(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0049201
(43) 공개일자 2021년05월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 31/7076* (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
*A61P 37/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 31/7076* (2013.01)
*A61P 31/18* (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7012504(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년02월10일
심사청구일자 2021년04월26일
(62) 원출원 특허 10-2018-7025948
원출원일자(국제) 2017년02월10일
심사청구일자 2018년09월07일
(85) 번역문제출일자 2021년04월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/017283
(87) 국제공개번호 WO 2017/139519
국제공개일자 2017년08월17일
(30) 우선권주장
62/294,576 2016년02월12일 미국(US)
62/297,657 2016년02월19일 미국(US)

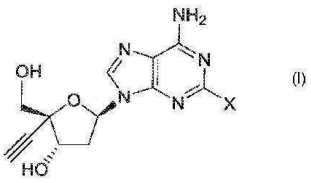
(71) 출원인
**머크 샤프 앤드 돔 코포레이션**
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자
**하주다, 다리아**
미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770
**밀러, 마이클 디.**
미국 19454 펜실베이니아주 노스 웨일스 노스 섬니타운 파이크 351
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**장덕순, 이상남**

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **HIV 및 AIDS의 치료 및 예방 방법**

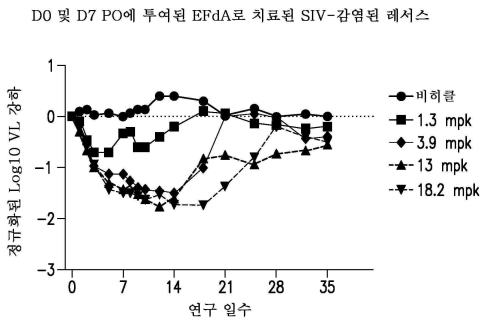
## (57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정을 1일 1회보다 덜 빈번하게 투여함으로써 HIV 리버스 트랜스크립타제를 억제하고, HIV에 의한 감염을 치료하고, HIV에 의한 감염을 예방하고, AIDS 또는 ARC를 치료, 예방 및/또는 그의 발병 또는 진행을 지연시키는 방법에 관한 것이며, 여기서 X는 -F 또는 -Cl 이다.




(I)

## 대 표 도



(52) CPC특허분류
*A61P 37/02* (2018.01)
(72) 발명자
**그로블러, 제이 에이.**
미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770
**니콜-그리피스, 데보라 앤**
캐나다 제이3엔 1에이치3 퀘벡 세인트-바실르-르-그랜드 루 프린시페일 261

# 명 세 서

## 청구범위

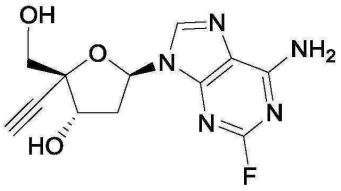
### 청구항 1

유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이며,

경구용 제약 조성물이고,

대상체에서 HIV 감염의 치료, AIDS 또는 ARC의 치료, AIDS 또는 ARC의 발병의 지연, 또는 HIV 감염, AIDS 또는 ARC의 예방을 위한,

격주, 매월-2회 또는 매월-1회 투여용의 제약 조성물.



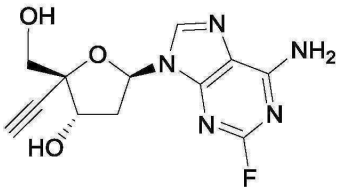

### 청구항 2

제1항에 있어서,

유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

대상체에서 HIV 감염의 치료, AIDS 또는 ARC의 치료, 또는 AIDS 또는 ARC의 발병의 지연을 위한,

격주, 매월-2회 또는 매월-1회 투여용의 제약 조성물.




### 청구항 3

제2항에 있어서,

2 mg 내지 100 mg의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

HIV 감염의 치료, AIDS 또는 ARC의 치료, 또는 AIDS 또는 ARC의 발병의 지연을 위한,

격주 또는 매월-2회 투여용의 제약 조성물.

### 청구항 4

제2항에 있어서,

2 mg 내지 40 mg의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

HIV 감염의 치료, AIDS 또는 ARC의 치료, 또는 AIDS 또는 ARC의 발병의 지연을 위한,

격주 또는 매월-2회 투여용의 제약 조성물.

### 청구항 5

제2항에 있어서,

2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg 또는 20 mg의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

HIV 감염의 치료, AIDS 또는 ARC의 치료, 또는 AIDS 또는 ARC의 발병의 지연을 위한,

격주 또는 매월-2회 투여용의 제약 조성물.

**청구항 6**

제2항에 있어서,

4 mg 내지 200 mg의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

HIV 감염의 치료, AIDS 또는 ARC의 치료, 또는 AIDS 또는 ARC의 발병의 지연을 위한,

매월-1회 투여용의 제약 조성물.

**청구항 7**

제2항에 있어서,

4 mg 내지 80 mg의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

HIV 감염의 치료, AIDS 또는 ARC의 치료, 또는 AIDS 또는 ARC의 발병의 지연을 위한,

매월-1회 투여용의 제약 조성물.

**청구항 8**

제2항에 있어서,

4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg 또는 40 mg의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

HIV 감염의 치료, AIDS 또는 ARC의 치료, 또는 AIDS 또는 ARC의 발병의 지연을 위한,

매월-1회 투여용의 제약 조성물.

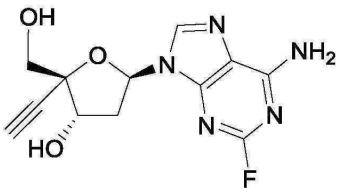
**청구항 9**

제1항에 있어서,

유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

대상체에서 HIV 감염의 예방을 위한,

격주, 매월-2회 또는 매월-1회 투여용의 제약 조성물.




**청구항 10**

제9항에 있어서,

2 mg 내지 100 mg의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

HIV 감염의 예방을 위한,

격주 또는 매월-2회 투여용의 제약 조성물.

**청구항 11**

제9항에 있어서,

2 mg 내지 40 mg의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

HIV 감염의 예방을 위한,

격주 또는 매월-2회 투여용의 제약 조성물.

**청구항 12**

제9항에 있어서,

2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg 또는 20 mg의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

HIV 감염의 예방을 위한,

격주 또는 매월-2회 투여용의 제약 조성물.

**청구항 13**

제9항에 있어서,

4 mg 내지 200 mg의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

HIV 감염의 예방을 위한,

매월-1회 투여용의 제약 조성물.

**청구항 14**

제9항에 있어서,

4 mg 내지 80 mg의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

HIV 감염의 예방을 위한,

매월-1회 투여용의 제약 조성물.

**청구항 15**

제9항에 있어서,

4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg 또는 40 mg의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

HIV 감염의 예방을 위한,

매월-1회 투여용의 제약 조성물.

**청구항 16**

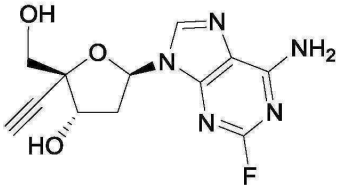
유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이며,

비경구용 제약 조성물이고,

대상체에서 HIV 감염의 치료, AIDS 또는 ARC의 치료, AIDS 또는 ARC의 발병의 지연, 또는 HIV 감염, AIDS 또는 ARC의 예방을 위한,

매주-1회, 격주, 매월-2회, 매월-1회, 분기마다-1회, 매년-2회, 매년-1회, 18개월마다-1회 또는 격년 투여용의

제약 조성물.



**청구항 17**

제16항에 있어서,

주입형 조성물이고,

HIV 감염의 치료, AIDS 또는 ARC의 치료, AIDS 또는 ARC의 발병의 지연, 또는 HIV 감염, AIDS 또는 ARC의 예방을 위한,

매주-1회, 격주, 매월-2회, 매월-1회, 분기마다-1회, 매년-2회 또는 매년-1회 투여용의 제약 조성물.

**청구항 18**

제16항에 있어서,

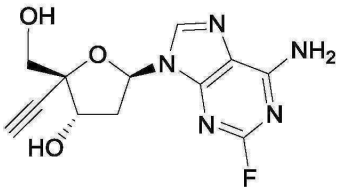
이식형 약물 전달 조성물이고,

HIV 감염의 치료, AIDS 또는 ARC의 치료, AIDS 또는 ARC의 발병의 지연, 또는 HIV 감염, AIDS 또는 ARC의 예방을 위한,

매월-1회, 분기마다-1회, 매년-2회, 매년-1회, 18개월마다-1회 또는 격년 투여용의 제약 조성물.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하기인 제약 조성물.

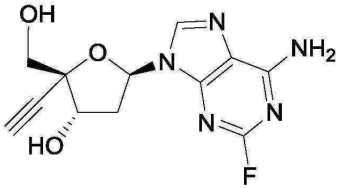


**청구항 20**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, HIV가 HIV-1인 제약 조성물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 화합물이 하기인 제약 조성물.



## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

## 배 경 기 술

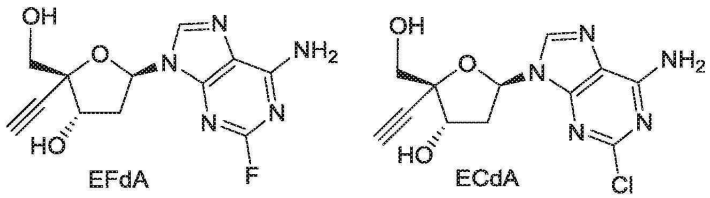
[0001] 인간 면역결핍 바이러스 (HIV-1) 감염은 치료하지 않고 방치할 경우 궁극적으로 숙주의 면역계를 파괴하여 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS) 및 조기 사망을 야기하는 심각한 상태이다. 항레트로바이러스 요법 (ART)에서의 진전에도 불구하고, HIV는 계속해서 세계적 유행성 및 세계적 공중 보건 우선순위가 되고 있다. 2012년 전세계에서 추정 3천5백만명의 사람이 HIV에 걸렸다 (Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. UNAIDS / JC2502/1/E). 미국에서 추정 1백2십만명의 사람이 HIV에 걸려있고, 약 50,000명이 매년 새롭게 감염되고 있다. HIV 혈청반응양성 개체는 초기에 무증상이지만, 전형적으로 AIDS 관련 복합증 (ARC)에 이어 AIDS가 발생한다. 미국에서 650,000명을 초과하는 사람이 AIDS로 사망하였고, 14,000명 초과의 추가의 사망이 매년 보고된다. 치료는 HIV에 걸린 사람이 더 오래 살고 더 건강하게 사는 것을 도울 수 있지만, 현재 미국에서 HIV에 걸린 사람 중 단지 30 퍼센트만이 성공적으로 바이러스를 제어 하에 두고 있다 (Center for Disease Control and Prevention. Today's HIV/AIDS epidemic. July 2015).

[0002] 뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NRTI 또는 NsRTI)는 HIV 리버스 트랜스크립타제를 억제하고 HIV 복제를 차단한다. 이는 전형적으로 2종의 NRTI (또는 NRTI와 NtRTI)를 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제, 인테그라제 가닥 전달 억제제, 또는 프로테아제 억제제와 조합한 강력하고 지속적인 다중-약물 방식의 성분으로서 사용되는 6종의 HIV 항레트로바이러스제 (ARV) 부류 중 1종이다. 조합 치료는 치료 반응을 최대화하고 약물 내성의 출현을 최소화한다.

