



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년03월06일
(11) 등록번호 10-1370580
(24) 등록일자 2014년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/454 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7000437
(22) 출원일자(국제) 2005년06월08일
심사청구일자 2010년06월07일
(85) 번역문제출일자 2007년01월08일
(65) 공개번호 10-2007-0030270
(43) 공개일자 2007년03월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/019929
(87) 국제공개번호 WO 2005/123076
국제공개일자 2005년12월29일
(30) 우선권주장
60/578,043 2004년06월08일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP00852140 B1*
US06548555 B1*
W02002018369 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노
던 애비뉴 50
(72) 발명자
머피 마우라
미국 매사추세츠주 02143 서머빌 한슨 스트리트
16
디네하르트 커크
미국 매사추세츠주 01746 홀리스톤 햄록 드라이브
60
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 21 항

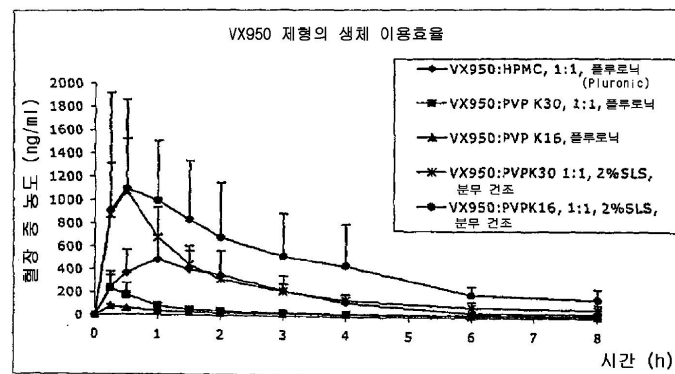
심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 VX-950의 형태 및 제형과 그의 용도에 관한 것이다.

대표도



(72) 발명자

허터 패트리시아

미국 매사추세츠주 01451 하버드 타한토 트레일 49

콘넬리 패트릭 알.

미국 매사추세츠주 01451 하버드 리버스 레인 15

추이 용

미국 캘리포니아주 94040 마운틴 뷰 쇼워스 스트리트 49 #에스414

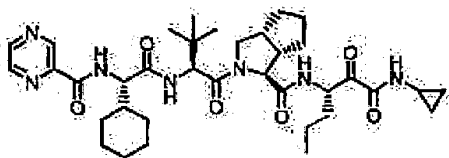
파니쿠치 리카르도 엔.

미국 매사추세츠주 01821 빌러리카 마가렛 레인 23

특허청구의 범위

청구항 1

49.5% (wt/wt)의 하기식으로 표시되는 VX-950, 49.5% (wt/wt)의 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP) 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)로 이루어진 군으로부터 선택되는 중합체, 및 1% (wt/wt)의 소듐 라우릴 술페이트를 포함하는 고체 분산물로서, 상기 고체 분산물은 분무 건조에 의해 얻어지는 것인 고체 분산물.



청구항 2

제1항에 있어서, 고체 분산물은 40% (wt/wt) 미만의 결정질 VX-950을 포함하는 것인 고체 분산물.

청구항 3

제1항에 있어서, 고체 분산물은 96% (wt/wt) 이상의 비결정질 VX-950을 함유하는 것인 고체 분산물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 고체 분산물의 유리 전이 온도는 순수(neat) 비결정질 VX-950의 유리 전이 온도보다 더 높은 것인 고체 분산물.

청구항 5

제1항에 있어서, VX-950의 이완율은 순수 비결정질 VX-950의 이완율보다 더 낮은 것인 고체 분산물.

청구항 6

제1항에 있어서, 80 중량% 이상의 VX-950은 비결정질 형태로 존재하는 것인 고체 분산물.

청구항 7

제6항에 있어서, 96% (wt/wt) 이상의 VX-950은 비결정질 형태로 존재하는 것인 고체 분산물.

청구항 8

제1항에 있어서, VX-950이 L-이성질체와 D-이성질체의 혼합물인 고체 분산물.

청구항 9

제1항에 있어서, VX-950이 98% (wt/wt) 이상의 L-이성질체를 포함하는 것인 고체 분산물.

청구항 10

분무 건조에 의해 얻어진 제1항에 따른 고체 분산물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 비결정질 VX-950은 96% (wt/wt) 이상의 비결정질 VX-950을 함유하는 것인 약학 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 고체 분산물의 유리 전이 온도는 순수 비결정질 VX-950의 유리 전이 온도보다 더 높은 것인 약학 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, VX-950의 이완율은 순수 비결정질 VX-950의 이완율보다 더 낮은 것인 약학 조성물.

청구항 14

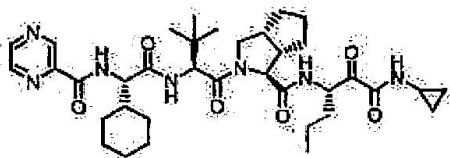
삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

제1항에 따른 고체 분산물의 제조방법으로서, 하기식으로 표시되는 VX-950과 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP) 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)로 이루어진 군으로부터 선택되는 중합체를 적합한 용매와 함께 조합하여 혼합물을 형성시키는 단계 및 이 혼합물을 분무 건조시켜 제1항에 따른 고체 분산물을 제공하는 단계를 포함하는 것인 방법.



청구항 17

삭제

청구항 18

제16항에 있어서, 용매는 메틸렌 클로라이드를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 용매는 아세톤을 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 용매는 0% (v/v) 내지 30% (v/v)의 아세톤 및 70% (v/v) 내지 100% (v/v)의 메틸렌 클로라이드를 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제16항에 있어서, 용매는 0% (v/v) 내지 40% (v/v)의 아세톤 및 60% (v/v) 내지 100% (v/v)의 메틸렌 클로라이드를 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제16항의 방법에 따라 제조된 고체 분산물.

청구항 23

포유류에서 HCV 감염을 치료하기 위한, 제1항에 따른 고체 분산물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

제1항에 따른 고체 분산물을 포함하는 약학적 패키지(package) 또는 키트.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

명세서

기술분야

[0001] 우선권의 주장

[0002] 본 출원은 35 USC § 119(e) 하에 2004년 6월 8일자로 출원된 미국 특허 출원 제60/578,043호를 우선권으로 주장하는데, 상기 특허 출원의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

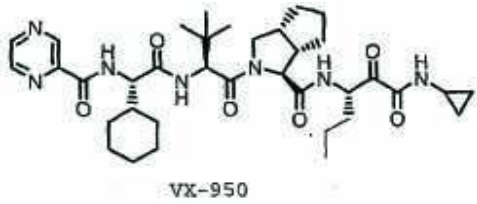
[0005] C형 간염 바이러스 (hepatitis C virus, "HCV")에 의한 감염은 인간에 대한 위압적인 의학적 문제이다. HCV는 비-A, 비-B형 간염의 대부분의 증세에 있어서의 병인으로서 인식되며, 전 세계적으로 인간의 혈청 유병률은 3%인 것으로 개산된다 [A. Alberti et al., "Natural History of Hepatitis C," J. Hepatology. 31., (Suppl. 1), pp. 17-24 (1999)]. 단지 미국에서만 거의 4백만의 개체가 감염되어 있을 수도 있다 [M.J. Alter et al., "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States, Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437-455 (1994); M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States," J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 88-91 (1999)].

[0006] HCV에의 첫번째 노출시, 감염된 개체 중 약 20%만이 임상적 급성 간염이 발병되는 반면, 다른 이들은 이 감염을 자발적으로 해결하는 것으로 보인다. 그러나, 거의 70%의 사례에서, 이 바이러스는 수십년 동안 존속하는 만성 감염을 확립한다 [S. Iwarson, "The Natural Course of Chronic Hepatitis," FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 201-204 (1994); D. Lavanchy, "Global Surveillance and Control of Hepatitis C," J. Viral Hepatitis. 6, pp. 35-47 (1999)]. 이는 일반적으로 재발성 및 점진적 악화성 간염증으로 이어지며, 이는 흔히 보다 중증인 질환 상태, 예를 들어 간경변 및 간세포 암종에 이른다 [M.C. Kew, "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 211-220 (1994); I. Saito et. al., "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 6547-6549 (1990)]. 전 세계적으로 1억 7천만의 사람들이 HCV에 감염되었다고 산정된다. 다음 10년에 걸쳐, 현재 감염된 환자 중 보다 많은 비율의 환자가 감염된지 세번째의 십년에 들어감에 따라, C형 간염에 기인한 사망자의 수가 유의하게 증가될 것이라 기대된다. 불행하게도, 만성 HCV의 진행을 약화시키는 데 있어서 광범위하게 효과적인 치료법이 전혀 존재하지 않는다.

[0007] 현재 완전히 만족스러운 항-HCV제 또는 치료법이 존재하지 않는다. 인터페론과, 페그화 (pegylated) 인터페론이 HCV의 치료에 사용되는데, 상기 인터페론은 또한 리바비린 (Ribavirin)과 조합되어 투약될 수 있다. 인터페론을 포함하는 임의의 치료 섭생법은 상당한 부작용이 있는 것으로 공지되어 있으며, 따라서 C형 간염 바이러스

의 치료를 위한 안전하고 유효한 경구적 치료법에 대한 상당한 충족되지 않은 의학적 필요성이 존재한다. 또한, 효과적인 항-HCV 백신에 대한 전망이 여전히 불확실하다.

- [0008] VX-950은 경쟁성이며 가역성이고 펩티드유사성인 (peptidomimetic) HCV NS3/4A 프로테아제 억제제이며, 이는 정상 상태 결합 상수 (k_i^*)가 3nM이다 (그리고 K_i 는 8 nM임) [W002/018369].



[0009]

[0010] VX-950은 물에 고도로 불용성이다.

발명의 상세한 설명

[0011] 발명의 개요

[0012] 본 발명자들은 결정질 VX-950에 비하여 생체이용효율이 개선된 VX-950의 형태 및 제형을 발견하게 되었다. 이러한 형태 및 제형(formulation)은 HCV 감염의 치료에 유용하다.

[0013] 따라서, 일 태양에 있어서, 본 발명은 비결정질 VX-950 제제, 예를 들어, 불순물 및/또는 결정질 VX-950을 실질적으로 함유하지 않는 순수한 VX-950 제제를 그 특징으로 한다. 예를 들어, 일 실시 형태에 있어서, 본 발명은 비결정질 형태의 VX-950을 포함하는 제형을 그 특징으로 하는데, 상기 비결정질 형태의 VX-950은 결정질 형태에 비하여 VX-950의 준안정성 용해도를 증강시키고, 따라서 생체이용효율을 개선시킨다. 본 발명은 다수의 가능한 제형들을 포함하며, 이들 모두는 비결정질 형태의 VX-950을 함유한다.

[0014] 일 태양에 있어서, 본 발명은 비결정질 VX-950 및 제2 성분을 포함하는 조성물을 그 특징으로 한다. 제2 성분은 예를 들어 계면활성제, 중합체, 또는 불활성의 약학적으로 허용가능한 물질을 비롯한 다양한 성분들로부터 선택될 수 있다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 본 조성물은 고체 분산물, 혼합물 또는 액체 분산물을 포함한다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 조성물은 고체의 형태 (예를 들어, 정제 또는 캡슐)로 존재한다.

[0015] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 비결정질 VX-950의 고체 분산물을 그 특징으로 한다.

[0016] 몇몇 실시 형태에 있어서, 고체 분산물은 약 40% 미만의 결정질 VX-950 (예를 들어, 약 35% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 또는 약 1% 미만)을 포함한다. 예를 들어, 몇몇 실시 형태에 있어서, 고체 분산물은 결정질 VX-950을 실질적으로 함유하고 있지 않다.

[0017] 몇몇 실시 형태에 있어서, 고체 분산물은 계면활성제, 중합체, 또는 불활성의 약학적으로 허용가능한 물질을 추가로 포함한다. 예를 들어, 고체 분산물은 중합체를 포함할 수 있으며, 중합체는 하나 또는 그 이상의 수용성 중합체 또는 부분적 수용성 중합체를 포함할 수 있다.

[0018] 몇몇 실시 형태에 있어서, VX-950은 중합체가 존재하지 않을 경우의 비결정질 VX-950에 비하여 개선된 물리적 또는 화학적 안정성을 갖는다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 고체 분산물은 유리 전이 온도가 순수(neat) 비결정질 VX-950의 유리 전이 온도보다 높다. 몇몇 실시 형태에 있어서, VX-950은 이완율이 순수 비결정질 VX-950의 이완율보다 낮다.

[0019] 몇몇 실시 형태에 있어서, 고체 분산물은 고체 분산물의 투여 이후 쥐의 혈중 VX-950의 수준이 중합체를 포함하지 않는 VX-950의 투여에서 보이는 것보다 약 20% 이상, 예를 들어, 약 50% 이상, 약 100% 이상, 약 200% 이상, 약 300% 이상 또는 약 400% 이상 더 높아지도록 충분한 양으로 존재하는 중합체를 포함한다.

[0020] 몇몇 실시 형태에 있어서, 고체 분산물은 셀룰로오스 중합체, 예를 들어 HPMC 중합체 또는 HPMCAS 중합체를 포함한다.

[0021] 몇몇 실시 형태에 있어서, 중합체는 고체 분산물 중에 약 10 중량% 내지 약 80 중량%, 예를 들어 약 30 중량% 내지 약 75 중량%, 예를 들어 약 70 중량%, 약 50 중량%, 또는 약 49.5 중량%의 양으로 존재한다.

[0022] 몇몇 실시 형태에 있어서, VX-950은 고체 분산물 중에 약 10 중량% 내지 약 80 중량%, 예를 들어 약 30 중량% 내지 약 75 중량%, 예를 들어 약 70 중량%, 약 50 중량%, 또는 약 49.5 중량%의 양으로 존재한다. 몇몇 실시

형태에 있어서, VX-950은 고체 분산물 중에 약 80% 초과 양으로 존재한다.

- [0023] 몇몇 실시 형태에 있어서, 고체 분산물은 계면활성제, 예를 들어 소듐 라우릴 술페이트 또는 비타민 E TPGS를 포함한다.
- [0024] 고체 분산물 중에 존재하는 계면활성제의 양은 예를 들어 계면활성제의 화학적 성질을 비롯한 다양한 요인에 따라 달라진다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 계면활성제는 약 0.1 내지 약 15%, 예를 들어 약 0.1% 내지 약 5%, 바람직하게는 약 1%의 양으로 존재한다.
- [0025] 몇몇 실시 형태에 있어서, 실질적으로 모든 VX-950은 고체 분산물 중에 비결정질 형태로 존재한다.
- [0026] 몇몇 실시 형태에 있어서, VX-950은 L-이성질체와 D-이성질체의 혼합물이다.
- [0027] 몇몇 실시 형태에 있어서, VX-950은 실질적으로 순수한 L-이성질체이다.
- [0028] 몇몇 실시 형태에 있어서, 고체 분산물은 분무 건조로 수득된다.
- [0029] 일 실시 형태에 있어서, 본 발명은 VX-950의 고체 분산물, 예를 들어 비결정질 고체 분산물을 제공한다. 예를 들어, VX-950, 하나 이상의 중합체, 및 선택적으로 하나 이상의 용해도 증강용 계면활성제를 포함하는 비결정질 고체 분산물이 제공된다. 이 분산물은 고체 분산물의 포유류 (예를 들어, 쥐, 개 또는 인간)에의 경구 투약시 VX-950의 수 용해도 및 생체이용효율을 증강시킬 수 있다. 소정 태양에 있어서, 고체 분산물 중의 일부 이상 (예를 들어, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상)의 VX-950은 비결정질 상태로 존재한다. 바람직한 실시 형태에 있어서, 고체 분산물에는 본질적으로 또는 실질적으로 결정질 VX-950이 함유되어 있지 않다.
- [0030] 소정의 고체 분산물에 있어서, VX-950 (예를 들어 비결정질 VX-950)은 고체 분산물의 총 중량의 최대 약 99%, 예를 들어 최대 약 98%, 최대 약 95%, 최대 약 90%, 최대 약 85%, 최대 약 80%, 최대 약 70%, 바람직하게는 최대 약 70%, 최대 약 65%, 최대 약 60%, 최대 약 55%, 더 바람직하게는 최대 약 50%의 양으로 존재한다. 다른 실시 형태에 있어서, VX-950은 고체 분산물의 약 1% 이상, 예를 들어 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 바람직하게는 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 더 바람직하게는 약 10% 이상, 더욱 더 바람직하게는 약 50% 이상의 양으로 존재한다. 본원의 실시예에 예시되어 있는 바와 같이, VX-950이 약 50 중량% (더 구체적으로는 약 49.5%)의 양으로 존재하는 고체 분산물은 본 발명 이내에 포함된다.
- [0031] 몇몇 실시 형태에 있어서, VX-950이 고체 분산물의 형태로 존재할 때, 약 60 중량% 이상, 예를 들어 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 바람직하게는 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상의 VX-950은 비결정질 형태로 존재한다. 모든 또는 실질적으로 모든 VX-950이 비결정질 형태로 존재하는 분산물도 포함된다.
- [0032] 몇몇 실시 형태에 있어서, VX-950을 포함하는 분산물은 VX-950의 L-이성질체와 D-이성질체의 혼합물 (예를 들어 1:1)을 포함하거나, VX-950은 실질적으로 순수한 형태의 상기 이성질체 중 어느 하나의 형태로 존재한다. 예를 들어, 약 60:40의 L:D (+/- 5%)의 혼합물이 포함된다. 소정 실시 형태에 있어서, VX-950은 약 95%, 약 98%, 또는 약 98% 초과 양의 L-이성질체로 존재한다.
- [0033] 비결정질 고체 분산물은 일반적으로 유리 전이 온도를 나타내며, 여기서, 분산물은 유리질 고체로부터 고무 조성물로 전이되게 한다. 일반적으로, 유리 전이 온도가 높을수록 분산물의 물리적 안정성이 더 커진다. 일반적으로 유리 전이 온도가 존재한다는 것은 적어도 대부분의 조성물 (예를 들어 분산물)이 비결정질 상태로 존재함을 나타낸다. 약학 조성물에 적합한 고체 분산물의 유리 전이 온도 (T_g)는 일반적으로 적어도 약 50°C이다. 몇몇 실시 형태에 있어서는, 보다 높은 온도가 바람직하다. 따라서, 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 발명의 고체 분산물의 T_g 는 약 100°C 이상 (예를 들어, 약 100°C 이상, 약 105°C 이상, 약 110°C 이상, 약 115°C 이상, 약 120°C 이상, 약 125°C 이상, 약 130°C 이상, 약 135°C 이상, 약 140°C 이상, 약 150°C 이상, 약 160°C 이상, 약 170°C 이상, 약 175°C 이상, 약 180°C 이상, 또는 약 190°C 이상)이다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 이 T_g 는 최대 약 200°C이다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기술된 유리 전이 온도는 건조 조건 하에 측정된다.
- [0034] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 비결정질 VX-950을 제공한다. 포유류에의 경구 투약시, 비결정질 VX-950은 중합체 또는 기타 부형제의 첨가 또는 존재 없이 (결정질 VX-950과 비교하여) VX-950의 수 용해도 및 생체이용효

율을 증강시킨다.

