



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월12일

(11) 등록번호 10-2706436

(24) 등록일자 2024년09월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01) **A61K 31/5365**
 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2018-7013661
 (22) 출원일자(국제) 2016년10월05일
 심사청구일자 2021년10월01일
 (85) 번역문제출일자 2018년05월14일
 (65) 공개번호 10-2018-0063318
 (43) 공개일자 2018년06월11일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2016/055414
 (87) 국제공개번호 WO 2017/066053
 국제공개일자 2017년04월20일
 (30) 우선권주장
 62/241,280 2015년10월14일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 ClinicalTrials.gov, NCT02333799, A Phase 3
 Study Assessing the Safety and Efficacy of
 Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in
 Subjects With Drug Resistant Pulmonary
 Tuberculosis (2015.06.08.)
 Lia D'Ambrosio et al., New anti-tuberculosis
 drugs and regimens: 2015 update, ERJ Open
 Res, 2015 May 6;1(1):00010-2015
 US20110190199 A1

(73) 특허권자
 더 글로벌 얼라이언스 포 티비 드러그
 디벨롭먼트, 잉크.
 미국 뉴욕 10005 뉴욕 파인 스트리트 80 20층 플
 로어
 (72) 발명자
 음두물리 키시무지 주니어
 미국 뉴욕 11221 브루클린 클래슨 에비뉴 195 아
 파트먼트 5
 멘델 카리 엠.
 미국 뉴저지 07078 쇼트 힐즈 그레이트 힐즈 테라
 스 8
 누엄버거 에릭
 미국 메릴랜드 21204 타우슨 씨클 로드 1739
 (74) 대리인
 리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 윤미란

(54) 발명의 명칭 조합 항박테리아 조성물 및 단기 항박테리아 요법

(57) 요약

본 발명은 항-박테리아 제제 리네졸리드(linezolid), 베다퀼린(bedaquiline) 및 프레토마니드(pretomanid), 및 선택적으로 피라진아미드(pyrazinamide)의 치료적 조합, 결핵의 치료를 위한 단기 경구 투여 요법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4965 (2013.01)

A61K 31/5365 (2013.01)

A61P 31/06 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

치료적으로 유효한 양의 각각의 리네졸리드, 베다퀼린 및 프레토마니드, 또는 이들 각각의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 치료 요법에서 결핵 치료를 위한 약학적 조성물로서, 상기 치료 요법에서 리네졸리드는 1 내지 2개월 후에 치료 요법으로부터 제거되는 것인 약학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 치료적으로 유효한 양의 피라진아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 리네졸리드가 100 mg/kg의 투여량인 약학적 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 리네졸리드가 50 mg/kg의 투여량인 약학적 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 리네졸리드가 2개월까지 투여되는 약학적 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 리네졸리드가 1개월까지 투여되는 약학적 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 리네졸리드가 1일 100 mg/kg로 1 내지 2개월까지 투여되는 약학적 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 리네졸리드가 1일 50 mg/kg로 2개월까지 투여되는 약학적 조성물.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 리네졸리드가 1일 100 mg/kg로 1개월까지 투여되는 약학적 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 리네졸리드가 최초 1 내지 2개월 동안 1일 1회 600 mg의 투여량으로 투여되는 약학적 조성물.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 리네졸리드가 1 내지 2주의 휴약기 후에 다시 투여되는 약학적 조성물.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 베다퀼린이 1일 1회 200 내지 400 mg의 투여량인 약학적 조성물.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 베다퀼린이 2주일 동안 1일 1회 400 mg 후 일주일에 3회 200 mg으로 투여되는 약학적 조성물.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 리네졸리드가 1일 2회 600 mg 또는 1일 1회 1200 mg의 투여량인 약학적 조성물.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 프레토마니드가 1일 1회 100 내지 200 mg의 투여량인 약학적 조성물.