[0003] HIV 복제가 비동시적이라는 사실로 인해, 항레트로바이러스제는 바이러스혈증을 효과적으로 억제하기 위해 환자에 계속적으로 존재하는 것이 필요하다. 프로테아제 억제제, 인테그라제 억제제, 및 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제를 포함한 대부분의 부류의 약물의 경우, 효능은 순환 약물 농도에 의해 좌우되고, 투여는 바이러스 복제를 억제하는데 요구되는 것 (즉 IC50 또는 IC95)을 초과하는, 투여 간격 내내 순환 약물 농도 (즉 Cmin)를 제공하는 것을 목표로 한다. 대조적으로, 세포에 진입하면, NRTI 및 뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NtRTI 예컨대 테노포비르)는 활성 인산화 형태로의 전환을 위해 무조건적인 세포내 동화 경로로 진입하고, 그의 지속적 효과를 좌우하는 것은 그의 혈장 농도보다는 그의 세포내 반감기이다. 모든 현재 승인된 NRTI 및 NtRTI는 적어도 1일-1회 투여된다.

[0004] 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신 (EFdA)은 시험관내 (Kawamoto, A., Kodama, E., Sarafianos S. F. et al., Int. J. Biochem. Cell Biol.; 40(11):2410-20 [2008]; Ohrui, H., Kohgo, S., Hayakawa, H. et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 26, 1543-1546 [2007]) 및 생체내 (Hattori, S., Ide, K., Nakata, H. et al. Antimicrobial. Agents and Chemotherapy, 53, 3887-3893 [2009])에서 HIV-1 및 SIV 바이러스 복제를 차단하는 뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제이다.

[0005] 미국 특허 번호 7339053은 EFdA ('053 특허에서 2'-데옥시-4'-C-에티닐-2-플루오로아데노신으로 지칭됨) 및 4'-에티닐-2-클로로-2'-데옥시아데노신 (본원에서 ECdA로 지칭됨; '053 특허에서 2-클로로-2'-데옥시-4'-C-에티닐아데노신으로 지칭됨)을 기재한다. EFdA 및 ECdA는 하기 화학 구조를 갖는다:

[0006] 


[0007] 둘 다의 화합물은 세포에서 HIV 리버스 트랜스크립타제를 억제하는 그의 활성 트리포스페이트 동화대사물로 대사된다. 인입 뉴클레오티드의 혼입을 차단하기 위해 3'-OH 기가 결여된, HIV 감염의 치료를 위해 현재 이용가능한 NsRTI 및 NtRTI와 대조적으로, EFdA 및 ECdA는 3'-OH 기를 보유하고, 리버스 트랜스크립타제 (RT) 활성 부위에서 프라이머:주형의 전위를 방지하고 인입 데옥시리보뉴클레오티드 트리포스페이트 (dNTP)의 결합을 방지함으로써 사슬 종결제로서의 역할을 한다. 또한, EFdA 및 ECdA의 변형된 리보스 고리의 주름은 벡터에 3'-OH를 위치시키고 여기서 인입 뉴클레오티드로부터의 인산전달은 비효율적이므로, 이는 리버스 트랜스크립타제의 억제에 기여하는 것으로 여겨진다 (Michailidis E, et al., Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine triphosphate, J Biol Chem 284:35681-35691 [2009]; Michailidis E, et al., 4'-Ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA) inhibits HIV-1 reverse

transcriptase with multiple mechanisms, J Biol Chem 289:24533-24548 [2014]).

[0008] 시험관내 HIV 복제 검정에서, EFdA는 강력한 항레트로바이러스제이고, 평가된 모든 하위유형에 걸쳐 임상 분리주에 대해 대등한 항바이러스 활성을 나타낸다. 이는 림프 유래 세포주 및 말초 혈액 단핵 세포 둘 다에서 활성 트리포스페이트로 신속하게 시험관내 동화되고, EFdA 트리포스페이트 (EFdA-TP)의 세포내 반감기는 72시간을 초과한다 (Stoddart, C. A., Galkina, et al., Oral Administration of the Nucleoside EFdA (4'-Ethynyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine) Provides Rapid Suppression of HIV Viremia in Humanized Mice and Favorable Pharmacokinetic Properties in Mice and the Rhesus Macaque, Antimicrob Agents Chemother, 2015 Jul; 59(7): 4190-4198, Published online 2015 May 4).

[0009] EFdA는 인간화 마우스 모델 및 SIV 감염된 레서스 마카크 모델을 포함한 HIV 감염의 동물 모델에서 효능을 갖는 것으로 제시된 바 있다. 마우스 및 레서스 원숭이에서 경구로 투여된 EFdA의 약동학 연구는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)에서의 신속한 흡수 및 뉴클레오시드에서 활성 트리포스페이트로의 강건한 전환을 입증하였다. 인간화 마우스 및 레서스 마카크 둘 다에서 달성된 약물 농도는 HIV 및 SIV 감염된 동물에 투여한 경우 바이러스혈증을 억제하는데 각각 효과적이었다. 약물 투여 24시간 후에 미감염 원숭이로부터 단리한 PBMC는 SIV 감염에 대해 불응성이었다 (상기 동일 문헌).

[0010] HIV 감염에 대해 현재 이용가능한 약물 치료는 바이러스혈증을 억제하여 바이러스를 제어 하에 두는 것과 조합하여 작용한다. HIV 약물 요법은 평생 이루어지고, 치료 방식에 따른 엄격한 이행은 바이러스 억제를 유지하고, 약물 내성의 위험을 감소시키고, 전염의 위험을 최소화하는데 중요하다. 낮은 투여 빈도로 받아들여지기 쉬운, 효과적이고 안전하며, 내약성이 우수한 약물은 환자의 이행 및 장기간 치료 성공을 개선시키는 잠재력을 갖는다. HIV 감염의 예방을 위해, 미국 식품 의약품국에 의해 승인된 유일하게 현재 이용가능한 노출-전 예방 (PrEP) 치료는 비감염된 사람에서 HIV 감염을 예방하기 위한 트루바다(TRUVADA)® (엠트리시타빈/테노포비르 DF)이다.

[0011] 현재 이용가능한 경구로 투여되는 항레트로바이러스 약물은 1일-1회 투여된다. 덜 빈번한 투여는 매일 HIV 의약을 받아들이는 것에 대한 현실적 난제 및 누적 심리적 영향 둘 다를 완화시키는데 도움이 될 수 있다. 장기-작용 ART는 환자가 더 많은 정상적인 감각으로 되돌아가고, 그들이 생활하고, 일하고, 여행하고, 타인과 관계하고, 스스로를 이해하는 방식에 영향을 미칠 수 있는 유연성을 제공하는데 잠재적으로 도움이 될 수 있다. 추가적으로, 평생 치료를 필요로 하는 다른 만성 질환, 예컨대 골다공증 및 제2형 당뇨병으로부터의 교훈은 일부 환자가 1일-1회 투여 방식보다 매주-1회에 적응하고 이를 선호할 수 있으며, 이는 개선된 의약 이행을 발생시킬 수 있다는 것을 보여준다.

[0012] HIV 감염 위험이 있는 사람을 위해 단일 활성제 또는 활성제의 조합물을 투여하는 것에 의한 추가의 예방 요법 옵션을 갖는 것이 바람직할 것이다. 추가적으로, HIV 감염의 치료 및 예방 둘 다를 위해 매일 기준으로의 투여보다 덜 빈번하게 투여되어 환자에게 추가의 대안을 제공할 수 있는, HIV 요법에 대한 경구 투여 옵션을 갖는 것이 바람직할 것이다.

## *발명의 내용*

[0013] 본 발명은 HIV 감염 위험이 있는, HIV에 감염되지 않은 대상체에서 HIV 감염의 예방을 위한, 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신 (EFdA) 또는 4'-에티닐-2-클로로-2'-데옥시아데노신 (ECdA), 즉 EFdA 또는 ECdA, 또는 어느 하나의 활성제의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정을 사용한 노출-전 예방 (PrEP) 치료에 관한 것이다. 예방적 치료는 경구로의, 비경구로의 또는 이식형 조성물 또는 디바이스를 사용한 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 임의의 투여 경로 또는 방법을 통할 수 있다.

[0014] 본 발명은 또한 EFdA 또는 ECdA, 또는 어느 하나의 활성제의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정의 비경구 투여에 의해, 매주-1회 또는 덜 빈번한 투여 방식을 사용하여 HIV에 감염된 대상체를 치료하는 것을 포괄한다. 추가로, 매주-1회 또는 덜 빈번하게 대상체 내로 이식되어 하나의 이식에서 후속 이식까지의 시간 간격 동안 활성제를 전달하는 이식형 조성물 또는 디바이스를 사용하여 EFdA 또는 ECdA를 투여함으로써 HIV에 감염된 대상체를 치료하는 것을 포괄한다.

[0015] 본 발명은 추가로 HIV 요법을 위해 경구 투여 방식을 사용하여 대상체에게 EFdA 또는 ECdA, 또는 어느 하나의 활성제의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정을 경구 투여하는 것에 관한 것이며, 여기서 EFdA 또는 ECdA는 1일 1회보다 덜 빈번하게 투여된다. 예를 들어, EFdA 또는 ECdA는 HIV 리버스 트랜스크립타제의 억제, HIV에 의한 감염의 치료, HIV에 의한 감염의 예방, 및 AIDS 및/또는 ARC의 예방, 치료, 및/또는 그의 발병 또는 진행의 지

연을 위해 매주-2회 투여, 매주-1회 투여, 격주 투여, 매월-2회 투여, 또는 매월-1회 투여의 투여 방식으로 경구로 투여될 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

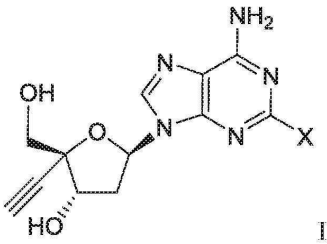
[0016] 도 1은 실시예 1에 기재된 "HIV-감염의 SIV 감염된 레서스 원숭이 모델에서의 매주-1회 효능" 연구로부터의, SIV-감염된 원숭이에서의 바이러스 로드 변화의 그래프이다.

도 2는 건강한 공복 상태의 대상체에게 3주 동안 EFdA를 매주 1회 경구 용량으로 투여한 후 EFdA 트리포스페이트 (TP)에 대한 평균 PBMC 농도 대 시간 프로파일의 그래프이다 (선형 스케일) (보다 낮은, 반로그 플롯).

도 3은 건강한 공복 상태의 대상체에게 3주 동안 EFdA를 매주 1회 경구 용량으로 투여한 후 평균 EFdA 혈장 농도 대 시간 프로파일의 그래프이다 (선형 스케일, 투여-후 처음 24시간) (보다 낮은, 반로그 플롯) (N=6, LOQ= 3.41 nM).

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본원에서 실시양태 A로 지칭되는 본 발명의 한 실시양태는 HIV에 감염되지 않은 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물



[0018] I

[0019] 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정을 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염을 예방하는 방법에 관한 것이며, 여기서 X는 -F 또는 -Cl이다. 유효량의 상기 화합물은 HIV에 의한 감염의 예방을 위해 대상체에게 1일-1회, 매주-2회, 매주-1회, 격주, 매월-2회 또는 매월-1회 또는 덜 빈번한 간격으로, 예컨대 분기마다-1회, 매년-2회 또는 매년-1회 투여될 수 있다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 유효량의 상기 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정이 대상체에게 1일 1회보다 덜 빈번하게 투여되는 투여 방식을 사용하여 대상체에게 투여될 수 있다.