- [0035] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 비결정질 VX-950의 약학 조성물을 그 특징으로 한다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 비결정질 VX-950에는 결정질 VX-950이 실질적으로 함유되어 있지 않다.
- [0036] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 고체 분산물로서의 비결정질 VX-950 및 하나 이상의 계면활성제, 중합체, 불활성의 약학적으로 허용가능한 물질, 또는 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약학 조성물을 그 특징으로 한다.
- [0037] 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 조성물은 중합체를 함유하며 중합체는 하나 또는 그 이상의 수용성 중합체 또는 부분적 수용성 중합체이다.
- [0038] 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 VX-950은 결정질 VX-950에 비하여 개선된 물리적 또는 화학적 안정성을 갖는다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 고체 분산물의 유리 전이 온도는 순수 비결정질 VX-950의 유리 전이 온도보다 높다. 몇몇 실시 형태에 있어서, VX-950의 이완율은 순수 비결정질 VX-950의 이완율보다 낮다.
- [0039] 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 약학 조성물은 고체 분산물의 투여 이후, 쥐의 혈중 VX-950의 수준이 중합체를 포함하지 않는 VX-950의 투여에서 보이는 것보다 20% 이상, 예를 들어 50% 이상, 100% 이상, 200% 이상, 300% 이상 또는 400% 이상 더 높아지도록 충분한 양의 중합체를 함유한다.
- [0040] 몇몇 실시 형태에 있어서, 중합체는 셀룰로오스 중합체, 예를 들어 HPMC 또는 HPMCAS이다.
- [0041] 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 발명은 VX-950의 비결정질 고체 분산물(여기서, 상기 VX-950은 약학 조성물의 75% (w/w)를 포함함), HPMC 및 HPMCAS의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 중합체(여기서, 상기 중합체는 약학 조성물의 30-75% (wt/wt)를 포함함) 및 계면활성제(여기서, 상기 계면활성제는 약학 조성물의 0.5-2% (wt/wt)를 포함함)를 포함하는 약학 조성물을 그 특징으로 한다. 기술되어 있는 바와 같이, 성분의 중량 백분율은 고체 분산물의 중량에 관한 것인데, 상기 고체 분산물은 예를 들어 액체 현탁물 또는 정제로 추가로 제형화될 수 있다.
- [0042] 몇몇 실시 형태에 있어서, 중합체는 HPMC 또는 HPMCAS이다.
- [0043] 몇몇 실시 형태에 있어서, 계면활성제는 소듐 라우릴 술페이트 또는 비타민 E TPGS이다.
- [0044] 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 약학 조성물은 하기 성분들을 포함하며, 여기서, 상기 VX-950은 약학 조성물의 약 49.5% (wt/wt)를 포함하고, 상기 중합체는 HPMC로서, 약학 조성물의 약 49.5% (wt/wt)를 포함하며, 상기 계면활성제는 소듐 라우릴 술페이트 또는 비타민 E TPGS로서, 약학 조성물의 약 1% (wt/wt)를 포함한다. 기술되어 있는 바와 같이, 성분들의 중량 백분율은 고체 분산물의 중량에 관한 것인데, 상기 고체 분산물은 예를 들어 액체 현탁물 또는 정제로 추가로 제형화될 수 있다.
- [0045] 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 약학 조성물은 하기 성분들을 포함하며, 여기서, 상기 VX-950은 약학 조성물의 약 49.5% (wt/wt)로 포함하고, 상기 중합체는 HPMCAS로서, 약학 조성물의 약 49.5% (wt/wt)를 포함하며, 상기 계면활성제는 소듐 라우릴 술페이트 또는 비타민 E TPGS로서, 약학 조성물의 약 1% (wt/wt)를 포함한다. 기술되어 있는 바와 같이, 성분들의 중량 백분율은 고체 분산물의 중량에 관한 것인데, 상기 고체 분산물은 예를 들어 액체 현탁물 또는 정제로 추가로 제형화될 수 있다.
- [0046] 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 약학 조성물은 하기 성분들을 포함하며, 여기서, 상기 VX-950은 약학 조성물의 약 70% (wt/wt)를 포함하고, 상기 중합체는 HPMC 또는 HPMCAS로서, 약학 조성물의 약 29% (wt/wt)를 포함하며, 상기 계면활성제는 소듐 라우릴 술페이트 또는 비타민 E TPGS로서, 약학 조성물의 약 1% (wt/wt)를 포함한다. 기술되어 있는 바와 같이, 성분들의 중량 백분율은 고체 분산물의 중량에 관한 것인데, 상기 고체 분산물은 예를 들어 액체 현탁물 또는 정제로 추가로 제형화될 수 있다.
- [0047] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 비결정질 VX-950 입자를 포함하는 수성 현탁물과, HPMC 및 HPMCAS의 군으로부터 선택되는 용액 형태의 중합체를 함유하는 약학 조성물을 그 특징으로 한다.
- [0048] 몇몇 실시 형태에 있어서, 비결정질 VX-950은 고체 분산물의 형태로 존재한다.
- [0049] 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 약학 조성물은 용액으로서 또는 VX-950 입자의 성분으로서 또는 이들 양자로서의 계면활성제도 함유한다. 계면활성제는 예를 들어 SLS 또는 비타민 E TPGS일 수 있다.
- [0050] 몇몇 실시 형태에 있어서, 중합체는 용액으로서 존재하거나 VX-950 입자의 성분으로서 존재하거나 이들 양자로서 존재한다.

- [0051] 몇몇 실시 형태에 있어서, 이 수성 현탁물은 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%의 계면활성제를 포함한다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 이 수성 현탁물은 중량 기준으로 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml의 비결정질 VX-950을 포함한다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 이 수성 현탁물은 약 0.1 중량% 내지 약 2.0 중량%의 중합체, 예를 들어 약 1 중량%의 중합체를 포함한다.
- [0052] 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 발명은 본원에 기술되어 있는 형태, 분산물, 조성물 또는 제형의 제조 방법을 포함한다.
- [0053] 따라서, 분무 건조법을 비롯한 비결정질 형태의 VX-950의 제조 방법이 기술되어 있다. 일 실시 형태는 VX-950과 적합한 용매를 합하여 혼합물을 형성하는 단계, 및 그 후 이 혼합물을 분무 건조시켜 비결정질 형태의 VX-950을 수득하는 단계에 의한 비결정질 형태의 VX-950의 제조 방법을 제공한다. 혼합물은 용액 또는 현탁물일 수 있다.
- [0054] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 VX-950을 분무 건조시켜 비결정질 형태의 VX-950을 제공하는 단계를 포함하는 비결정질 형태의 VX-950의 제조 방법을 그 특징으로 한다.
- [0055] 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 방법은 VX-950과 적합한 용매를 조합하여 혼합물을 형성하는 단계 및 그 후 이 혼합물을 분무 건조시켜 비결정질 형태의 VX-950을 수득하는 단계를 포함한다.
- [0056] 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 방법은
- [0057] (a) VX-950, 중합체 및 용매의 혼합물을 형성시키는 단계; 및
- [0058] (b) 이 혼합물을 분무 건조시켜 VX-950을 포함하는 고체 분산물을 형성시키는 단계
- [0059] 를 포함한다.
- [0060] 몇몇 실시 형태에 있어서, 중합체는 HPMC 또는 HPMCAS이다.
- [0061] 몇몇 실시 형태에 있어서, 중합체는 고체 분산물 중에 약 30 중량% 내지 약 70 중량%의 양으로 존재한다.
- [0062] 몇몇 실시 형태에 있어서, 혼합물은 계면활성제, 예를 들어 소듐 라우릴 술페이트 (SLS) 또는 비타민 E TPGS를 또한 포함한다..
- [0063] 몇몇 실시 형태에 있어서, 용매는 메틸렌 클로라이드를 포함한다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 용매는 아세톤을 포함한다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 용매는 메틸렌 클로라이드와 아세톤의 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 용매는 약 0% 내지 약 30%의 아세톤 및 약 70% 내지 약 100%의 메틸렌 클로라이드를 포함할 수 있거나, 용매는 약 0% 내지 약 40%의 아세톤 및 약 60% 내지 약 100%의 메틸렌 클로라이드를 포함할 수 있다. 메틸렌 클로라이드 대 아세톤의 다른 예시적 비는 80:20, 75:25, 및 70:30을 포함한다.
- [0064] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 본원에 기술된 방법에 따라 제조되는 고체 분산물을 그 특징으로 한다.
- [0065] 본 발명은 VX-950의 고체 분산물의 제조 방법을 제공하며, 이 방법은
- [0066] (a) VX-950, 중합체 (예를 들어, 결정화 억제 또는 안정화 중합체) 및 용매의 용액을 형성시키는 단계; 및
- [0067] (b) 이 용액으로부터 용매를 신속하게 제거하여 VX-950 및 결정화 억제 중합체를 포함하는 비결정질 고체 분산물을 형성시키는 단계를 포함한다. 소정 실시 형태에 있어서, 용매는 분무 건조로 제거한다.
- [0068] 인정되는 바와 같이 분무 건조는 불활성 기체의 존재 하에 행해질 수 있다. 소정 실시 형태에 있어서, 분무 건조를 포함하는 공정은 이산화탄소 또는 이산화탄소의 혼합물을 포함하는 초임계 유체의 존재 하에 행해질 수 있다.
- [0069] 따라서, 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명은 VX-950의 고체 분산물의 제조 방법을 제공하며, 이 방법은
- [0070] (a) VX-950, 중합체 (예를 들어, 지지 중합체, 결정화 억제 중합체 또는 안정화 중합체) 및 용매의 용액을 형성시키는 단계; 및
- [0071] (b) 이 혼합물을 분무 건조시켜 VX-950을 포함하는 고체 분산물을 형성시키는 단계를 포함한다.
- [0072] 이러한 방법들을 이용하여 본 발명의 조성물을 제조할 수 있다. 본 방법에서 사용되는 성분의 양 및 특징은 본원에 기술되어 있는 바와 같다.

- [0073] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 포유류에서 HCV 감염을 치료하는 방법을 그 특징으로 한다. 일 실시 형태에 있어서, 본 방법은 비결정질 VX-950을 투여하는 단계를 포함하며, 비결정질 VX-950은 본원에 정의되어 있는 바와 같다. 다른 실시 형태에 있어서, 본 방법은 본원에 기술되어 있는 고체 분산물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0074] 다른 실시 형태에 있어서, 본 방법은 면역 조절제; 항바이러스제; HCV NS3/4A 프로테아제의 다른 억제제; IMPDH의 다른 억제제; NS3/4A 프로테아제 이외의, HCV의 수명 주기의 표적의 억제제; 내부 리보솜 엔트리 (entry) 억제제, 광범위한 바이러스 억제제; 시토크롬 P-450 억제제; 또는 그 조합으로부터 선택되는 부가적인 약제 (agent)를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0075] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 본원에 기술되어 있는 VX-950 조성물 또는 비결정질 VX-950을 포함하는 약학적 팩 또는 키트를 그 특징으로 한다.
- [0076] 비결정질 형태의 약물은 결정질 형태와는 다른 특성을 나타낸다 (미국 특허 제6,627,760호 참조). 본 발명의 실시 형태는 비결정질 VX-950을 포함하며, 이는 그의 상응하는 결정질 형태보다 열역학적으로 높은 에너지 수준으로 존재한다. 따라서, 비결정질 VX-950은 에너지 면에서 보다 큰 활성을 가지며, 따라서 흔히 보다 높은 준안정성 용해도, 보다 빠른 용해 거동과, 덜 안정한 물리적 특성을 나타낸다. 처음의 두 특성들은 약물의 수 용해도 및 생체이용효율을 증강시키는 작용을 하는 반면, 마지막의 특성은 물리적으로 덜 안정한 조성물을 제시함으로써 본 목적에 해로울 수도 있는데, 그의 생체이용효율은 보관 동안, 또는 인간 또는 동물에의 투여시 약물이 그의 비결정질 상태로부터 재결정화되는 것으로 인하여 변화될 수도 있다.
- [0077] 비결정질 고체 (일반적으로 결정 형태보다 덜 안정함)의 안정성을 개선시키기 위하여, 중합체 또는 중합체 혼합물을 사용하여 이 약물과 함께인 비결정질 고체 분산 시스템을 형성할 수 있다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 시간이 지나도 상이 분리되지 않는 시스템인 "고체 용액" 또는 고체 분산물이 제형화될 수 있으며, 여기서, 약물의 재결정화는 주위 온도에서 약학적으로 유의한 오랜 기간 (예를 들어, 2년) 동안 효과적으로 억제된다.
- [0078] 바람직한 실시 형태에 있어서, 고체 분산물 - 여기서, 고체 분산물은 VX-950 및 중합체 둘 모두를 포함함 -로부터의 수성 용액 내로의 중합체의 방출은 고체 분산물로부터 방출된 후 수성 매질에서 안정화되는 VX-950의 용액 매개 결정화를 감소시킬 수 있다. 예를 들어, VX-950의 고체 분산물이, 예를 들어, 위 또는 소장에서 발견되는 것과 같이, 생물학적 수성 유체 내로 도입될 때, 중합체, 예를 들어 HMPG 또는 HPMCA와, 비결정질 VX-950의 공동 방출 또는 사전 방출 (advanced-release)은 생물학적 수성 유체에서의 VX-950의 결정화를 감소시키고, 그럼으로써 VX-950의 생체이용효율, 용해도 및 흡수율 중 하나 이상을 증강시킬 것이다. 또한, 수성 매질 중의, 또는 VX-950과 조합된 그러한 중합체의 포함은 시험관 내에서, 예를 들어, VX-950의 액체 제형의 제조에서 수성 매질에서의 VX-950의 결정화를 감소시킬 수 있다.
- [0079] VX-950을 포함하는 비결정질 고체 분산물의 제조에는 여러 난제가 나타났다. 첫째, VX-950은 물, 또는 아세톤, 에틸 아세테이트 및 아세토니트릴을 비롯한 대부분의 다른 통상적인 유기 용매 중에 유의한 양으로 용해되지 않는다. 실온에서의 VX-950의 수 용해도는 HPLC에 의해 사실상 검출될 수 없으며, 이 수 용해도는 pH 의존성이 아니다. 둘째, VX-950은 몇몇 알코올, 예를 들어 MeOH, EtOH, 및 iPrOH와의 화학 반응성을 나타내며, 이는 상기 알코올들이 부적당한 용매가 되게 한다. 셋째, VX-950의 융점은 약 240°C이며, 이는 고온에서의 VX-950의 잠재적인 분해로 인하여 고온 용융 기술이 다소 비실용적으로 되게 한다. 따라서, 적절한 용매 또는 용매 혼합물이 고체 분산물의 프로세싱 (processing) 및 생성의 최적화에 중대한 것이다.
- [0080] 본 발명의 비결정질 고체 분산물은 VX-950의 경구 생체이용효율을 유의하게 개선시킬 수 있다. 적절한 계면활성제 또는 계면활성제 혼합물 (예를 들어, SLS 또는 비타민 E d-알과 토크페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트 (비타민 E TPGS))의 존재 하에서는 이 생체이용효율은 추가로 증강될 수 있다.
- [0081] 본 발명의 비결정질 고체 분산물은 결정질 VX-950의 투여에 비하여 경구 투여될 때 VX-950의 생체이용효율이 개선될 수 있다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 이러한 고체 분산물은 편리하게 보관 및 투여될 수 있는 고체 상태로 존재한다. 고체 분산물의 제조는 유기 용매 또는 용매 혼합물 (예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 아세톤 등) 또는 초임계 유체 (예를 들어, 이산화탄소를 포함함)의 선택에 의해 성공적으로 실시 및 대규모화될 수 있다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 고체 분산물은 개선된 화학적 및 물리적 안정성을 가질 수 있다. 예를 들어, 몇몇 경우에, 고체 분산물은 통상적인 보관 조건 (실온)에서 2년 이상 동안 화학적 및/또는 물리적으로 안정할 수 있다.
- [0082] 본 발명의 하나 이상의 실시 형태에 대한 상세한 사항은 이하에 첨부되는 상세한 설명에 나타내어져 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 장점은 발명의 상세한 설명 및 청구의 범위로부터 자명할 것이다.

[0083] **도면의 간단한 설명**

[0084] 도 1에는 다양한 VX-950 조성물들을 비교한 것이 도시되어 있다.

[0085] 도 2에는 VX-950을 함유하는 다양한 조성물들의 쥐 pK를 비교한 것이 도시되어 있다.

[0086] 도 3 내지 도 6에는 VX-950 및 비타민 E TPGS를 포함하는 다양한 현탁물의 안정성에 대한 데이터를 비교한 것이 도시되어 있다.

[0087] 도 7 내지 도 10에는 VX-950 및 비타민 E TPGS를 포함하는 다양한 현탁물의 동적 용해도에 대한 데이터를 비교한 것이 도시되어 있다.

