IFN 알파 2b, 재조합 인간 인터페론 알파-(1b, 2a, 2b), 페그인터페론 알파-2b (아메가), 페그인터페론 알파-2a, 레아페론-EC, 프로퀴페론, 유니페론, 유리프론, 인터페론 알파-2b (창춘 인스티튜트 오브 바이올로지칼 프로덕츠(Changchun Institute of Biological Products)), 안테르페론, 산페론, 레이페론, 상 생 레이 타이, 인테펜, 시노젠, 푸강타이, 페그스타트, rHSA-IFN 알파-2b 및 인테라포 (인테라포)를 포함한다.

[0272] 히알루로니다제 억제제

[0273] 히알루로니다제 억제제의 예는 아스토드리머를 포함한다.

[0274] B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 억제제

[0275] HBsAg 억제제의 예는 HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 및 REP-006, 및 REP-9AC'를 포함한다.

[0276] HBsAg 분비 억제제의 예는 BM601을 포함한다.

[0277] 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ipi4) 억제제

[0278] 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ipi4) 억제제의 예는 AGEN-2041, AGEN-1884, 이필루미맵, 벨라타셉트, PSI-001, PRS-010, 프로바디 mAb, 트레멜리무맵, 및 JHL-1155를 포함한다.

[0279] 시클로필린 억제제

- [0280] 시클로필린 억제제의 예는 CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175, 및 US8513184 (길리아드 사이언시스), US20140030221 (길리아드 사이언시스), US20130344030 (길리아드 사이언시스), 및 US20130344029 (길리아드 사이언시스)에 개시된 화합물을 포함한다.
- [0281] HBV 바이러스 진입 억제제
- [0282] HBV 바이러스 진입 억제제의 예는 미르클루텍스 B를 포함한다.
- [0283] 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오티드
- [0284] 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오티드의 예는 ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404를 포함한다.
- [0285] 짧은 간섭 RNA (siRNA) 및 ddRNAi.
- [0286] siRNA의 예는 TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA, 및 ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467을 포함한다.
- [0287] DNA-지정 RNA 간섭 (ddRNAi)의 예는 BB-HB-331을 포함한다.
- [0288] 엔도뉴클레아제 조정제
- [0289] 엔도뉴클레아제 조정제의 예는 PGN-514를 포함한다.
- [0290] 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제
- [0291] 리보뉴클레오티드 리덕타제의 억제제의 예는 트리미독스를 포함한다.
- [0292] HBV E 항원 억제제
- [0293] HBV E 항원 억제제의 예는 우고닌을 포함한다.
- [0294] 공유 폐쇄 원형 DNA (cccDNA) 억제제
- [0295] cccDNA 억제제의 예는 BSBI-25 및 CHR-101을 포함한다.
- [0296] 파르네소이드 X 수용체 효능제
- [0297] 파르네소이드 x 수용체 효능제의 예 예컨대 EYP-001.
- [0298] HBV 항체
- [0299] B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체의 예는 GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV hepatobulin SN, 및 완전 인간 모노클로날 항체 요법 (B형 간염 바이러스 감염, 휴맘스 바이오메드)을 포함한다.
- [0300] 모노클로날 항체 및 폴리클로날 항체를 포함한 HBV 항체의 예는 주텍트라, 상 생 간 디, 우만 빅 (B형 간염 과다면역), Omri-Hep-B, Nabi-HB, hepatact CP, hepatact B, 이칸티브, 니올리바, CT-P24, B형 간염 이뮤노글로불린 (정맥내, pH4, HBV 감염, 상하이 RAAS 블러드 프로덕츠) 및 포베타 (BT-088)를 포함한다.
- [0301] 완전 인간 모노클로날 항체 예컨대 HBC-34.
- [0302] CCR2 케모카인 길항제
- [0303] CCR2 케모카인 길항제의 예는 프로파게르마늄을 포함한다.
- [0304] 티모신 효능제
- [0305] 티모신 효능제의 예는 티말파신, 재조합 티모신 알파 1 (진사이언스)을 포함한다
- [0306] 시토카인
- [0307] 시토카인의 예는 재조합 IL-7, CYT-107, 인터류킨-2 (IL-2, 이뮤넥스), 재조합 인간 인터류킨-2 (센젠넵투누스), IL-15, IL-21, IL-24, 및 셀모류킨을 포함한다.
- [0308] 핵단백질 조정제
- [0309] 핵단백질 조정제는 HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제일 수 있다. 핵단백질 조정제의 예는 AT-130, GLS4,

NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, 모르포티아딘 메실레이트, JNJ-379, 및 DVR-23을 포함한다. 캡시드 조립 억제제 예컨대 AB-423.

- [0310] 캡시드 억제제의 예는 US20140275167 (노비라 테라퓨틱스), US20130251673 (노비라 테라퓨틱스), US20140343032 (로슈), WO2014037480 (로슈), US20130267517 (로슈), WO2014131847 (얀센), WO2014033176 (얀센), WO2014033170 (얀센), WO2014033167 (얀센), WO2015/059212 (얀센), WO2015118057 (얀센), WO2015011281 (얀센), WO2014184365 (얀센), WO2014184350 (얀센), WO2014161888 (얀센), WO2013096744 (노비라), US20150225355 (노비라), US20140178337 (노비라), US20150315159 (노비라), US20150197533 (노비라), US20150274652 (노비라), US20150259324 (노비라), US20150132258 (노비라), US9181288 (노비라), WO2014184350 (얀센), WO2013144129 (로슈)에 개시된 화합물을 포함한다.
- [0311] 레티노산-유도성 유전자 1 자극제
- [0312] 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제의 예는 SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 및 ORI-7170, RGT-100을 포함한다.
- [0313] NOD2 자극제
- [0314] NOD2의 자극제의 예는 SB-9200을 포함한다.
- [0315] 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제
- [0316] PI3K 억제제의 예는 이텔라리십, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, 부파를리십, CDZ-173, CLR-457, 픽틸리십, 네라티닙, 리고세르팁, 리고세르팁 소듐, EN-3342, TGR-1202, 알펠리십, 두벨리십, IPI-549, UCB-5857, 타셀리십, XL-765, 게다톨리십, ME-401, VS-5584, 코판리십, CAI 오로테이트, 페리포신, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, 파눌리십, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, 필라랄리십, BAY-1082439, 푸퀴티닙 메실레이트, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, 소놀리십, LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, 테날리십, 복스탈리십, 및 CLR-1401을 포함한다.
- [0317] 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO) 경로 억제제
- [0318] IDO 억제제의 예는 에파카도스타트 (INCB24360), 레스미노스타트 (4SC-201), 인독시모드, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218 및 US20100015178 (인사이트(Incyte)), US2016137652 (플렉수스 바이오사이언시스 인크.(Flexsus Biosciences, Inc.)), WO2014073738 (플렉수스 바이오사이언시스 인크.), 및 WO2015188085(플렉수스 바이오사이언시스 인크.)에 개시된 화합물을 포함한다.
- [0319] PD-1 억제제
- [0320] PD-1 억제제의 예는 니블루맙, 캄브롤리주맙, 피딜리주맙, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110 및 mDX-400을 포함한다.
- [0321] PD-L1 억제제
- [0322] PD-L1 억제제의 예는 아테졸리주맙, 아벨루맙, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, 두르발루맙, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, CX-072, 및 BMS-936559를 포함한다.
- [0323] 재조합 티모신 알파-1
- [0324] 재조합 티모신 알파-1의 예는 NL-004 및 PEG화 티모신 알파-1을 포함한다.
- [0325] 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제
- [0326] BTK 억제제의 예는 ABBV-105, 아칼라브루티닙 (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, 다사티닙, 이브루티닙, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, 스페브루티닙, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025, 및 US20140330015 (오노 파마슈티칼), US20130079327 (오노 파마슈티칼), 및 US20130217880 (오노 파마슈티칼)에 개시된 화합물을 포함한다.
- [0327] KDM 억제제
- [0328] KDM5 억제제의 예는 WO2016057924 (제넨테크(Genentech)/콘스텔레이션 파마슈티칼스(Constellation Pharmaceuticals)), US20140275092 (제넨테크/콘스텔레이션 파마슈티칼스), US20140371195 (에피테라퓨틱스),

US20140371214 (에피테라퓨틱스), US20160102096 (에피테라퓨틱스), US20140194469 (퀀티셀), US20140171432, US20140213591 (퀀티셀), US20160039808 (퀀티셀), US20140275084 (퀀티셀), WO2014164708 (퀀티셀)에 개시된 화합물을 포함한다.

- [0329] KDM1 억제제의 예는 US9186337B2 (오리존 제노믹스)에 개시된 화합물, 및 GSK-2879552, RG-6016, ORY-2001을 포함한다.
- [0330] HBV 복제 억제제
- [0331] B형 간염 바이러스 복제 억제제의 예는 이소티아플루딘, IQP-HBV, RM-5038, 및 신간티를 포함한다.
- [0332] 아르기나제 억제제
- [0333] 아르기나제 억제제의 예는 CB-1158, C-201, 및 레스미노스타트를 포함한다.
- [0334] HBV 조합 요법
- [0335] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아테포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 아테포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®)으로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제와 조합된다. 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0336] HBV DNA 폴리머라제 억제제 조합 요법
- [0337] 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HBV DNA 폴리머라제 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HBV DNA 폴리머라제 억제제 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 추가의 치료제와 조합된다: 면역조정제, TLR 조정제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다제 억제제, 재조합 IL-7, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조립 억제제, HBcAg 표적화 화합물, 시클로필린 억제제, HBV 백신, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오티드, siRNA, miRNA 유전자 요법제, 엔도뉴클레아제 조정제, 리보뉴클레오티드 리덕타제의 억제제, B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, 재조합 SRA 단백질, src 키나제 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, sshRNA, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함하는 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, 탠드Ab®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), CCR2 케모카인 길항제, 티모신 효능제, 시토카인, 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조정제), 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, NOD2의 자극제, NOD1의 자극제, 아르기나제 억제제, STING 효능제, PI3K 억제제, 림프독소 베타 수용체 활성화제, 자연 킬러 세포 수용체 2B4 억제제, 림프구-활성화 유전자 3 억제제, CD160 억제제, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ipi4) 억제제, CD137 억제제, 킬러 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 G 구성원 1 억제제, TIM-3 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠자 억제제, CD305 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PEG-인터페론 람다, 재조합 티모신 알파-1, BTK 억제제, TIGIT의 조정제, CD47의 조정제, SIRP알파의 조정제, ICOS의 조정제, CD27의 조정제, CD70의 조정제, OX40의 조정제, 후성적 변형제, NKG2D의 조정제, Tim-4의 조정제, B7-H4의 조정제, B7-H3의 조정제, NKG2A의 조정제, GITR의 조정제, CD160의 조정제, HEVEM의 조정제, CD161의 조정제, Ax1의 조정제, Mer의 조정제, Tyro의 조정제, 유전자 변형제 또는 편집제 예컨대 CRISPR (CRISPR Cas9 포함), 아연 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제 (TALEN), IAP 억제제, SMAC 모방체, KDM5 억제제,IDO 억제제, 및 B형 간염 바이러스 복제 억제제.
- [0338] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HBV DNA 폴리머라제 억제제, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2종의 추가의 치료제: 면역조정제, TLR 조정제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조립 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함하는 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, DUOBODY®, BITE®,

XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, IDO 억제제, 및 NOD2 자극제, 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2종의 추가의 치료제와 조합된다: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNA, KDM5 억제제, 및 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조정제).

[0339] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HBV DNA 폴리머라제 억제제, 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 제2 추가의 치료제와 조합된다: 면역조정제, TLR 조정제, HBsAg 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함하는 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체 또는 TCR-유사 항체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, IDO 억제제 및 NOD2의 자극제.

[0340] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HBV DNA 폴리머라제 억제제, 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 제2 추가의 치료제와 조합된다: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNAs, KDM5 억제제 및 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제).

[0341] HBV 약물 조합 요법

[0342] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제: 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®), 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 제2 추가의 치료제와 조합된다: 면역조정제, TLR 조정제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다제 억제제, 재조합 IL-7, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 어셈블리 억제제, HBcAg 표적화 화합물, 시클로필린 억제제, HBV 백신, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오티드, siRNA, miRNA 유전자 요법제, 엔도뉴클레아제 조정제, 리보뉴클레오티드 리덕타제의 억제제, B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, 재조합 SRA 단백질, src 키나제 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, sshRNA, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함하는 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, 및 TCR-유사 항체), CCR2 케모카인 길항제, 티모신 효능제, 시토카인, 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조정제), 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, NOD2의 자극제, NOD1의 자극제, IDO 억제제, 재조합 티모신 알파-1, 아르기나제 억제제, STING 효능제, PI3K 억제제, 림프독소 베타 수용체 활성화제, 자연 킬러 세포 수용체 2B4 억제제, 림프구-활성화 유전자 3 억제제, CD160 억제제, ipi4 억제제, CD137 억제제, 킬러 세포 렉틴-유사 수용체 서브페밀리 G 구성원 1 억제제, TIM-3 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠자 억제제, 후성적 변형제, CD305 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PEG-인터페론 람다, BTK 억제제, TIGIT의 조정제, CD47의 조정제, SIRP알파의 조정제, ICOS의 조정제, CD27의 조정제, CD70의 조정제, OX40의 조정제, NKG2D의 조정제, Tim-4의 조정제, B7-H4의 조정제, B7-H3의 조정제, NKG2A의 조정제, GITR의 조정제, CD160의 조정제, HEVEM의 조정제, CD161의 조정제, Ax1의 조정제, Mer의 조정제, Tyro의 조정제, 유전자 변형제 또는 편집제 예컨대 CRISPR (CRISPR Cas9 포함), 아연 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제 (TALEN), IAP 억제제, SMAC 모방체, KDM5 억제제, 및 B형 간염 바이러스 복제 억제제.