[0020] 비감염된 대상체에서 HIV 감염에 대한 예방적 사용을 위해, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 공-결정은 활성제와 작용제의 작용 부위의 접촉을 발생시키는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 이는 제약과 함께 개별 예방제로서 또는 예방제와 조합되어 사용하기 위해 이용가능한 통상적인 수단에 의해 투여될 수 있다. 이는 단독으로 투여될 수 있지만, 전형적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시에 기초하여 선택된 제약 담체와 함께 투여된다. 화학식 I의 화합물은 HIV에 의한 감염의 예방을 위한 유효량의 화합물 및 통상적인 비-독성 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 개별적으로 또는 조합하여 함유하는 제약 조성물의 하나 이상의 단위 투여량(들) 형태로, 예를 들어 경구로 (예를 들어, 정제 또는 캡슐을 통해), 비경구로 (피하 주사, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사, 또는 다른 주입 기술 포함), 또는 흡입 스프레이에 의해 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 연장된 기간에 걸쳐 유효량의 화합물을 제공하도록 적합화된 이식형 약물 전달 조성물 또는 디바이스를 통해 비경구로 투여될 수 있다.

[0021] 경구 투여에 적합한 고체 제제 (예를 들어, 분말, 환제, 캡슐 및 정제)는 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고체 부형제를 사용할 수 있다. 경구 투여에 적합한 액체 제제 (예를 들어, 현탁액, 시럽, 엘릭시르 등)는 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 통상의 매질 예컨대 물, 글리콜, 오일, 알콜 등 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 경구 투여를 위해, 고체 투여 형태, 특히 정제가 바람직하다.

[0022] 화학식 I의 화합물의 비경구 조성물은 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 전형적으로 담체로서 멸균수 및 임의로 다른 성분, 예컨대 안정화제 및/또는 용해 보조제를 사용한다. 주사액 또는 주사가능한 현탁액은 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있고, 예를 들어, 여기서 담체는 염수 용액, 글루코스 용액, 또는 염수 및 글루코스의 혼합물을 함유하는 용액을 포함한다. 이식형 조성물도 또한 관련 기술분야에

공지된 방법에 따라 제조될 수 있고, 여기서 예를 들어 담체는 활성 화학 성분을 적합한 부형제 (예를 들어, 중합체)와 함께 포함하거나, 또는 약물 전달을 위한 이식형 장치를 사용하여 제조될 수 있다.

[0023] 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약 조성물을 제조하는데 사용하기에 적합한 방법 및 상기 조성물에 사용하기에 적합한 성분의 추가의 설명이 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 및 Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, published by Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences, 2012, ISBN 978 0 85711-062-6] 및 이전판에 제공되어 있다. 비경구 제제에 대한 설명은, 예를 들어, 문헌 [Wright, Jeremy C. and Burgess, Diane J. (Eds.) Long Acting Injections and Implants (Advances in Delivery Science series), Springer New York-Dordrecht-Heidelberg-London, 2012, Print]에서 찾아볼 수 있다.

[0024] 실시양태 A의 한 측면에서, 화학식 I의 화합물은 HIV에 의한 감염의 예방을 위해, 예를 들어 비제한적으로, 화학식 I의 화합물을 1일 1회, 매주-2회, 매주-1회, 격주, 매월-2회, 매월-1회, 분기마다-1회, 매년-2회 또는 매년-1회 투여하는 임의의 적합한 투여 방식을 사용하여 투여될 수 있다. 또 다른 측면에서, 화학식 I의 화합물의 단위 투여량은 HIV에 의한 감염의 예방을 위해 매주-2회, 매주-1회, 격주, 매월-2회, 매월-1회, 분기마다-1회, 매년-2회 또는 매년-1회 투여될 수 있다. 실시양태 A의 추가 측면에서, 화학식 I의 화합물은 매주-1회, 격주, 매월-2회, 매월-1회, 분기마다-1회 (즉, 3개월마다 1회), 매년-2회 (즉, 6개월마다 1회) 또는 매년-1회 투여될 수 있다.

[0025] 화학식 I의 화합물의 비경구 투여가 사용되는 실시양태 A의 또 다른 측면에서, 상기 기재된 투여 방식에 더하여, 예를 들어 비제한적으로 18개월마다 1회 또는 격년 (2년마다 1회)의 덜 빈번한 투여 방식이 사용될 수 있다.

[0026] 일반적으로, 각각의 시간 간격에서 투여당 투여량은 각각의 투여 사이의 시간 간격이 증가함에 따라 증가할 것이다.

[0027] 바람직한 투여 방법 또는 경로는 또한 투여 방식에서의 투여 사이의 시간 간격에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 예방적 사용을 위한 유효량의 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 비제한적으로, 1일-1회, 매주-2회, 매주-1회, 격주, 매월-2회 또는 매월-1회 간격으로 경구로 투여될 수 있다. 하나의 단위 투여량의 경구 투여가 각각의 투여 간격에서 바람직하지만, 활성제의 적절한 양을 전달하기 위해 필요에 따라 하나 이상의 경구 단위 투여량(들)이 각각의 투여 간격에서 투여될 수 있다.

[0028] 대안적으로, 예방적 사용을 위한 유효량의 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 비제한적으로, 매주-1회, 격주, 매월-2회, 매월-1회, 분기마다-1회, 매년-2회, 매년-1회 또는 보다 긴 간격으로, 예를 들어 비제한적으로, 18개월마다 1회 또는 격년 (2년마다 1회)으로 비경구로 투여될 수 있다. 활성제의 각각의 투여 사이의 간격이 길수록, 각각의 투여에서 더 많은 양의 활성제가 필요할 수 있다. 따라서, 활성제의 적절한 양을 전달하기 위해 필요에 따라 각각의 투여 간격에서 하나 이상의 단위 투여량(들), 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 주사 또는 주입, 또는 하나 이상의 이식 조성물 또는 디바이스가 투여될 수 있다.

[0029] 예방적 사용을 위한 임의의 투여 방식은 연속 투여 방식 또는 간헐적 투여 방식일 수 있다.

[0030] 예방적 치료의 경우에, EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량은 0.1 mg 내지 500 mg; 또는 대안적으로 0.1 내지 400 mg 또는 보다 긴 간격의 투여 방식의 경우 그 초과의 범위일 수 있다. 단위 투여량당 투여량은 투여 방식에서 투여 사이의 시간 간격에 따라 달라질 것이다.

[0031] 본원에서 실시양태 B로 지칭되는 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정이 HIV 리버스 트랜스크립타제의 억제, 바이러스혈증의 치료 또는 예방을 포함한 HIV 감염의 치료 또는 예방, 및 AIDS 또는 ARC의 치료, 예방 및/또는 그의 발병 또는 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에게 1일 1회보다 덜 빈번하게 경구로 투여되는 투여 방식을 사용하여, 상기 대상체에서 HIV 리버스 트랜스크립타제를 억제하고, 바이러스혈증의 치료 또는 예방을 포함하여 HIV 감염을 치료 또는 예방하고, AIDS 또는 ARC를 치료, 예방 및/또는 그의 발병 또는 진행을 지연시키는 방법에 관한 것이다. 일반적으로, 각각의 시간 간격에서 투여당 투여량은 각각의 투여 사이의 시간 간격이 증가함에 따라 증가할 것이다.

[0032] EFdA 또는 ECdA는, 임의로 염 또는 공-결정 형태로, 활성제와 작용제의 작용 부위의 접촉을 발생시키는 임의의 수단에 의해 경구로 투여될 수 있다. 화합물은 제약과 함께 개별 치료제로서 또는 치료제와 조합되어 사용하기 위해 이용가능한 통상적인 수단에 의해 경구로 투여될 수 있다. 이는 단독으로 투여될 수 있지만, 전형적으로

유효량의 화합물을 함유하는, 경구 투여를 위해 선택된 제약 담체 및 1종 이상의 통상적인 비-독성 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및/또는 비히클과 함께 투여될 것이다. 경구 투여에 적합한 고체 제제, 예를 들어 비제한적으로, 정제, 캡슐, 분말, 환제는 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고체 부형제를 사용할 수 있다. 경구 투여에 적합한 액체 제제 (예를 들어, 현탁액, 시럽, 엘릭시르 등)는 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 통상의 매질 예컨대 물, 글리콜, 오일, 알콜 등 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 경구 투여의 경우, 고체 투여 형태, 특히 정제가 바람직하다.

[0033] 한 측면에서 실시양태 B는 HIV 감염된 대상체에게 유효량의 EFdA 또는 ECdA를 단위 투여량으로서 경구로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 리버스 트랜스크립타제를 억제하고, HIV 바이러스혈증의 치료 또는 예방을 포함하여 HIV 감염을 치료하고, AIDS 또는 ARC를 치료, 예방하고/거나 그의 발병 또는 진행을 지연시키는 방법이며, 여기서 투여 방식은 약 3일마다 1회 내지 약 30일마다 1회 (즉, 매월-1회 또는 1개월에 1회)의 투여 간격 범위를 갖는다. 이러한 방법을 위한 EFdA 또는 ECdA의 경구 투여에 사용될 수 있는 투여 방식의 예는 매주-2회 투여, 매주-1회 투여, 격주 투여, 매월-2회 투여, 및 매월-1회 투여를 포함한다. 선택된 투여 방식은 각각의 투여에서 다음 투여까지의 시간 간격 동안 HIV 감염, AIDS 또는 ARC의 치료, AIDS 또는 ARC의 예방, 및/또는 AIDS 또는 ARC의 발병 또는 진행의 지연을 제공하는데 적합한 투여당 투여량을 사용할 것이다.

[0034] 이러한 실시양태의 추가 측면에서, 상기 투여 방식은 연속 투여 방식이다. 전형적으로, HIV에 감염된 대상체에서 HIV 감염 또는 AIDS의 치료, 바이러스혈증의 치료 또는 예방, 및 AIDS 또는 ARC의 발병 또는 진행의 예방을 위해, 선택된 연속 투여 방식은 치료 효과가 요구되거나 목적되는 한 유지된다.

[0035] HIV-감염된 환자의 치료의 경우, 바이러스혈증의 억제를 유지시키는 것은 바람직한 목적이다. 그러한 목적을 달성하기 위해, EFdA 또는 ECdA는 HIV 바이러스혈증이 바이러스혈증의 재발 없이 효과적으로 억제되는 한 1종 이상의 추가의 항-HIV 작용제의 투여와 조합된 연속 투여 방식을 사용하여 바람직하게 투여될 것이다.

[0036] 또 다른 측면에서 실시양태 B는 HIV에 감염되지 않은 대상체에게 유효량의 EFdA 또는 ECdA를 단위 투여량으로서 경구로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 감염을 예방하는 방법이며, 여기서 투여 방식은 약 3일마다 1회 내지 약 30일마다 1회의 투여 간격 범위를 갖는다. EFdA 또는 ECdA의 경구 투여를 위해 사용될 수 있는 HIV 감염의 예방을 위한 투여 방식의 예는 매주-2회 투여, 매주-1회 투여, 격주 투여, 매월-2회 투여, 및 매월-1회 투여를 포함한다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 상기 투여 방식은 연속 투여 방식이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 상기 투여 방식은 간헐적 투여 방식이다.

[0037] 비감염된 대상체에서 HIV-감염의 예방을 위해, EFdA 또는 ECdA는 HIV 전염 위험을 방지하거나 감소시키기 위해 필요하거나 목적되는 한 본원에 기재된 투여 방식 중 1종 이상 (예를 들어, 매주-2회 투여, 매주-1회 투여, 격주 투여, 매월-2회 투여, 및 매월-1회 투여)을 사용한 연속 투여 방식 또는 간헐적 투여 방식을 사용하여 경구로 투여될 수 있다. 선택된 투여 방식은 각각의 투여에서 다음 투여까지의 시간 간격 동안 예방적 효과를 제공하는데 적합한 투여당 투여량을 사용할 것이다.