[0088] **발명의 상세한 설명**

[0089] 일반적으로, VX-950의 미분화 결정질 약물 분말을 쥐에게 경구 투여 한 후의 절대 생체이용효율은 0.5% 미만이라는 것이 밝혀졌다. VX-950과 통상적인 약학적 부형제의 단순 혼합물은 포유류에의 경구 투여시 유사하게 낮은 생체이용효율을 나타낸다. 결정질 형태의 VX-950 (즉, 상당한 부분의 VX-950이 결정질 형태로 존재함)을 함유하는 조성물은 일반적으로 VX-950의 충분한 치료 효과를 제공하는 정도로 약물이 흡수되지 않는다. 본원에 기술되어 있는 조성물은 비교적 개선된 생체이용효율을 제공한다. 따라서, 몇몇 실시 형태에 있어서, 비결정질 VX-950 제제가 제공된다. 예를 들어, 결정질 VX-950을 비롯한 불순물을 실질적으로 함유하지 않은 정제된 제제. 몇몇 실시 형태에 있어서, 본 발명은 VX-950을 포함하는 고체 분산물 형태의 약학 조성물을 포함한다. 본 발명은 안정하며, 투여가 용이하고, 투여시 VX-950의 생체이용효율이 높다.

[0090] 소정 실시 형태에 있어서, VX-950은 약 5 중량% 내지 약 90 중량%, 예를 들어 약 5 중량% 내지 약 70 중량%, 바람직하게는 최대 약 50 중량%의 양으로 존재한다. VX-950은 D-이성질체와 L-이성질체의 혼합물이거나 이 이성질체 중 어느 하나의 실질적으로 순수한 생성물이다. VX-950은 바람직하게는 실질적으로 비결정질이다 (예를 들어, 약 50% 이상의 VX-950이 비결정질이거나, 약 55% 이상의 VX-950이 비결정질이거나, 약 60% 이상의 VX-950이 비결정질이거나, 약 65% 이상의 VX-950이 비결정질이거나, 약 70% 이상의 VX-950이 비결정질이거나, 약 75% 이상의 VX-950이 비결정질이거나, 약 80% 이상의 VX-950이 비결정질이거나, 약 85% 이상의 VX-950이 비결정질이거나, 약 90% 이상의 VX-950이 비결정질이거나, 약 95% 이상의 VX-950이 비결정질이거나, 약 98% 이상의 VX-950이 비결정질이거나, 약 99% 이상의 VX-950이 비결정질이거나, 실질적으로 모든 VX-950이 비결정질임).

[0091] 본원에 사용되는 바와 같이, "비결정질"이라는 용어는 원자 위치에서 장거리 질서 (long range order)를 전혀 갖지 않는 고체 물질을 말한다. 비결정질 고체는 일반적으로 과냉각된 액체이며, 이 분자는 랜덤한 방식으로 배열되어 잘 규정된 배열체가 전혀 존재하지 않으며 장거리 질서가 전혀 존재하지 않는다. 비결정질 고체는 일반적으로 등방성인데, 즉, 모든 방향에서 유사한 특성을 나타내며 명확한 융점을 갖지 않는다. 예를 들어, 비결정질 물질은 X-선 분말 회절 (X-ray power diffraction, XRPD) 패턴에서 선명한 특징적인 결정 피크(들)을 전혀 갖지 않는 고체 물질이다 (즉, XRPD로 결정할 경우 결정이 아님). 대신, 하나 또는 여러 개의 폭넓은 피크 (예를 들어, 할로 (halo))가 그의 XRPD 패턴에서 나타난다. 폭넓은 피크는 비결정질 고체의 특징이다. 비결정질 물질과 결정질 물질의 XRPD의 비교를 위해서는 미국 특허 제2004/0006237호를 참조한다.

[0092] 본원에 사용되는 바와 같이, "결정질 고체"는 구조 단위가 고정된 기하학적 패턴 또는 격자형으로 배열되어서, 결정질 고체가 강직한 장거리 질서를 갖는 화합물 또는 조성물을 말한다. 결정 구조를 구성하는 단위는 원자, 분자 또는 이온일 수 있다. 결정질 고체는 명확한 융점을 나타낸다.

[0093] 본원에 사용되는 바와 같이, "분산물"은 분산된 상인 하나의 물질이 제2 물질 (연속 상 또는 비히클) 전반에 걸쳐 별개의 단위로 분포된 분산 시스템을 말한다. 분산된 상의 크기는 꽤 달라질 수 있다 (예를 들어 나노미터 치수 내지 크기가 수 마이크로인 콜로이드성 입자). 일반적으로, 분산된 상은 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. 고체 분산물의 경우, 분산 상 및 연속 상 둘 모두는 고체이다. 약학적 용도에 있어서, 고체 분산물은 비결정질 중합체 (연속 상) 중에 결정질 약물 (분산 상), 또는 대안적으로는 비결정질 중합체 (연속 상) 중 비결정질 약물 (분산 상)을 포함할 수 있다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 비결정질 고체 분산물은 분산 상을 구성하는 중합체를 포함하며, 약물은 연속 상을 구성한다.

[0094] 일반적으로 "비결정질 고체 분산물"이라는 용어는 2종 이상의 성분, 일반적으로 약물 및 중합체의 고체 분산물을 말하지만, 가능하게는 기타 성분, 예를 들어 계면활성제 또는 기타 약학적 부형제를 포함하는 것을 말하며, 여기서, 약물은 비결정질 상 중에 존재하고, 비결정질 약물의 물리적 안정성 및/또는 용해성 및/또는 용해도는 상기 기타 성분에 의해 증강된다.

- [0095] 본원에서 제공되는 고체 분산물은 특히 유리한 본 발명의 실시 형태이다. 고체 분산물은 전형적으로 적절한 담체 매질, 예를 들어 고체 상태 담체 중에 화합물이 분산된 것을 포함한다. 일 실시 형태에 있어서, 본 발명에 따른 담체는 중합체, 바람직하게는 수용성 중합체 또는 부분적 수용성 중합체를 포함한다. 하나 또는 그 이상의 수용성 중합체가 본 발명의 고체 분산물에서 사용될 수 있다는 것이 이해된다.
- [0096] 예시적 고체 분산물로는 VX-950의 적어도 하나의 중합체와의 공동 침전물 또는 공동 용융물이 있다. "공동 침전물"은 약물 및 중합체를 용매 또는 용매 혼합물에 용해시키고, 이어서 용매 또는 용매 혼합물을 제거한 후의 생성물이다. 때로, 중합체는 용매 또는 용매 혼합물에 현탁될 수 있다. 용매 또는 용매 혼합물은 유기 용매 및 초임계 유체를 포함한다. "공동 용융물"은 약물 및 중합체를 선택적으로 용매 또는 용매 혼합물의 존재 하에 가열하여 용융시키고, 이어서 혼합하고, 적용가능할 경우 용매의 적어도 일부를 제거하고, 선택된 속도로 실온으로 냉각시킨 후의 생성물이다. 몇몇 경우, 고체 분산물은 약물 및 고체 중합체의 첨가, 이어서 혼합 및 용매의 제거에 의해 제조된다. 용매의 제거를 위하여, 진공 건조, 분무 건조, 트레이 건조, 동결 건조, 및 기타 건조 절차가 적용될 수 있다. 본 발명에 따라 적절한 프로세싱 파라미터를 이용하여 임의의 상기 방법들을 적용하면, 최종 고체 분산물 생성물 중의 비결정질 상태의 VX-950이 제공된다.
- [0097] 비결정질 VX-950의 제조
- [0098] 예를 들어 미국 특허 제2003/0186952호 (1092 단락에서 상기 특허에 인용된 문헌 참조) 및 미국 특허 제2003/0185891호에 개시되어 있는 것을 비롯한 비결정질 형태 및 고체 분산물의 임의의 수득 방법을 본 발명과 관련하여 사용할 수 있다. 일반적으로, 사용될 수 있는 방법은 신속한 혼합물로부터의 용매의 제거 또는 용융 샘플의 냉각을 포함하는 방법들을 포함한다. 그러한 방법은 회전 증발법, 냉동 건조법 (즉, 동결 건조법), 진공 건조법, 용융 응결법 및 용융 압출법을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 그러나, 본 발명의 바람직한 실시 형태는 분무 건조로 수득되는 비결정질 고체 분산물을 포함한다. 따라서, 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명은 용매의 제거를 위하여 분무 건조시킴으로써 수득되는 생성물의 건조법을 제공한다.
- [0099] 본원에 개시되어 있는 제제, 예를 들어, 약학 조성물은 VX-950, 적합한 중합체, 및 적절한 용매를 포함하는 혼합물의 분무 건조에 의해 수득될 수 있다. 분무 건조법은 예를 들어 고체 및 용매를 포함하는 액체 혼합물의 미립자화 (atomization) 및 용매의 제거를 포함하는 방법이다. 미립자화는 예를 들어 노즐을 통하여 또는 회전 디스크 상에서 행해질 수도 있다.
- [0100] 분무 건조는 액체 공급물을 건조된 미립자 형태로 전환시키는 공정이다. 선택적으로, 이차 건조 공정, 예를 들어 유동층 건조 또는 진공 건조를 이용하여 잔류 용매를 약학적으로 허용가능한 수준으로 감소시킬 수도 있다. 전형적으로, 분무 건조법은 고도로 분산된 액체 현탁물 또는 용액과, 충분한 부피의 고온 공기를 접촉시켜 증발을 일으키는 단계 및 액체 소적을 건조시키는 단계를 포함한다. 분무 건조시킬 제제는 선택된 분무 건조 장치를 사용하여 미립자화시킬 수도 있는 임의의 용액, 조악한 현탁물, 슬러리, 콜로이드성 분산물, 또는 페이스트일 수 있다. 표준 절차에 있어서, 본 제제는 용매를 증발시키며 건조된 생성물을 수집기 (예를 들어, 사이클론)로 전달하는 여과된 가온 공기 흐름 내로 분무된다. 이어서 사용된 공기는 용매로 고갈되거나, 대안적으로는 사용된 공기는 응축기로 보내져서 용매를 포획하고 잠재적으로는 재활용한다. 구매가능한 유형의 장치를 사용하여 분무 건조를 수행할 수도 있다. 예를 들어, 상용 분무 건조기가 Buchi Ltd. 및 Niro에 의해 제조된다 (예를 들어 Niro에 의해 제조되는 PSD 라인의 분무 건조기) (미국 특허 제2004/0105820호; 미국 특허 제2003/0144257호 참조).
- [0101] 분무 건조에서는 전형적으로 약 5% 내지 약 30%, (즉, 약물 플러스 부형제), 바람직하게는 약 10% 이상의 물질의 고체 로드 (solids loads)가 이용된다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 10% 미만의 로드는 열등한 수율 및 용납될 수 없도록 긴 실행 시간으로 이어질 수도 있다. 일반적으로, 고체 로드의 상한치는 생성된 용액의 점도 (예를 들어, 펌핑되는 능력) 및 이 용액 중의 성분의 용해도에 의해 지배된다. 일반적으로, 용액의 점도는 생성되는 분말 생성물에 있어서의 입자의 크기를 결정할 수 있다.
- [0102] 분무 건조에 있어서의 기술 및 방법은 문헌[Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds.), McGraw-Hill book Co. (1984)]; 및 문헌[Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954)]에서 발견할 수도 있다. 일반적으로, 분무 건조는 약 60℃ 내지 약 200℃, 예를 들어, 약 70℃ 내지 약 150℃, 바람직하게는 약 80℃ 내지 약 110℃, 예를 들어, 약 90℃의 유입 온도로 수행된다. 분무 건조는 일반적으로 약 40℃ 내지 약 100℃, 예를 들어 약 50℃ 내지 약 65℃, 예를 들어 약 56℃ 또는 58℃의 유입 온도로 수행된다.

- [0103] 용매의 제거는 후속적인 건조 단계, 예를 들어, 트레이 건조, 유동층 건조 (예를 들어, 대략 실온 내지 약 100℃), 진공 건조, 마이크로파 건조, 회전형 드럼 건조 또는 2원추 (biconical) 진공 건조 (예를 들어, 대략 실온 내지 약 200℃)를 필요로 할 수도 있다.
- [0104] 몇몇 경우, PVP K29/32는 고체 내에서 용매를 트래핑 (trap)하는 것으로 보임이 밝혀졌다. 체적 밀도 (bulk density)/유동과 잔류 용매 사이에는 직접적인 관계가 있는데, 체적 밀도가 보다 높거나/유동이 보다 양호할수록 잔류 용매가 보다 많아진다. 분말의 유동 및 체적 밀도를 최적화하고 이차 건조를 이용하여 잔류 용매를 제거하는 것이 유리할 수도 있다. 본 발명의 일 실시 형태에 있어서, 고체 분산물은 유동층 건조된다. 약 75℃에서의 약 8시간 동안의 유동층 건조는 소정 실시 형태에 있어서 VX-950의 소정 고체 분산물에 있어서 최적의 효과를 제공하는 데에 효과적인 것으로 밝혀졌다. 다른 실시 형태에 있어서, 예를 들어, 고체 분산물 중 중합체로서 HPMCA가 사용되는 실시 형태에 있어서, 45℃에서의 약 4시간 동안의 유동층 건조가 최종 생성물 중의 허용가능한 수준의 잔류 용매를 제공하는 데에 효과적이었다.
- [0105] 바람직한 공정에 있어서, 용매는 휘발성 용매를 포함한다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 용매는 휘발성 용매의 혼합물을 포함한다. 바람직한 용매는 VX-950 및 중합체 둘 모두를 용해시킬 수 있는 것을 포함한다. 적합한 용매는 상기에 기술되어 있는 것, 예를 들어 메틸렌 클로라이드, 아세톤 등을 포함한다. 더 바람직한 공정에 있어서, 용매는 메틸렌 클로라이드와 아세톤의 혼합물이다. 알코올 용매가 본 발명과 관련하여 사용될 수 있지만, 알코올은 VX-950과 반응하여 케탈을 형성하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, (특히 케탈을 형성하도록) VX-950과 반응하지는 않는 용매가 바람직하다. 그러한 용매는 OH기 또는 유사한 반응 부분을 포함하지 않아야 한다. 따라서, 이러한 공정에 있어서, 바람직한 용매는 알코올 이외의 것이다.
- [0106] VX-950의 반응성 때문에, 본 발명과 관련하여 사용하기에 바람직한 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어 PEG 8000) 이외의 것 (즉, 자유 히드록실 부분이 있는 중합체 이외의 것)이다.
- [0107] 입자 크기 및 건조 온도 범위는 최적의 고체 분산물의 제조를 위하여 변경될 수도 있다. 숙련자에 의해 인정되듯이, 작은 입자 크기에 의해 용매 제거가 개선된다. 그러나, 본 출원인은 보다 작은 입자는 솜털 같은 (fluffy) 입자에 이르게 되며, 상기 솜털 같은 입자는 하류 프로세싱, 예를 들어, 타정에 있어서 VX-950의 최적의 고체 분산물을 제공하지 않음을 밝혀내었다. 보다 높은 온도에서는, VX-950의 결정화 또는 화학적 분해가 발생할 수도 있다. 보다 낮은 온도에서는, 충분한 양의 용매가 제거되지 않을 수도 있다. 본 발명의 방법은 최적의 입자 크기 및 최적의 건조 온도를 제공한다.
- [0108] 중합체
- [0109] VX-950 및 중합체 (또는 고체 상태의 담체)를 포함하는 고체 분산물이 본원에 포함된다.
- [0110] 일 실시 형태에 있어서, 본 발명의 중합체는 수성 매질 중에 용해될 수 있다. 중합체의 용해도는 pH-독립적이거나 pH-의존적일 수 있다. 후자는 하나 이상의 장용 중합체를 포함한다. "장용 중합체"라는 용어는 보다 산성인 위 환경에 비하여 보다 덜 산성인 장 환경에서 우선적으로 용해될 수 있는 중합체, 예를 들어, 산성의 수성 매질에서는 불용성이지만 pH가 5-6보다 높을 때는 가용성인 중합체를 말한다. 적절한 중합체는 화학적으로 그리고 생물학적으로 불활성이어야 한다. 고체 분산물의 물리적 안정성의 개선을 위하여, 중합체의 유리 전이 온도 (T_g)는 가능한 한 높아야 한다. 예를 들어, 바람직한 중합체는 유리 전이 온도가 약물 (예를 들어, VX-950)의 유리 전이 온도와 적어도 동일하거나 그 이상이다. 다른 바람직한 중합체는 유리 전이 온도가 약물 (예를 들어, VX-950)의 약 10 내지 약 15℃ 이내이다. 중합체의 적합한 유리 전이 온도의 예에는 약 90℃ 이상, 약 95℃ 이상, 약 100℃ 이상, 약 105℃ 이상, 약 110℃ 이상, 약 115℃ 이상, 약 120℃ 이상, 약 125℃ 이상, 약 130℃ 이상, 약 135℃ 이상, 약 140℃ 이상, 약 145℃ 이상, 약 150℃ 이상, 약 155℃ 이상, 약 160℃ 이상, 약 165℃ 이상, 약 170℃ 이상, 또는 약 175℃ 이상 (건조 조건 하에서 측정됨)이 포함된다. 이론에 구애되고자 함이 없이, 근본적인 기작은 T_g 가 보다 높은 중합체는 실온에서 분자 이동성이 보다 낮다는 것이며, 이는 비결정질 고체 분산물의 물리적 안정성의 안정화에 있어서 중대한 요인일 수 있다고 생각된다.
- [0111] 부가적으로, 중합체의 흡습성은 가능한 한 낮아야 한다. 본 출원에서의 비교 목적상, 중합체 또는 조성물의 흡습성은 약 60%의 상대 습도에서 특성화된다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 중합체는 물 흡수성이 약 10% 미만, 예를 들어 약 9% 미만, 약 8% 미만, 약 7% 미만, 약 6% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 또는 약 2% 미만이다. 셀룰로오스 중합체는 일반적으로 물 흡수성이 약 3%이며, 반면, PVP는 일반적으로 물 흡수성이 약 9%이다. 흡습성은 고체 분산물의 물리적 안정성에도 영향을 미칠 수 있다. 일반적으로, 중합체 중에

흡착되는 수분은 중합체와, 생성되는 고체 분산물의 T_g 를 크게 감소시킬 수 있으며, 이는 상기에 기술되어 있는 바와 같이 고체 분산물의 물리적 안정성을 또한 감소시킬 것이다.