[0343] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제: 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®), 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 제2 추가의 치료제와 조합된다: 페그인터페론 알파-2b (PEG-인트론®), 멀티페론®, 인터페론 알파 1b (하프젠®), 인터페론 알파-2b (인트론 A®), PEG화 인터페론 알파-2a (페가시스®), 인터페론 알파-n1 (휴모페론®), 리바비린, 인터페론 베타-1a (아보넥스®), 바이오페론, 인가론, 인뮤태그 (인페론), 알게론, 로페론-A, 올리고티드, 주텍트라, 샤페론, 인터페론 알파-2b (AXXO), 알파페론, 인터페론 알파-2b (바이오제네틱 파마), 페론, 인터페론-알파 2 (CJ), 베박, 라페로늄, 비페그, 블라우페론-B, 블라우페론-A, 인터맥스 알파, 리얼디론, 란스티온, 페가페론, PD페론-B, 인터페론 알파-2b (IFN, 래보러

토리오스 바이오프로파르마), 알파인터페로나 2b, 칼페론, 페그나노, 페론슈어, 폐기헵, 인터페론 알파 2b (자이두스-카딜라), 옵티페그 A, 레알파 2B, 델리페론, 인터페론 알파-2b (아메가), 인터페론 알파-2b (비르호), 페그인터페론 알파-2b (아메가), 레아페론-EC, 프로퀴페론, 유니페론, 유리프론, 인터페론 알파-2b (창춘 인스티튜트 오브 바이올로지칼 프로덕츠), 안테르페론, 산페론, MOR-22, 인터류킨-2 (IL-2, 이뮤넥스), 재조합 인간 인터류킨-2 (센젠 님투누스), 레이페론, 카 슈 닝, 상 생 레이 타이, 인테펜, 시노젠, 푸강타이, 알로페론 및 셀모류킨.

[0344] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제와 조합된다: 아테포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®), 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 제2 추가의 치료제와 조합된다: 면역조정제, TLR 조정제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조립 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함하는 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, IDO 억제제 및 NOD2의 자극제.

[0345] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제와 조합된다: 아테포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®), 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®), 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 제2 추가의 치료제와 조합된다: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNA, KDM5 억제제 및 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조정제).

[0346] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제: 아테포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®); 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3종의 추가의 치료제: 면역조정제, TLR 조정제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 어셈블리 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함하는 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, IDO 억제제 및 NOD2의 자극제; 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2종의 추가의 치료제와 조합된다: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNA, KDM5 억제제 및 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조정제).

[0347] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제: 아테포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®); 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2종의 추가의 치료제: 면역조정제, TLR 조정제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조립 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함하는 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, IDO 억제제 및 NOD2의 자극제; 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2종의 추가의 치료제와 조합된다: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNA, KDM5 억제제 및 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조정제).

[0348] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아테포비르 (헵세라®), 테노포비

르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®), 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3, 또는 4 종의 추가의 치료제와 조합된다: 면역조절제, TLR7 조절제, TLR8 조절제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조립 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함하는 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, 탠드Ab®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, IDO 억제제, NOD2의 자극제, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNA, KDM5 억제제 및 핵단백질 조절제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조절제).

[0349] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 미국 공개 번호 2010/0143301 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2011/0098248 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2009/0047249 (길리아드 사이언시스), 미국 특허 번호 8722054 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2014/0045849 (얀센), 미국 공개 번호 2014/0073642 (얀센), WO2014/056953 (얀센), WO2014/076221 (얀센), WO2014/128189 (얀센), 미국 공개 번호 2014/0350031 (얀센), WO2014/023813 (얀센), 미국 공개 번호 2008/0234251 (어레이 바이오파마), 미국 공개 번호 2008/0306050 (어레이 바이오파마), 미국 공개 번호 2010/0029585 (벤티알엑스 파마), 미국 공개 번호 2011/0092485 (벤티알엑스 파마), US2011/0118235 (벤티알엑스 파마), 미국 공개 번호 2012/0082658 (벤티알엑스 파마), 미국 공개 번호 2012/0219615 (벤티알엑스 파마), 미국 공개 번호 2014/0066432 (벤티알엑스 파마), 미국 공개 번호 2014/0088085 (벤티알엑스 파마), 미국 공개 번호 2014/0275167 (노비라 테라퓨틱스), 미국 공개 번호 2013/0251673 (노비라 테라퓨틱스), 미국 특허 번호 8513184 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2014/0030221 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2013/0344030 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2013/0344029 (길리아드 사이언시스), US20140275167 (노비라 테라퓨틱스), US20130251673 (노비라 테라퓨틱스), 미국 공개 번호 2014/0343032 (로슈), WO2014037480 (로슈), 미국 공개 번호 2013/0267517 (로슈), WO2014131847 (얀센), WO2014033176 (얀센), WO2014033170 (얀센), WO2014033167 (얀센), WO2015/059212 (얀센), WO2015118057(얀센), WO2015011281 (얀센), WO2014184365 (얀센), WO2014184350 (얀센), WO2014161888 (얀센), WO2013096744 (노비라), US20150225355 (노비라), US20140178337 (노비라), US20150315159 (노비라), US20150197533 (노비라), US20150274652 (노비라), US20150259324, (노비라), US20150132258 (노비라), US9181288 (노비라), WO2014184350 (얀센), WO2013144129 (로슈), US20100015178 (인사이트), US2016137652 (플렉수스 바이오사이언시스, 인크.), WO2014073738 (플렉수스 바이오사이언시스, 인크.), WO2015188085(플렉수스 바이오사이언시스, 인크.), 미국 공개 번호 2014/0330015 (오노 파마슈티칼), 미국 공개 번호 2013/0079327 (오노 파마슈티칼), 미국 공개 번호 2013/0217880 (오노 파마슈티칼), WO2016057924 (제넨테크/콘스텔레이션 파마슈티칼스), US20140275092 (제넨테크/콘스텔레이션 파마슈티칼스), US20140371195 (에피테라퓨틱스) 및 US20140371214 (에피테라퓨틱스), US20160102096 (에피테라퓨틱스), US20140194469 (퀀티셀), US20140171432, US20140213591 (퀀티셀), US20160039808 (퀀티셀), US20140275084 (퀀티셀), WO2014164708 (퀀티셀), US9186337B2 (오리존 게노믹스)에 개시된 바와 같은 화합물, 및 HBV를 치료하기 위한 다른 약물, 및 그의 조합과 조합된다.

[0350] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 테노포비르 알라페나미드의 임의의 염 및/또는 공-결정)은 본원에 개시된 화합물의 임의의 투여량 (예를 들어, 테노포비르 알라페나미드의 임의의 염 및/또는 공-결정 10 mg 내지 1000 mg)으로 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합될 수 있다.

[0351] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; 또는 10-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 10 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 25 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드와 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정)은 투여량의 각각의 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 바와 같이 화합물의 임의적인 투여량 (예를 들어, 화합물

50 mg 내지 500 mg)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

- [0352] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 100-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 100-150; 100-200, 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 또는 300-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 300 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 250 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 150 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정)은 투여량의 각각의 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 바와 같이 화합물의 임의적인 투여량 (예를 들어, 화합물 50 mg 내지 500 mg)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.
- [0353] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 포함하는 키트가 제공된다.
- [0354] XRPD 데이터
- [0355] 특정 실시양태에서, 결정질 형태는 X선 분말 회절 패턴 (XRPD)에 의해 결정된 격자간 평면 간격을 특징으로 한다. XRPD의 회절도는 전형적으로 피크의 강도 대 피크의 위치, 즉 도 단위의 회절각 2θ (2 -세타)를 플롯팅한 다이어그램에 의해 나타내어진다. 주어진 XRPD의 특징적인 피크는 피크 위치 및 그의 상대 강도에 따라 선택되어 이러한 결정질 구조를 다른 것과 편리하게 구별할 수 있다.
- [0356] XRPD 패턴은 하기 실험 설정 하에 주위 조건에서 패널리티컬 엑스퍼트-프로 회절계 상에서 수집되었다: 45 KV, 40 mA, $K\alpha_1=1.5406 \text{ \AA}$, 스캔 범위 2 내지 40° , 스텝 크기 0.0084 또는 0.0167° , 측정 시간: 5분.
- [0357] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 동일한 화합물의 주어진 결정질 형태에 대한 XRPD 피크 위치 및/또는 강도의 측정치가 오차 한계 내에서 달라질 것이라는 것을 인식한다. 도 2θ 의 값은 적절한 오차 한계를 허용한다. 전형적으로, 오차 한계는 "±"로 나타내어진다. 예를 들어, 약 " 8.7 ± 0.3 "의 도 2θ 는 약 8.7 ± 0.3 , 즉 약 9.0 내지 약 $8.7-0.3$, 즉 약 8.4의 범위를 나타낸다. 샘플 제조 기술, 기기에 적용되는 보정 기술, 인간 조작 변동 등에 따라, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 XRPD에 대한 적절한 오차 한계가 ± 0.5 ; ± 0.4 ; ± 0.3 ; ± 0.2 ; ± 0.1 ; ± 0.05 ; 또는 그 미만일 수 있다는 것을 인식한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, XRPD 오차 한계는 ± 0.05 이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, XRPD 오차 한계는 ± 0.1 이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, XRPD 오차 한계는 ± 0.2 이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, XRPD 오차 한계는 ± 0.5 이다.
- [0358] XRPD 분석에 사용된 방법 및 장비의 추가의 세부사항은 실시예 섹션에 기재되어 있다.
- [0359] 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I에 대한 XRPD 피크는 하기 표 1A에 제시되어 있다.

[0360] 표 1A: 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I에 대한 XRPD 피크

테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I	
피크 위치 [2θ]	상대 강도 [%]
7.4	17
8.4	22
10.6	32
11.2	19
13.1	11
13.8	9
14.8	96
15.8	21
17.4	35
19.0	41
20.1	38
21.0	24
22.3	100
23.8	37
25.7	39
28.8	12
30.6	10
32.9	9

[0361]

[0362] 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II에 대한 XRPD 피크는 하기 표 1B에 제시되어 있다.

[0363] 표 1B: 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II에 대한 XRPD 피크

테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II	
피크 위치 [2θ]	상대 강도 [%]
5.5	100
10.9	5
16.2	5
22.1	14
23.2	7
24.1	3
27.6	2
29.0	4

[0364]

[0365] 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I에 대한 XRPD 피크는 하기 표 1C에 제시되어 있다.

[0366] 표 1C: 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I에 대한 XRPD 피크

테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I	
피크 위치 [2θ]	상대 강도 [%]
5.3	14
6.6	100
9.4	70
9.6	76
10.5	5
11.7	29
12.6	10
14.0	6
14.8	41
15.7	38
16.9	9
18.7	51
19.3	44
19.8	57
20.9	11
21.6	7
22.1	38
22.9	7
23.4	22
23.8	22
25.3	7
26.2	18
26.5	9
27.4	7
28.2	12
28.7	5
29.0	11
33.3	6
37.9	6

[0367]

[0368] 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I에 대한 XRPD 피크는 하기 표 1D에 제시되어 있다.

[0369] 표 1D: 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I에 대한 XRPD 피크

테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I	
피크 위치 [2θ]	상대 강도 [%]
3.9	50
7.8	94
9.8	26
10.3	13
11.6	9
13.2	25
13.6	49
15.3	52
15.5	32
16.5	21
17.8	24
18.2	6
19.2	100
19.4	60
19.8	65
20.1	19
20.6	43
23.0	36
23.3	19
23.8	49
24.1	42
24.5	19
26.0	36
27.2	99
28.3	16
29.5	6
32.2	20
34.3	5
35.2	16
36.9	9
38.2	6
39.2	13

[0370]

[0371] 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I에 대한 XRPD 피크는 하기 표 1E에 제시되어 있다.

[0372] 표 1E: 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I에 대한 XRPD 피크

테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I	
피크 위치 [2θ]	상대 강도 [%]
3.0	100
3.5	21
5.9	6
8.9	21
11.8	7
14.8	2
16.0	3
17.7	3
18.7	4
21.5	3
27.2	2
28.7	2
31.5	2

[0373]

[0374] 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II에 대한 XRPD 피크는 하기 표 1F에 제시되어 있다.