청구항 16

청구항 1에 있어서, 상기 리네졸리드, 베다퀼린 및 프레토마니드 각각은 별개의 제형으로 존재하는 것인 약학적 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 항박테리아 활성을 갖는 화합물, 더 구체적으로 항-결핵 특성을 갖는 화합물의 조합에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 결핵 치료를 위한 단기 경구 투여 요법에서, 항-박테리아 제제 리네졸리드, 베다퀼린 및 프레토마니드, 및 선택적으로 피라진아미드의 화학적으로 안정한 조합에 관한 것이다.

[0002] 이하에 인용되거나 또는 의존되는 모든 문헌이 본원에 참조로 명백하게 포함된다.

배경 기술

[0003] 마이코박테리움 튜버쿨로시스 (*Mycobacterium tuberculosis*)는 파괴적인 전염병인, 폐렴 (tuberculosis) ("TB")의 원인 물질이다. 세계적으로 매년 약 2 백만 명의 결핵 환자가 사망하는 것으로 추정된다. 결핵에 대한 적절한 치료의 실패가 마이코박테리움 튜버쿨로시스에 대한 세계적인 약물 내성을 야기했고 따라서 일부 약물이 효과적이지 않게 되었다.

[0004] 매년 약 50 만 건의 다제 내성 (multidrug-resistant: MDR) 결핵이 발생한다 (1). 현재 권장 사항은 약물 내성 결핵에 대한 6-개월, 소위 단기 요법보다 효과가 낮고, 독성이 적으며, 투여가 어렵고 효과가 적은 2 차 (second-line) 약물로 2 년까지 치료를 요구한다. 높은 용량의 새로운 플루오로퀴놀론 (fluoroquinolone), 주사제, 클로파지민 (clofazimine: CFZ), 피라진아미드 (pyrazinamide: PZA) 및 고-용량 이소니아지드 (isoniazid: INH)를 포함하는 적어도 6 가지 약물이 포함된 요법은 2차 약물에 대해 최소한의 바실러스 내성을 갖는 MDR-TB 경우에 효과적인 9-개월 요법으로서의 잠재력을 보여주었다 (2-4). 그러나 이러한 요법은 투여하기가 상당히 번거롭기 때문에 플루오로퀴놀론 및/또는 주사제에 대한 내성 설정에서 효과적일 것으로 기대되지 않는다 (3).

[0005] 최근 2개의 신규 유형으로부터의 작용제 (agents)가 MDR-TB에 사용하기 위하여 조건부 규제 승인(conditional regulatory approval)을 받았다: 디아릴퀴놀린 베다퀼린 (diarylquinoline bedaquiline: BDQ) 및 니트로이미다졸 유도체 델라마니드 (delamanid)이다. BDQ와 CFZ 사이의 교차-내성 (cross-resistance)을 부여하는 것으로 알려진 일부 돌연변이를 제외하고 (5, 6), 이러한 작용제는 다른 TB 약물과는 교차-내성을 나타내지 않는 것으로 알려져 있다. 최근 BDQ+(plus) 임상 3상 시험에 진입하는 두번째 니트로이미다졸인 프레토마니드 (PMD; 이전에는 PA-824로 알려짐), 및 옥사졸리딘은 수테졸리드 (sutezolid) (SZD; 이전에는 PNU-100480로 알려짐)의 3-약물 요법이 결핵의 쥐 (murine) 모델에서 리팜핀 (rifampin: RIF), INH 및 PZA의 1차(first-line) 요법보다 더 좋은 살균 활성을 갖는다는 것이 보고되었다 (7-10). 3-약물 콤보 (combo)는 그들의 2-약물 성분의 임의의 것보다 더 활성이 있는데, 이것은 SZD가 중요한 활성에 기여하는 것을 의미한다. 그러나, SZD는 단지 이의 초기

항박테리아 활성에 대한 한 번의 임상 2a상 실험만이 완료되었을 뿐이고 (8) 이의 추가적인 발전은 확인될 수 없다.