[0038] 하나의 단위 투여량의 경구 투여가 각각의 투여 간격에서 바람직하지만, 활성제의 적절한 양을 전달하기 위해 필요에 따라 하나 이상의 경구 단위 투여량(들)이 각각의 투여 간격에서 투여될 수 있다.

[0039] 비감염된 대상체에서 HIV-감염의 예방을 위한 간헐적 투여 방식의 경우, 투여 방식을 이행하는 단일 기간 (예를 들어, 매주 투여 방식의 경우 1주에 1회 용량) 또는 투여 방식을 이행하는 연속 반복 기간 (예를 들어, 매주 투여 방식을 사용한 연속 3주 동안의 1주에 1회 용량)에 이어 투여하지 않는 기간이 이어질 수 있고, 이어서 투여 방식을 사용하는 또 다른 기간이 이어질 수 있다. HIV 감염의 예방을 위한 간헐적 투여 방식의 예는, 유효 투여량의 EFdA 또는 ECdA를 1 또는 2주 동안 1주에 1회 투여한 다음, 1 또는 2개월 동안 투여하지 않고, 이어서 1 또는 2주 동안 EFdA 또는 ECdA의 매주-1회 투여의 투여를 재-시작하는 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 대상체가 간헐적 투여 방식을 사용할 수 있는 전체 기간은, 예를 들어, 약 1주 내지 환자의 남은 수명의 범위일 수 있고, 여기서 그것이 사용되는 기간(들) 동안의 투여 방식은 본원에 기재된 바와 같이 1일 1회 투여보다 덜 빈번하다.

[0040] 경구 (예를 들어, 정제 또는 캡슐) 투여의 경우, 투여 단위는 각각 0.1 mg 내지 500 mg; 또는 대안적으로 0.1 내지 400 mg의 EFdA 또는 ECdA를 함유할 수 있다. 단위 투여량당 투여량은 투여 방식에서 투여 사이의 시간 간격에 따라 달라질 것이다. EFDA 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정의 단위 투여량의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0041] 매주-2회 투여 방식의 경우: 각각의 단위 투여량은 EFdA 또는 ECdA를 0.5 mg 내지 25 mg, 대안적으로 0.5 mg 내지 10 mg; 또는 보다 구체적으로 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg 또는 5 mg의 양으로 포함할 수 있다.

[0042] 매주-1회 투여 방식의 경우: 각각의 단위 투여량은 EFdA 또는 ECdA를 1 mg 내지 50 mg, 대안적으로 1 mg 내지 20 mg; 또는 보다 구체적으로 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg 또는 10 mg의 양으로 포함할 수 있다.

[0043] 격주 또는 매월-2회 투여 방식의 경우: 각각의 단위 투여량은 EFdA 또는 ECdA를 2 mg 내지 100 mg, 대안적으로 2 mg 내지 40 mg; 또는 보다 구체적으로 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg 또는 20 mg의 양으로 포함할 수 있다.

[0044] 매월-1회 투여 방식의 경우: 각각의 단위 투여량은 EFdA 또는 ECdA를 4 mg 내지 200 mg, 대안적으로 4 mg 내지 80 mg; 또는 보다 구체적으로 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg 또는 20 mg; 21mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg 또는 30 mg, 31mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg 또는 40 mg의 양으로 포함할 수 있다.

[0045] ECdA에 대한 투여량은 EFdA에 대한 것보다 약 2 내지 4배 더 높을 수 있다.

[0046] EFdA 또는 ECdA가 염 또는 공-결정으로서 투여되는 경우, 밀리그램 또는 그램으로의 화합물의 양에 대한 언급은 화합물의 유리 형태의 EFdA 또는 ECdA (즉, 비-염 또는 비-공-결정 형태)의 중량에 기초한다.

[0047] EFdA 또는 ECdA의 최소 투여량은 투여 방식, 및 의도되는 용도가 HIV에 감염된 대상체의 치료 및/또는 예방을 위한 것인지, 또는 HIV에 감염되지 않은 대상체의 예방을 위한 것인지에 따라 달라질 것이다. HIV에 감염된 대상체를 위한 매주-1회 경구 투여의 경우의 비제한적 예는, 상기 기재된 바와 같은 상태의 치료 및/또는 예방을 위해 약 10 mg의 EFdA 또는 ECdA를 포함하는 단위 투여량이다. 비감염된 대상체에서 HIV-감염의 예방을 위한 매주-1회 경구 투여의 경우의 비제한적 예는, 약 2 mg의 EFdA 또는 ECdA를 포함하는 단위 투여량이다.

[0048] 본원에서 실시양태 C로 지칭되는 본 발명의 또 다른 실시양태는 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정을, 화합물이 1일 1회보다 덜 빈번하게 비경구로 투여되는 투여 방식을 사용하여 HIV에 감염된 대상체에게 비경구로 투여함으로써, HIV 리버스 트랜스크립타제를 억제하고, 바이러스혈증의 치료를 포함하여 HIV 감염을 치료하고, AIDS 또는 ARC를 치료, 예방하고/거나 그의 발병 또는 진행을 지연시키는 방법에 관한 것이다.

[0049] 화학식 I의 화합물은 HIV에 감염된 대상체의 치료를 위해 유효량의 화합물 및 통상적인 비-독성 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 제약 조성물의 단위 투여량의 형태로 피하 주사, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사, 또는 다른 주입 기술 (활성제의 적절한 양을 전달하기 위해 필요에 따라 1회 이상의 주사 또는 주입이 각각의 투여 간격에서 투여될 수 있음), 또는 흡입 스프레이에 의하는 것을 포함하여 비경구로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 연장된 기간에 걸쳐 유효량의 화합물을 제공하도록 적합화된 이식형 약물 전달 조성물 또는 디바이스를 통해 비경구로 투여될 수 있다. HIV에 감염되지 않은 대상체에서 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 비경구 조성물의 제조는 (실시양태 A 참조) HIV에 감염된 대상체의 치료를 위한 비경구 조성물의 제조에 마찬가지로 적합하다. 연속 투여 방식은 HIV 감염된 대상체의 치료를 위해 사용될 것이다.

[0050] 실시양태 C의 한 측면에서, 유효량의 화학식 I의 화합물의 단위 투여량은, 예를 들어 비제한적으로, 매주-1회, 격주, 매월-2회, 매월-1회, 분기마다-1회, 매년-2회 또는 매년-1회 간격 또는 그 초과의 간격, 예를 들어 비제한적으로, 18개월마다 1회 또는 격년 (2년마다 1회)으로 비경구로 투여될 수 있다.

[0051] 실시양태 C의 추가 측면에서, 화합물은 매월-1회, 분기마다-1회, 매년-2회 또는 매년-1회 간격으로 비경구로 투여될 수 있다.

[0052] 활성제의 각각의 투여 사이의 간격이 길수록, 각각의 투여에서 더 많은 양의 활성제가 필요할 수 있다. 따라서, 활성제의 적절한 양을 전달하기 위해 필요에 따라 각각의 투여 간격에서 하나 이상의 단위 투여량(들), 예를 들어, 화학식 I의 화합물을 포함하는 하나 이상의 주사 또는 주입 또는 하나 이상의 이식 조성물 또는 디바이스가 투여될 수 있다.

[0053] 본원에 언급된 모든 실시양태, 측면 및 설명을 포함하는 본 발명은 또한 1종 이상의 항-HIV 작용제의 투여와 함께 상기 기재된 바와 같은 투여 방식으로의 EFdA 또는 ECdA의 사용에 관한 것이다. "항-HIV 작용제"는 HIV의 억제, HIV 감염의 치료 또는 예방, 및/또는 AIDS 또는 ARC의 치료, 예방 또는 그의 발병 또는 진행의 지연에 직

접적으로 또는 간접적으로 효과적인 임의의 작용제이다. 항-HIV 작용제는 HIV 감염 또는 AIDS 및/또는 그로부터 발생하거나 그와 연관된 질환 또는 상태를 치료, 예방 또는 그의 발병 또는 진행을 지연시키는데 효과적인 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 노출-전 및/또는 노출-후 기간에 관계없이, HIV 감염 또는 AIDS를 치료하는데 유용한 HIV 항바이러스제, 면역조정제, 항감염제 또는 백신으로부터 선택된 1종 이상의 다른 항-HIV 작용제의 유효량과 조합되어 효과적으로 투여될 수 있다.

[0054] 본 발명은 유효량의 EFdA 또는 ECdA 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포괄한다. 상기 조성물은 단일 활성 성분으로서 EFdA 또는 ECdA를 포함할 수 있거나 또는 1종 이상의 추가의 활성 성분을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로 유효량의 EFdA 또는 ECdA 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, HIV 항바이러스제, 면역조정제, 및 항감염제 중 1종 이상으로부터 선택된 유효량의 1종 이상의 추가의 항-HIV 작용제를 추가로 포함하는 제약 조성물을 포괄한다. 이러한 실시양태 내에서, 항-HIV 작용제는 HIV 프로테아제 억제제, HIV 리버스 트랜스크립타제 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 진입 억제제, 및 HIV 성숙 억제제 중 1종 이상으로부터 선택된 항바이러스제이다.

[0055] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하는데 적합한 HIV 항바이러스제는, 예를 들어 표 A 열거된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0056] 표 A: HIV 감염 또는 AIDS를 치료하기 위한 항바이러스제

| 명칭 | 유형 |
|---|---|
| 아바카비르, ABC, 지아젠® | nRTI |
| 아바카비르 +라미부딘, 엡지콤® | nRTI |
| 아바카비르 + 라미부딘 + 지도부딘, 트리지비르® | nRTI |
| 암프레나비르, 아게네라제® | PI |
| 아타자나비르, 레야타즈® | PI |
| AZT, 지도부딘, 아지도티미딘, 레트로비르® | nRTI |
| 카프라비린 | nnRTI |
| 다루나비르, 프레지스타® | PI |
| ddC, 잘시타빈, 디데옥시시티딘, 히비드® | nRTI |
| ddI, 디다노신, 디데옥시이노신, 비덱스® | nRTI |
| ddI ( 장관 코팅됨), 비덱스 EC® | nRTI |
| 델라비르딘, DLV, 리스크립터® | nnRTI |
| 돌루테그라비르, 티비케이® | InI |
| 도라비린, MK-1439 | nnRTI |
| 에파비렌즈, EFV, 수스티바®, 스토크린® | nnRTI |
| 에파비렌즈 + 엠트리시타빈 + 테노포비르 DF, 아트리플라® | nnRTI + nRTI |
| 엘비테그라비르 | InI |
| 엠트리시타빈, FTC, 엠트리바® | nRTI |
| 엠트리시타빈 + 테노포비르 DF, 트루바다® | nRTI |
| 엠비린, 코악티논® | nnRTI |
| 엔푸비르티드, 푸제온® | FI |
| 장관 코팅된 디다노신, 비덱스 EC® | nRTI |
| 에트라비린, TMC-125 | nnRTI |
| 포삼프레나비르 칼슘, 렉시바® | PI |
| 인디나비르, 크릭시반® | PI |
| 라미부딘, 3TC, 에피비르® | nRTI |
| 라미부딘 + 지도부딘, 콤비비르® | nRTI |
| 로피나비르 | PI |
| 로피나비르 + 리토나비르, 칼레트라® | PI |
| 마라비록, 셀젠트리® | EI |
| 넬피나비르, 비라셉트® | PI |
| 네비라핀, NVP, 비라뮨® | nnRTI |
| PPL-100 (또한 PL-462로 공지됨) (암브릴리아) | PI |

[0057]

| | |
|---|---|
| 랄테그라비르, MK-0518, 이센트레스™ | InI |
| 릴피비린 | nnRTI |
| 리토나비르, 노르비르® | PI |
| 사퀴나비르, 인비라제®, 포르토바제® | PI |
| 스타부딘, d4T,디데히드로데옥시티미딘, 제리트® | nRTI |
| 테노포비르 DF (DF = 디소프록실 푸마레이트), TDF, 비리어드® | nRTI |
| 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, TAF | nRTI |
| 티프라나비르, 압티부스® | PI |
| 비크리비록 | EI |

[0058]

[0059] EI = 진입 억제제; FI = 융합 억제제; InI = 인테그라제 억제제; PI = 프로테아제 억제제; nRTI = 뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제; nnRTI = 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제. 표 A에 열거된 약물

중 일부는 염 형태; 예를 들어, 아바카비르 술페이트, 델라비르딘 메실레이트, 인디나비르 술페이트, 아타자나비르 술페이트, 넬피나비르 메실레이트, 사퀴나비르 메실레이트로 사용된다.