[0375] 표 1F: 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II에 대한 XRPD 피크

테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II	
피크 위치 [2θ]	상대 강도 [%]
3.4	100
3.8	31
6.9	13
10.3	28
13.8	42
15.4	16
17.3	10
18.4	7
19.0	8
21.6	4
22.8	9
29.0	7

[0376]

[0377] 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III에 대한 XRPD 피크는 하기 표 1G에 제시되어 있다.

[0378] 표 1G: 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III에 대한 XRPD 피크

테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III	
피크 위치 [2θ]	상대 강도 [%]
3.8	100
6.9	9
8.3	12
9.4	14
12.4	20
15.7	28
16.4	14
19.0	27
22.8	7
24.5	11
26.6	11
27.6	5
28.9	14

[0379]

[0380] 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트에 대한 XRPD 피크는 하기 표 1H에 제시되어 있다.

[0381] 표 1H: 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트에 대한 XRPD 피크

테노포비르 알라페나미드 바닐레이트	
피크 위치 [2θ]	상대 강도 [%]
6.6	53
8.1	10
9.3	37
10.8	20
12.3	19
13.0	14
14.2	29
15.2	99
15.9	28
18.4	50
19.0	75
19.8	49
21.6	24
22.1	47
22.8	100
25.0	30
26.2	14
27.1	16
27.7	18
29.1	7
30.2	8
31.6	6
32.4	38
34.7	2
36.6	8
37.2	10
39.1	7

[0382]

[0383] 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트에 대한 XRPD 피크는 하기 표 1I에 제시되어 있다.

[0384] 표 11: 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트에 대한 XRPD 피크

테노포비르 알라페나미드 비스- 크시나포에이트	
Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
4.5	8
6.4	3
7.7	5
8.9	12
11.2	18
12.7	4
13.4	7
14.4	100
14.7	23
15.4	72
15.7	8
17.0	6
18.3	9
18.8	21
21.7	32
21.9	16
23.3	3
24.1	4
25.5	17
25.9	14
27.5	4
29.5	4
32.9	11
33.8	5
36.5	7
38.1	4

[0385]

[0386]

결정질 형태의 제조

[0387]

테노포비르 알라페나미드를 합성하는 한 방법은 이전에 2001년 7월 20일에 출원된 PCT 공개 번호 W02002/008241에 기재되어 있다. 이 참고문헌은 그의 전문이, 특히 테노포비르 알라페나미드의 합성에 대해 본원에 참조로 포함된다.

[0388]

예를 들어, 한 측면에서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정을 적합한 용매 또는 적합한 용매의 혼합물과 합하여 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 하나 이상의 결정질 형태를 포함하는 조성물을 생산하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 하나 이상의 결정질 형태를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 또 다른 측면에서, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정을 적합한 용매 또는 적합한 용매의 혼합물과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 하나 이상의 결정질 형태를 포함하는 조성물을 생산하는 또 다른 방법이 제공된다.

[0389]

특정한 용매 또는 용매의 조합 또는 용매를 합하는 방법의 선택은 테노포비르 알라페나미드의 하나의 결정질 형태를 또 다른 결정질 형태보다 선호하는 형성에 영향을 미친다. 결정 형성에 적합한 용매는 예를 들어 테트라히드로푸란, 아세톤, 에탄올, 아세토니트릴, 이소프로필 알콜, 메틸 에틸 케톤, 디클로로메탄, 2-메틸테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 메틸 tert-부틸 에테르, 톨루엔, 물 및 그의 임의의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0390]

불순물의 존재는 테노포비르 알라페나미드의 하나의 결정질 형태를 또 다른 결정질 형태보다 선호하는 형성에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태는, 불순물을 갖는 테노포비르 알라페나미드를 포함하는 공정에 의해 제조된다. 또 다른 실시양태에서, 형태는, 실질적으로 순수한 테노포비르 알라페나미드를 포함하는 공정에 의해 제조된다.

- [0391] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 생산된 테노포비르 알라페나미드의 하나 이상의 결정질 형태가 또한 제공된다. 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 생산된 테노포비르 알라페나미드의 염 및/또는 공-결정의 하나 이상의 결정질 형태가 또한 제공된다.
- [0392] 본원에 기재된 결정질 형태를 제조하는 방법이 실험실 규모로 생산된 테노포비르 알라페나미드를 제조하는 방법과 비교하여 양 및 품질 차이를 생성할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.
- [0393] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트
- [0394] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 파모산과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 파모산 및 테트라히드로푸란과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 50 내지 60°C에서 테노포비르 알라페나미드를 파모산 및 테트라히드로푸란과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 자연 증발이 발생하는 개봉 바이알에서 약 50 내지 60°C에서 테노포비르 알라페나미드를 파모산 및 테트라히드로푸란과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트를 제조하는 방법이 제공된다.
- [0395] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I
- [0396] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트를 용매와 합하는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I을 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I을 포함하는 조성물을 생산하는 방법은 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트를 물, 에탄올, 아세트니트릴, 아세톤, 이소프로필 알콜, 메틸 에틸 케톤, 디클로로메탄, 2-메틸테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 메틸 tert-부틸 에테르 및 톨루엔 및 그의 임의의 혼합물로부터 선택된 용매와 합하는 것을 포함한다.
- [0397] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트를 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I이 제공된다. 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트를 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I이 제공되며, 여기서 용매는 물, 에탄올, 아세트니트릴, 아세톤, 이소프로필 알콜, 메틸 에틸 케톤, 디클로로메탄, 2-메틸테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 메틸 tert-부틸 에테르 및 톨루엔 및 그의 임의의 혼합물로부터 선택된다.
- [0398] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II
- [0399] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트를 용매와 합하는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II를 포함하는 조성물을 생산하는 방법은 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트를 디클로로메탄과 합하는 것을 포함한다.
- [0400] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트를 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II가 제공된다. 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트를 디클로로메탄과 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II가 제공된다.
- [0401] 테노포비르 알라페나미드 세바케이트
- [0402] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 세바스산과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 세바케이트를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 세바스산 및 아세톤과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 세바케이트를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 자연 증발이 발생하는 개봉 바이알에서 테노포비르 알라페나미드를 세바스산 및 아세톤과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 세바케이트를 제조하는 방법이 제공된다.
- [0403] 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I
- [0404] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 세바케이트를 용매와 합하는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I을 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I을 포함하는 조성물을 생산하는 방법은 테노포비르 알라페나미드 세바케이트를 테트라히드로푸란과 헵탄 및 그의 임의의 혼합물로부터 선택된 용매와 합하는 것을 포함한다.
- [0405] 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I을 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라

페나미드 세바케이트가 제공된다. 테노포비르 알라페나미드 세바케이트를 테트라히드로푸란 및 헵탄 및 그의 임의의 혼합물로부터 선택된 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I이 제공된다.

- [0406] 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트
- [0407] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 2-나프탈렌술폰산과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 2-나프탈렌술폰산 및 아세톤과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트를 제조하는 방법이 제공된다.
- [0408] 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I
- [0409] 일부 실시양태에서, 자연 증발이 발생하는 개봉 바이알에서 테노포비르 알라페나미드를 2-나프탈렌술폰산 및 아세톤과 합하는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I을 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다.
- [0410] 자연 증발이 발생하는 개봉 바이알에서 테노포비르 알라페나미드를 2-나프탈렌술폰산 및 아세톤과 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I이 제공된다.
- [0411] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트
- [0412] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 오로트산과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 오로테이트를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 오로트산 및 아세톤과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 오로테이트를 제조하는 방법이 제공된다.
- [0413] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I
- [0414] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 오로트산 및 아세톤과 합하는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다.
- [0415] 테노포비르 알라페나미드를 오로트산 및 아세톤과 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I이 제공된다.
- [0416] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II
- [0417] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 용매와 합하는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II를 포함하는 조성물을 생산하는 방법은 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 이소프로필 알콜, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 톨루엔 또는 그의 조합으로부터 선택된 용매와 합하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II를 포함하는 조성물을 생산하는 방법은 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 이소프로필 알콜인 용매와 합하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II를 포함하는 조성물을 생산하는 방법은 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 테트라히드로푸란인 용매와 합하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II를 포함하는 조성물을 생산하는 방법은 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 에틸 아세테이트인 용매와 합하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II를 포함하는 조성물을 생산하는 방법은 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 톨루엔인 용매와 합하는 것을 포함한다.
- [0418] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II가 제공된다. 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 이소프로필 알콜, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 톨루엔 또는 그의 조합으로부터 선택된 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II가 제공된다. 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 이소프로필 알콜인 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II가 제공된다. 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 테트라히드로푸란인 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II가 제공된다. 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 에틸 아세테이트인 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II가 제공된다. 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 톨루엔인 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테

테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II가 제공된다.

- [0419] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II
- [0420] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 용매와 합하는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III를 포함하는 조성물을 생산하는 방법은 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 물인 용매와 합하는 것을 포함한다.
- [0421] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III가 제공된다. 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 물인 용매와 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III가 제공된다.
- [0422] 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트
- [0423] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 바닐산과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 바닐산 및 아세톤과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 50°C의 온도에서 테노포비르 알라페나미드를 바닐산 및 아세톤과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트를 제조하는 방법이 제공된다.
- [0424] 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트
- [0425] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 바닐산 및 용매와 합하는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 바닐산 및 아세톤과 합하는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다.
- [0426] 테노포비르 알라페나미드를 바닐산 및 아세톤과 합하는 것에 의해 생산된 결정질 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트가 본원에 제공된다.
- [0427] 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트
- [0428] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 1-히드록시-2-나프토산 및 용매와 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 테트라히드로푸란 중 1-히드록시-2-나프토산과 합하는 것을 포함하는, 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 테트라히드로푸란 중 1-히드록시-2-나프토산과 합하는 것을 포함하며, 여기서 테트라히드로푸란은 증발되고, 제2 용매로 대체되는 것인, 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 테트라히드로푸란 (THF) 중 1-히드록시-2-나프토산과 합하는 것을 포함하며, 여기서 테트라히드로푸란은 증발되고 디클로로메탄으로 대체되고, 디클로로메탄은 증발되는 것인, 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트를 제조하는 방법이 제공된다.
- [0429] 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트
- [0430] 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 1-히드록시-2-나프토산 및 용매 또는 용매의 혼합물과 합하는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 1-히드록시-2-나프토산 및 THF와 합하는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 1-히드록시-2-나프토산 및 THF와 합하고, 이어서 THF를 증발시키는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 1-히드록시-2-나프토산 및 THF와 합하고, THF를 증발시키고, 디클로로메탄을 첨가하고, 디클로로메탄을 증발시키는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 1-히드록시-2-나프토산 및 THF와 합하는 제1 단계, THF를 증발시키는 제2 단계, 디클로로메탄을 첨가하는 제3 단계, 및 디클로로메탄을 증발시키는 제4 단계를 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-

크시나포에이트를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공되며, 여기서 방법은 테노포비르 알라페나미드를 THF 중 1-히드록시-2-나프토산과 합하는 것에 의해 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트 시드 결정을 생성하는 것을 포함하며, 여기서 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트 시드 결정은 메탄올, 에탄올, 아세톤, 이소프로판올, 메틸 이소부틸 케톤 (MIBK), 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 톨루엔 또는 그의 혼합물로부터 선택된 용매 중에 1-히드록시-2-나프토산의 용액을 시딩하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 1-히드록시-2-나프토산 및 아세톤과 합하는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드를 1-히드록시-2-나프토산 및 아세톤과 합하고, 이어서 아세톤을 증발시키는 것을 포함하는, 결정질 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트를 포함하는 조성물을 생산하는 방법이 제공된다.