[0006] 최근까지, 리네졸리드 (linezolid: LZD)가 유일하게 판매된 옥사졸리디논 항생제였다. 그것은 MDR-TB 환자의 난치성 케이스에 대한 구제 치료법 (salvage therapy)에서 효과적이라고 입증되었지만, 이의 용도는 투여량- 및 기간-의존적 독성에 의해 그 사용이 감소되었다. 그들 중 하나가 LZD인 3 이상의 경구 작용제에 기초한 신규 요법은 기존의 저항성이 거의 없거나 없는 더 단순하고 더 보편적으로 활성인 요법을 제공할 수 있다. 따라서, 당 업계에는 약물-감수성 결핵에 대한 최근의 1차 요법 보다 더 효과적인 신규 요법에 대한 필요가 존재하고, 그럼으로써 기존 약물에 대한 내성과 무관하게 폐결핵에 대한 치료를 단축하고 단순화할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0007] 치료적으로 유효한 양의 각각의 리네졸리드, 베다퀼린 및 프레토마니드, 및 선택적으로 피라진아미드, 또는 이들 각각의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0008] 또한 치료적으로 유효한 양의 각각의 리네졸리드, 베다퀼린 및 프레토마니드, 및 선택적으로 피라진아미드, 또는 이들 각각의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 결핵을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명의 일 구현예에서, 리네졸리드는 1 내지 2개월 후에 치료 요법으로부터 제거된다. 또다른 구현예에서, 리네졸리드는 1 내지 2주의 휴약기 후에 다시 투여될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 본 발명의 설명은 본 발명의 명확한 이해와 관련된 요소를 예시하기 위해 단순화되었지만, 명료함을 위해서 전형적 약학적 조성물에서 발견되는 많은 다른 요소를 제거한 것으로 이해된다. 통상의 기술자는 다른 요소 및/또는 단계가 본 발명을 구현하는데 바람직하고/바람직하거나 요구된다는 것을 인식할 것이다. 그러나, 이러한 요소 및 단계가 당해 기술 분야에 잘 알려져 있기 때문에, 또 그들이 본 발명의 더 나은 이해를 가능하게 하지 않기 때문에, 이러한 요소 및 단계의 논의는 본원에 제공되지 않는다. 본원의 개시 내용은 통상의 기술자에게 공지된 이러한 요소 및 방법에 대한 모든 변형 및 수정에 대한 것이다. 또한, 본원에서 확인되고 예시된 구현예는 단지 예시적인 목적인 것일 뿐, 본 발명의 설명에서 배제되거나 제한되는 것을 의미하지 않는다.

[0010] 바람직한 항박테리아 효과를 얻기 위해서 수개월의 기간 동안의 항박테리아 제제의 지속적인 투여가 필요한 관습적 이해에도 불구하고, 본 발명자들은 놀랍게도 LZD가 다중-작용제 투여 형태로 1 내지 2개월 동안 투여될 수 있고 여전히 살균 활성을 유지하는 것을 발견하였다. 더 구체적으로, 본 발명자들은 BDQ 및 PMD를 포함하는 제형 (formulation)에서 LZD가 항균 및 살균 활성을 부가하는 것을 발견하였다. 실시예 1에 나타난 바와 같이, 이의 부가적인 살균 활성은 SZD의 것과 구별할 수 없다. 박테리아 양(bacterial burden) 및 PMD의 용량이 더 높은 실시예 3에서, LZD는 차이가 통계적으로 유의하지는 않았지만, SZD만큼 효과적이지 않은 것으로 나타났다. 따라서, 마우스의 치료를 위해 필요한 지속 기간의 측면에서 LZD를 SZD로 대체하는 것이 미치는 영향이 작다. 이러한 발견은 최근에 시작된 NiX-TB 임상 시험에서 광범위 약물-내성 TB (XDR-TB) 또는 치료가 허용되지 않거나 또는 비-반응성 MDR-TB를 갖는 환자로의 BDQ+PMD+LZD 요법의 평가를 진행하기 위한 기초로 여겨진다.