[0060] 화학식 I의 화합물과 항-HIV 작용제의 조합물의 범주는 표 A에 열거된 HIV 항바이러스제로 제한되지 않지만, HIV 및 AIDS의 치료 및/또는 예방에 유용한 임의의 제약 조성물과의 임의의 조합물을 원칙적으로 포함하는 것으로 이해된다. HIV 항바이러스제 및 다른 작용제는 전형적으로 이들 조합물에서 예를 들어 문헌 [Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57th edition (2003), the 58th edition (2004), or the 59th edition (2005) and the Physicians' Desk Reference (68th ed.). (2014), Montvale, NJ: PDR Network]에 기재된 투여량을 포함한, 관련 기술분야에 보고된 바와 같은 그의 통상적인 투여량 범위 및 방식으로 사용될 것이다. 이들 조합물에서 본 발명의 화합물에 대한 투여량 범위는 상기 제시된 것과 동일할 수 있다.

[0061] 본 발명은 또한 HIV 리버스 트랜스크립타제의 억제, HIV에 의한 감염의 치료, HIV에 의한 감염의 예방, 또는 AIDS 또는 ARC의 치료, 예방 및/또는 그의 발병 또는 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 HIV 리버스 트랜스크립타제의 억제, HIV에 의한 감염의 치료, HIV에 의한 감염의 예방, 또는 AIDS 또는 ARC의 치료, 예방 및/또는 그의 발병 또는 진행의 지연 중 어느 하나 이상에 유용한 의약의 제조에 사용하기 위한 EFdA 또는 ECdA를 포괄한다. 추가로, HIV 리버스 트랜스크립타제의 억제, HIV에 의한 감염의 치료, HIV에 의한 감염의 예방, AIDS의 치료, 또는 AIDS의 예방 또는 그의 발병 또는 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 HIV 리버스 트랜스크립타제의 억제, HIV에 의한 감염의 치료, HIV에 의한 감염의 예방, AIDS의 치료, 또는 AIDS의 예방 또는 그의 발병 또는 진행의 지연 중 어느 하나 이상을 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 HIV 항바이러스제, 면역조정제, 및 항감염제 중 1종 이상으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 항-HIV 작용제와 조합하여 EFdA 또는 ECdA를 투여하는 것을 포괄한다. 본 발명의 이러한 실시양태 내에서, 항-HIV 작용제는 HIV 프로테아제 억제제, HIV 리버스 트랜스크립타제 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 진입 억제제, 및 HIV 성숙 억제제 중 1종 이상으로부터 선택된 항바이러스제이다.

[0062] 본 발명의 추가의 실시양태는 본원에 제시된 방법, 제약 조성물, 의약, 용도 및 조합물을 포함하며, 여기서 관심 HIV는 HIV-1이다. 따라서, 예를 들어, 본원에 제시된 기재된 투여 방식을 사용하는 방법, 제약 조성물, 의약, 용도 및 조합물 중 임의의 것에서, EFdA 또는 ECdA는 HIV-1에 대해 효과적인 양으로 사용되고; 1종 이상의 항-HIV 작용제(들)와 조합되어 사용되는 경우에, 각각의 추가의 항-HIV 작용제는 HIV-1 프로테아제 억제제, HIV-1 리버스 트랜스크립타제 억제제, HIV-1 인테그라제 억제제, HIV-1 융합 억제제, HIV-1 진입 억제제 또는 HIV-1 성숙 억제제 중 1종 이상으로부터 선택된 HIV-1 항바이러스제이다.

[0063] EFdA 및/또는 ECdA는 또한 본원에 기재된 투여 방식으로 매주-2회, 매주 1회 또는 덜 빈번하게 투여되는 경우 HIV-2에 대한 활성을 나타낼 수 있다. EFdA 또는 ECdA는 또한 HIV의 약물 내성 형태 (예를 들어 NRTI-연관 돌연변이체 균주 M184V, M184I, K65R)에 대해 활성을 나타낼 수 있다.

[0064] 임의의 특정한 환자에 대한 구체적 용량 수준 및 투여 빈도는 달라질 수 있고, 이는 사용되는 구체적 화합물의 활성, 그러한 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합물, 특정한 상태의 중증도, 및 대상체에서 진행중인 요법을 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다. 일부 경우에, 화합물의 효력 또는 개체 반응에 따라, 주어진 용량으로부터의 상향 또는 하향 이탈이 필요할 수 있다. 투여의 양 및 빈도는 이러한 인자를 고려하는 담당 임상의의 판단에 따라 조절될 수 있다.

[0065] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재되고/거나 청구된 각각의 방법, 제약 조성물, 의약, 용도, 조합물, 측면 및 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 EFdA 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정이다 (즉, 여기서 X는 -F임).

[0066] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재되고/거나 청구된 각각의 방법, 제약 조성물, 의약, 용도, 조합물, 측면 및 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 ECdA 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정이다 (즉, 여기서 X는 -Cl임).

[0067] 간결성을 위해, 어구 "또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정"은 본원에서 용어 "화학식 I의 화합물", "EFdA" 또는 "ECdA" 다음에서 항상 언급되지 않는다. 그러나, 본원에 기재되고/거나 청구된 방법, 제약 조성물, 의약, 용도, 조합물, 측면 및 다른 실시양태에서 화학식 I의 화합물, EFdA 또는 ECdA의 사용에 대한 언급은 화학식 I의 화합물, EFdA 또는 ECdA (각각의 용어가 출현하는 경우) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정의 사용을 포함하는 것으로 의도된다.

[0068] 본원에 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는 예방적 치료를 포함한 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되었거나 대

상이 될 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다. 인간 대상체 또는 환자는 (1) HIV 감염, ARC 또는 AIDS의 치료, 및/또는 ARC 또는 AIDS의 예방 및/또는 그의 발병 또는 진행의 지연을 추구하는, AIDS의 존재 또는 부재 하의 HIV에 감염된 것 및 (2) HIV 전염 위험을 방지하거나 감소시키기 위해 예방적 치료를 추구하거나 그를 제공받고 있는 HIV에 감염되지 않은 것을 포함한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 본원에 기재되고/거나 청구된 각각의 방법, 제약 조성물, 의약, 용도, 조합물, 측면 및 다른 실시양태에서, 대상체는 인간 대상체이다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 투여 후에 HIV 리버스 트랜스크립타제를 억제하고/거나, HIV 복제를 억제하고/거나, 예방적 효과를 발휘하고/거나, 치료 효과를 발휘하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "유효량"의 한 실시양태는 환자에서 HIV 리버스 트랜스크립타제를 억제하고/거나, HIV 복제를 억제하고/거나 (상기 중 어느 하나는 또한 본원에서 "억제 유효량"으로 지칭될 수 있음), HIV 감염을 치료하고/거나, AIDS 또는 ARC를 치료하고/거나, AIDS 또는 ARC의 진행을 늦추는데 효과적인 화합물의 양인 "치료 유효량"이다. "유효량"의 또 다른 실시양태는 환자에서 HIV 감염의 예방, AIDS 또는 ARC의 발병의 지연, 또는 AIDS 또는 ARC의 예방에 효과적인 화합물의 양인 "예방 유효량"이다. HIV 감염된 대상체에서 유효량은 동시에, 예를 들어 HIV 감염의 치료를 위한 치료 유효량, 및 예를 들어 AIDS 또는 ARC의 예방 또는 발생 위험의 감소 또는 AIDS 또는 ARC의 발병 또는 진행의 지연을 위한 예방 유효량 둘 다일 수 있는 것으로 이해된다.

[0070] 비감염된 대상체에서의 HIV에 의한 감염의 예방 (또는 방지)은 대상체에서 HIV 감염 가능성을 방지하거나 감소시키는 것을 의미하는 것으로 의도된다. HIV에 감염된 대상체에서, AIDS 또는 ARC의 예방 (또는 방지)은 대상체에서 AIDS 또는 ARC 발생 가능성을 방지하거나 감소시키는 것을 의미하는 것으로 의도된다.

[0071] "유효량"의 또 다른 실시양태는 HIV 감염된 대상체에서 바이러스혈증을 감소시키거나 바이러스에 노출된 비감염된 사람의 HIV 감염을 방지하는 EFdA 또는 ECdA의 양을 포괄한다.

[0072] 본 발명의 조합 요법에서, 유효량은 각각의 개별 작용제 또는 전체로서의 조합물을 지칭할 수 있으며, 여기서 조합물로 투여되는 모든 작용제의 양은 함께로는 효과적이지만, 조합물의 성분 작용제는 단독으로 투여되는 경우에 그 성분 작용제에 대해 효과적이라고 간주되는 것과 관련하여 유효량으로 개별적으로 존재할 수 있거나 또는 존재하지 않을 수 있다. 본원의 방법과 관련하여 용어 "투여" 및 그의 변형 (예를 들어, 화합물을 "투여하는 것")은 화합물을 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 제공하는 것을 의미하고, 자기-투여 및 또 다른 사람에 의한 환자에의 투여 둘 다를 포함한다. EFdA 또는 ECdA가 1종 이상의 다른 활성제 (예를 들어, HIV 감염 또는 AIDS의 치료 또는 예방에 유용한 항바이러스제)와 조합되어 제공되는 경우에, "투여" 및 그의 변형은 각각 대상체에의 EFdA 또는 ECdA 및 다른 작용제(들)의 동시 (즉, 모두 동일한 투여 방식 스케줄) 또는 다른 작용제(들)가 EFdA 또는 ECdA와 동일한 투여 방식 스케줄로 투여될 수 없는 경우에 상이한 시간에의 제공을 포함하는 것으로 이해된다. 조합물의 작용제가 동시에 투여되는 경우에, 이들은 단일 조성물로 함께 투여될 수 있거나 또는 이들은 개별적으로 투여될 수 있다.

[0073] SIV = 원숭이 면역결핍 바이러스; VL = 바이러스 로드; LLQ = 정량 하한치.

[0074] 1일 1회보다 덜 빈번하게 EFdA 또는 ECdA를 투여하는 것을 사용하는 본 발명의 투여 방식이 상기 기재되어 있다. 투여 "간격"에 대한 언급은 또한 본원에서 투여 방식을 기재하는 것으로 언급될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "연속 투여 방식"은 임상의 또는 환자에 의해 목적하는 치료 효과 또는 예방 효과가 요구되거나 또는 적절한 것으로 간주되는 한 중단없이 반복되는 투여 방식을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "간헐적 투여 방식"은 투여 방식을 사용하는 하나의 기간 후 또는 기간들 사이에 투여 방식의 정지가 존재하는, HIV의 전염 위험을 방지 또는 감소시키기 위해 주기적 예방을 위해 하나 이상의 제한된 기간 동안 사용될 투여 방식을 의미한다.