[0112] 일 실시 형태에 있어서, 중합체는 하나 이상의 수용성 중합체(들) 또는 부분적 수용성 중합체(들)이다. 수용성 또는 부분적 수용성 중합체는 셀룰로오스 유도체 (예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC), 히드록시프로필셀룰로오스 (HPC)) 또는 에틸셀룰로오스; 폴리비닐피롤리돈 (PVP); 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 폴리비닐알콜 (PVA); 아크릴레이트, 예를 들어 폴리메타크릴레이트 (예를 들어, 유드라기트 (Eudragit)(등록상표) E); 시클로덱스트린 (예를 들어, β -시클로덱스트린)과, 예를 들어 PVP-VA (폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트)를 비롯한 그의 공중합체 및 유도체를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 중합체는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC), 예를 들어 HPMC E50 또는 HPMCE15이다. 본원에 논의되어 있는 바와 같이, 중합체는 pH-의존성 장용 중합체이다. 그러한 pH-의존성 장용 중합체는 셀룰로오스 유도체 (예를 들어, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP)), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 (HPMCP), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 카르복시메틸셀룰로오스 (CMC) 또는 그의 염 (예를 들어, 나트륨염, 예를 들어, (CMC-Na)); 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 히드록시프로필셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (HPCAP), 히드록시프로필메틸-셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (HPMCAP), 및 메틸셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (MCAP), 또는 폴리메타크릴레이트 (예를 들어, 유드라기트 (등록상표) S)를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 중합체는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS)이다.

[0113] 또다른 실시 형태에 있어서, 중합체는 불용성 가교 결합 중합체, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈 (예를 들어, 크로스포비돈 (Crospovidone))이다.

[0114] 약물이 중합체와 함께, 예를 들어 VX-950이 HPMC 또는 HPMCAS 중합체와 함께 고체 분산물을 형성하는 실시 형태에 있어서, 고체 분산물의 총 중량에 관하여 중합체의 양은 전형적으로 약 20% 이상, 바람직하게는 약 30% 이상, 예를 들어 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상 또는 약 50%(예를 들어, 49.5%)이다. 이 양은 전형적으로 약 99% 이하, 바람직하게는 약 80% 이하, 예를 들어 약 75% 이하, 약 70% 이하, 약 65% 이하, 약 60% 이하, 또는 약 55% 이하이다. 일 실시 형태에 있어서, 중합체는 분산물의 총 중량의 최대 약 50% (더욱 더 구체적으로는, 약 48% 내지 52%, 예를 들어, 약 49%, 약 49.5%, 약 50%, 약 50.5%, 또는 약 51%)의 양으로 존재한다.

[0115] 본 발명의 더욱 특징적인 실시 형태들 중 하나에 있어서, 중합체는 폴리비닐피롤리돈 (PVP) (예를 들어, PVP29/32)이며 최대 약 50% (또는 더 구체적으로는 약 50%)의 양으로 존재한다. 본원에 개시되어 있는 바와 같이, 약 49.5%의 PVP K29/32를 포함하는 분산물은 본 발명 이내에 포함된다.

[0116] 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명은 VX-950 및 셀룰로오스 중합체, 예를 들어 HPMC 또는 HPMCAS 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 약물 (즉, VX-950)은 분산물의 약 20% 이상, 예를 들어 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 또는 심지어 그보다 많은 양으로 존재한다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 약물은 약 48% 내지 52%, 예를 들어 약 49%, 약 49.5%, 약 50%, 약 50.5%, 또는 약 51%의 양으로 존재한다. 상기에 기술되어 있는 바와 같이, 중합체는 약 20% 이상, 바람직하게는 약 30% 이상, 예를 들어, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% (예를 들어, 49.5%)의 양으로 존재한다. 이 양은 전형적으로 약 99% 이하, 바람직하게는 약 80% 이하, 예를 들어 약 75% 이하, 약 70% 이하, 약 65% 이하, 약 60% 이하, 또는 약 55% 이하이다. 일 실시 형태에 있어서, 중합체는 분산물의 총 중량의 최대 약 50% (더욱 더 구체적으로는 약 48% 내지 52%, 예를 들어, 약 49%, 약 49.5%, 약 50%, 약 50.5%, 또는 약 51%)의 양으로 존재한다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 약물 및 중합체는 대충 동일한 양으로 존재하며, 예를 들어, 각각의 중합체 및 약물은 분산물의 중량 백분율의 대략 절반을 구성한다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 분산물은 다른 부성분, 예를 들어, 계면활성제 (SLS 또는 비타민 E TPGS)를 추가로 포함한다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 계면활성제는 분산물의 중량을 기준으로 약 10% 미만, 예를 들어 약 9 중량% 미만, 약 8 중량% 미만, 약 7 중량% 미만, 약 6 중량% 미만, 약 5 중량% 미만, 약 4 중량% 미만, 약 3 중량% 미만, 약 2 중량% 미만, 또는 약 1 중량% 미만으로 존재한다.

[0117] 중합체를 포함하는 실시 형태에 있어서, 중합체는 고체 분산물의 안정화에 유효한 양으로 존재하여야 한다. 안정화는 VX-950의 결정화의 억제 또는 방지를 포함한다. 그러한 안정화는 VX-950의 비결정질 형태로부터의 결정질 형태로의 전환을 억제한다. 예를 들어, 중합체는 일부 (예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 또는 그 이상) 이상

의 VX-950이 비결정질 형태로부터 결정질 형태로 되는 것을 방지한다. 안정화는 예를 들어 고체 분산물의 유리 전이 온도의 측정, 비결정질 물질의 이완율의 측정, 또는 VX-950의 용해도 또는 생체이용효율의 측정에 의해 측정될 수 있다.

[0118] 예를 들어 고체 분산물, 예를 들어 비결정질 고체 분산물의 형성을 위하여 VX-950과 조합하여 사용하기에 적합한 중합체는 하나 이상의 하기 특성을 가져야 한다:

[0119] 1. 중합체의 유리 전이 온도는 VX-950의 유리 전이 온도보다 약 10-15℃나 더 낮은 온도를 가져야 한다. 바람직하게는, 상기 중합체의 유리 전이 온도는 VX-950의 유리 전이 온도보다 높으며, 일반적으로는 약물 제품의 원하는 보관 온도보다 50℃ 이상 더 높다. 예를 들어, 약 100℃ 이상, 약 105℃ 이상, 약 105℃ 이상, 약 110℃ 이상, 약 120℃ 이상, 약 130℃ 이상, 약 140℃ 이상, 약 150℃ 이상, 약 160℃ 이상, 약 160℃, 또는 그 이상 더 높다.

[0120] 2. 중합체는 상대적으로 비흡습성이어야 한다. 예를 들어, 중합체는 표준 조건 하에 보관될 때, 약 10% 미만의 물, 예를 들어 약 9% 미만, 약 8% 미만, 약 7% 미만, 약 6% 미만, 또는 약 5% 미만, 약 4% 미만, 또는 약 3% 미만의 물을 흡수하여야 한다. 바람직하게는, 중합체는 표준 조건 하에 보관될 때 실질적으로 물을 흡수하지 않는다.

[0121] 3. 중합체는 분무 건조 공정에 적합한 용매 중의 용해도가 VX-950의 것에 관하여 유사하거나 보다 우수하여야 한다. 바람직한 실시 형태에 있어서, 중합체는 VX-950과 동일한 하나 이상의 용매 또는 용매 시스템에 용해될 것이다. 중합체가 하나 이상의 히드록시외의 기 (non-hydroxy)를 포함하는 용매, 예를 들어 메틸렌 클로라이드, 아세톤 또는 그 조합에 가용성인 것이 바람직하다.

[0122] 4. 중합체는, 예를 들어 고체 분산물 또는 액체 현탁물 중에 VX-950과 조합될 때, 중합체의 부재 하에서의 VX-950의 용해도에 비해 또는 참고 중합체와 조합될 때의 VX-950의 용해도에 비해 수성 및 생리학적 관련 매질 중에서의 VX-950의 용해도를 증가시켜야 한다. 예를 들어, 중합체는 고체 비결정질 분산물 또는 액체 현탁물로부터 결정질 VX-950으로 전환되는 비결정질 VX-950의 양을 감소시킴으로써 비결정질 VX-950의 용해도를 증가시킬 수 있다.

[0123] 5. 중합체는 비결정질 물질의 이완율을 감소시켜야 한다.

[0124] 6. 중합체는 VX-950의 물리적 및/또는 화학적 안정성을 증가시켜야 한다.

[0125] 7. 중합체는 VX-950의 제조성을 개선시켜야 한다.

[0126] 8. 중합체는 VX-950의 하나 이상의 취급, 투여 또는 보관 특성을 개선시켜야 한다.

[0127] 9. 중합체는 다른 약학적 성분, 예를 들어 부형제와 불리하게 상호 작용하지 않아야 한다.

[0128] 후보 중합체 (또는 다른 성분)의 적합성은 비결정질 조성물을 형성하기 위한 본원에 기술되어 있는 분무 건조 방법 (또는 기타 방법)을 이용하여 시험할 수 있다. 후보 조성물은 안정성, 결정 형성에 대한 저항성, 또는 기타 특성 면에서 비교될 수 있으며, 참고용 제제, 예를 들어, 49.5%의 비결정질 VX-950, 49.5%의 HPMC 또는 HPMCAS, 및 1%의 계면활성제, 예를 들어, SLS 또는 비타민 E TPGS의 제제; 또는 결정질 VX-950의 제제와 비교될 수 있다. 예를 들어, 후보 조성물을 시험하여 이것이 용매 매개 결정화의 개시 시간, 또는 제어된 조건 하에서 주어진 시간에서 전환 퍼센트를 50%, 75%, 100%, 또는 110% 이상 저해하는지를 결정할 수 있으며, 참고용 제제, 또는 후보 조성물을 시험하여 이것이 결정질 VX-950에 비하여 개선된 생체이용효율 또는 용해도를 갖는지를 결정할 수 있다.

[0129] 계면활성제

[0130] 고체 분산물 또는 기타 조성물은 계면활성제를 포함할 수도 있다. 계면활성제 또는 계면활성제 혼합물은 일반적으로 고체 분산물과 수성 매질 사이의 계면 장력을 감소시킨다. 적절한 계면활성제 또는 계면활성제 혼합물은 고체 분산물로부터의 VX-950의 수 용해도 및 생체이용효율을 또한 증강시킬 수도 있다. 본 발명과 관련하여 사용하기 위한 계면활성제는 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 스팬즈 (spans) (등록상표)), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 트윈즈 (Tweens) (등록상표)), 소듐 라우릴 술페이트 (SLS), 소듐 도데실벤젠 술포네이트 (SDBS) 디옥틸 소듐 술포숙시네이트 (도쿠세이트(Docusate)), 디옥시콜산 나트륨염 (DOSS), 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 헥사데실트리메틸 암모늄 브로마이드 (HTAB), 소듐 N-라우로일사르코신, 소듐 올레에이트, 소듐 미리스테이트, 소듐 스테아레이트, 소듐 팔미테이트, 젤루시레

(Gelucire) 44/14, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 비타민 E d-알과 토크페릴 폴리메틸렌 글리콜 1000 속 시네이트 (TPGS), 레시틴, MW 677-692, 글루탄산 일나트륨 일수화물, 라브라솔 (Labrasol), PEG 8 카프릴릭/카프릭 글리세라이드, 트랜스쿠톨 (Transcutol), 디메틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 솔루톨 (Solutol) HS-15, 폴리에틸렌 글리콜/히드록시스테아레이트, 타우로콜산 (Taurocholic Acid), 플루로닉 (Pluronic) F68, 플루로닉 F108, 및 플루로닉 F127 (또는 임의의 기타 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 (플루로닉스 (Pluronic) (등록상표)) 또는 포화 폴리글리콜화 글리세라이드 (겔루시르즈 (Gelucirs) (등록상표))를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 본 발명과 관련하여 사용될 수도 있는 그러한 계면활성제의 구체예에는 스팬 (Span) 65, 스팬 25, 트윈 20, 카프릴 (Capryol) 90, 플루로닉 F108, 소듐 라우릴 술페이트 (SLS), 비타민 E TPGS, 플루로닉스 및 공중합체가 포함되지만, 이로 한정되는 것은 아니다. SLS 및 비타민 E TPGS가 바람직하다.

[0131] 고체 분산물의 총 중량에 관한 계면활성제 (예를 들어, SLS 또는 비타민 E TPGS)의 양은 0.1-15% 사이일 수도 있다. 바람직하게는, 이는 약 1 내지 약 10%, 더 바람직하게는 약 1 내지 약 5%, 예를 들어, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 또는 약 5%이다.

[0132] 소정 실시 형태에 있어서, 고체 분산물의 총 중량에 관한 계면활성제의 양은 약 0.1% 이상, 바람직하게는 약 0.5% 이상, 더 바람직하게는 약 1% 이상 (예를 들어, 약 1%)이다. 이러한 실시 형태에 있어서, 계면활성제는 약 15% 이하, 바람직하게는 약 12%, 약 11%, 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2% 또는 약 1% 이하의 양으로 존재한다. 본원의 실시예에 예시되어 있는 바와 같이, 계면활성제가 약 1 중량%의 양으로 존재하는 실시 형태가 바람직하다.

[0133] 특히 바람직한 실시 형태는 VX-950, HPMC, 및 계면활성제의 고체 분산물을 포함한다. 예를 들어, 49.5%의 VX-950, 49.5%의 HPMC 중합체, 예를 들어 HPMC E50, 및 1%의 계면활성제, 예를 들어 SLS를 포함하는 고체 분산물.

[0134] 특히 바람직한 다른 실시 형태는 VX-950, HPMCAS, 및 계면활성제의 고체 분산물을 포함한다. 예를 들어, 49.5%의 VX-950, 49.5%의 HPMCAS 중합체, 및 1%의 계면활성제, 예를 들어 SLS를 포함하는 고체 분산물.

[0135] HPMCAS는 신에쯔 (ShinEtsu)로부터 다양한 등급으로 입수가 가능하며, 이는 AS-LF, AS-MF, AS-HF, AS-LG, AS-MG, AS-HG를 포함한다. 각각의 상기 등급은 아세테이트 및 숙시네이트의 치환 퍼센트에 따라 달라진다.

[0136] 후보 계면활성제 (또는 다른 성분)은 중합체의 시험에 대하여 기술한 것과 유사한 방식으로 본 발명에서 사용함에 있어서의 적합성에 대하여 시험할 수 있다.

[0137] 조성물/투여량/패키징/용도

[0138] 약학 조성물도 본원에서 제공된다. 본 발명에 따른 VX-950의 형태 및 고체 분산물은 환자에게 투여하기 위한 약학 조성물의 제조를 위하여 추가로 프로세싱될 수도 있다. 고체 분산물이 약학 조성물로 고려될 수 있지만, 추가의 프로세싱이 투여 이전에 필요할 수도 있다 (예를 들어, 고체 분산물은 정제 또는 액체 현탁물로 추가로 제형화될 수도 있음). 모든 그러한 약학 조성물, 투여 형태, 및 약학적 제형은 본 발명 이내에 포함된다 (예를 들어, 서방형 또는 즉시 방출형 제형). 제형은 공지된 방법에 따라 공지된 성분을 사용하여 제조할 수도 있다 (문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients] 참조). 인정되는 바와 같이, 경구 제형이 약학적 투여에 흔히 바람직하다.

[0139] 따라서, VX-950을 함유하는 약학 조성물이 본원에서 제공된다. 그러한 조성물은 전형적으로 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 비히클을 함유한다. 몇몇 실시 형태에 있어서, VX-950은 비결정질 형태로 존재한다. 몇몇 실시 형태에 있어서, VX-950은 고체 분산물 (예를 들어, 비결정질 고체 분산물)의 형태로 존재한다. 본원에 개시되어 있는 바와 같이 이러한 VX-950 형태 및 분산물이 바람직하게 제조된다.

[0140] 일 실시 형태에 있어서, 본 발명은 고체 분산물이 액체 비히클 중에 현탁된 것을 포함하는 현탁 제형인 약학 조성물을 포함한다. 또한, 바람직한 조성물은, 고체 분산물의 성분으로서 첨가될 필요는 없지만, 가능하게는 액체 비히클을 포함하는 용액 형태로 또는 그와의 물리적 혼합물로서 첨가되는 적어도 하나의 중합체 (예를 들어, 셀룰로오스 중합체, 예를 들어 HPMC 또는 HPMCAS)를 함유하는 것임이 밝혀졌다.

[0141] 몇몇 실시 형태에 있어서, 중합체는, 예를 들어 비결정질 VX-950이 액체 비히클 (예를 들어 물 또는 기타 수성 매질) 중에 현탁될 때, 용액 중의 과포화 VX-950의 결정화의 방지를 돕는다. 예를 들어, 중합체는 액체 비히클 (예를 들어 물)에 첨가될 수 있으며, 액체 비히클 내로 용해되게 된 VX-950이 액체 비히클로부터 결정화되는 것

을 감소시키거나 방지하는 것을 도울 수 있다. 이러한 안정화는 그것이 액체 투약에 있어서 개선된 일관성 (consistency)을 제공할 수 있기 때문에 유익할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시 형태에 있어서, 0의 시점에서 비결정질 VX-950 고체 분산물로 제조된, 중합체를 포함하는 액체 현탁물은 비결정질 VX-950을 유지하며, 따라서, 2시간, 4시간, 12시간, 또는 24시간 후에 액체 비히클 (예를 들어, 수성 매질) 중에 용해된 VX-950의 농도는, 동일한 시간 간격에서, 비결정질 VX-950 분산물을 포함하지만 중합체가 액체 비히클에 첨가되지 않은 액체 분산물에 비하여 더 높다. 용해된 비결정질 VX-950의 농도의 일관성에 있어서의 이러한 개선은 일반적으로 액체 비히클로부터의 과포화 용해 VX-950의 결정화를 중합체에 의해 억제하는 것으로 인한 것이다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 중합체는 액체 현탁물로 제형화되는 비결정질 VX-950이 결정질 VX-950으로 되는 것을 약 2시간 이상, 약 4시간 이상, 약 8시간 이상, 약 12시간 이상, 또는 약 24시간 이상 동안 방지하는 것을 도울 수 있다.