- [0431] 약물 제품의 제조에서의 용도
- [0432] 약물 제품의 제조에서의 본원에 기재된 결정질 형태의 용도가 또한 제공된다. 본원에 기재된 하나 이상의 결정질 형태 (예를 들면, 본원에 기재된 화합물)는 약물 제품을 생산하기 위한 제조 방법에 사용될 수 있다. 본원에 기재된 하나 이상의 결정질 형태 (예를 들면, 본원에 기재된 화합물)는 약물 제품을 생산하기 위한 제조 방법에서 중간체로서 사용될 수 있다.
- [0433] 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드의 결정질 염 및/또는 공-결정은 활성 제약 성분의 제조에 사용된다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 헤미파오에이트 형태 I은 활성 제약 성분의 제조에 사용된다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 헤미파오에이트 형태 II는 활성 제약 성분의 제조에 사용된다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I은 활성 제약 성분의 제조에 사용된다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I은 활성 제약 성분의 제조에 사용된다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I은 활성 제약 성분의 제조에 사용된다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II는 활성 제약 성분의 제조에 사용된다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III는 활성 제약 성분의 제조에 사용된다.
- [0434] 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트는 활성 제약 성분의 제조에 사용된다. 특정 실시양태에서, 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트는 활성 제약 성분의 제조에 사용된다.
- [0435] 제조 물품 및 키트
- [0436] 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 다른 성분 중에 제제화된 본원에 기재된 하나 이상의 결정질 형태 (예를 들면, 본원에 기재된 화합물)를 포함하는 조성물은 제조되고, 적절한 용기에 놓이고, 명시된 조건의 처리를 위해 라벨링된다. 따라서, 제조 물품, 예컨대 본원에 기재된 하나 이상의 결정질 형태의 투여 형태 및 화합물(들)의 사용에 대한 지침서를 함유하는 라벨을 포함하는 용기가 또한 고려된다.
- [0437] 일부 실시양태에서, 제조 물품은 본원에 기재된 하나 이상의 결정질 형태의 투여 형태 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 다른 성분을 포함하는 용기이다. 본원에 기재된 제조 물품의 일부 실시양태에서, 투여 형태는 용액이다.
- [0438] 키트가 또한 고려된다. 예를 들어, 키트는 제약 조성물의 투여 형태 및 의학적 상태의 치료에서의 조성물의 사용에 대한 지침서를 함유하는 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서 키트는, 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 투여를 필요로 하는 인간에게 그를 투여하기 위한 지침서를 각각 포함하는 다중 개별 투여 형태를 포함한다. 각각의 개별 투여 형태는 적어도 1종의 제약상 유효한 부형제와 조합된 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 포함할 수 있다. 개별 투여 형태는 경구, 비경구 또는 국소 투여를 위한, 예를 들어, 용액, 정제, 환제, 캡슐, 사체, 설하 의약, 동결건조 분말, 분무 건조 분말 또는 액체 조성물 형태일 수 있다. 키트 내의 사용 지침서는 HIV 바이러스 감염을 치료하기 위한 것일 수 있다. 지침서는 본원에 기재된 임의의 바이러스 감염 및 방법에 관한 것일 수 있다. 지침서는 기존 바이러스 감염의 예방 또는 치료에 관한 것일 수 있다.
- [0439] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 결정질 또는 염 형태는 잠재적으로 개선된 특성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 결정질 또는 염 형태는 잠재적으로 개선된 안정성을 나타낼 수 있다. 이러한 개선된 안정성은, 예를 들어 공정 중간체를 연장된 기간 동안 저장할 수 있는 능력을 제공하는 것과 같은, 본원에 기재된 화합물의 제조에 대해 잠재적으로 유익한 영향을 가질 수 있다. 개선된 안정성은 또한 잠재

적으로 본원에 기재된 화합물의 조성물 또는 제약 조성물에 이익이 될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 결정질 또는 염 형태는 또한 잠재적으로 본원에 기재된 화합물의 개선된 수율을 발생시킬 수 있거나, 또는 잠재적으로 본원에 기재된 화합물의 품질의 개선을 발생시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 결정질, 염 및 용매화물 형태는 또한 개선된 약동학적 특성 및/또는 잠재적으로 개선된 생체이용률을 나타낼 수 있다.

- [0440] 방법
- [0441] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I
- [0442] 테노포비르 알라페나미드 (약 1 g)를 약 50 내지 60°C에서 파모산 (약 0.4 g) 및 테트라히드로푸란 (약 10 mL)과 혼합하였다. 용액을 개봉 마개를 갖는 유리 바이알에 두고, 증발되도록 하였다. 샘플을 추가로 오븐에서 건조하였다. 고체를 아세트니트릴과 혼합하였다. 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I을 단리하고, 하기 논의된 바와 같이 특징화하였다. 아세트니트릴을 에탄올, 아세톤, 이소프로필 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 테트라히드로푸란 또는 톨루엔으로 대체하여 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I을 형성할 수 있다는 것을 또한 발견하였다.
- [0443] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I을 생산하는 또 다른 방법에서, 테노포비르 알라페나미드 (약 10 g), 파모산 (약 4 g) 및 테트라히드로푸란 (약 150 mL)을 약 70°C에서 합하였다. 용액을 여과하고 증발시켰다. 고체를 약 40°C에서 아세톤 (약 100 mL) 중에 용해시키고, 약 실온으로 냉각시켰다. 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I 시드를 첨가하였다. 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I을 단리하고 하기 논의된 바와 같이 특징화하였다.
- [0444] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II
- [0445] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I (약 100 mg)을 디클로로메탄 (약 1mL)과 혼합하였다. 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II를 단리하고 하기 논의된 바와 같이 특징화하였다.
- [0446] 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I
- [0447] 테노포비르 알라페나미드 (약 1 g)를 세바스산 (약 0.4 g) 및 아세톤 (약 10 mL)과 혼합하였다. 용액을 개봉 마개를 갖는 유리 바이알에 두고 증발되도록 하였다. 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I을 단리하고 하기 논의된 바와 같이 특징화하였다.
- [0448] 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I
- [0449] 테노포비르 알라페나미드 (약 1 g)를 2-나프탈렌술폰산 (약 0.4 g) 및 아세톤 (약 10 mL)과 혼합하였다. 용액을 개봉 마개를 갖는 유리 바이알에 두고 증발되도록 하였다. 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I을 단리하고 하기 논의된 바와 같이 특징화하였다.
- [0450] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I
- [0451] 테노포비르 알라페나미드 (약 1 g)를 오로트산 (약 0.3 g) 및 아세톤 (약 10 mL)과 혼합하였다. 용액을 개봉 마개를 갖는 유리 바이알에 두고 증발되도록 하였다. 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 단리하고 하기 논의된 바와 같이 특징화하였다.
- [0452] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II
- [0453] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 약 실온에서 12시간 이상 동안 이소프로필 아세테이트와 혼합하였다. 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II를 단리하고 하기 논의된 바와 같이 특징화하였다. 이소프로필 아세테이트를 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트 또는 톨루엔으로 대체하여 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II를 형성할 수 있다는 것을 또한 발견하였다.
- [0454] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III
- [0455] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I을 약 실온에서 12시간 이상 동안 물과 혼합하였다. 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III을 단리하고 하기 논의된 바와 같이 특징화하였다.
- [0456] 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트
- [0457] 테노포비르 알라페나미드 유리 염기 1 g을 50°C에서 10 mL 아세톤 중에 용해시키고, 여과하고, 0.35 g (1 당량)

바닐산과 혼합하여 용액을 수득하였다. 용액을 밤새 약 21°C에서 교반하여 슬러리를 형성하였다. 슬러리를 여과에 의해 단리하고, 50°C에서 진공 하에 건조하였다.

- [0458] 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트
- [0459] 테노포비르 알라페나미드 유리 염기 4 g을 10 mL THF 중 1.5 당량 1-히드록시-2-나프토산과 혼합하여 용액을 형성하고, 약 50°C에서 회전증발기 상에서 발포체로 건조시켰다. 200 mg 내지 500 mg의 생성된 고체를 약 21°C에서 DCM 1 mL 중에서 교반하였다. 샘플을 그의 개봉 마개를 통해 증발시켰고, 농후한 시럽이 되었다. 시럽을 추가로 57°C에서 증발시키고, 이를 16시간 동안 결정화했다. 이 결정질 물질을 용매 예컨대 메탄올, 에탄올, 아세톤, 이소프로판올, MIBK, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 톨루엔 중 1.5 당량 1-히드록시-2-나프토산과 테노포비르 알라페나미드의 용액을 시딩하는데 사용하였고, 이는 모두 동일한 형태로 결정화했다.
- [0460] 대안적으로, 테노포비르 알라페나미드 유리 염기 4 g을 50°C에서 40 mL 아세톤 중에 용해시키고, 여과하고, 3.16 g 1-히드록시-나프토산 (2 당량)을 충전하여 용액을 형성하였다. 용액을 50°C에서 회전 증발기 상에서 발포체로 건조시키고, 40 mL IPAc (이소프로필 아세테이트) 중에 재용해시켰다. 용액을 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트의 결정과 시딩하고, 초음파처리하고, 농후한 슬러리가 이후에 곧 형성되었다. 슬러리를 16 mL IPAc로 희석하고, 여과하고, 3일 동안 50°C에서 진공 오븐에서 건조하였다.
- [0461] 본 발명의 결정질 형태를 하기 기재된 절차를 사용하여, X선 분말 회절 (XRPD), 시차 주사 열량측정 (DSC) 및 열중량측정 분석 (TGA)을 포함하는 다양한 분석 기술에 의해 특징화하였다.
- [0462] X선 분말 회절 (XRPD): XRPD 패턴은 하기 실험 설정 하에 주위 조건에서 패널리티컬 엑스퍼트-프로 회절계 상에서 수집하였다: 45 KV, 40 mA, $K\alpha 1=1.5406 \text{ \AA}$, 스캔 범위 2 내지 40°, 스텝 크기 0.0084 또는 0.0167°, 측정 시간: 5분.
- [0463] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I에 대한 XRPD 패턴이 도 1에 제시된다.
- [0464] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II에 대한 XRPD 패턴이 도 3에 제시된다.
- [0465] 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I에 대한 XRPD 패턴이 도 5에 제시된다.
- [0466] 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I에 대한 XRPD 패턴이 도 7에 제시된다.
- [0467] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I에 대한 XRPD 패턴이 도 9에 제시된다.
- [0468] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II에 대한 XRPD 패턴이 도 11에 제시된다.
- [0469] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III에 대한 XRPD 패턴이 도 13에 제시된다.
- [0470] 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트에 대한 XRPD 패턴이 도 15에 제시된다.
- [0471] 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트에 대한 XRPD 패턴이 도 17에 제시된다.
- [0472] 시차 주사 열량측정 (DSC): DSC 온도기록도는 50 포지션 자동-샘플러가 구비된 TA 인스트루먼츠 Q2000 시스템 상에서 수집하였다. 에너지 및 온도에 대한 보정을 공인된 인들을 사용하여 수행하였다. 핀-홀 알루미늄 팬 내에서 전형적으로 1 - 5 mg의 각 샘플을 25°C로부터 300°C까지 10°C/min으로 가열하였다. 50 ml/분에서의 건조 질소의 퍼지를 측정 전체에 걸쳐 샘플 상에 유지하였다. 용융 흡열의 개시는 융점으로 보고하였다.
- [0473] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 I에 대한 DSC는 도 2에 제시된다.
- [0474] 테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II에 대한 DSC는 도 4에 제시된다.
- [0475] 테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I에 대한 DSC는 도 6에 제시된다.
- [0476] 테노포비르 알라페나미드 나프실레이트 형태 I에 대한 DSC는 도 8에 제시된다.
- [0477] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 I에 대한 DSC는 도 10에 제시된다.
- [0478] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 II에 대한 DSC는 도 12에 제시된다.
- [0479] 테노포비르 알라페나미드 오로테이트 형태 III에 대한 DSC는 도 14에 제시된다.
- [0480] 테노포비르 알라페나미드 바닐레이트에 대한 DSC는 도 16에 제시된다.

[0481] 테노포비르 알라페나미드 비스-크시나포에이트에 대한 DSC는 도 18에 제시된다.

[0482] 용해도 스크린

[0483] 예비-칭량한 양의 고체가 들은 바이알에, 탈이온수를 대략 22℃에서 작은 증분으로 첨가하였다. 고체/액체 혼합물을 볼텍스 혼합기에 의해 교반하고, 실온에서 유지하였다. 고체가 완전히 용해될 때까지 계속해서 탈이온수를 첨가하고, 혼합을 반복했다. 다양한 염의 용해도를 상기 절차에 의해 측정하였고, 값은 하기 표 2에 반영하였다.