[0011] 1차 요법과 비교하여 BDQ+PMD+옥사졸리디논의 탁월한 살균 활성을 감안할 때, 이러한 조합에 기초한 요법이 약물-감수성 TB의 치료를 단축할 수 있는지 고려하는 것이 또한 합리적이다. 이전에 BDQ+PMD+SZD 조합에 대한 PZA의 추가가, 단지 치료 6주일 후에 거의 모든 마우스를 치료하여 더 큰 살균 활성을 나타냈다는 것이 밝혀졌다 (7). 그러나, 4-약물 조합에 대한 SZD의 기여는 확인되지 않았다. 실시예 2에서, BDQ+PZA+PMD에 대한 LZD의 추가도 또한 요법의 항균 및 살균 활성을 유의적으로 증가시켜, 치료 6주 후 모든 마우스를 치료한 반면, 1차 요법으로 하는 치료는 동일한 조건 하에서 이런 결과를 나타내는데 전형적으로 적어도 5개월이 필요하다.

[0012] 실시예에 사용된 100 mg/kg 용량의 LZD는 인간에서 1일 2회 600 mg의 용량에 의해 생성된 것과 비교할만한 평균 혈장 AUC_{0-24h}를 생성하였는데 (19, 20), 이는 NiX-TB 임상 시험에서 치료가 시작된 양과 동일한 용량이다. 이 용

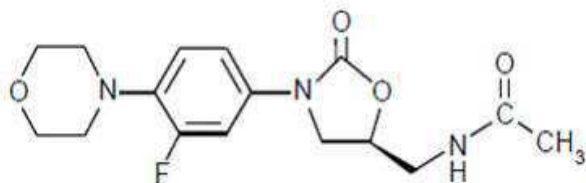
량은 MDR- 및 XDR-TB를 치료하기 위한 구제 요법에서 장시간 투여될 경우 허용할 수 없을 정도로 높은 비율로 골수 독성 (myelotoxicity) 및 신경병증 (neuropathy)을 생성하였다 (26). 이러한 독성은 용량- 및 기간-의존적이고, 본 발명자들은 이러한 요법의 살균 활성에 대한 LZD의 기여가 LZD의 용량 및 기간을 감소함으로써 반대의 영향을 주는지 여부를 결정하였다. 실시예 2에서 PZA를 포함하는 4-약물 요법의 강력한 살균 활성은 모든 마우스가 1.5개월의 치료 후에 치료되었다는 것이다. 그럼에도 불구하고, 첫째달까지로 LZD 100 mg/kg의 기간을 제한하는 것은 살균 활성에 대한 LZD의 기여에 반대 영향을 주지 않았다. PZA의 부존재시, LZD 용량을 50 mg/kg 까지 감소하는 것은, 인간에서 매일 600 mg의 용량에 해당하는 평균 AUC_{0-24h}를 생성하고, 치료의 첫째달 동안 항균 활성을 감소시켰다. 그러나, 치료 2개월 후, LZD가 1 또는 2개월 동안 100 mg/kg 또는 2개월 동안 50 mg/kg 으로 투여되었는지 여부와 상관 없이, 단지 적은 수의 CFU만이 회복되었다. 또한, 치료 첫째달에 LZD를 100 mg/kg 까지 제한한 것은 치료 2 또는 3개월 후의 재발률을 유의적으로 증가시키지 않았다. 이러한 결과는 치료의 첫번째 1-2개월에 대한 1일 1회 LZD 600 mg의 사용 및/또는 더 짧은 기간 동안 더 높은 용량으로 한 프론트-로딩 치료법 (front-loading therapy)이 LZD가 잠재적으로 비가역적인 신경병증 발달의 시작 이전에 중요한 항균 및 살균 활성에 기여할 수 있음을 제안한다 (27, 28).

[0013] 추가적으로 본 발명자들은 리네졸리드가 신경병증 발견 및 후속적 개선 또는 유사하게 혈액학 발견에 기초한 1 내지 2주 중단 (예를 들어, 약물 또는 치료 휴약) 이후에 더 낮은 용량으로 다시 투여될 수 있음을 발견하였다. 프레토마니드에 대한 임상적 용량은 1일 1회 200 mg 또는 1일 1회 100 mg일 수 있다. 베다퀼린에 대하여, 임상적 용량은 2주 동안 1일 1회 400 mg 후 일주일에 3회 200 mg 또는 1일 1회 200 mg일 수 있다. 또한 시작시 리네졸리드에 대한 임상적인 용량은 1일 2회 600 mg 또는 1일 1회 1200 mg이다.