[0142] 따라서, 다른 실시 형태에 있어서, 본 약학 조성물은 중합체, 예를 들어 셀룰로오스 중합체 또는 PVP가 액체 매질 내에 포함된 것을 함유한다. 액체 분산물 제형 중의 적합한 중합체의 예에는 상기 고체 분산물에서의 사용에 대하여 기술한 것이 포함된다. HPMC는 결정화를 억제하는 중합체로 숙련자에게 공지되어 있다 (예를 들어, 미국 특허 제2004/0030151호 참조).

[0143] 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC) 중합체가 고체 분산물의 현탁에 사용되는 액체 비히클 중에 존재한다. 예를 들어, HPMC E50은 액체 비히클 중에 약 10 중량% 미만 (예를 들어, 약 7 중량%, 약 5 중량%, 약 3 중량%, 약 2 중량%, 약 1 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.25 중량%, 약 0.1 중량%, 또는 약 0.05 중량% 미만)의 양으로 존재한다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 액체 비히클은 약 0.1% 내지 약 5 중량%, 예를 들어 약 0.2% 내지 약 3 중량%, 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 1.5 중량%, 예를 들어, 약 1 중량%로 존재하는 HPMC 중합체를 포함한다. 더 바람직한 몇몇 실시 형태에 있어서, 액체 비히클은 HPMCAS, 예를 들어, 약 10 중량% 미만의 HPMCAS (약 7 중량%, 약 5 중량%, 약 3 중량%, 약 2 중량%, 약 1 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.25 중량%, 약 0.1 중량%, 또는 약 0.05 중량% 미만)를 포함한다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 액체 비히클은 약 0.1% 내지 약 5 중량%, 예를 들어 약 0.2% 내지 약 3 중량%, 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 1.5 중량%, 예를 들어, 약 1 중량%로 존재하는 HPMCAS 중합체를 포함한다.

[0144] 몇몇 실시 형태에 있어서, 액체 비히클은 계면활성제를 포함한다. 그러한 계면활성제는 본원에 기술된 고체 분산물에서 개시되어 있는 바와 같다 (예를 들어, 스팬 65, 스팬 25, 트윈 20, 카프릴 90, 플루로닉 F108, 소듐라우릴 술페이트 (SLS), 및 비타민 E TPGS). 액체 비히클 중에 포함되는 계면활성제의 양은 계면활성제의 화학적 성질을 비롯한 다양한 요인에 따라 달라진다. 계면활성제는 일반적으로 약 0% 내지 약 20 중량% (예를 들어, 약 14 중량%, 약 13 중량%, 약 12 중량%, 약 11 중량%, 약 10 중량%, 약 9 중량%, 약 8 중량%, 약 7 중량%, 약 6 중량%, 약 5 중량%, 약 4 중량%, 약 3 중량%, 약 2 중량%, 약 1 중량%, 또는 그 이하)의 양으로 존재한다. 몇몇 바람직한 실시 형태에 있어서, 계면활성제는 시메티콘 (바람직하게는 약 0.002 중량%의 양), SLS (예를 들어 약 0.25% 내지 약 5 중량%, 바람직하게는 약 1 중량%), 또는 비타민 E TPGS (예를 들어 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%)이다. 시메티콘은 주로 거품 발생의 감소를 위하여 첨가된다.

[0145] 본 발명의 조성물 및 방법은 선택적으로 하나 이상의 부형제를 포함할 수도 있다 (미국 특허 제6,720,003호, 미국 특허 제2004/0030151호, 및/또는 국제 공보 제W0 99/02542호 참조). 부형제는 투여 형태 중에 담체 또는 비히클로서 사용되거나, 약학 조성물에 첨가되어 투여 형태의 취급, 보관 또는 제조를 개선시키는 물질이다. 부형제는 희석제, 봉해제, 접착제, 습윤제, 윤활제, 글리დან트 (glidant), 결정화 억제제, 표면 변경제, 불쾌한 맛 또는 냄새를 차폐하거나 상쇄시키기 위한 약제, 착향제, 염료, 방향제, 충전제, 결합제, 안정제 및 조성물의 외관을 개선시키기 위한 물질을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

[0146] 비결정질 형태의 VX-950을 함유하는 제형, 또는 그의 분산물 또는 조성물을 포유류에게 투여하기에 적합한 투여 형태로 제조하는 방법도 본원에 포함되어 있다. 바람직하게는, 본 제형은 본원에 기술되어 있는 바와 같이 제조되는 고체 분산물을 포함한다.

[0147] 따라서, 본 발명의 다른 실시 형태는 VX-950, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 함유하는 조성물을 제공한다. 바람직한 실시 형태에 따르면, VX-950, 및 약학적으로 허용가능한 부형제는 샘플 또는 환자에 있어서 바이러스 로드를 감소시키기에 유효한 양 (예를 들어, 바이러스의 혈장 중 수준을 약 3 로그 (log) 이상, 약 4 로그 이상, 또는 약 5 로그 이상 감소시키기에 유효한 양)으로 존재한다. 대안적으로는, 본 발명의 조성물은 본원에 기술되어 있는 바와 같이 다른 부가적인 약제 (예를 들어, CYP 억제제)를 함유한다. 각각의 성분은 개개의 조

성물, 조합 조성물, 또는 단일 조성물 중에 존재할 수도 있다.

- [0148] 본원에 사용되는 바와 같이, 포함이라는 용어는 제한이 없는 것을 의도하며, 따라서 명시된 약제 외에도 다른 약제를 잠재적으로 포함함을 나타낸다.
- [0149] 본원에 사용되는 바와 같이, VX-950을 비롯한 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용가능한 그의 유도체 또는 프로드러그(prodrug)를 포함하는 것으로 정의된다. "약학적으로 허용가능한 유도체 또는 프로드러그"는 본 발명의 화합물의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 기타 유도체(예를 들어, 아미드의 이미데이트 에스테르)를 의미하며, 이는, 수령체에게의 투여시, 본 발명의 화합물을(직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있다. 특히 유리한 유도체 및 프로드러그는 그러한 화합물이 포유류에 투여될 때 본 발명의 화합물의 생체이용효율을 증가시키거나(예를 들어, 경구 투여된 화합물이 보다 손쉽게 혈액 내로 흡수되는 것을 허용함으로써), 부모 화합물에 관하여 부모 화합물의 생물학적 구획(예를 들어, 간, 뇌 또는 림프계)으로의 전달을 증가시키는 것이다. 바람직한 프로드러그는 수 용해도 또는 장의 막을 통한 능동 수송을 증가시키는 기가 본원에 기술되어 있는 식의 구조에 부가된 유도체를 포함한다.
- [0150] 또한, 본 발명의 조성물 및 방법에 이용되는 VX-950은 적절한 작용기를 부가하여 변경시켜 선택적인 생물학적 특성을 증가시킬 수도 있다. 그러한 변경법은 당업계에 공지되어 있으며, 주어진 생물학적 시스템(예를 들어, 혈액, 림프계, 중추 신경계) 내로의 생물학적 침투를 증가시키고, 경구적 가용율을 증가시키고, 용해도를 증가시켜 주사에 의한 투여를 허용하고, 대사 작용을 변경시키고, 배설 속도를 변경시키는 것을 포함한다.
- [0151] 이들 조성물에서 사용될 수도 있는 약학적으로 허용가능한 담체는 이온 교환제, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예를 들어, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어, 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 울(wool) 지방을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0152] 본 발명의 약학 조성물은 캡슐, 정제, 알약, 가루약, 과립, 수성 현탁물 또는 용액을 포함하지만 이로 한정되지는 않는 임의의 경구용도로 허용가능한 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구 용도의 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토스, 미정질 셀룰로오스, 만니톨, 인산이칼슘, 탄산칼슘 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 소듐 스테아릴 푸메레이트, 또는 스테아르산이 또한 전형적으로 첨가된다. 다른 성분은 붕해제, 예를 들어, 크로스카르멜로스 소듐 또는 소듐 전분 글리콜레이트, 유동 보조제, 예를 들어, 콜로이드성 실리카 및 계면활성제, 예를 들어 SLS를 포함할 수도 있으며, 비타민 E가 포함될 수도 있다. 캡슐 형태의 경구 투여형에 있어서, 유용한 희석제는 락토스, 미정질 셀룰로오스, 만니톨, 인산이칼슘, 탄산칼슘 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 상기에 기술된 정제 제형과 유사하게, 캡슐 제형은 윤활제, 붕해제, 계면활성제 또는 유동 보조제를 또한 포함할 수도 있다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 정제는 필름으로 코팅된다. 수성 현탁물이 경구 용도에 필요할 때, 활성 성분은 유화 및 현탁제와 조합된다. 원할 경우, 소정의 감미제, 착향제 또는 착색제가 또한 첨가될 수도 있다. 허용가능한 액체 투여 형태는 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다.
- [0153] 바람직한 실시 형태에 따르면, 본 발명의 조성물은 포유류, 바람직하게는 인간에게 약학적으로 투여하기 위한 것으로 제형화된다. 본원에서 제공되는 VX-950의 형태 및 분산물이 바람직하게는 경구 투여용으로 제형화되지만, 다른 제형이 얻어질 수 있다.
- [0154] 본 발명의 다른 약학 조성물(및 본 발명의 방법, 조합물, 키트 및 팩에 사용하기 위한 조성물)은 경구 투여되거나, 비경구 투여되거나, 설하 투여되거나, 흡입 스프레이에 의해 투여되거나, 국소 투여되거나, 직장 투여되거나, 비강 투여되거나, 협측 투여되거나, 질내 투여되거나(vaginally) 또는 이식된 저장체를 통하여 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, "비경구"라는 용어는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 수막강내, 간내, 병변내 및 두개강내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 본 조성물은 경구 투여되거나 정맥내로 투여된다.
- [0155] 일일 1 kg의 체중 당 약 0.01 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 10 내지 약 100 mg의 투여 수준의 VX-950이 HCV 매개형 질환의 예방 및 치료에 유용하다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 투여 수준은(약 70 kg으로 계산된 평균 크기의 사람에 기초하여) 사람 당 1일 약 0.4 내지 약 10 g, 예를 들어 약 1 내지 약 4 g이며, 바람직하게는

약 2 내지 약 3.5 g인 것이 포함된다. 전형적으로는, 본 발명의, 그리고 본 발명에 따른 약학 조성물은 일일 약 1회 내지 약 5회, 바람직하게는 일일 약 1회 내지 3회 투여되거나, 대안적으로는 연속 주입물로서 투여된다. 몇몇 실시 형태에 있어서, VX-950은 방출 제어형 제형을 사용하여 투여된다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 이는 상대적으로 안정한 혈중 수준의 VX-950의 제공을 도울 수 있다.

[0156] 그러한 투여법은 만성 또는 급성 치료법으로서 사용될 수 있다. 담체 물질과 조합되어 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 양식에 따라 달라진다. 전형적인 제제는 약 5% 내지 약 95%의 활성 화합물 (w/w)을 포함한다. 바람직하게는, 그러한 제제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 화합물을 포함한다.

[0157] 본 발명의 조성물 또는 방법이 VX-950과 하나 이상의 부가적인 치료제 또는 예방제의 조합물을 포함할 경우, 화합물 및 부가적인 약제 둘 모두는 단일치료 섭생법에서 보통 투여되는 투여량의 약 10% 내지 100%, 더 바람직하게는 약 10% 내지 80% 사이의 투여 수준으로 존재하여야 한다.

[0158] 환자의 상태의 개선시, 필요할 경우 유지 용량의 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합물이 투여될 수도 있다. 그 후, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 이 둘 모두를 예를 들어 약 1/2 또는 1/4 또는 그 이하의 투여량 또는 투여 빈도로, 증상의 함수로서, 개선된 상태가 유지되는 수준으로 감소시킬 수 있는데, 증상이 원하는 수준으로 완화되었을 때 치료를 중지하여야 한다. 그러나, 환자는 질환의 증상의 재발시에 장기간을 기초로 하여 간헐적인 치료를 필요로 할 수도 있다.

[0159] 임의의 특정 환자에 있어서의 특정 투여량 및 치료 섭생법은 이용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 종합적인 건강, 성별, 다이어트, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 및 치료하는 의사의 판단과 치료되는 특정 질환의 중증도를 비롯한 다양한 요인에 따라 달라진다는 것을 또한 이해하여야 한다. 또한 활성 성분의 양은 특정의 기술된 화합물과, 조성물 중의 부가적인 항바이러스제의 존재 또는 부재 및 성질에 따라서 달라질 것이다.

[0160] 본 발명은 본원의 임의의 실시 형태에 따른 비결정질 VX-950, 고체 분산물 또는 약학 조성물을 포함하는 약학적 팩 및 키트도 제공한다.

[0161] 또한 본 발명은 환자에 있어서 C형 간염 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 약학 조성물은 본 발명에 따른 임의의 형태의 VX-950, 임의의 고체 분산물, 또는 임의의 조성물을 포함한다.

[0162] 다른 실시 형태에 따르면, 본 발명은 바이러스, 예를 들어 HCV - 이는 바이러스의 수명 주기에 필요하며 바이러스에 의해 코딩되는 NS3/4A 세린 프로테아제를 특징으로 함 - 로 감염된 환자의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 환자에게 본 발명에 따른 임의의 형태의 VX-950, 임의의 고체 분산물, 또는 조성물을 투여하는 단계에 의한 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 HCV 감염을 앓고 있는 환자의 치료에 사용된다. 그러한 치료는 완전히 바이러스 감염을 근절하거나 그의 중증도를 감소시킬 수 있다. 더 바람직하게는, 환자는 인간이다.

[0163] 또 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명은 환자에게 투여하려는 생물학적 물질을 사전 처리하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 생물학적 물질을 본 발명의 화합물을 함유하는 약학적으로 허용가능한 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 그러한 생물학적 물질은 혈액 및 그의 성분, 예를 들어 혈장, 혈소판, 혈구 세포의 부차 집단 등; 기관, 예를 들어 신장, 간, 심장, 폐 등; 정자 및 난자; 골수 및 그의 성분과, 환자 내로 주입될 기타 유체, 예를 들어, 염수, 텍스트로스 등을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 몇몇 실시 형태에 있어서, VX-950은 환자 내로 삽입되는 장치 상에 또는 장치 내에 두어질 수 있다.

[0164] 또한, 약학 조성물은 단일 패키지 (예를 들어, 블리스터 팩) 내에 하나보다 많은 투약형, 바람직하게는 전 치료 코스를 포함하는 "환자용 팩"의 형태로 환자에게 처방될 수도 있다. 환자용 팩은, 약사가 벌크 공급체로부터 환자 공급량의 약을 나누는 전통적인 처방에 비하여, 환자가 전통적인 처방에서는 보통 놓치는 환자용 팩에 포함된 패키지 삽입체에 항상 접근한다는 점에서 장점을 갖는다. 패키지 삽입체의 포함은 의사의 지시에 대한 환자의 순응성을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 바람직하게는, 약물은 경구 투여 형태로 존재한다.

[0165] 환자에게 본 발명의 올바른 사용법을 지시하는 패키지 삽입체 내에 포함되는 각각의 제형의 환자용 팩, 또는 단일한 환자용 팩에 의해 본 발명의 조합물을 투여하는 것이 본 발명의 부가적인 바람직한 특징임이 이해된다.

[0166] 본 발명의 추가의 태양에 따른 것은 본 발명에 따른 적어도 임의의 형태의 VX-950, 임의의 고체 분산물 또는 임의의 조성물과, 본 발명의 조합물의 사용법에 대한 사용 설명서를 포함하는 정보에 관한 삽입체를 포함하는 팩이다. 본 발명의 대안적인 실시 형태에 있어서, 약학적 팩은 본원에 기술되어 있는 하나 이상의 부가적인 약제

를 추가로 포함한다. 부가적인 약제(들)는 동일한 팩 또는 개별적인 팩 내에 제공될 수 있다.