[0484] 표 2

염 형태	용해도
TAF 헤미파모에이트	0.15 mg/mL
TAF 세마케이트	0.7 mg/mL
TAF 나프실레이트	7 mg/mL
TAF 오로테이트	1.7 mg/mL
TAF 바닐레이트	1.6 mg/mL
TAF 비스-크시나포에이트	0.2 mg/mL
TAF 헤미푸마레이트 (대조군)	20 mg/mL

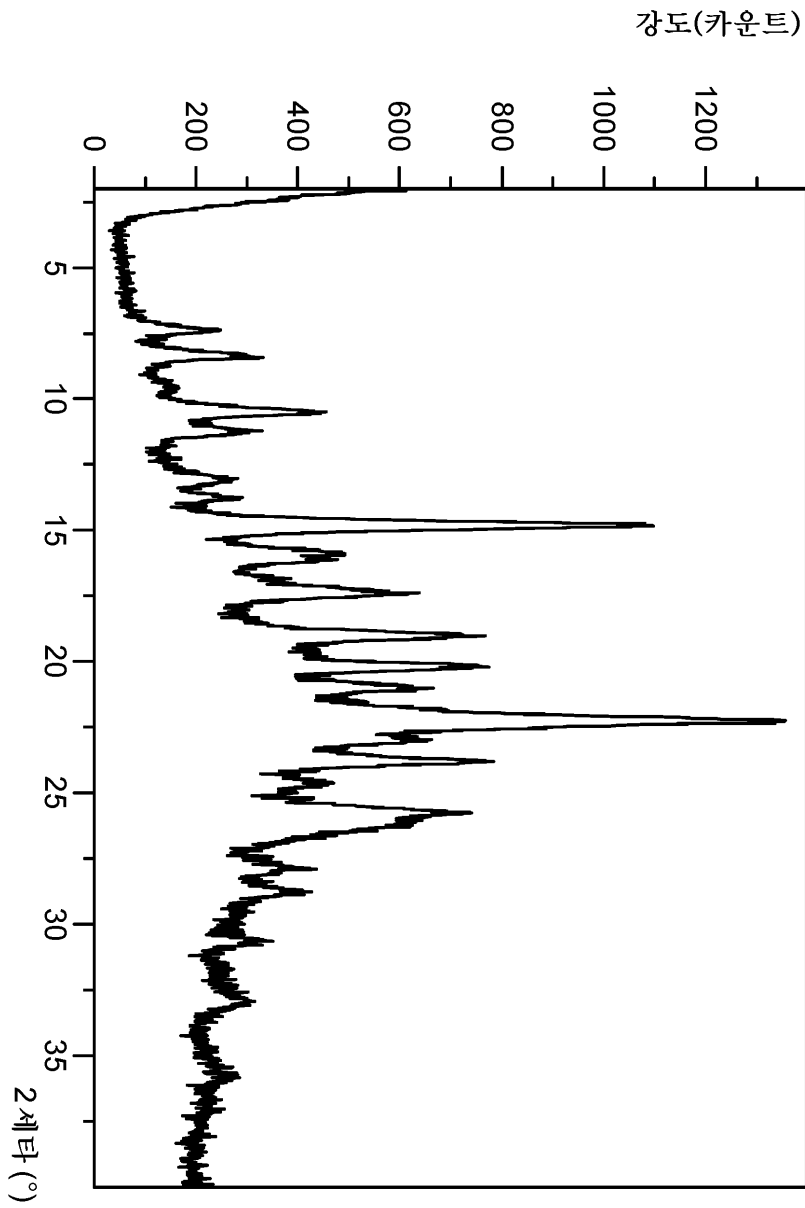
[0485]

[0486] 염 형태의 보다 낮은 용해도 (헤미푸마레이트와 비교하여)는 장기 작용 제제에 상응하는 방출의 연장된 지속시간을 제공한다.

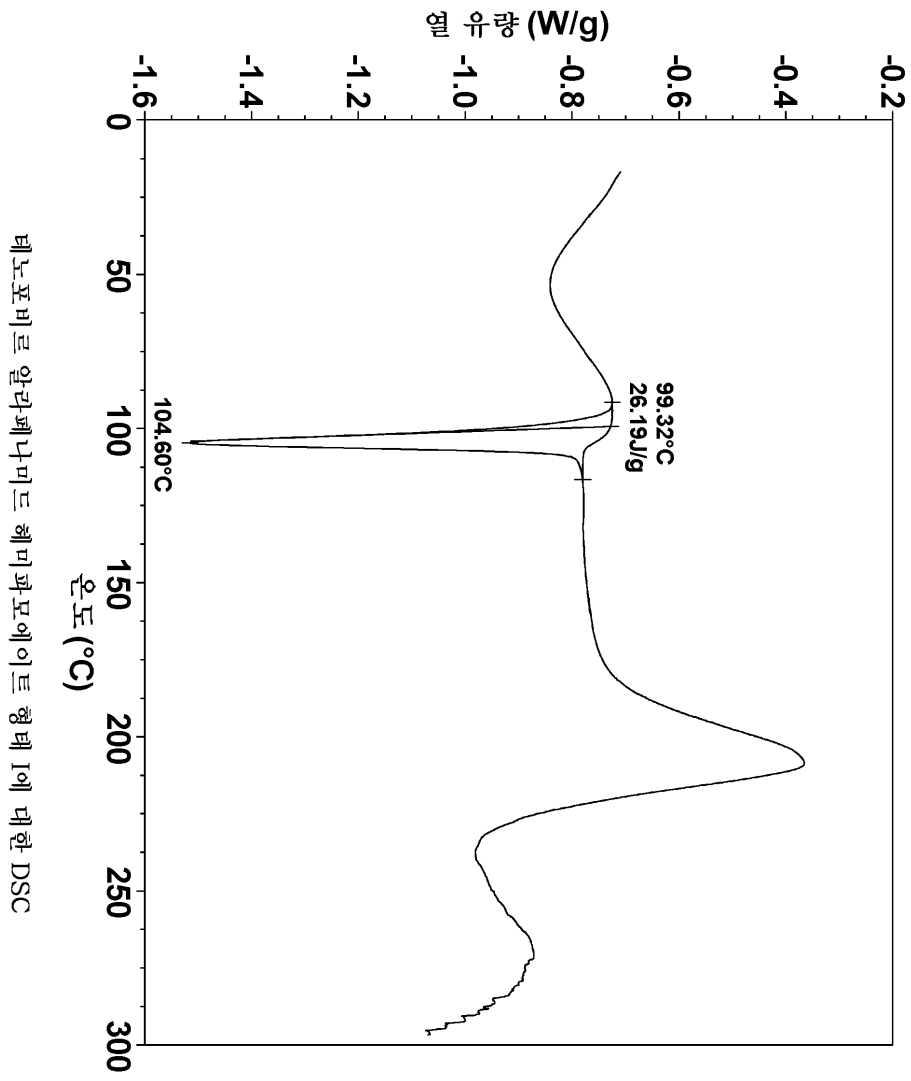
[0487] 본 출원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공개물을 포함하는 각각의 참고문헌은 이들 각각이 개별적으로 포함된 것처럼 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 추가로, 본 발명의 상기 교시에서, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명에 특정 변화 및 변형을 가할 수 있고, 이들 등가물은 여전히 본 출원의 첨부된 청구범위에 의해 규정되는 본 발명의 범주 내에 있을 것임이 인식될 것이다. 본 출원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공개물을 포함하는 각각의 참고문헌은 이들 각각이 개별적으로 포함된 것처럼 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 추가로, 본 발명의 상기 교시에서, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명에 특정 변화 및 변형을 가할 수 있고, 이들 등가물은 여전히 본 출원의 첨부된 청구범위에 의해 규정되는 본 발명의 범주 내에 있을 것임이 인식될 것이다.