[0075] 본 발명은 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량이 매주-1회 투여, 매주-2회 투여, 격주 투여, 매월-2회 투여, 및 매월-1회 투여로부터 선택된 투여 간격에 따라 규칙적으로 투여되는 투여 방식을 제공한다. 본원에 사용된 어구 "매주-1회" 투여는 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량이 1주에 1회, 즉 7일의 기간 동안 1번, 바람직하게는 각각의 주의 동일한 날에 투여되는 것을 의미한다. 매주-1회 투여 방식에서, 투여량은 일반적으로 약 7일마다 투여된다. 매주-1회 투여 방식의 비제한적 예는 일요일마다의 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량의 투여를 수반할 것이다. 단위 투여량은 7일마다 1회 투여되는 것이 바람직하지만, 매주-1회 투여 방식은, 2회의 연속 용량이 2개의 상이한 주간에 속하는 한, 단위 투여량이 5 내지 10일마다 투여되는 투여 방식을 포괄한다.

[0076] 본원에 사용된 어구 "매주-2회" 투여는 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량이 1주에 2회, 즉 7일 기간 동안 2번, 각

각의 주간의 2개의 상이한 날에 투여되는 것을 의미하며, 여기서 2일은 바람직하게는 각각의 주에서 동일하다. 매주-2회 투여 방식에서, 각각의 단위 투여량은 일반적으로 약 3 내지 4일마다 투여된다. 1주 2회 방식의 비제한적 예는 일요일 및 수요일마다의 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량의 투여를 수반할 것이다. 단위 투여량은 3일 내지 4일마다 투여되는 것이 바람직하지만, 매주 2회 투여 방식은, 2회의 용량이 각각의 주간 내에 투여되는 한, 단위 투여량이 2 내지 5일마다 투여되는 투여 방식을 포괄한다.

[0077] 본원에 사용된 어구 "격주" 투여는 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량이 2주 기간 동안 1회, 즉 14일 기간 동안 1번, 바람직하게는 각각의 2주 기간 동안 동일한 날에 투여되는 것을 의미한다. 격주 투여 방식에서, 각각의 단위 투여량은 일반적으로 14일마다 1회 투여된다. 격주 투여 방식의 비제한적 예는 격주 일요일마다의 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량의 투여를 수반할 것이다. 단위 투여량은 14일마다 1회 투여되는 것이 바람직하지만, 격주 투여 방식은, 2회의 연속 용량이 2개의 상이한 격주 기간에 속하는 한, 단위 투여량이 12 내지 16일마다 투여되는 투여 방식을 포괄한다.

[0078] 본원에 사용된 어구 "매월-2회" 투여는 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량이 매월 달력 기간 동안 2회, 즉 2번 투여되는 것을 의미한다. 매월-2회 방식에 의해, 용량은 바람직하게는 각각의 월의 동일한 2개의 날짜에 주어진다. 매월-2회 투여 방식에서, 각각의 단위 투여량은 일반적으로 약 14일 내지 16일마다 투여된다. 매월-2회 투여 방식의 비제한적 예는 월의 제1일 또는 약 제1일 및 월의 제15일 또는 약 제15일, 즉 월의 중간 지점에서의 투여를 수반할 것이다. 단위 투여량은 14일 내지 16일마다 투여되는 것이 바람직하지만, 매월-2회 투여 방식은, 2회의 용량이 월간 내에 투여되는 한, 단위 투여량이 13 내지 18일마다 투여되는 투여 방식을 포괄한다. 매월-2회 방식은 본원에서 격주 투여 방식과 별개이고 이를 포괄하지 않는 것으로 정의되며, 이는 2개의 방식이 상이한 주기성을 갖고 장기간에 걸쳐 투여량의 상이한 횟수의 투여를 발생시키기 때문이다. 예를 들어, 1년의 기간에 걸쳐, 매월 2회 방식에 따르면 총 약 24회의 투여량이 투여될 것임에 반하여 (1년에 12개의 달력 월이 존재하기 때문), 격주 투여 방식에 따르면 총 약 26회의 투여량이 투여될 것이다 (1년에 약 52주가 존재하기 때문).

[0079] 본원에 사용된 어구 "매월-1회" (또는 "1개월에 1회") 투여는 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량이 1개월의 기간 동안 1회, 즉 매월 달력 기간 동안 1번, 바람직하게는 각각의 1개월 기간 동안 동일한 날에 투여되는 것을 의미한다. 매월-1회 투여 방식에서, 각각의 단위 투여량은 일반적으로 28-31일마다 1회 투여된다. 매월-1회 투여 방식의 비제한적 예는 매월 제1일 또는 약 제1일의 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량의 투여를 수반할 것이다. 단위 투여량은 28-31일마다 1회 투여되는 것이 바람직하지만, 매월-1회 투여 방식은, 2회의 연속 용량이 2개의 상이한 월간에 속하는 한, 단위 투여량이 27 내지 33일마다 투여되는 투여 방식을 포괄한다.

[0080] 본원에 사용된 어구 "분기마다-1회"는 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량이 3개월 기간 동안 1회, 즉 분기별 달력 기간 동안 1번, 바람직하게는 각각의 분기별 기간 동안 동일한 날짜에 투여되는 것을 의미한다. 분기마다-1회 투여 방식에서, 각각의 단위 투여량은 일반적으로 84-93일마다 1회 투여된다. 이러한 투여 방식의 비제한적 예는 각각의 분기별 기간의 첫번째 달의 제1일 또는 약 제1일의 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량의 투여를 수반할 것이다. 단위 투여량은 84-93일마다 1회 투여되는 것이 바람직하지만, 분기마다-1회 투여 방식은, 2회의 연속 용량이 2개의 상이한 3개월 기간에 속하는 한, 단위 투여량이 81 내지 99일마다 투여되는 투여 방식을 포괄한다.

[0081] 본원에 사용된 어구 "매년-2회" 투여는 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량이 6개월의 기간 동안 1회, 즉 6개월 달력 기간 동안 1번, 바람직하게는 각각의 매년-2회 기간 동안 동일한 날짜에 투여되는 것을 의미한다. 매년-2회 투여 방식에서, 각각의 단위 투여량은 일반적으로 168-186일마다 1회 투여된다. 이러한 투여 방식의 비제한적 예는 각각의 매년-2회 기간의 첫번째 달의 제1일 또는 약 제1일의 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량의 투여를 수반할 것이다. 단위 투여량은 168-186일마다 1회 투여되는 것이 바람직하지만, 매년-2회 투여 방식은, 2회의 연속 용량이 2개의 상이한 6개월 기간에 속하는 한, 단위 투여량이 162-198일마다 투여되는 투여 방식을 포괄한다.

[0082] 본원에 사용된 어구 "매년-1회" 투여는 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량이 12개월의 기간 동안 1회, 즉 12개월 달력 기간 동안 1번, 바람직하게는 각각의 매년-1회 기간 동안 동일한 날짜에 투여되는 것을 의미한다. 매년-1회 투여 방식에서, 각각의 단위 투여량은 일반적으로 336-372일마다 1회 투여된다. 이러한 투여 방식의 비제한적 예는 각각의 매년-1회 기간의 첫번째 달의 제1일 또는 약 제1일의 EFdA 또는 ECdA의 단위 투여량의 투여를 수반할 것이다. 단위 투여량은 336-372일마다 1회 투여되는 것이 바람직하지만, 매년-1회 투여 방식은, 2회의 연속 용량이 2개의 상이한 12개월 기간에 속하는 한, 단위 투여량이 324-396일마다 투여되는 투여 방식을 포괄한다.

[0083] EFdA 또는 ECdA는 제약상 허용되는 염 또는 제약상 허용되는 공-결정 형태로 투여될 수 있다. 용어 "제약상 허용되는 염" 및 "제약상 허용되는 공-결정"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 (예를 들어,

그의 수용자에 대해 독성이 아니고 달리 유해하지 않은) 염 또는 공-결정을 지칭한다. EFdA 또는 ECdA가 플루오로아데닌 염기 상에 적어도 1개의 염기성 기를 함유하기 때문에, 본 발명은 상응하는 제약상 허용되는 염을 포함한다. EFdA 또는 ECdA가 아데닌 염기 상에 적어도 1개의 염기성 기, 즉 양성자화될 수 있는 기를 함유하기 때문에, 이는 본 발명에 따라 무기 또는 유기 산과의 그의 산 부가염 예컨대, 예를 들어 비제한적으로, 염화수소, 브로민화수소, 인산, 황산, 질산, 벤젠술폰산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌디술폰산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 숙신산 등과의 염 형태로 사용될 수 있다. EFdA 또는 ECdA는 본 발명에 따라 무기 또는 유기 산과의 그의 산 공-결정, 예를 들어 비제한적으로, 벤젠술폰산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌디술폰산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 숙신산 등과의 염 형태로 사용될 수 있다. 염 및 공-결정은 EFdA 또는 ECdA로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 용매 또는 분산제 중에서의 유기 또는 무기 산 또는 염기와의 조합에 의해, 또는 다른 염으로부터의 이온 교환에 의해 수득될 수 있다.

[0084] 본원에 사용된 용어 "조성물"은 명시된 성분을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 명시된 성분의 조합으로부터 생성된 임의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다. 제약 조성물에 포함되기에 적합한 성분은 제약상 허용되는 성분이며, 이는 성분이 서로 상용성이어야 하고 그의 수용자에게 유해하지 않아야 한다는 것을 의미한다.

[0085] 실시예 1

[0086] HIV-감염의 SIV 감염된 레서스 원숭이 모델에서의 매주-1회 효능.

[0087] 경구 효능 연구를 루이지애나주 라파예트 소재의 뉴 이베리아 리서치 센터(New Iberia Research Center) (NIRC)에서 수행하였다. 바이트릴(BAYTRIL)® (5 mg/kg, IM, SID)에 의한 5일 치료 후, 20마리의 원숭이에게 SIVmac251을 정맥내로 접종하였다. 3일 후, 바이러스 로드 시험을 위해 2-5일마다 (1주에 2x) 정맥 혈액을 수집하고, 안정한 바이러스혈증에 대해 모니터링하였다 (급성 바이러스혈증 피크 후 3개의 연속 샘플이 서로 3-배 이내임). 캘리포니아주 버클리 소재의 지멘스 다이아그노스틱스(Siemens Diagnostics)에서 분지형 DNA 기술을 사용하여 혈장 SIV 바이러스 RNA 수준을 결정하였다.

[0088] 안정한 바이러스혈증을 결정한 후, SIV-감염된 원숭이를 연령, 체중, 및 바이러스 로드별로 무작위화하였다 (군당 n=3). 2-부문 적응 설계를 사용하였고, 여기서 부문 1로부터의 결과로 부문 2에 대한 용량을 정하였다. 부문 1에서, 동물은 경구 위관영양을 통해 투여되는 비히클, 1.3 mg/kg EFdA, 또는 13 mg/kg EFdA의 2회의 매주-1회 용량을 제공받았다. 부문 2에서, 동물은 2주 동안 3.9 mg/kg 또는 18.2 mg/kg EFdA를 매주-1회 또는 0.19 mg/kg EFdA를 1일 1회 제공받았다. 치료 기간 동안 제-2일, 제0일 (투여일), 제1일, 제2일, 제3일, 제5일, 제7일 (투여일), 제8일, 제9일, 제10일, 제12일, 및 제14일에, 이어서 휴약 기간 동안 3주 동안 1주에 2번, 바이러스 로드 결정을 위해 혈액 (4 ml)을 채취하였다. 또한, EFdA 약동학 평가를 위해 제0일 (투여 2시간 후), 제1일 (투여 24시간 후), 제7일 (투여 2시간 후), 및 제8일 (투여 24시간 후)에 혈액 (1 ml)을 채취하였다.