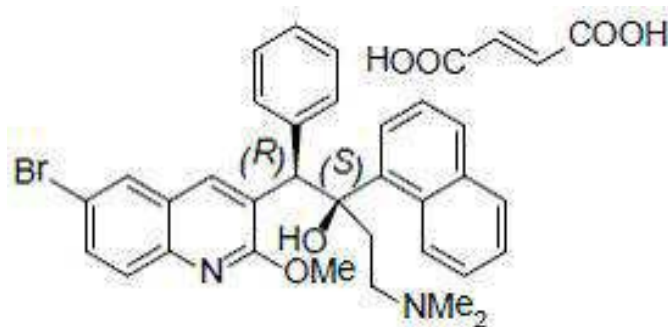
[0014] 본 발명의 특정 구현예

[0015] 본 발명은 일반적으로 리네졸리드, 베다퀼린 및 프레토마니드, 선택적으로 피라진아미드의 경구 투여 조합에 관한 것이다.

[0016] 리네졸리드는 옥사졸리딘은 유형의 합성 항박테리아 작용제이다. 리네졸리드에 대한 화학명은 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4모르포리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸]-아세트아미드이다. 실험식은 C₁₆H₂₀FN₃O₄이다. 이의 분자량은 337.35이고, 이의 화학 구조는 하기에 나타내어진다:

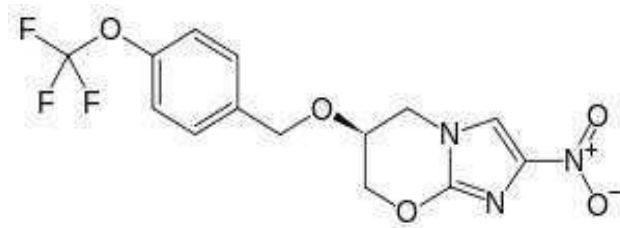


[0017] 베다퀼린은 SIRTURO와 같은 푸마레이트 (fumarate) 형태로 판매되는 디아릴퀴놀론 (diarylquinoline) 항마이코박테리아 제제이다. 베다퀼린 푸마레이트의 화학명은 푸마르산과 함께 (1R, 2S)-1-(6-브로모-2메톡시-3-퀴놀리닐)-4-(디메틸아미노)-2-(1-나프탈레닐)-1-페닐-2-부탄올 화합물이다. 이는 C₃₂H₃₁BrN₂O₂·C₄H₄O₄의 분자 구조를 갖고 671.58 (555.50 + 116.07)의 분자량을 갖는다. 베다퀼린 푸마레이트의 분자 구조는 다음과 같다:

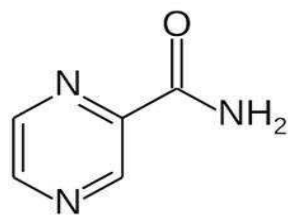


[0019] 프레토마니드는 최근에 Global TB Alliance에 의해 개발된 신규 니트로이미다졸 항-박테리아 제제이다. 잠재적인 TB 치료에서, 이것은 많은 매력적인 특징을 갖는다 - 가장 주목받는 것은 이의 신규 활성 메커니즘, 이의 모든 실험된 약물-내성 임상적 분리에 대한 인 비트로 활성, 및 이의 잠재적인 항균 및 살균 제제로서의

활성이다. 또한, 화합물은 유전독성 (genotoxicity) 연구의 표준 배터리 (battery)에서의 돌연변이 발생의 증거, 유의적 사이토크롬 P540 상호작용, 및 그람-양성 및 그람-음성 박테리아의 넓은 범위에 대한 유의적 활성을 나타내지 않는다. 프레토마니드에 대한 IUPAC 명칭은 (6S)-2-니트로-6-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}-6,7-디히드로-5H-이미다조[2,1-b][1,3]옥사진이다. 프레토마니드는 하기 구조를 갖는다:



피라진아미드(피라진-2-카르복사미드):



는 니코틴아미드의 피라진 유사체이고 항-결핵 작용제로 사용된다. 피라진아미드는 다른 약물과 조합하여, 치료의 초기 단계 중 (일반적으로 치료의 첫번째 2개월) 활성 결핵 (TB)의 치료를 위해 가장 흔하게 사용된다. 피라진아미드는 마이코박테리움 튜버쿨로시스 및 *M. africanum*에 대해 임상적으로 유의적인 항박테리아 활성이 입증되었다.