- [0167] 본 발명의 다른 태양은 HCV 억제용, 또는 HCV 감염의 치료 또는 HCV 감염의 예방에서 사용하기 위한 환자용의 패키징된 키트를 포함하며, 이 키트는 각각의 약학적 성분의 단일 또는 복수의 약학적 제형; 보관 동안, 그리고 투여 이전에 약학적 제형(들)을 넣어 두는 (housing) 용기; 및 HCV 감염을 치료 또는 예방하는 데에 유효한 방식으로 약물 투여를 실시하는 것에 대한 사용 설명서를 포함한다. 바람직하게는 약물은 경구 투여 형태로 존재한다.
- [0168] 따라서, 본 발명은 VX-950 (및 선택적으로 부가적인 약제)의 동시 또는 순차적 투여를 위한 키트를 제공하거나 그의 유도체를 통상적인 방식으로 제조한다. 전형적으로, 그러한 키트는 예를 들어 약학적으로 허용가능한 담체 중의 (및 하나 또는 복수의 약학적 제형 중의) 각각의 억제제 및 선택적으로 부가적인 약제(들)의 조성물과, 동시 또는 순차적 투여에 대한 서면 지시를 포함한다. 바람직하게는, 약물은 경구 투여 형태로 존재한다.
- [0169] 다른 실시 형태에 있어서, 자가 투여용의 하나 이상의 투여 형태 (바람직하게는 경구 투여 형태); 보관 동안, 그리고 사용 이전에 투여 형태를 넣어 두기 위한, 바람직하게는 밀봉된 용기 수단; 및 환자가 약물 투여를 실시하는 것에 대한 설명서를 포함하는 패키징된 키트가 제공된다. 사용 설명서는 전형적으로 패키지 삽입체, 라벨, 및/또는 키트의 기타 구성 요소 상의 서면 지시이며, 투여 형태(들)는 본원에 기술되어 있는 바와 같다. 각각의 투여 형태는, 금속 호일-플라스틱의 라미네이트의 시트에서와 같이 개별적으로 넣어지고 각각의 투여 형태는 개개의 셀 또는 버블 (bubble)에서 다른 것으로부터 분리될 수 있거나, 투여 형태는 플라스틱 병 또는 바이알에서와 같이 단일 용기 내에 넣어질 수 있다. 또한 본 발명의 키트는 전형적으로 개개의 키트 구성 요소, 즉, 투여 형태, 용기 수단, 및 사용에 대한 서면 지시를 패키징하는 수단을 포함한다. 그러한 패키징 수단은 판지 또는 종이 상자, 플라스틱 또는 호일 파우치 등의 형태를 취할 수 있다.
- [0170] 본 발명의 실시 형태는 부가적인 약제를 또한 포함할 수도 있다. 따라서, 본 발명의 방법은 그러한 부가적인 약제를 투여하는 단계를 포함할 수도 있다.
- [0171] 비용 요법
- [0172] 본 발명의 방법은 면역 조절제; 항바이러스제; HCV 프로테아제의 억제제; HCV 수명 주기의 다른 표적의 억제제; 내부 리보솜 엔트리의 억제제, 광범위한 바이러스 억제제; 다른 시토크롬 P-450 억제제; 또는 그 조합으로부터 선택되는 부가 약제를 포함하는 다른 성분의 투여도 포함할 수 있다.
- [0173] 따라서, 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 임의의 형태의 VX-950, 임의의 고체 분산물, 또는 임의의 조성물, CYP 억제제, 및 다른 항바이러스제, 바람직하게는 항-HCV제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 그러한 항바이러스제는 면역 조절제, 예를 들어, α -, β - 및 γ -인터페론, 페그화된 유도체형 인터페론- α 화합물, 및 티모신; 기타 항바이러스제, 예를 들어, 리바비린, 아만타딘, 및 텔비부딘; C형 간염 바이러스 프로테아제의 다른 억제제 (NS2-NS3 억제제 및 NS3/NS4A 억제제); 헬리카제, 폴리머라제 및 메탈로프로테아제 억제제를 비롯한 HCV 수명 주기의 다른 표적의 억제제; 내부 리보솜 엔트리의 억제제; 광범위한 바이러스 억제제, 예를 들어 IMPDH 억제제 (예를 들어, 미국 특허 제5,807,876호, 미국 특허 제6,498,178호, 미국 특허 제6,344,465호, 미국 특허 제6,054,472호, 국제 공보 제WO 97/40028호, 국제 공보 제WO 98/40381호, 국제 공보 제WO 00/56331호의 화합물과, 미코페놀산 및 그 유도체와, VX-497, VX-148, 및/또는 VX-944를 포함하지만 이로 한정되지는 않는 화합물); 또는 임의의 상기의 조합을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0174] 각각의 약제는 개별적인 투여 형태로 제형화될 수 있다. 대안적으로는, 환자에게 투여되는 투여 형태의 갯수의 감소를 위하여, 각각의 약제는 임의의 조합으로 함께 제형화될 수도 있다. 예를 들어, VX-950은 하나의 투여 형태로 제형화될 수도 있으며, 임의의 부가적인 약제는 함께 제형화되거나 다른 투여 형태로 제형화될 수도 있다. VX-950은 예를 들어 부가적인 약제의 투여 이전, 이후 또는 투여 동안 투약될 수 있다.
- [0175] 본 발명에 따른 방법은 시토크롬 P450 모노옥시게나제 억제제를 투여하는 단계를 또한 포함할 수도 있다. CYP 억제제는 CYP에 의해 억제되는 화합물 (예를 들어 VX-950)의 간에서의 농도의 증가 및/또는 혈중 수준의 증가에 유용할 수 있다.
- [0176] 약물의 약동학적 특성을 (예를 들어 CYP 억제제의 투여에 의해) 개선시키는 것의 장점은 당업계에서 흡족하게 용인된다. CYP 억제제를 투여함으로써 본 발명은 프로테아제 억제제, VX-950의 대사를 감소시킨다. 그럼으로써 이 프로테아제 억제제의 약동학적 특성이 개선된다. 약물의 약동학적 특성을 개선시키는 것의 장점은 당업계에서 흡족하게 용인된다. 그러한 개선에 의해 프로테아제 억제제의 혈중 수준이 증가될 수도 있다. HCV 치

료법에 있어서 보다 중요하게는, 상기 개선에 의해 간에서의 이 프로테아제 억제제의 농도가 증가될 수도 있다.

[0177] 본 발명의 방법에 있어서, CYP 억제제의 투여량은 CYP 억제제의 부재 하에서의 이러한 프로테아제 억제제의 혈중 수준과 비교하여 VX-950의 혈중 수준을 증가시키기에 충분한 것이다. 따라서, 유리하게는, 본 발명의 방법에 있어서, 훨씬 더 적은 용량 (프로테아제 억제제 단독의 투여에 비하여)의 프로테아제 억제제가 사용될 수도 있다.

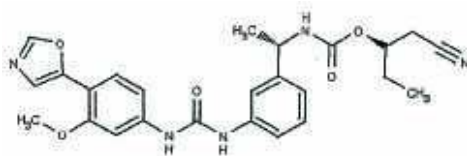
[0178] 따라서, 본 발명의 다른 실시 형태는 VX-950을 수령하는 환자에 있어서 VX-950의 혈중 수준을 증가시키거나 간에서의 농도를 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 치료적 유효량의 VX-950 및 시토크롬 P450 모노옥시게나제 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0179] C형 간염에 감염된 환자를 치료하는 것 외에도, 본 발명의 방법을 이용하여 환자가 C형 간염에 감염되지 않게 할 수도 있다. 따라서, 본 발명의 일 실시 형태는 환자에 있어서 C형 간염 바이러스 감염을 예방하는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 a) 본 발명에 따른 임의의 형태의 VX-950, 임의의 고체 분산물, 또는 임의의 조성물; 및 b) 시토크롬 P450 모노옥시게나제 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0180] 숙련자에 의해 자각되는 바와 같이, 본 발명의 방법이 환자의 예방 치료에 사용되고, 환자가 C형 간염 바이러스로 감염되게 된다면, 본 방법은 이 감염을 치료할 수도 있다. 따라서, 본 발명의 일 실시 형태는 본 발명에 따른 임의의 형태의 VX-950, 임의의 고체 분산물, 또는 임의의 조성물, 및 시토크롬 P450 모노옥시게나제 억제제를 제공하는데, 여기서, 억제제들의 조합은 환자에 있어서 C형 간염 감염의 치료 또는 예방에 있어서 치료적 유효량으로 존재한다.

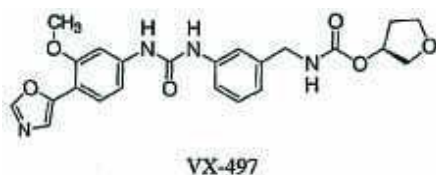
[0181] 본 발명의 실시 형태가 CYP 억제제를 포함할 경우, VX-950의 약동학적 특성을 개선시키는 임의의 CYP 억제제가 본 발명의 방법에서 사용될 수도 있다. 이러한 CYP 억제제는 리토나비르 (ritonavir) (국제 공보 제WO 94/14436호), 케토코나졸 (ketoconazole), 트롤레안도마이신 (troleandomycin), 4-메틸 피라졸, 시클로스포린 (Cyclosporin), 클로메티아졸 (Clomethiazole), 시메티딘, 이트라코나졸 (itraconazole), 플루코나졸 (fluconazole), 미코나졸 (miconazole), 플루복사민 (fluvoxamine), 플루옥세틴 (fluoxetine), 네파조돈 (nefazodone), 세르트랄린 (sertraline), 인디나비르 (indinavir), 넬피나비르 (nelfinavir), 암프레나비르 (amprenavir), 포삼프레나비르 (fosamprenavir), 사퀴나비르 (saquinavir), 로피나비르 (lopinavir), 델라비르딘 (delavirdine), 에리스로마이신 (erythromycin), VX-944 및 VX-497을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 바람직한 CYP 억제제는 리토나비르, 케토코나졸, 트롤레안도마이신, 4-메틸 피라졸, 시클로스포린 및 클로메티아졸을 포함한다. 리토나비르의 바람직한 투여 형태에 대해서는, 미국 특허 제6,037,157호, 및 상기 특허에 인용된 문헌: 미국 특허 제5,484,801호, 미국 특허 출원 제08/402,690호와, 국제 공보 제WO 95/07696호 및 국제 공보 제WO 95/09614호를 참조한다.

[0182] VX-944의 구조는 하기에 제공되어 있다.



[0183]

[0184] VX-497은 IMPDH 억제제이다. VX-497, 페그화 IFN- α , 및 리바비린의 조합물이 현재 HCV 치료용으로 임상 개발 중에 있다 [W. Markland et al., Antimicrobial & Antiviral Chemotherapy, 44, p. 859 (2000); 미국 특허 제6,541,496호].



[0185]

[0186] 화합물이 시토크롬 P50 모노옥시게나제 활성을 억제하는 능력을 측정하는 방법이 공지되어 있다 (미국 특허 제6,037,157호 및 문헌[Yun, et al. Drug Metabolism & Disposition, vol. 21, pp.403-407 (1993)] 참조).

[0187] 본 발명에서 이용되는 CYP 억제제는 단지 하나의 동질 효소 (isozyme) 또는 하나보다 많은 동질 효소의 억제제

일 수도 있다. CYP 억제제가 하나보다 많은 동질 효소를 억제할 경우, 그룹에도 불구하고 이 억제제는 하나의 동질 효소를 다른 동질 효소보다 더 선택적으로 억제할 수도 있다. 임의의 그러한 CYP 억제제가 본 발명의 방법에서 사용될 수도 있다.

[0188] 본 발명의 방법에 있어서, CYP 억제제는 동일한 투여 형태 또는 개별적인 투여 형태의 본 발명에 따른 임의의 형태의 VX-950, 임의의 고체 분산물, 또는 임의의 조성물과 함께 투여될 수도 있다.

[0189] CYP 억제제 및 본 조합물의 기타 성분이 개별적인 투여 형태로 투여될 경우, 각각의 억제제는 대략 동시에 투여될 수도 있다. 대안적으로는, CYP 억제제는 조합물의 대략적인 임의의 투여 기간에 투여될 수도 있다. 즉, CYP 억제제는 본 조합물의 각각의 성분 이전에, 이 성분과 함께, 또는 이 성분 이후에 투여될 수 있다. 투여 기간은 CYP 억제제가 조합물의 성분, 바람직하게는 VX-950의 대사에 영향을 미치도록 하는 것이어야 한다. 예를 들어, VX-950이 먼저 투여될 경우, CYP 억제제는 VX-950이 실질적으로 대사되고/되거나 배설되기 전에 (예를 들어 VX-950의 반감기 내에) 투여되어야 한다.

[0190] 본 발명을 보다 충분히 이해하기 위하여, 하기 실시예를 나타낸다. 이러한 실시예는 단지 예시를 위한 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 한정하려는 것으로 파악되어서는 아니된다.

실시예

[0191] VX-950은 일반적으로 당업계의 숙련자에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다 (예를 들어, 국제 공보 제WO 02/18369호 참조). HCV 억제는 공지된 방법에 따라 HCV 분석법으로 시험할 수 있다.

[0192] 실시예 1

[0193] 하기 성분 (총 중량의 백분율)을 포함하는 고체 분산물을 제조하였다:

| | | |
|--------|------------|-------|
| [0194] | VX-950 | 49.5% |
| [0195] | HPMC 40 cp | 49.5% |
| [0196] | SLS | 1 % |

[0197] 조성물 1은 VX-950, HPMC, 및 SLS를 메탄올:메틸렌 클로라이드 (1:1) 중에 용해시키고 이어서 진공 하에서의 회전 증발을 이용하여 용매를 증발시킴으로써 제조하였다. 생성물은 평균 입자 크기가 약 200 μm 인 입자로 분쇄시켰다.

[0198] 실시예 2

[0199] 하기 성분 (총 중량의 백분율)을 포함하는 고체 분산물을 제조하였다:

| | | |
|--------|--------|-------|
| [0200] | VX-950 | 49.5% |
| [0201] | HPC | 49.5% |
| [0202] | SLS | 1% |

[0203] 조성물 2는 VX-950 및 HPC를 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킴으로써 제조하였다. SLS를 이 용액에 현탁시켰다. 이어서 용매를 진공 하에 회전 증발로 증발시켰다. 생성물은 평균 입자 크기가 약 200 μm 인 입자로 분쇄시켰다.

[0204] 실시예 3

[0205] 하기 성분 (총 중량의 백분율)을 포함하는 고체 분산물을 제조하였다:

| | | |
|--------|---------|-------|
| [0206] | VX-950 | 49.5% |
| [0207] | PVP K30 | 49.5% |
| [0208] | SLS | 1% |

[0209] 조성물 3은 VX-950, PVP K30 및 현탁 SLS를 메탄올:메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 이어서 분무 건조시켜 용매를 제거함으로써 제조하였다. 생성물의 평균 입자 크기는 약 150 μm 이다.

[0210] 실시예 4

[0211] 하기 성분 (총 중량의 백분율)을 포함하는 고체 분산물을 제조하였다:

[0212] VX-950 49.5%

[0213] HPMCP 49.5%

[0214] SLS 1 %

[0215] 조성물 4는 실시예 3과 유사한 절차로 제조하였다. 생성물의 평균 입자 크기는 약 150 μm 이다.

[0216] 다른 유형의 중합체 및 계면활성제도 시험하였다 (하기 실시예 참조). VX-950과 중합체의 비 및 계면활성제의 양도 다양한 분석법으로 시험하였다 (하기 실시예 참조).

[0217] 실시예 5

[0218] VX-950의 다양한 조성물을 쥐의 약동학적 특성 (pharmacokinetic, PK) 분석으로 시험하였다.

표 1

[0219] 쥐의 약동학적 데이터

| 쥐의 PK | | | |
|--|------------------|-------------------|--------------------|
| | 경구 용량 (mg/kg) | 전신 혈장 F (%) | 문맥 혈장 Fa (%) |
| <u>VX-950 제형</u> | | | |
| 프로필렌 글리콜 중 3mg/ml의 용액 | 30 | 2.4% | 15.2% |
| 결정질의 수성 현탁물 | 30 | 1.1% | 4.7% |
| 1% CMC의 500nm 나노현탁물 (결정질), 3mg/ml | 30 | 1.7% | 4.0% |
| 비결정질의 수성 현탁물, 3 mg/ml (고체 분산물이 아님) | 30 | 0.4% | 1.4% |
| <u>고체 분산물</u> | | | |
| 10% VX-950/10% PEG300/10% SLS/PVP-K30 용매=EtOH, 수성 투약형 | 30 | 41.1% | 104.4% |
| 10% VX-950/5% SLS/42.5% PVP-K30/PEG8000, 용매=EtOH, 수성 투약형 | 30 | 19.6% | 77.6% |
| 10% VX-950/10% NMP/10% SLS/PVP-K30, 용매=EtOH, 수성 투약형 | 30 | 32.3% | 73.4% |
| 10% VX-950/10% PEG300/10% SLS/PVP-K30, 용매=MeCl/EtOH, 수성 투약형 | 30 | 12.7% | 26.6% |
| 10% VX-950 용매=용융 PEG-8000, 수성 투약형 | 30 | 5.6% | 24.3% |

[0220] 실시예 6

[0221] VX-950의 다양한 조성물을 개의 약동학적 특성 분석으로 시험하였다. 이 연구에서, 시험한 VX-950 화합물은 L:D 이성질체의 60:40 (+/-5%) 혼합물이었다.

[0222] [표 1]

[0223] VX-950 D/L 혼합물의 약동학적 파라미터 (개; 15 mg/kg의 용량)

[0224]

| 제형 | %F | C _{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T _{max} 시간 | T _{1/2} 시간 | |
|---|-------|--|------------------------|------------------------|-----|
| 20% VRT108720/77% PVP K30/3% SLS 고체 분산물 (EtOH) | 15.12 | 0.89 | 1.33 | 2.25 | 평균 |
| | 53.85 | 66 | 43 | 31 | CV% |
| 25% VRT108720/72% PVPK30/3% SLS | 5.81 | 0.38 | 1.17 | 1.82 | 평균 |
| | 20 | 37 | 25 | 34 | CV% |
| 33% VRT108720/64% PVPK30/3% SLS 분무 건조 | 7.75 | 0.47 | 0.58 | 2.52 | 평균 |
| | 69.28 | 63 | 65 | 22 | CV% |

| | | | | | |
|--|----------------|------------|------------|------------|-----------|
| 50% VRT108720/47% PVPK30/3% SLS 분무 건조 | 18.22 38.47 | 1.19 41 | 1.33 43 | 2.28 16 | 평균 CV% |
| 20% VRT108720/5% 플루로닉 F68/75% 콜리돈 (Kollidon) VA64 용융 분산물 | 25.19 39.79 | 1.74 61 | 1.17 49 | 4.42 22 | 평균 CV% |
| 20% VRT108720/5% 라브라솔(Labrasol)/ 75% 콜리돈 VA64 용융 분산물 | 3.49 47.14 | 0.07 42 | 1.67 35 | 1.19 3 | 평균 CV% |
| 20% VRT108720/5% 카프릴올/ 75% 콜리돈 VA64 용융 분산물 | 13.57 77.78 | 0.82 41 | 1 50 | 1.12 32 | 평균 CV% |
| 20% VRT108720/5% 크레모포르(Cremophor)/75% 콜리돈 VA64 용융 분산물 | 8.91 39.85 | 0.63 21 | 0.75 88 | 2.34 40 | 평균 CV% |
| 20% VRT108720/5% SLS/ 75% 콜리돈 VA64 용융 분산물 | 1.55 43.3 | 0.13 61 | 1 50 | 1.05 75 | 평균 CV% |

[0225] 실시예 7

[0226] 다양한 조성물의 물리적 안정성을 시험하였다. 그 결과가 하기 표 2에 있다.