[0089] QIAamp 바이러스 RNA 미니 키트 (Cat# 52904/52906)를 사용하여 140 μl 혈장으로부터 유전자형결정을 위한 SIV RNA를 단리하였다. SIVmac251의 리버스 트랜스크립타제 영역을 역전사시키고, 20 μl 반응물 중 슈퍼스크립트 III RT/백금 폴리머라제, 프라이머 S251RTF1 (GGCAAAAGGATTAAAGGGAC [2732-2751]) 및 S251RTR1 (TTTTACTTTGTCTTTGCCCC [4206-4225]) 및 8 μl 주형 RNA를 사용하여 증폭시켰다. 50 μl 반응물 중 제1 반응으로부터의 생성물 3.5 μl를 TaKaRa LA Taq 및 프라이머 S251RTF2 (ACAATCATGACAGGGGACAC [2750-2769]) 및 S251RTR2 (GCTTTCCCTTCTTTTGACTG [4169-4188])와 함께 사용하여 네스티드 PCR 반응을 수행하였다. 겔 전기영동에 의해 ~1.5 kb 크기를 확인한 후, ExoSAP-IT (아피메트릭스(Affymetrix); cat #78201)를 사용하여 PCR 생성물을 정제하고, 15 ng/ml로 조정하였다. PCR 생성물 (10 μl)을 5 μl 5 μM 서열분석 프라이머 S251RTS5 (CAGGGGACACTCCGATTAAC [2760-2779]), s251RTS6 (AAGGTTCTGCCTCAGGGATG [3266-3285]), 또는 S251RTS7 (CTCAGTCAGGAACAAGAAGG [3755-3774])과 혼합하였다. 진와이즈(Genewiz) (07080 뉴저지주 사우스 플레인필드 코포레이트 불러바드 115)에서 DNA 서열분석을 수행하였다.

[0090] 원숭이는 개체들 사이에 반응에서 높은 정도의 가변성을 나타내었다. 10을 초과하는 높은 VL을 갖는 것 뿐만 아니라 낮은 VL을 갖는 것도 반응하지 않았고, 이는 큰 표준 편차에 기여하였다 (도 1). 그러나, 군은 VL과 관련하여 균형을 이루었고, 평균화된 데이터는 VL 감소 및 투여 중지 (휴약) 시 VL의 복귀와 관련하여 용량 반응 곡선을 나타낸다. 3.9에서 18.2 mg/kg QW까지, VL 강하는 최대에 가까운 것으로 나타났고, 심지어 3.9 mg/kg에서, VL 억제는 제7일부터 제14일까지 7일 동안 유지되었다. 비히클군의 1마리의 원숭이는 불량한 임상 증상으로 인해 약 제19일에 안락사시켰다. 휴약 기간 동안 용량-의존성 VL 반동이 존재하였다.

[0091] 이들 실험은 EFdA가 매주-1회 경구 투여 뿐만 아니라 1일-1회 치료에 의해 바이러스혈증을 제어할 수 있다는 것을 입증한다.

[0092] 실시예 2

[0093] 건강한 인간에서의 경구 용량의 투여 후 EFdA의 약동학.

[0094] EFdA의 약동학을 I상 단일 및 다중 상승 용량 연구에서 평가하였다. 단일 용량 연구에서, 5 내지 400 mg의 EFdA의 경구 현탁액의 단일 경구 용량을 8명의 건강한 성인 대상체의 3개 교대 패널에 투여하였다. 각각의 패널에서, 대상체에게 최대 3 치료 기간 동안 맹검 방식으로 EFdA (n=6) 또는 매칭 위약 (n=2)의 단일 용량을 투여하였다. 패널 A에게 15 mg 및 200 mg을 제공하였다. 패널 B에게 30 mg, 400 mg, 및 음식물과 함께 30 mg을 제공하였다. 패널 C에게 100 mg 및 5 mg을 제공하였다. 다중 상승 용량 연구에서, 다중 용량의 EFdA 경구 캡슐을 8명의 건강한 성인 대상체의 3개의 패널에 투여하였다. 각각의 패널에서, 대상체에게 제1일, 제8일, 및 제15일에 EFdA (n=6) 또는 매칭 위약 (n=2)의 매주 1회 용량을 3번 투여하였다. 패널 A에게 10 mg을 제공하였다. 패널 B에게 30 mg을 제공하고, 패널 C에게 100 mg을 제공하였다.

[0095] 단일 용량 연구에서, EFdA-TP는 중앙 $T_{max}$ 6-24시간에 세포내 $C_{max}$에 도달하였고, PBMC 내 농도는 ~120-210시간의 겉보기 말기 반감기로 저하되었다. 세포내 EFdA 약동학은 고-지방식에 의해 거의 영향을 받지 않았다. EFdA는 0.5시간의 중앙 Tmax로 신속하게 흡수되었다. 혈장 농도는 신속한 초기 단계 ($C_{max}$는 처음 6-12시간 내에 대략 10-배 감소함) 및 느린 말기 단계의 2-단계 방식으로 ~50-60시간의 겉보기 말기 반감기로 감소되었다. EFdA 혈장 노출은 5 및 400 mg 사이에서 대략 용량-비례 방식으로 증가하는 것으로 나타났다.

[0096] 다중 용량 연구로부터의 세포내 EFdA-트리포스페이트 (TP) 약동학을 도 2 및 표 1에 제시한다. 다중 용량 연구로부터의 혈장 EFdA 약동학을 도 3 및 표 2에 제시한다. 다중 용량 연구로부터의 결과는 단일 용량 연구로부터의 결과를 재현하였다.

[0097] 30 mg 및 100 mg의 다중 용량 후에, EFdA-TP $AUC_{0-168hr}$ 및 Cmax의 누적은 중간 정도인 것으로 나타났고, EFdA-TP $C_{168hr}$의 누적은 거의 또는 전혀 없었다. 상대적으로 짧은 반감기로부터 예상되는 바와 같이, 혈장 내 EFdA의 누적은 거의 또는 전혀 없었다. 모든 대상체는 10 mg 용량에서 제1주에 투여-후 48시간 및 그 이후, 및 제3주에 투여-후 96시간 또는 그 이후에 LLQ (3.41 nM) 미만의 혈장 농도를 가졌다. 혈장 내 EFdA 및 PBMC 내 EFdA-TP의 노출은 일반적으로 용량-비례 방식으로 증가하는 것으로 나타났다.

[0098] 표 1 건강한 공복 상태의 대상체에게 3주 동안 EFdA를 매주 1회 경구 용량으로 투여한 후 PBMC 중 세포내 EFdA-TP 약동학적 파라미터 값의 요약

| 용량 (mg) | N | 주 | 기하 평균 (%GCV) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $AUC_{0\text{-}168hr}$ (hr*pmol/$10^6$개 세포) | Cmax (pmol/$10^6$개 세포) | $C_{168hr}$ (pmol/$10^6$개 세포) | Tmax† (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
| 10 | 6 | 1 | 341 (21.2) | 3.78 (15.3) | 0.989 (40.4) | 48.00(24.00, 96.00) | -- |
| | | 3 | --‡ | --‡ | --‡ | --‡ | --‡ |
| 30 | 6 | 1 | 1160 (41.5) | 13.2 (51.3) | 3.67 (35.8) | 9.00 (6.00, 24.00) | -- |
| | | 3 | 1570 (12.3) | 19.6 (13.7) | 5.37 (10.7) | 15.00 (6.00, 24.00) | 150 (21.0) |
| | | AR§ | 1.36 (0.97, 2.28) | 1.49 (0.87, 2.72) | 1.46 (1.10, 2.49) | -- | -- |
| 100 | 6 | 1 | 3020 (31.3) | 27.9 (21.2) | 13.5 (36.9) | 18.00 (6.00, 48.00) | -- |
| | | 3 | 4580 (17.6) | 43.0 (16.7) | 14.3 (27.6) | 24.00 (12.00, 24.00) | 162 (14.6) |
| | | AR§ | 1.52 (1.12, 2.44) | 1.54 (1.35, 2.09) | 1.06 (0.74, 1.48) | -- | -- |

PBMC: 말초 혈액 단핵 세포
† 중앙값 (Min, Max)
‡ 제3주의 PBMC 샘플 30%가 운송 동안의 오취급으로 인해 손실됨. 따라서, PK 파라미터 값을 결정할 수 없음.
§제3주/제1주의 기하 평균 누적 비 (Min, Max)

[0099]

[0100] 표 2: 건강한 공복 상태의 대상체에게 3주 동안 EFdA를 매주 1회 경구 용량으로 투여한 후 EFdA 혈장 약동학적 파라미터 값의 요약

| 용량 (mg) | N | 주 | 기하 평균 (%GCV) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $AUC_{0\text{-}168hr}$‡ (μM*hr) | Cmax (nM) | Tmax† (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
| 10 | 6 | 1 | -- | 193 (40.8) | 1.00 (0.50, 2.00) | -- |
| | | 3 | --& | 241 (48.9) | 1.00 (0.50, 1.00) | --& |
| | | AR§ | -- | 1.25 (0.70, 1.66) | -- | -- |
| 30 | 6 | 1 | -- | 647 (25.3) | 1.00 (0.50, 1.00) | -- |
| | | 3 | 3.97 (18.5) | 637 (31.0) | 1.00 (0.50, 1.00) | 74.1 (14.1) |
| | | AR§ | -- | 0.98 (0.73, 1.44) | -- | -- |
| 100 | 6 | 1 | -- | 1470 (65.1) | 2.00 (1.00 - 6.00) | -- |
| | | 3 | 12.0 (14.8) | 1850 (62.2) | 1.00 (1.00 - 6.00) | 87.1 (9.55) |
| | | AR§ | -- | 1.26 (0.26, 3.59) | -- | -- |

‡ 혈장 샘플이 제1주 동안은 최대 96 hr 수집되었기 때문에 제1주 동안의 $AUC_{0\text{-}168hr}$은 결정할 수 없음.
†중앙값 (Min, Max)
§제3주/제1주의 기하 평균 누적 비(Min, Max)
& 말기 단계에서 불충분한 데이터로 인해 값을 결정할 수 없음.

[0101]

[0102] 실시예 3

[0103] EFDA의 단일 용량 단독요법 효능이 항-레트로바이러스 치료에 대해 나이브인 HIV-1 환자에서 현재 평가되고 있다. 이러한 연구에서 EFDA 단일 10 mg 용량은 VL에서의 신속하고 강건한 감소와 연관되었다. 투여 168시간 후에, 1.67 log10 (1.47, 1.87)의 평균 (95% CI) 위약 조정된 VL 감소가 관찰되었다. 평균 VL은 1.78 log10 (1.59, -1.98)의 평균 감소로 어떠한 재발의 증거 없이 제10일을 지나 계속 저하되었다. 10-mg 용량은 일반적으로 잘 용인되었고, 제한된 수의 경도/중간 정도의 유해 경험이 보고되었다. EFDA 혈장 및 EFDA-TP PBMC PK는 건강한 대상체에서 이전에 보고된 데이터와 유사하였다. 10 mg 용량의 경우 바이러스 로드에서의 기준선으로부터의 위약 보정된 변화의 요약을 하기 표 3에 제공한다.