도면

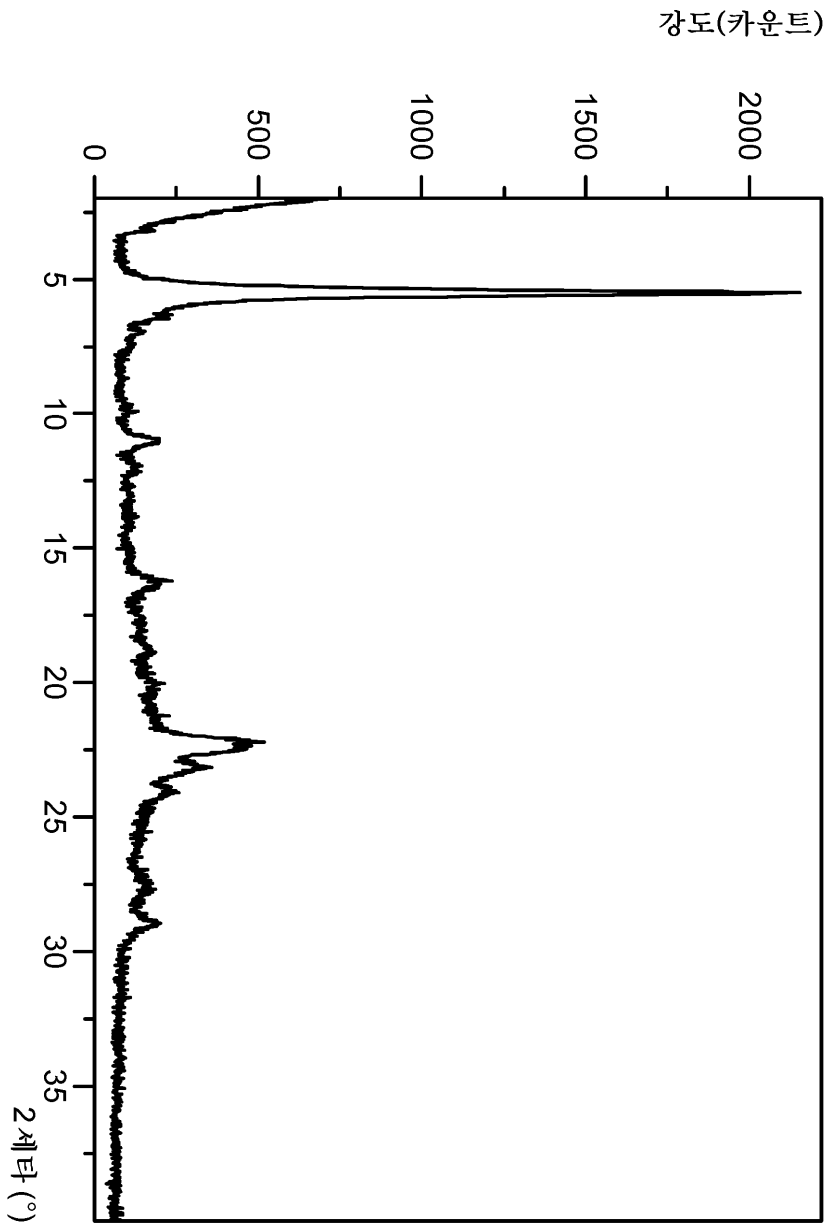
도면1



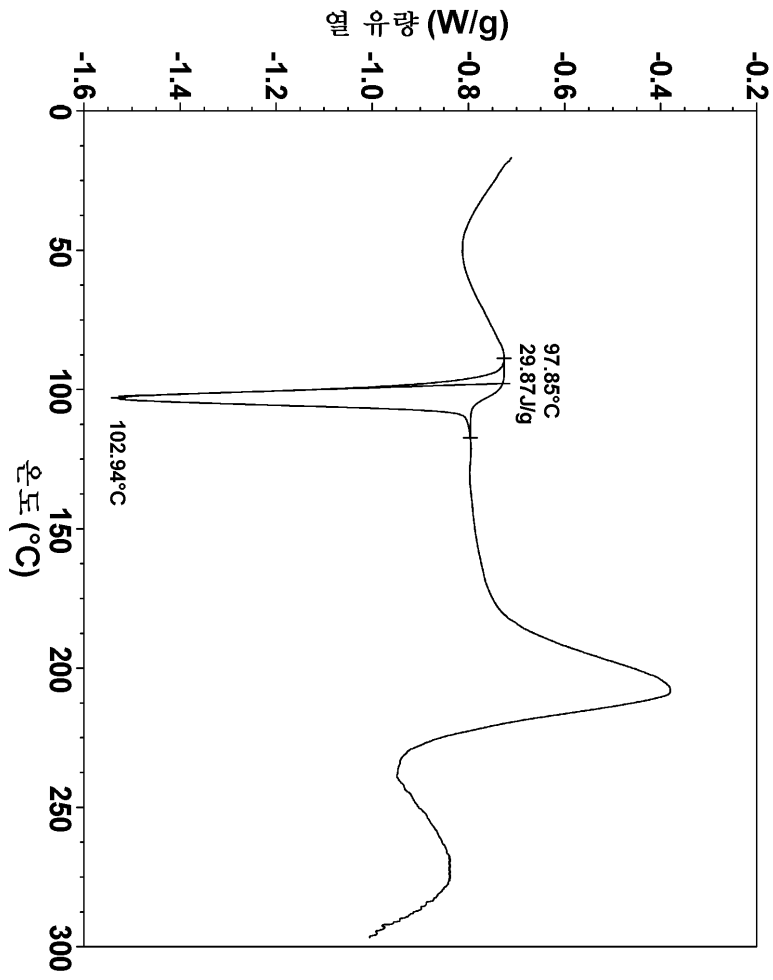
도면2



도면3

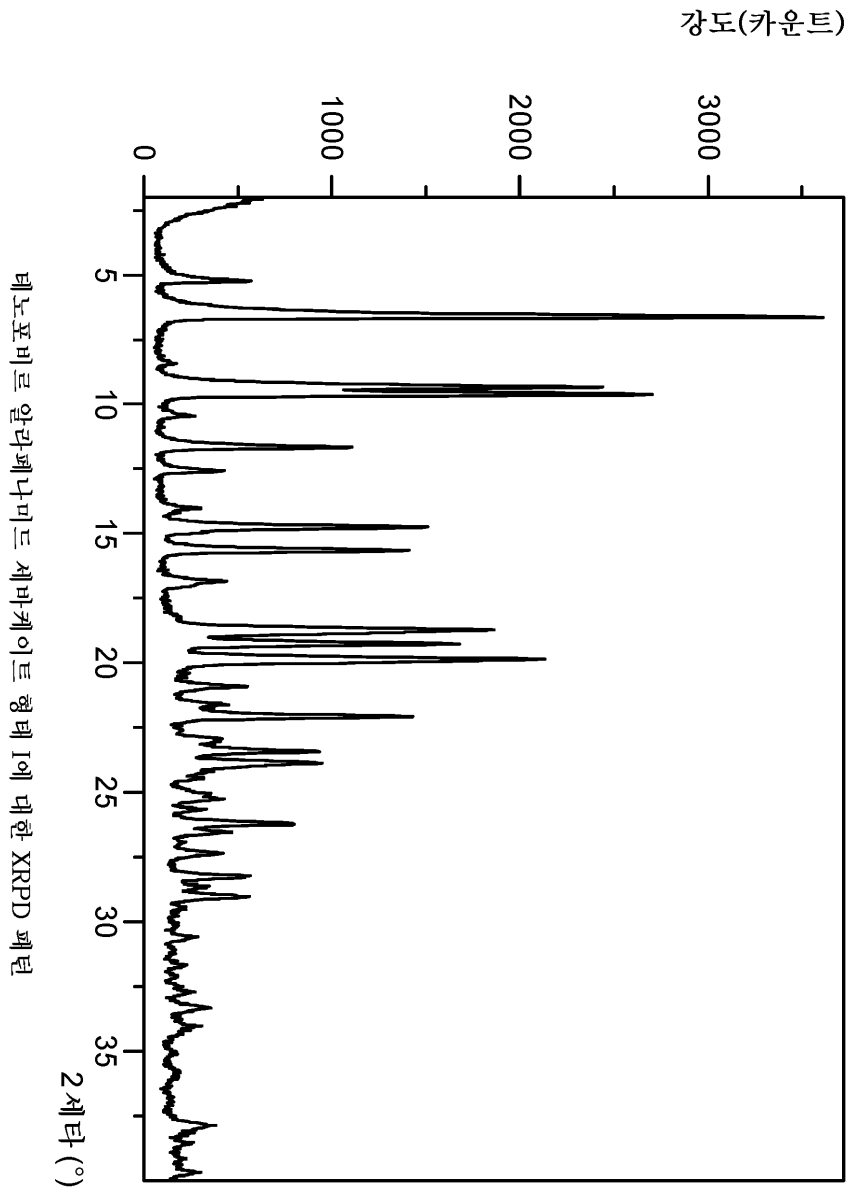


도면4

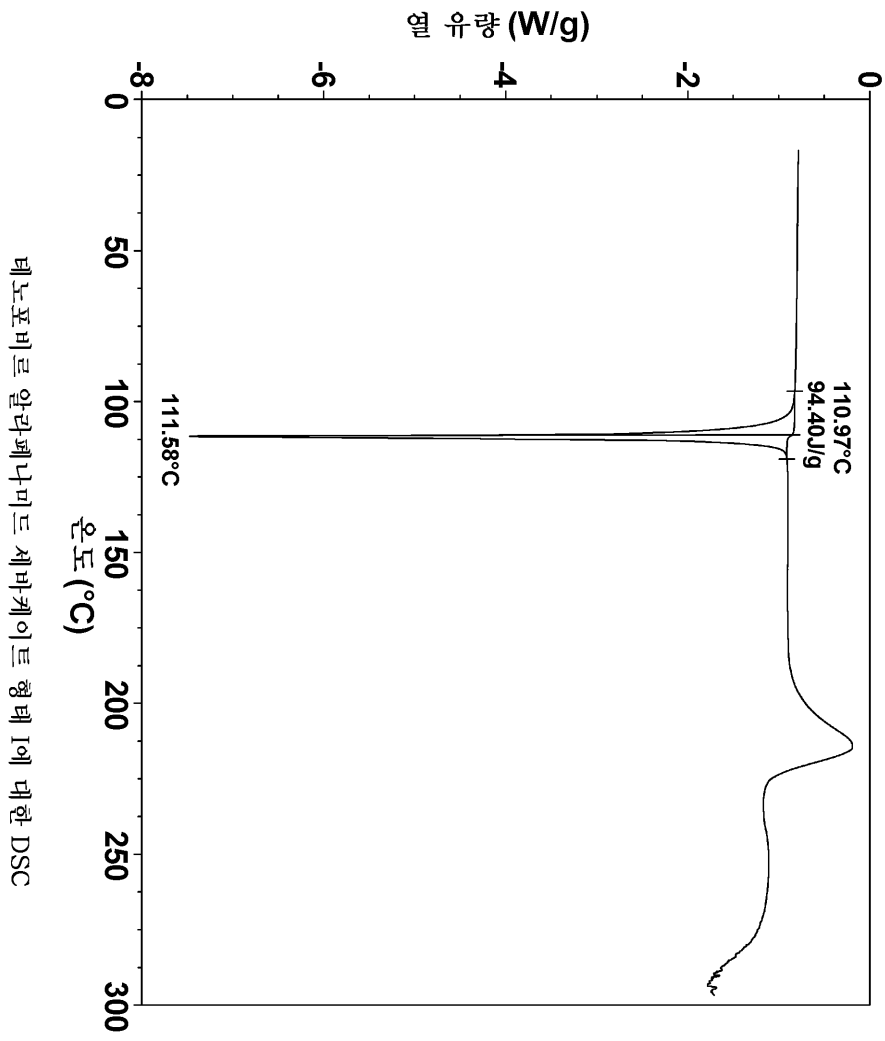


테노포비르 알라페나미드 헤미파모에이트 형태 II에 대한 DSC

도면5

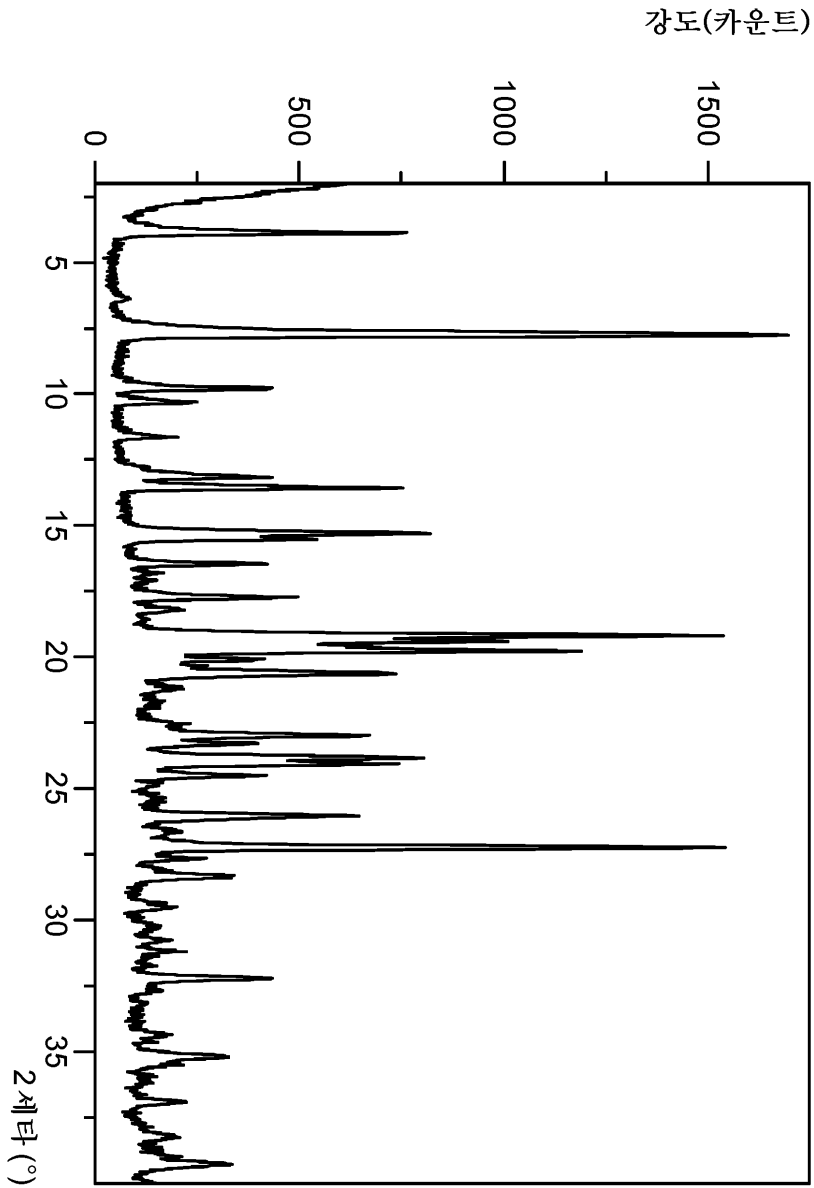


도면6



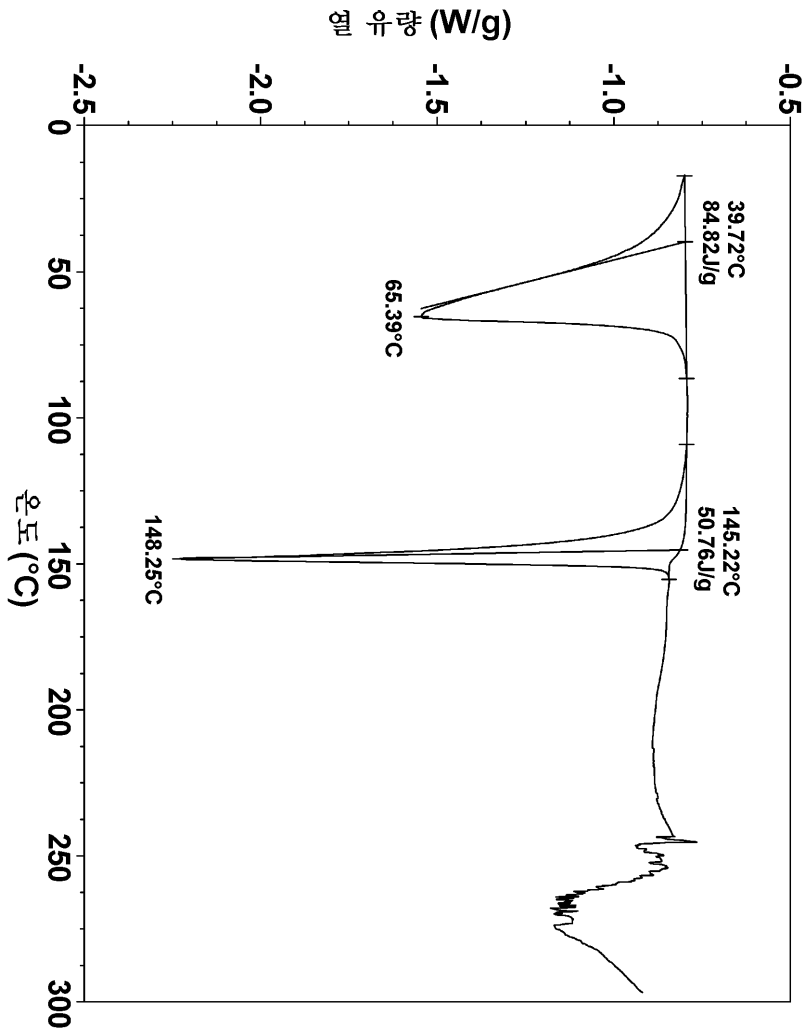
테노포비르 알라페나미드 세바케이트 형태 I에 대한 DSC