표 2

[0227] 물리적 안정성에 대한 데이터

| VX-950의 고체 분산물의 물리적 안정성 | | | | | | | |
|--|------------|----|--------------------------------------|----|----|-----|-----|
| 제형에 대한 설명 | 조건 | 뚜껑 | A = 비결정질 C = 결정질 블랭크 = 시험하지 않음 | | | | |
| | | | 0 | 1주 | 2주 | 1개월 | 2개월 |
| 비결정질 형태의 VX-950 (중 합체는 없음) 용매 증발, MeCl ₂ | 40℃/70% RH | 폐쇄 | A | A | | A | A |
| | 60℃ | 폐쇄 | A | A | | A | A |
| | 25℃/60% RH | 폐쇄 | A | A | | A | A |
| | 40℃/75% RH | 개봉 | | | | C | |
| VX-950:PVP K30, 1:1 1% SLS 용매 증발, EtOH:MeCl ₂ , 8:2 | 40℃/75% RH | 폐쇄 | A | | | A | A |
| | 60℃ | 폐쇄 | A | | | A | A |
| | 25℃/60% RH | 폐쇄 | A | | | A | A |
| | | | | | | | |
| VX-950의 고체 분산물의 물리적 안정성 | | | | | | | |
| VX-950:PVP K30, 1:1, 1% SLS 분무 건조, MeOH:아세톤, 2:1 | 40℃/75% RH | 폐쇄 | A | | A | A | A |
| | 60℃ | 폐쇄 | A | | A | A | A |
| | 25℃/60% RH | 폐쇄 | A | | A | A | A |
| | 40℃/75% RH | 개봉 | | | | C | |
| | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|------------|----|---|---|--|---|---|
| VX-950:PVP K16, 1:1, 1% SLS 용매 증발, MeCl ₂ | 40℃/75% RH | 폐쇄 | A | A | | A | A |
| | 60℃ | 폐쇄 | A | A | | A | A |
| | 25℃/60% RH | 폐쇄 | A | A | | A | A |
| | 40℃/75% RH | 개봉 | | | | A | |

[0228] 실시예 8

[0229] 다양한 조성물의 키랄 안정성을 시험하였다. 그 결과가 하기 표 3에 있다.

표 3

[0230] 키랄 안정성에 대한 데이터

| 49.5% VX950, 1% SLS, 49.5%의 중합체의 키랄 안정성 | | | |
|---|------------|-----|--------------|
| 중합체 | 조건 (밀봉 용기) | 시간 | % AUC D-이성질체 |
| K16 | 25C/60% RH | 5개월 | 22 |
| K16 | 40C/75% RH | 5개월 | 28 |
| | | | |
| K30 | 25C/60% RH | 5개월 | 3 |
| K30 | 40C/75% RH | 5개월 | 7.5 |

[0231] 실시예 9

[0232] 다양한 조성물의 용해도를 시험하였다. 그 결과가 하기 표 4에 있다.

표 4

[0233] 용해도에 대한 데이터

| 분무 건조된 VX-950 분산물 물 중의 절대 용해도 (1시간에서 측정) | | | | |
|---|------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------------|
| 조성물 | 용매 | 고체 로드 (g/ml) | 현탁물 농도 (mg/ml) | 절대 용해도 (μ g/ml) |
| VX950:PVPK30, 1:1, 2% 플루로닉 F108 | MeCl ₂ | 40% | 50 | 66.87 |
| VX950:HPMC, 1:1, 2% SLS | MeCl ₂ /t-BT, 1:1 | 10% | 50 | 399.7 |
| VX950:PVPK30, 1:1, 2% 플루로닉 F108 | MeOH/아세톤, 2:1 | 10% | 10 | 41.22 |
| VX-950:PVPK30, 1:1, 2% 플루로닉 F108 | MeCl ₂ | 10% | 10 | 22.43 |
| VX-950:PVPK30, 1:1, 2% SLS | MeCl ₂ | 10% | 10 | 344.2 |
| VX-950:PVPK16, 1:1, 2% SLS | MeCl ₂ | 10% | 10 | 277.2 |
| VX-950:PVPK16, 1:2, 2% SLS | MeCl ₂ | 10% | 10 | 346.5 |
| VX-950:PVPK16, 1:1, 1% SLS | MeCl ₂ | 10% | 10 | 367 |
| VX-950:PVPK30, 1:1, 2% SLS | MeCl ₂ | 10% | 10 | 349.5 |

[0234] 실시예 10

[0235] VX-950의 고체 분산물의 겔보기 용해도에 대한 SLS의 농도의 영향을 시험하였다. 그 결과가 하기 표 5에 있다.

표 5

[0236] 용해도에 대한 데이터

| VX-950의 고체 분산물의 겔보기 용해도에 대한 SLS의 농도의 영향 | |
|--|---------------|
| VX-950 (95% L/5% D) | 5분에 물에 용해되는 % |
| 부형제 없음 | 2.7 |
| 단지 PVP-K30 | 5.6 |
| 0.5% SLS 89.5% PVP | 32.6 |
| 1% SLS 89% PVP | 46.7 |
| 2% SLS 88% PVP | 37.7 |
| 3% SLS 87% PVP | 32.2 |

[0237] 실시예 11

[0238] 경구 투여 제형을 하기와 같이 제조하였다. VX-950 및 PVP K29/32를 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 이어서 소듐 라우릴 술페이트를 첨가하고 상기 용액 중에 분산시켜 균질한 현탁물을 형성하였다. 이 현탁물을 90℃의 유입 온도 및 56℃의 유출 온도를 이용하여 분무 건조시키고, 생성물을 사이클론으로부터 수집하였다. 분무 건조시킨 분산물을 75℃에서 8시간 동안 유동층 건조시켰다.

[0239]

| VX-950의 고체 분산물 | | |
|----------------|------------|--|
| % (w/w) | 성분 | |
| 49.5 | VX-950 | MeCl ₂ 용액으로 부터 분무 건조 시킴 |
| 49.5 | PVP K29/32 | |
| 1 | SLS | |

[0240] 회전식 강 혼합기 (steel rotary mixer)를 사용하여 이 고체 분산물을 1% HPMC, 0.002% 시메티콘 용액 중에 현탁시켰다. 생성된 현탁물은 0.8 - 50 mg/ml의 VX-950의 농도에서 적어도 24시간 동안 물리적으로 그리고 화학적으로 안정하다. 이어서 분말을 현탁시키고 하기 표에 기술한 바와 같이 24시간 이내에 투약한다.

[0241]

| 현탁 비히클 | | |
|--------|---------------------|-----|
| % | 성분 | 기능 |
| 1 | 저점도 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 | 현탁제 |
| 0.002 | 시메티콘 | 소포제 |
| 99 | 물 | 희석제 |

[0242] 실시예 12

[0243] 1% HPMC 비히클과 혼합된 단일 투약용 유리 바이알 중의 분산물을 투약하였다. 바이알 중에 남아있는 고체 잔류물은 주사기에서 물과 혼합되어 투약되는 경우의 28%-56%와 비교하여 0.8%-4%였다 (하기의 1월 20일의 투약). 투약되는 분산물은 VX950/PVPK-30/SLS (tox. lot, 리프레시 (refreshed)), VX950/HPMCAS/SLS/SDBS (5% PVPK-30을 포함하는 결정질 DS로 출발하여 ISP에서 분무 건조시킴), VX950/HPMCE15/10% Vit E TPGS, VX950/PVP-VA/10%

Vit E TPGS였다. 이 연구의 결과가 하기에 제공되어 있다.

[0244]

| 제형 ID (30 mg/Kg의 용량) | 평균 C _{max} (ng/mL) | 평균 T _{max} (시간) | 평균 % F |
|--|--------------------------------|-----------------------------|------------|
| 1:1의 VX950:PVPK30, 1% SLS (리프레싱한 Tox.) | 981±200 | 0.6±0.3 | 19.6±3.1 |
| 니로 (Niro)-49% BPMCAS/1% SLS/1% SDBS/49% VX-950 | 980±200 | 0.9±0.3 | 29.5 ± 4.8 |
| 40.5% PVP-VA/10% ETPGS/49.5% VX-950 | 1482±400 | 0.5±0.0 | 9.8±9.1 |
| 40.5% HPMC/10% ETPGS/49.5% VX-950 | 1890±400 | 0.4±0.1 | 34.7±7.8 |

[0245]

상기 표 및 도 2에서 알 수 있듯이, HPMC E-15/10% Vit ETPGS의 C_{max} 및 %F가 가장 높았다 (도 2). PVP-VA/10% Vit ETPGS의 C_{max} 및 %F가 두번째로 높았다. HPMCAS는 약간 서방성인 프로필을 나타내었으며, C_{max}는 PVPK-30 리프레싱 분산물에 필적하고 % F는 PVP-VA에 필적하였다.

[0246]

실시예 13

[0247]

3종의 제형을 SD 마이크로 (Micro) 분무 건조기 상에서 제조하였다 (100 gm). 처음의 2종의 제형은 성분이 동일하지만 아세톤 수준이 달랐다. 세번째 제형은 HPC와 HPMC 프탈레이트 (2:1)의 중합체 혼합물이었다. 모든 3종의 제형은 1% SLS 및 1% SDBS와, 5%의 PVPK-30을 갖는 약물 물질을 포함하였다.

[0248]

중합체의 용해에는 균질화가 필요하였으며, 모든 3종의 제형은 매우 용이하게 분무 건조되었다. 모든 제형은 제조 후 검출가능한 잔류 용매가 있었지만, 두 용매 모두 오븐 건조 (60℃)로 용이하게 제거되었다. 아세톤의 첨가는 메틸렌 클로라이드의 초기 함량을 저하시키는 것으로 보였다. 잔류 용매의 수준이 하기에 요약되어 있다.

[0249]

ISP에서의 분산물 제조로부터의 잔류 용매 (100 gm 규모)

[0250]

| 로트 번호 | 제형 | 용매의 비 | 건조 시간 (시간) | 잔류 메틸렌 클 로라이드 (ppm) | 잔류 아세톤 (ppm) |
|----------|---|-----------------------|---------------|---------------------------|-----------------|
| 2702-801 | 49% VX950, 49% HPMCAS, 1% SLS, 1% SDBS | 100% 메틸렌 클로라이드 | 01 | 10064 | <100 ppm |
| | | | 1 | 114 | <100 ppm |
| | | | 2 | <100 ppm | <100 ppm |
| | | | 63 | <100 ppm | <100 ppm |
| 2702-802 | 49% VX950, 49% HPMCAS, 1% SLS, 1% SDBS | 30% 아세톤/70% 메틸렌 클로라이드 | 0 | 2889 | 1869 |
| | | | 1 | <100 ppm | <100 ppm |
| | | | 2 | <100 ppm | <100 ppm |
| | | | 63 | <100 ppm | <100 ppm |
| 2702-803 | 49% VX950, 49% HPPH, 33% HPC, 1% SLS, 1% SDBS | 30% 아세톤/70% 메틸렌 클로라이드 | 0 | 5641 | <100 ppm |
| | | | 1 | <100 ppm | <100 ppm |
| | | | 2 | <100 ppm | <100 ppm |
| | | | 63 | <100 ppm | <100 ppm |

[0251]

실시예 14

[0252]

HPMCE 50/1% SLS를 포함하는 액체 분산물을 하기와 같이 실온 또는 냉장 조건에서 여러 비히클 중 현탁물로서 광범하게 조사하였다:

[0253]

1. 3 mg/mL의 VX950 농도에서 다양한 수준의 Vit E TPGS를 포함하는 1% HPMC 비히클.

[0254]

0.067%, 1%, 5%, 및 10%의 Vit E TPGS를 포함하는 현탁물 중 HPMCE 50/1% SLS 분산물의 용해도 및 물리적 안정성을 여러 절차에 따라 HPLC 및 XRD를 이용하여 평가하여 실제 독성 연구에서의 투약을 시뮬레이션하였다 (b.i.d. 투약, 8-12시간 간격).

[0255]

절차 1: 실온에서 현탁물을 제조 및 보관하고, 1, 3, 24, 48시간에 평가하였다 (3시간 동안 교반시키고 이어서

24시간의 시점까지 교반하지 않고 보관하며, 상기 시점에서 15분 동안 교반시킨 후 샘플링함).

- [0256] 절차 2: 현탁물을 실온에서 제조하며, 교반하지 않고서 3시간 후 5℃에서 보관하였다. 24시간의 시점에서, 현탁물을 5℃에서 (얼음에서) 교반시킨 후 샘플링하였다.
- [0257] 절차 3: 현탁물을 실온에서 제조하며, 교반하지 않고서 3시간 후 5℃에서 보관하였다. 24시간의 시점에서, 현탁물을 실온에서 (가온) 15분 동안 교반시킨 후 샘플링하였다.
- [0258] 절차 4: 10% Vit E TPGS 함유 비히클에 대해서만 평가하였다. 5℃에서 현탁물을 제조 및 보관하고 1, 3, 24, 48시간에서 평가하였다 (3시간 동안 교반시키고 이어서 24시간의 시점까지 교반하지 않고 보관하며, 상기 시점에서 얼음에서 15분 동안 교반시킨 후 샘플링함).
- [0259] 상기 모두에 있어서, 37℃에서 시뮬레이션된 장액에서의 동적 용해도를 상기 조건 하에서 제조 1시간 후, 그리고 보관 24시간 후 평가하였다.
- [0260] 결과:
- [0261] A. 상이한 평가/보관 절차에 있어서, 현탁물의 용해도에 대한 1 % HPMC 비히클 중의 Vit E TPGS의 수준의 영향이 도 3-6에 예시되어 있다.
- [0262] · 절차 1: 용해도는 % Vit E TPGS (1시간 및 3시간)의 함수로서 증가한다. 실제 용해도 값이 600-700 $\mu\text{g/mL}$ 로 높게 유지되지만 보다 높은 수준의 Vit E TPGS (10% 및 5%)를 포함하는 현탁물의 경우 1시간 후 유의한 용해도 감소가 관찰된다. 24-48시간 동안 건조시킨 수집된 고체 잔류물은 약간의 결정성을 나타내었다. 1% Vit E TPGS를 포함하는 현탁물에 있어서 약간의 용해도 감소와 약간의 결정성이 관찰되었다. 0.067%의 Vit E TPGS의 수준에서는 감소가 전혀 관찰되지 않았으며, 고체 잔류물은 비결정질이었다.
- [0263] · 절차 2: 모든 Vit E TPGS 수준에서 용해도 감소 (변화)가 전혀 관찰되지 않았다.
- [0264] · 절차 3 (가온): 모든 Vit E TPGS 수준에서 용해도 감소 (변화)가 전혀 관찰되지 않았으며, 값들은 절차 2에서와 동일하였다.
- [0265] · 절차 4: 1시간 및 3시간에서, 아마도 보다 낮은 온도에서의 확산 지연/보다 높은 점도로 인하여, 용해도가 절차 2와 비교하여 더 낮았다 (즉, 5℃에서 제조 대 실온에서 제조). 48시간에 걸쳐 용해도 감소는 전혀 관찰되지 않았으며, 값들은 24시간 후의 절차 2에서 얻어지는 것에 필적하였다.
- [0266] B. 상이한 평가/보관 절차에 있어서, 37℃에서 SIF에 있어서의 현탁물의 동적 용해도에 대한 1 % HPMC 비히클 중의 Vit E TPGS의 수준의 영향이 도 7-9에 예시되어 있다 (50 mL SIF 중 3 mg/mL VX950의 현탁물 5 mL, 37℃).
- [0267] · 절차 1, 1시간 후: 유의한 용해도 감소가 1시간 후 10%의 Vit E TPGS의 수준에서 관찰되며, 약간의 감소가 단지 3시간 후 5%의 Vit E TPGS 수준에서 관찰된다. 보다 낮은 수준에서 (1% 및 0.067%) 5시간에 걸쳐 감소가 전혀 관찰되지 않았다. 비교에 있어서, 얼음 상에서 (5℃) 제조하고 1시간 동안 교반시킨 10% Vit E TPGS 함유 현탁물은 5시간에 걸쳐 용해도 감소를 전혀 나타내지 않지만, 실제 용해도 값은 실온에서 제조된 것보다 유의하게 더 낮다. 이는 위에 있어서 후자의 경우의 % F 감소를 설명할 수도 있다.
- [0268] · 절차 1, 24시간 후: 1시간 후의 제조 및 평가된 현탁물과의 비교에 있어서, 용해도/용해성은 1% 및 5% Vit E TPGS 수준에 있어서 유의하게 더 낮다. 0.067% 현탁물은 신선하게 제조된 현탁물 (1시간 후 시험)에 있어서 관찰된 것과 유사한 초기 용해도를 나타내었지만, SIF에 있어서 2시간 후 약간의 용해도 감소가 관찰되었으며, 이는 신선한 현탁물에 있어서는 관찰되지 않았다.
- [0269] · 절차 2, 24시간 후: 절차 1에 있어서 관찰된 것과 결과가 유사하였으며, 여기서, 보다 낮은 %의 Vit E TPGS (0.067% 및 1%)를 포함하는 현탁물은 5시간 후 용해도/용해성의 감소를 전혀 나타내지 않았으며, 절대 값들도 제조 1시간 후 시험한 경우의 것과 동일하였다.
- [0270] 결론: 37℃에서 SIF에 있어서의 현탁물의 용해도 및 동적 용해도로부터, 0.067% Vit E TPGS를 포함하는 현탁물은 실온에서 보관하든지, 5℃에서 보관하든지 간에 성능의 변화를 전혀 나타내지 않았다 (신선한 샘플 및 24시간 된 샘플에 있어서, 24시간에 걸쳐 현탁물 용해도가 전혀 감소하지 않으며 5시간에 걸쳐 용해성이 전혀 감소하지 않음). 단지 5℃ (실온에서 제조)에서 보관될 경우 1% 및 5% Vit E TPGS 함유 현탁물에 있어서 유사한 거동이 관찰되었다.