[0104] 표 3: EFDA의 10 mg 용량의 경우 바이러스 로드에서의 기준선으로부터의 위약 보정된 변화

| 치료 | N | Min | 중앙 | Max | SD† | LS 평균‡ (95% CI§) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PBO | 20 | -0.52 | -0.04 | 0.42 | 0.25 | -0.03 (-0.13, 0.08) |
| 패널 A: EFDA | 6 | -1.97 | -1.63 | -1.31 | 0.24 | -1.67 (-1.87, -1.47) |
| | 사후 평균 | | | | | PP‖ |
| PBO에 의해 조정된 EFDA | -1.64 | | | | | >99.9% |

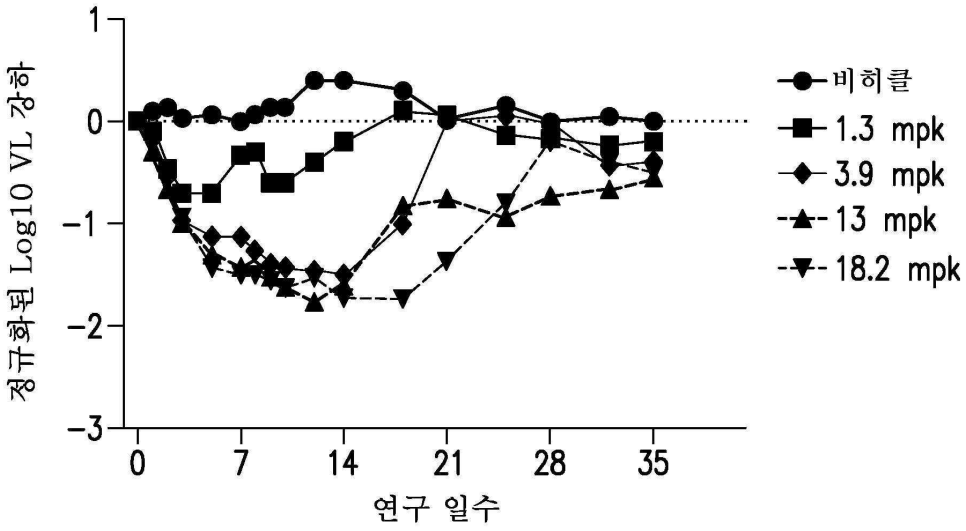
† SD = 표준 편차;
‡ LS = 최소 제곱.
§ CI = 신뢰 구간.
# PBO 데이터는 HIV 환자에서의 최근의 단독요법 연구로부터의 과거 위약 데이터로부터 풀링되었고, 연구 및 시간에 대한 고정 효과 및 대상체에 대한 무작위 효과를 함유하는 종축 데이터 분석 모델에 피팅되었다. EFdA 데이터는 치료, 시간 및 시간별 치료 상호작용에 대한 고정 효과 및 대상체에 대한 무작위 효과를 함유하는 종축 데이터 분석 (LDA) 모델에 피팅되었다.
‖ PP = 적어도 0.5 log10 카피/mL의 EFDA 및 위약 사이의 기준선으로부터의 혈장 HIV-1 RNA 감소에서 실제 평균 차이의 사후 확률

[0105]

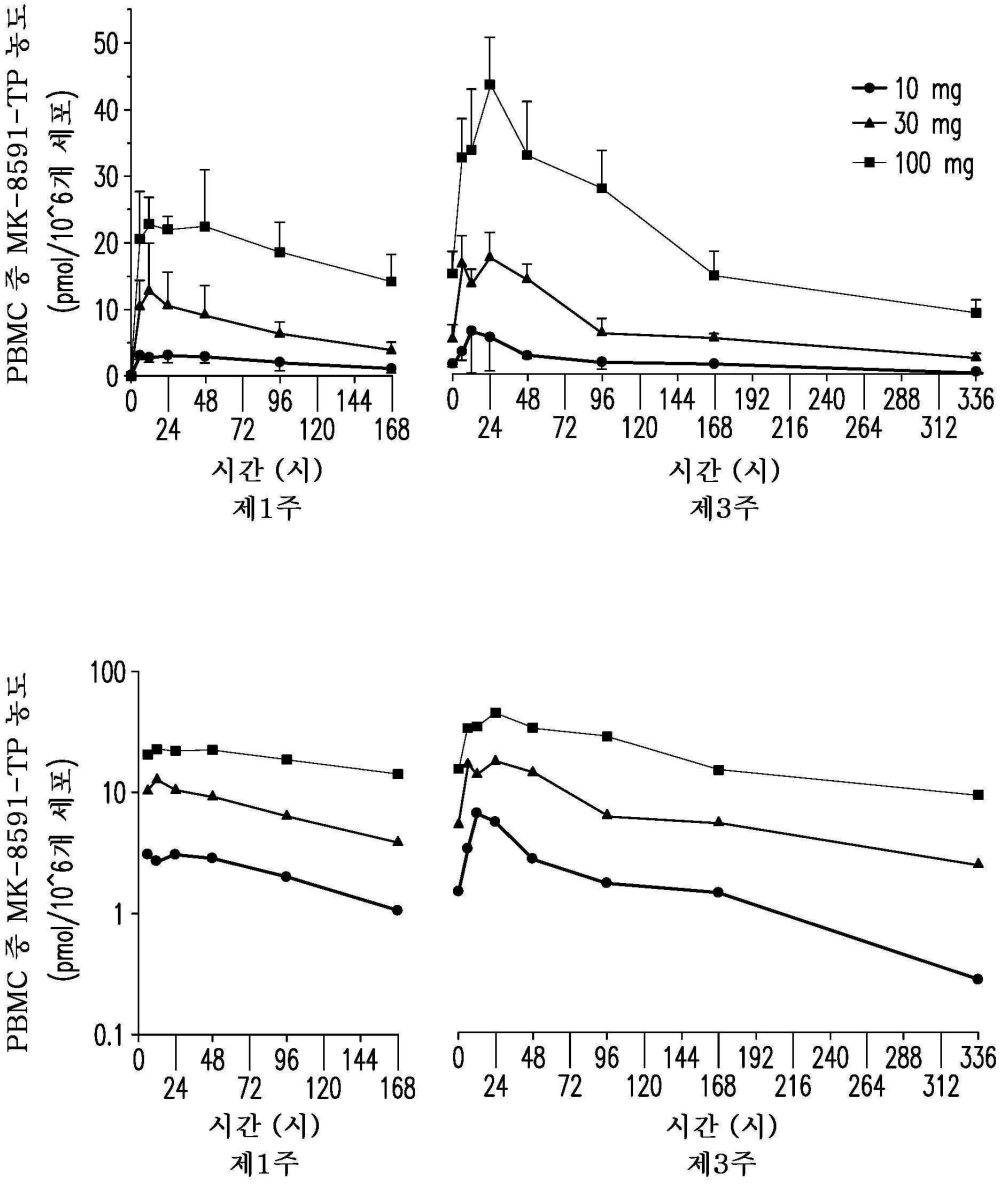
도면

도면1

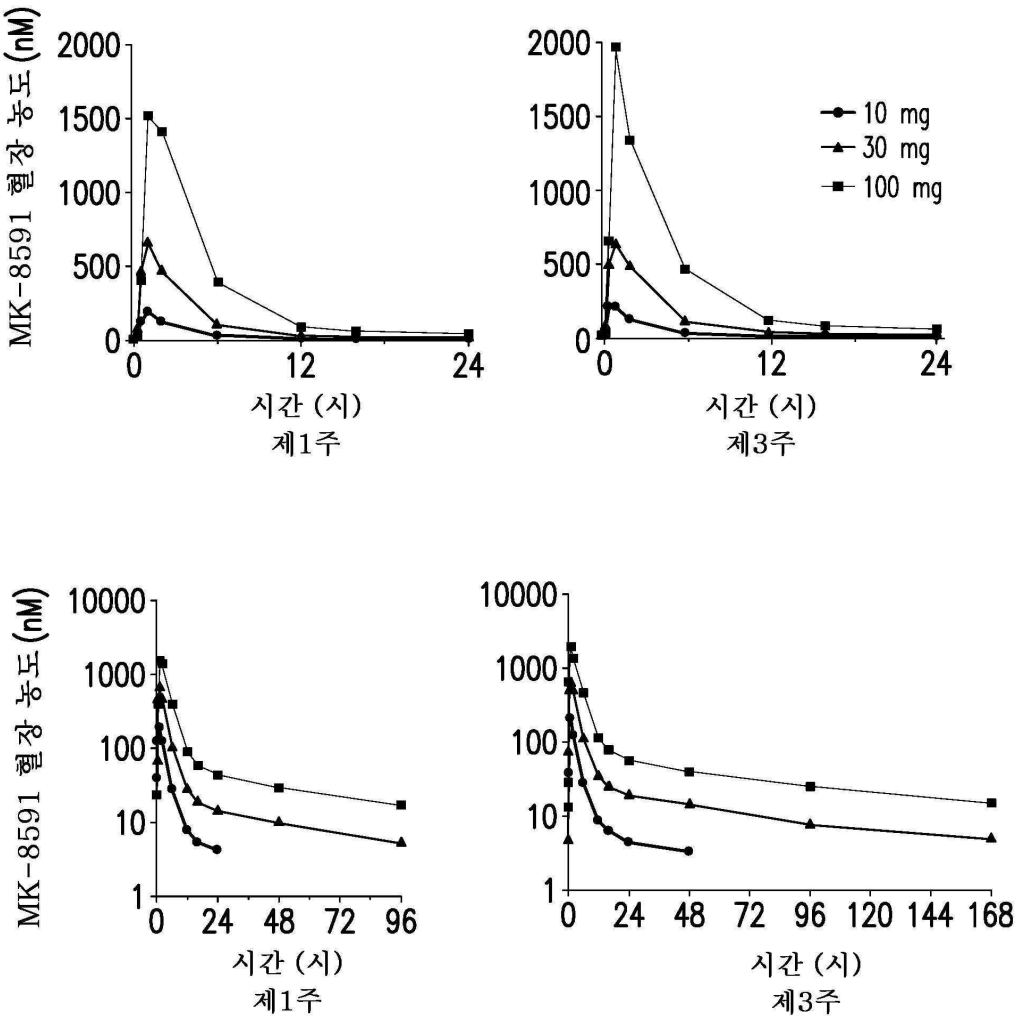
D0 및 D7 PO에 투여된 EFdA로 치료된 SIV-감염된 레서스



도면2


PBMC 중 MK-8591-TP 농도
(pmol/10^6개 세포)
50
40
30
20
10
0
0 48 96 144
24 72 120 168
시간 (시)
제1주
0 48 96 144 192 240 288 336
24 72 120 168 216 264 312
시간 (시)
제3주
10 mg
30 mg
100 mg
PBMC 중 MK-8591-TP 농도
(pmol/10^6개 세포)
100
10
1
0.1
0 48 96 144
24 72 120 168
시간 (시)
제1주
0 48 96 144 192 240 288 336
24 72 120 168 216 264 312
시간 (시)
제3주

도면3


MK-8591 혈장 농도 (nM)
2000
1500
1000
500
0
0
12
24
시간 (시)
제1주
10 mg
30 mg
100 mg
시간 (시)
제3주
MK-8591 혈장 농도 (nM)
10000
1000
100
10
1
0
24
48
72
96
시간 (시)
제1주
120
144
168
시간 (시)
제3주