도면7



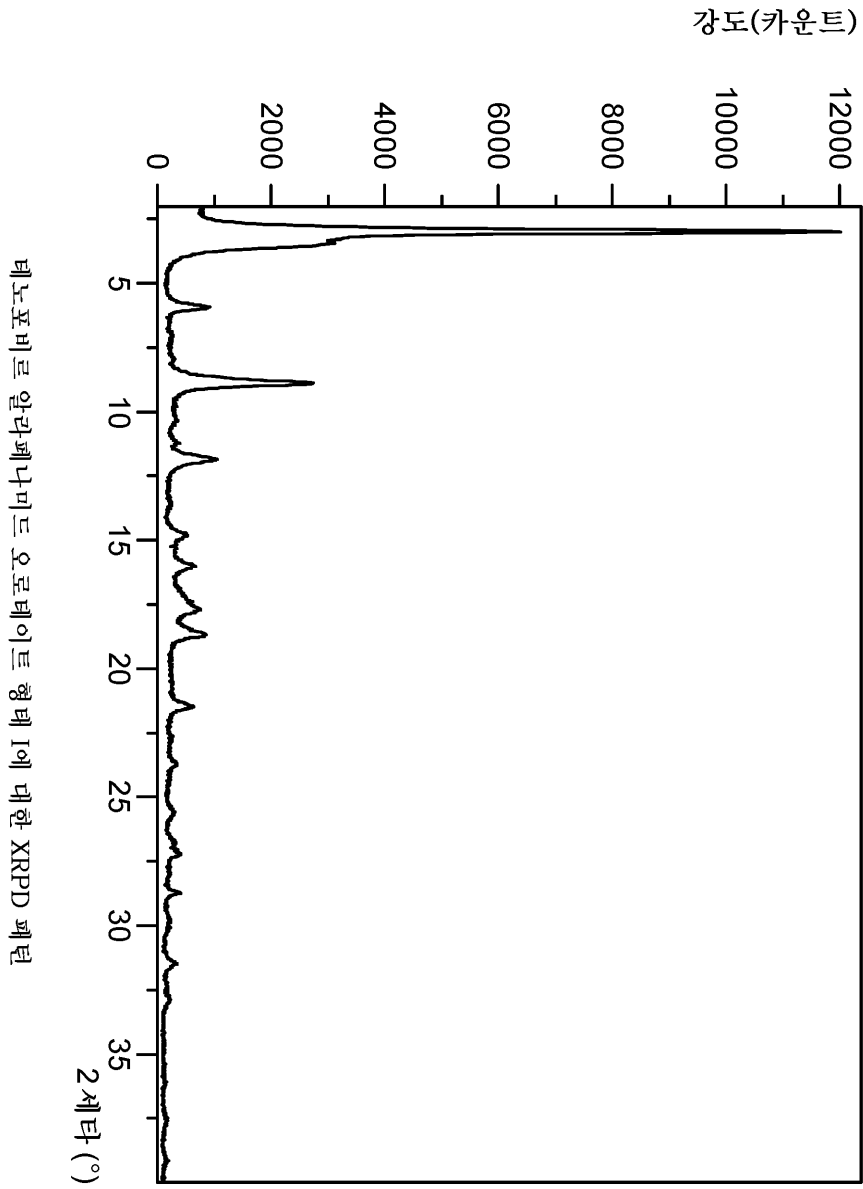
테노포머크 알라페 나미드 나노섬유에 대한 XRPD 패턴

도면8

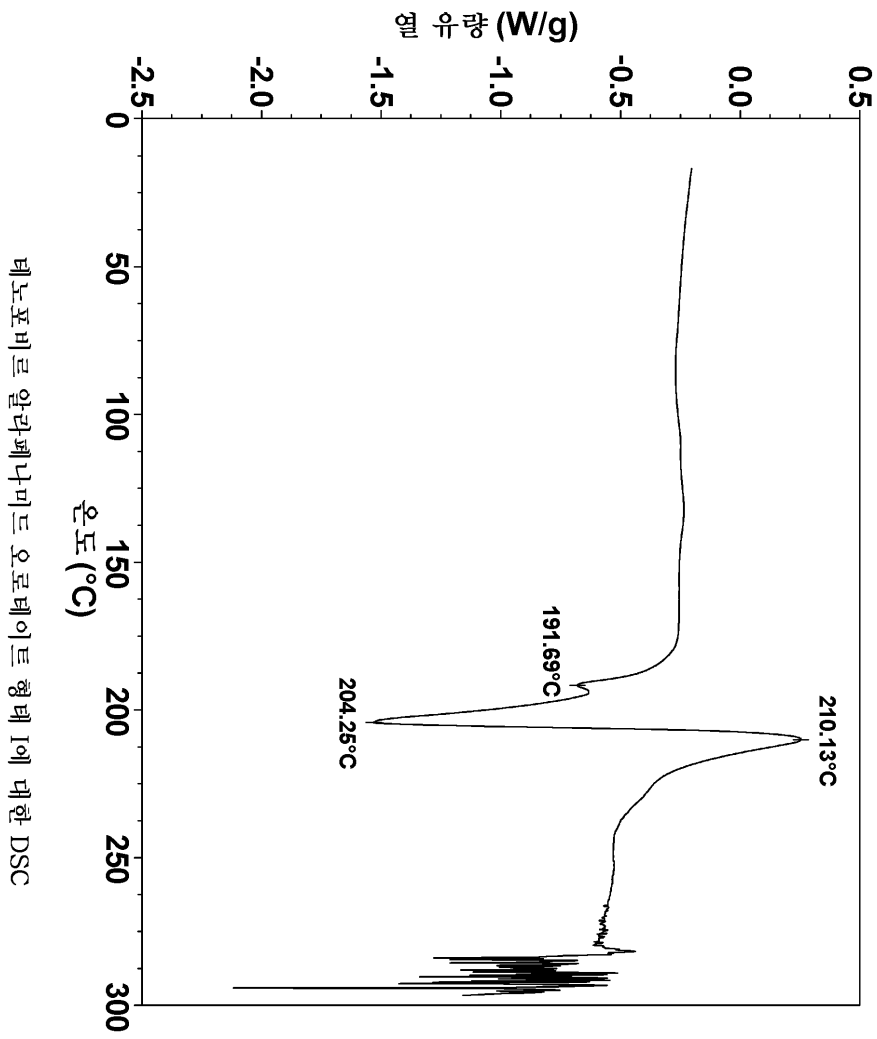


테노포비르 알라피나미드 나포실레이트 형태 I에 대한 DSC

도면9

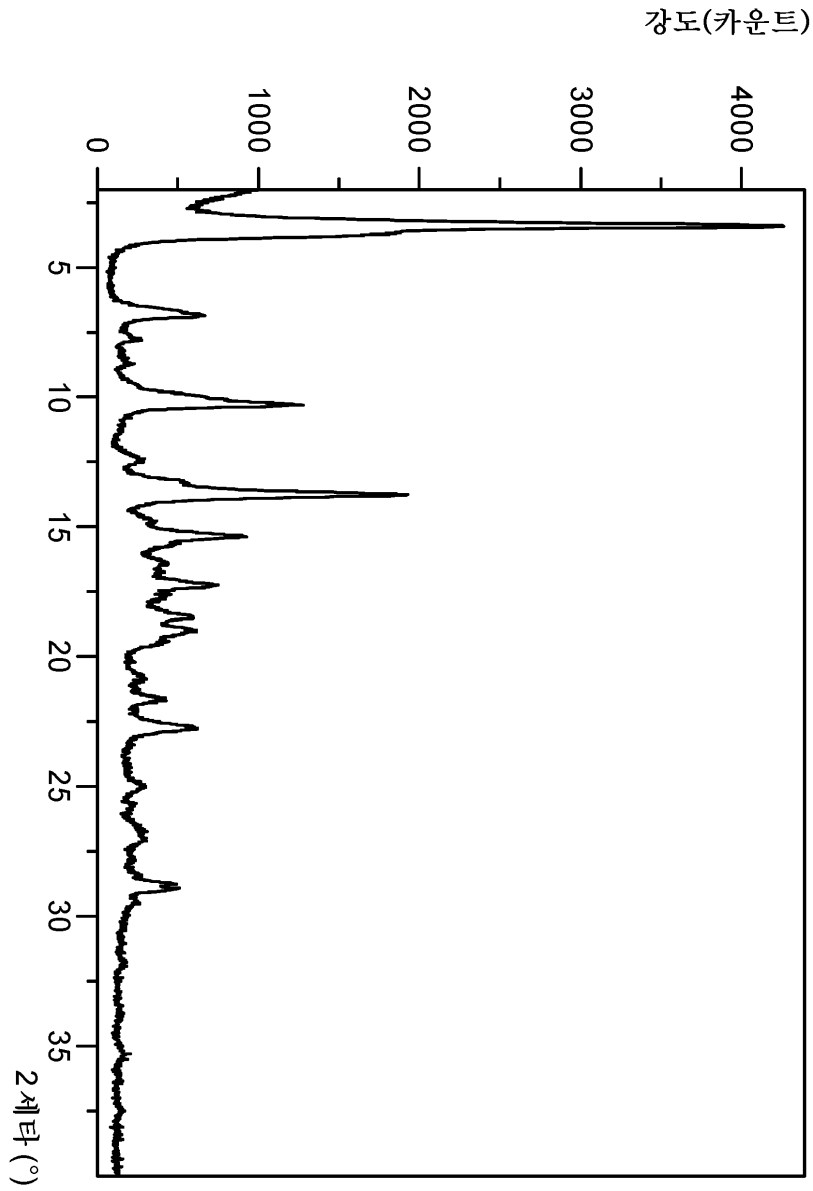


도면10

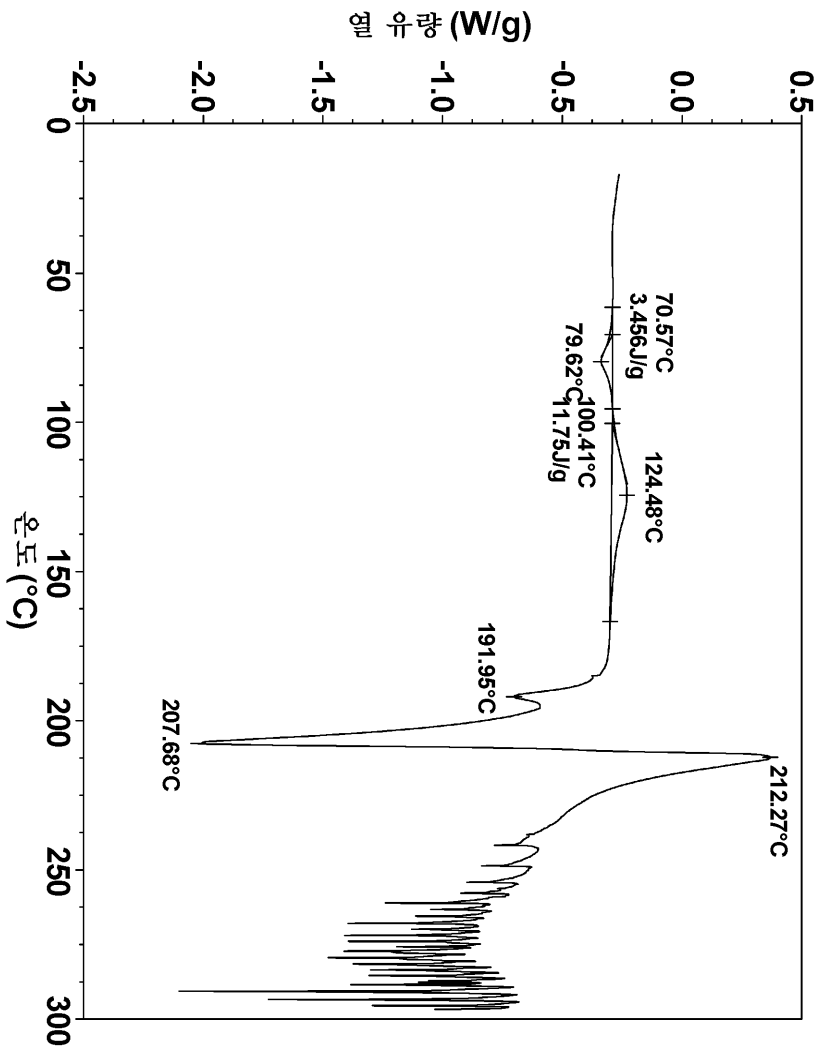


테노포머르 알라페나미드 오펜테이트 형태 I에 대한 DSC

도면11

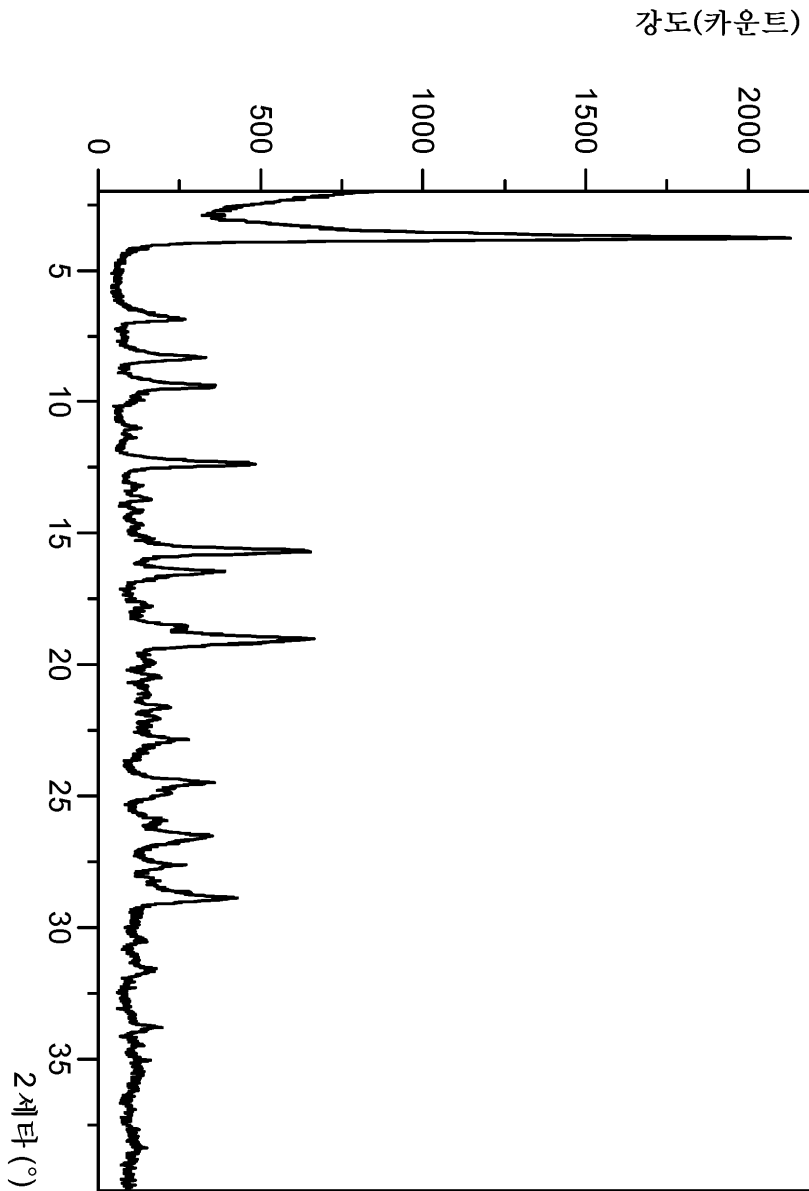


도면12