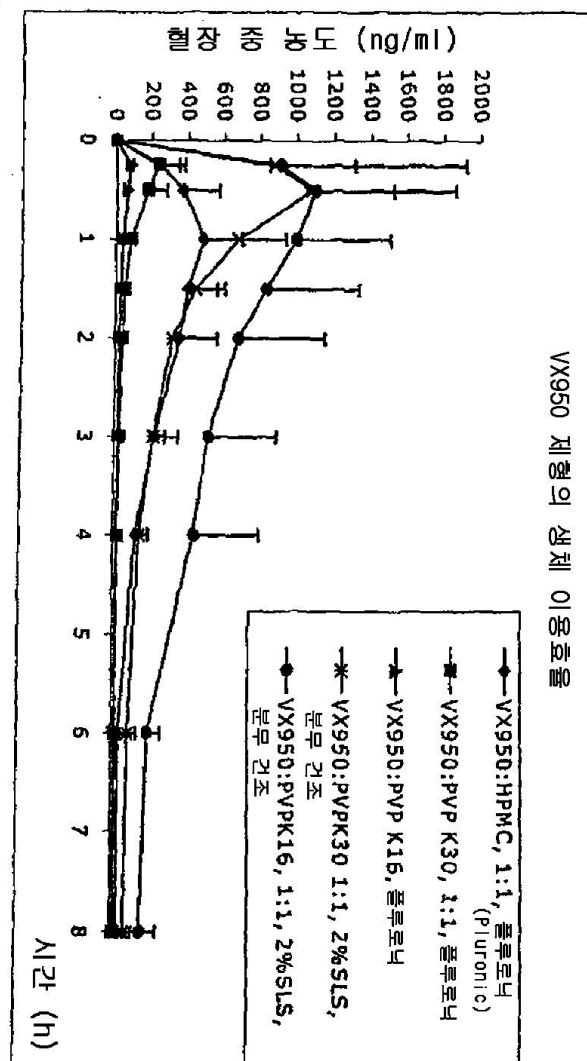
[0271] 도 10에는 비히클 중 10% Vit E TPMS를 포함하는 현탁물에 있어서 모든 네 가지의 평가/보관 절차에 있어서의 SIF (37℃)에서의 동적 용해도가 비교되어 있다. 37℃에서 SIF에 있어서의 동적 용해도의 점진적인 감소가, 실온으로 가온하든지 평가 이전이 아니든지 간에 5℃에서의 보관 후 24시간 된 샘플에 있어서 5시간에 걸쳐 관찰되었다. 5℃에서 제조한 현탁물은, 아마도 5℃에서의 보관 동안의 계속된 용해로 인하여 제조 1시간 후에 평가할 경우 24시간과 비교하여 SIF에 있어서의 용해성/용해도가 보다 낮음이 나타났다.

[0272] 모든 인용된 문헌은 본원에 참고로 포함된다.

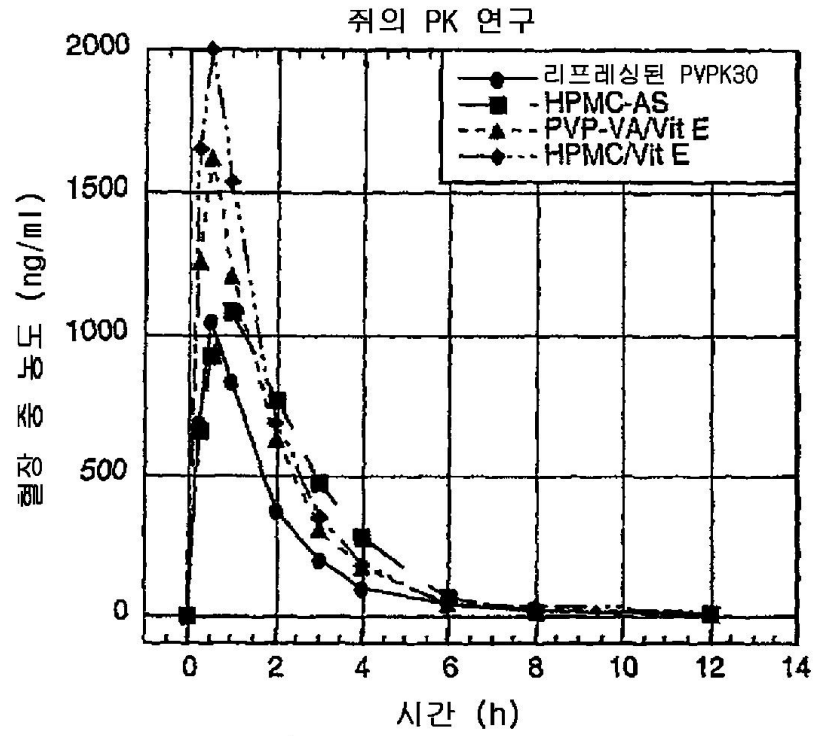
[0273] 본 발명의 다수의 실시 형태를 기술하였다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 정신 및 범주를 벗어남이 없이 다양한 변경이 행해질 수도 있음이 이해될 것이다. 따라서, 다른 실시 형태는 하기의 청구의 범위의 범주 이내이다.

도면

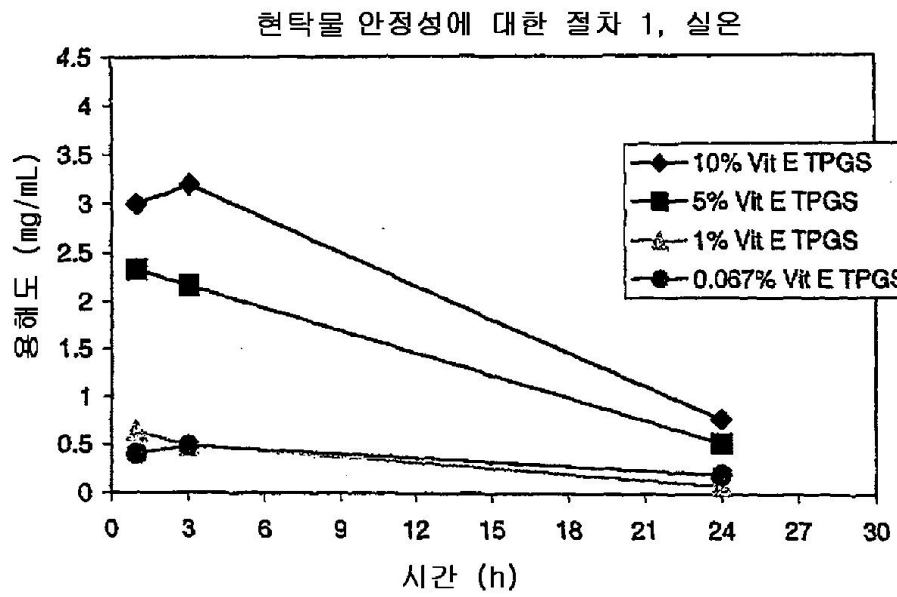
도면1



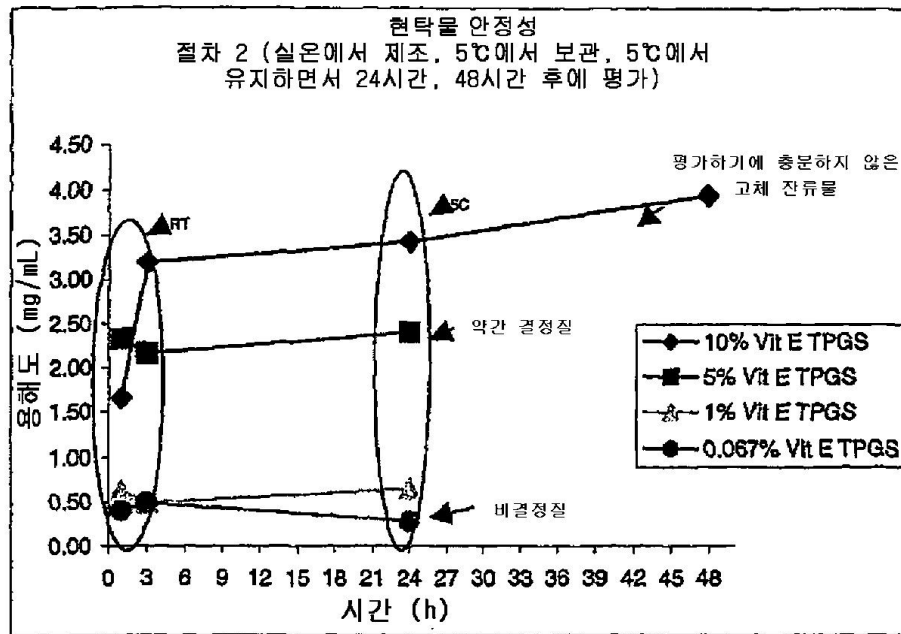
도면2



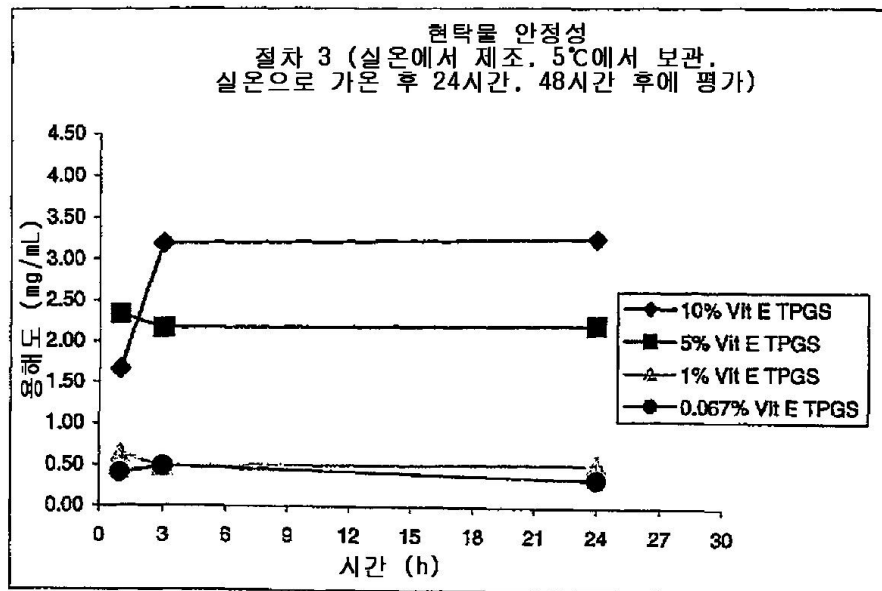
도면3



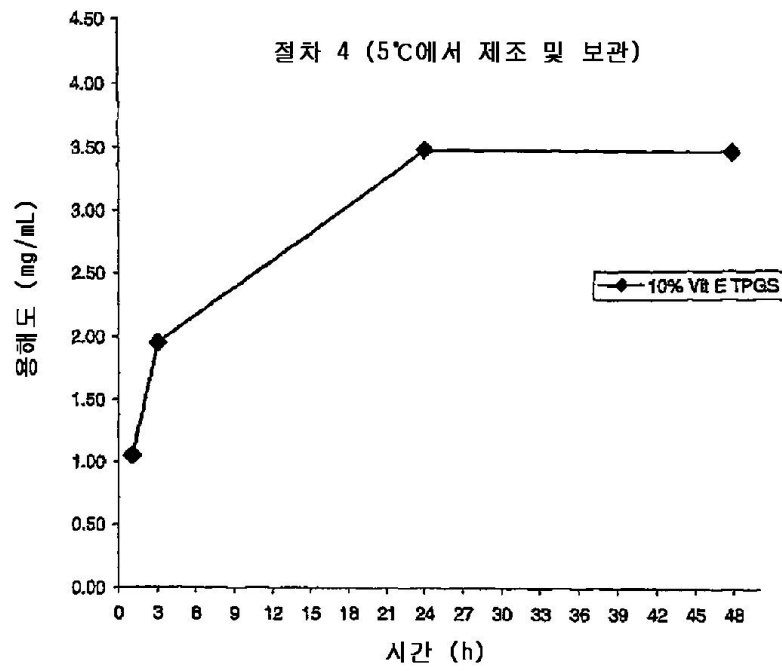
도면4



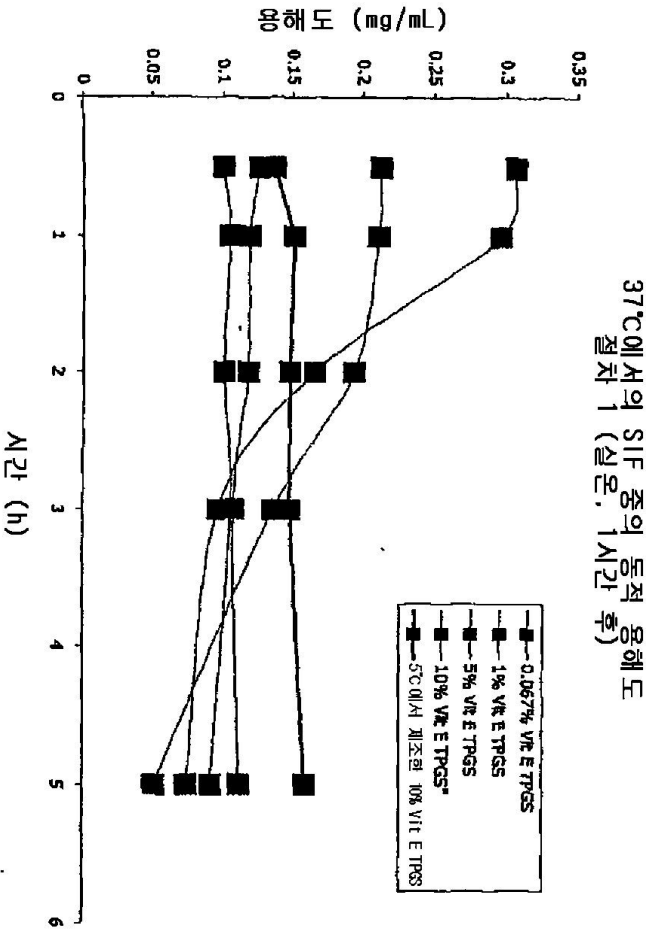
도면5



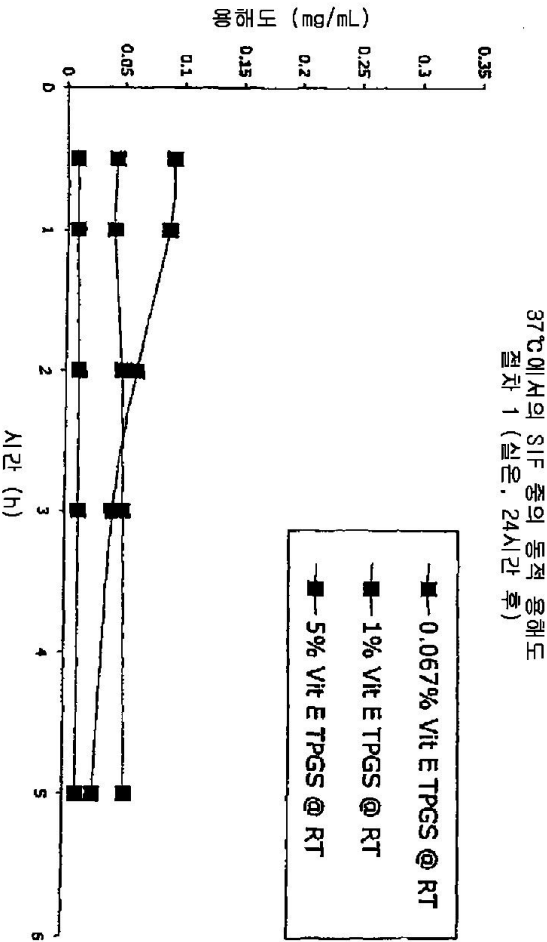
도면6



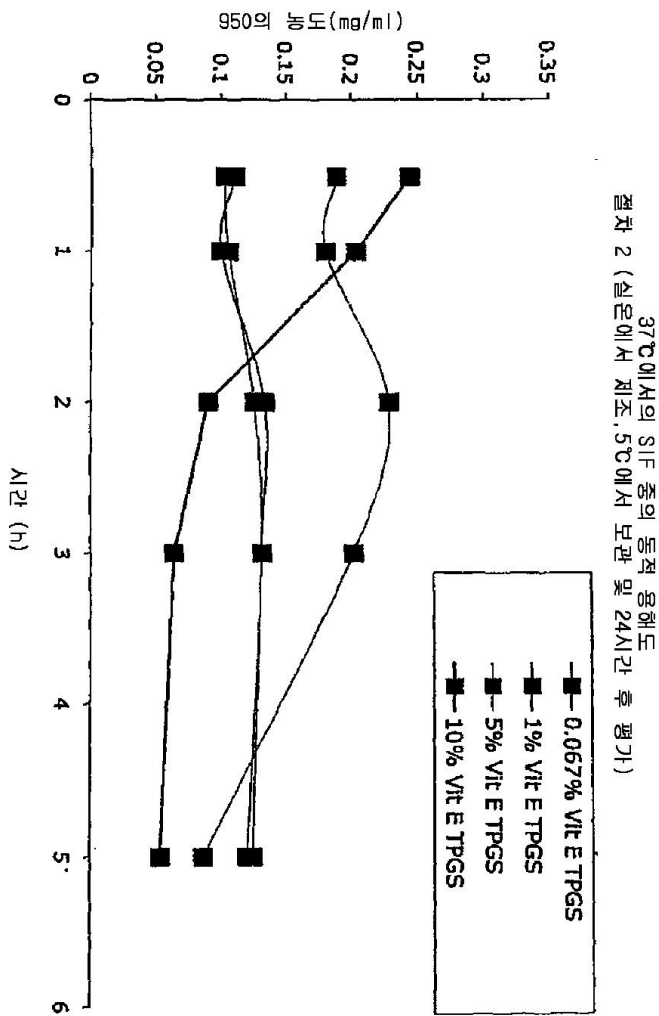
도면7



도면8



도면9



도면10