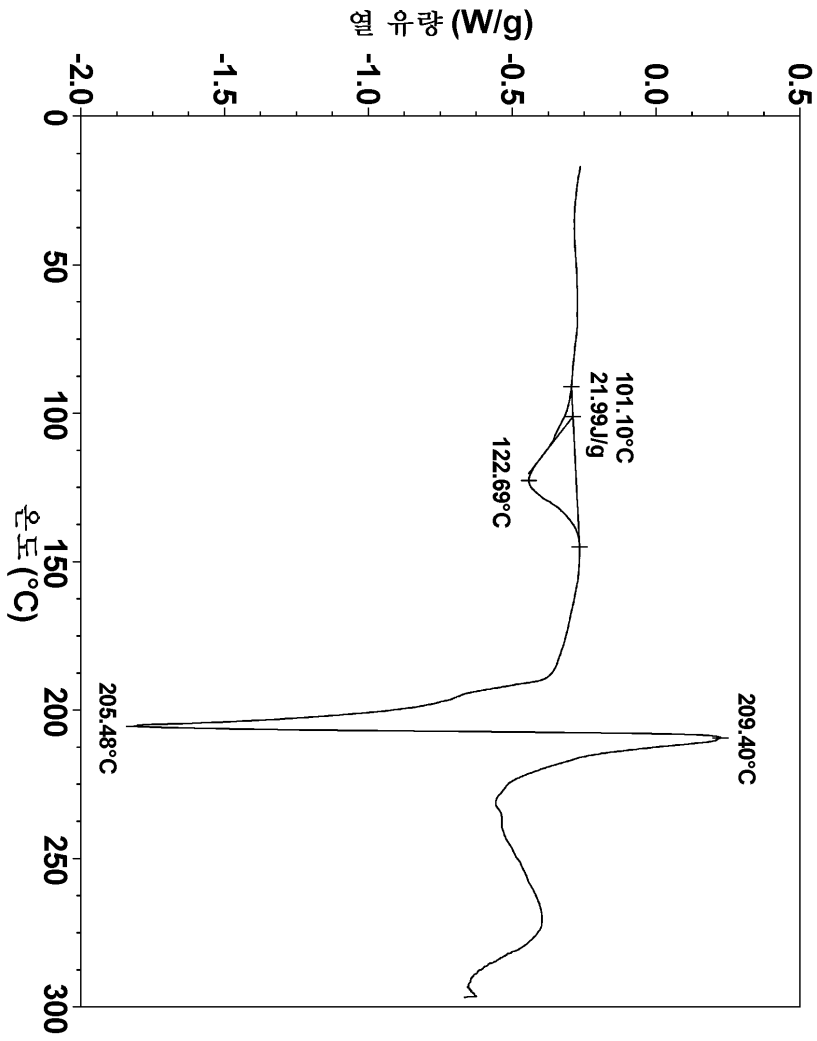


테노포비르 알라페나미드 오펜테이트 형태 II에 대한 DSC

도면13

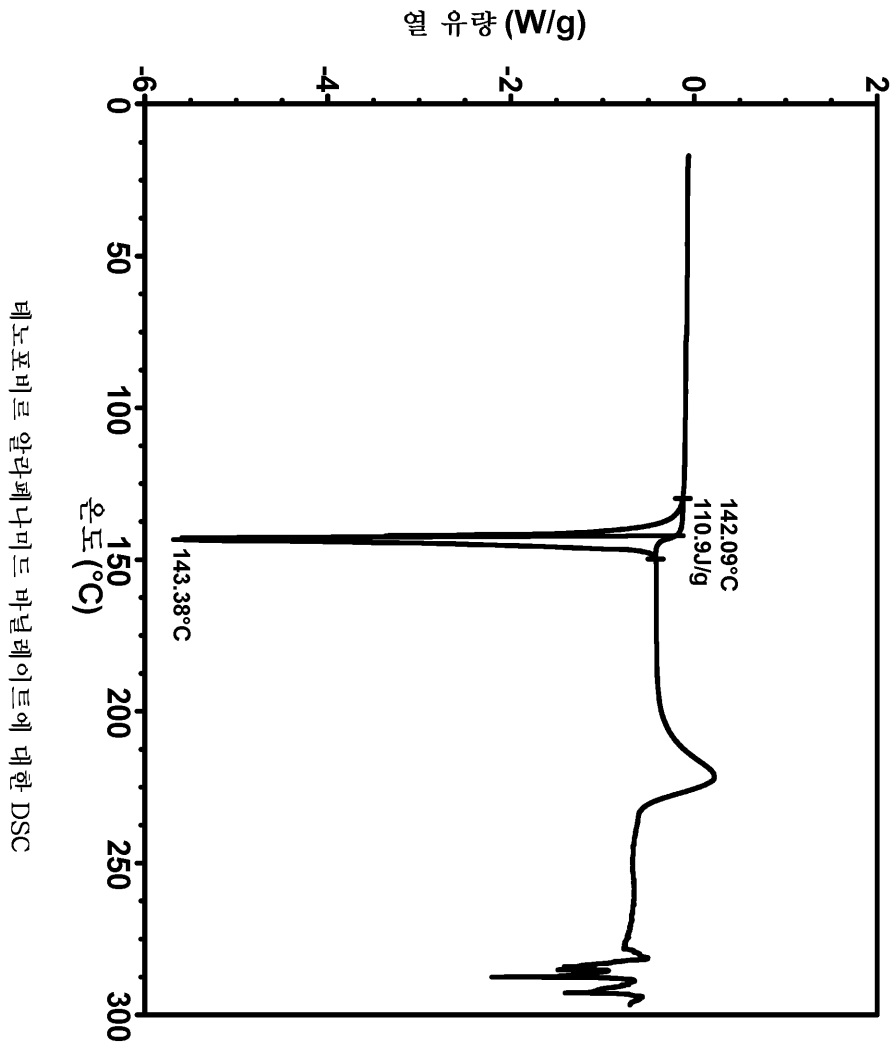


도면14



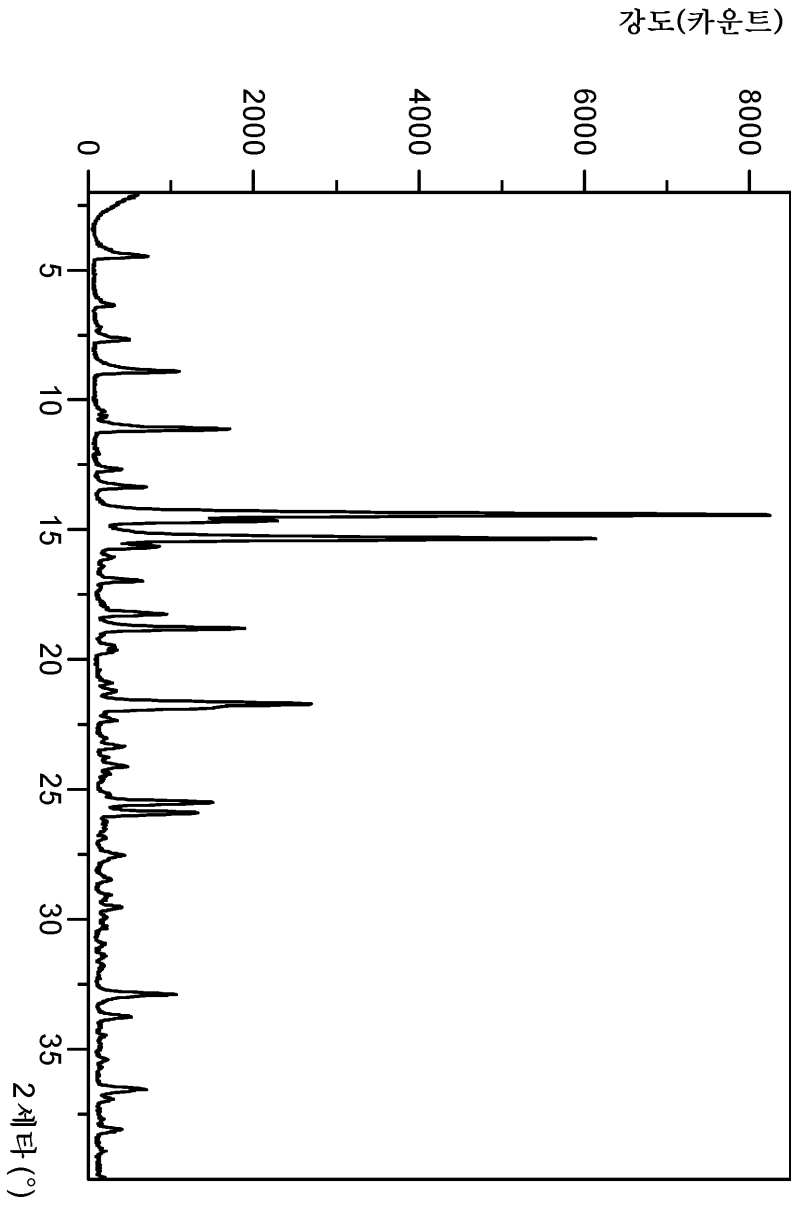
테노포비르 알칸테나미드 오로테이트 형태 III에 대한 DSC

도면16



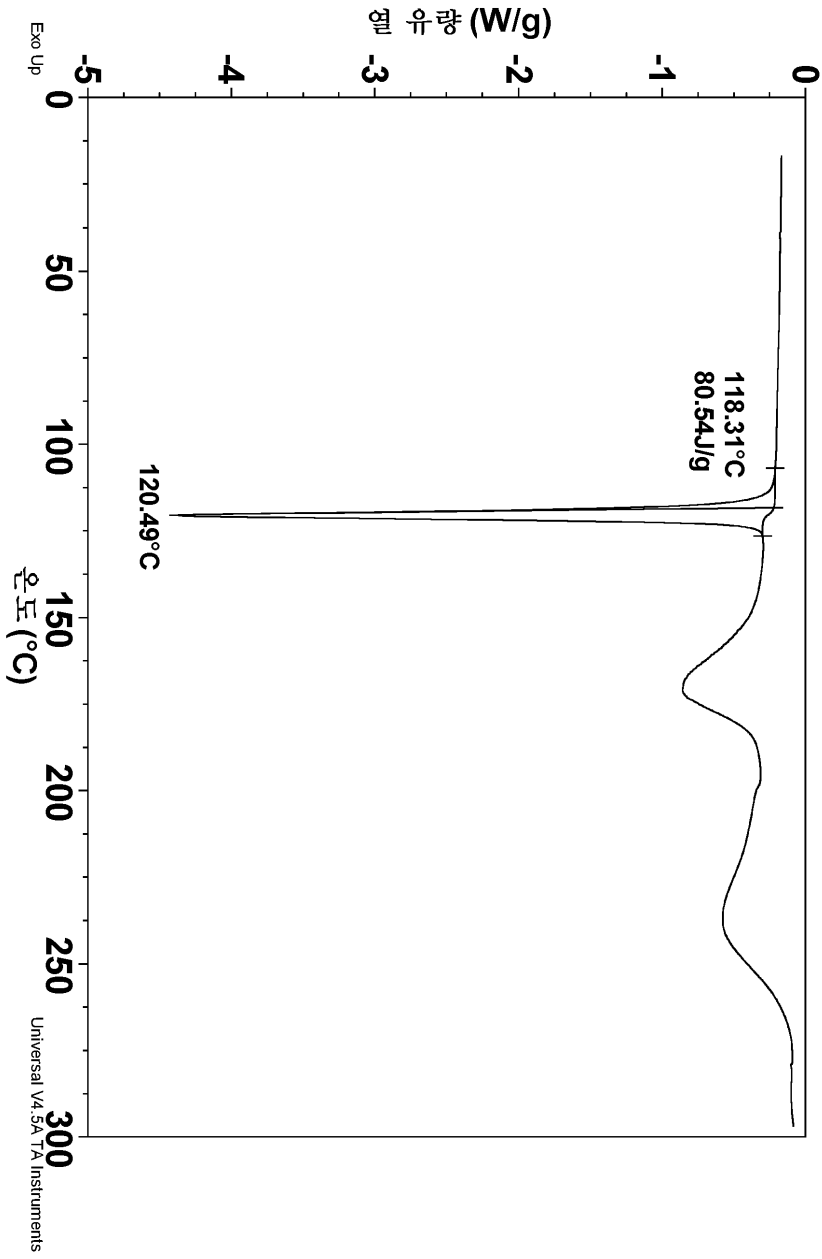
테노포머 알라페나미드 마릴레이트에 대한 DSC

도면17



테노포머 알라페나미드 비스-크시아포에이트에 대한 XRPD 패턴

도면18



테노포비르 알칸페나미드 비스-크시나포에이트에 대한 DSC