따라서, 본 발명의 일 구현예에서, 치료적으로 유효한 양의 각각의 리네졸리드, 베다퀼린 및 프레토마니드, 및 선택적으로 피라진아미드, 또는 이들 각각의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

본 발명의 또다른 구현예에서, 리네졸리드가 100 mg/kg의 투여량인 약학적 조성물이 제공된다.

본 발명의 또다른 구현예에서, 리네졸리드가 50 mg/kg의 투여량인 약학적 조성물이 제공된다.

본 발명의 추가적인 구현예에서, 치료적으로 유효한 양의 각각의 리네졸리드, 베다퀼린 및 프레토마니드, 및 선택적으로 피라진아미드, 또는 이들 각각의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 결핵을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

본 발명의 또다른 구현예에서, 리네졸리드가 3개월까지 투여되는 결핵을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

본 발명의 또다른 구현예에서, 리네졸리드가 2개월까지 투여되는 결핵을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

본 발명의 또다른 구현예에서, 리네졸리드가 1개월까지 투여되는 결핵을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

본 발명의 또다른 구현예에서, 리네졸리드가 1일 100 mg/kg로 1 내지 2개월까지 투여되는 결핵을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

본 발명의 또다른 구현예에서, 리네졸리드가 1일 50 mg/kg로 2개월까지 투여되는 결핵을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

본 발명의 또다른 구현예에서, 리네졸리드가 1일 100 mg/kg로 1개월까지 투여되는 결핵을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

본 발명의 또다른 구현예에서, 리네졸리드가 최초 1 내지 2개월 동안 1일 1회 600 mg의 투여량으로 투여되는 결핵을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

또다른 구현예에서, 리네졸리드가 1 내지 2주의 휴약기 후에 다시 투여되는 결핵을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

추가적인 구현예에서, 베다퀼린이 1일 1회 200 내지 400 mg의 투여량이다. 대안적인 구현예에서, 베다퀼린이 2

주일 동안 1일 1회 400 mg 후 일주일에 3회 200 mg으로 투여된다.

[0038] 추가적인 구현예에서, 리네졸리드가 1일 2회 600 mg 또는 1일 1회 1200 mg의 투여량이다.

[0039] 또다른 구현예에서, 프레토마니드가 1일 1회 100 내지 200 mg의 투여량이다.

[0040] **본 발명의 정의 및 특정 성분**

[0041] 본원에 상표명이 사용되는 경우, 출원인은 상표명 제품 및 상표명 제품의 활성 약학적 성분(들)을 독립적으로 포함하는 것을 의도한다.

[0042] 용어 "화학적 안정성 (chemical stability)"은 조합된 3가지 항박테리아 작용제가 화학적 분해에 대해 실질적으로 안정한 것을 의미한다. 바람직하게, 그들은 조합 상품의 상업적으로 유용한 저장 수명을 허용하기 위한 물리적 조합에서 충분히 안정하다. 전형적으로, "화학적으로 안정한 (chemical stability)"은 두 가지가 약학적 투여 형태를 형성하도록 물리적 조합을 이룰 때 혼합물의 제1 성분이 제2 성분을 분해하도록 기능하지 않는 것을 의미한다. 더욱 전형적으로, "화학적으로 안정한"은 제1 성분의 산도가 제2 또는 제3 성분의 산 분해를 촉매하거나 촉진하지 않는 것을 의미한다.

[0043] 용어 "시너지 (synergy)" 및 "상승적인 (synergistic)"은 함께 사용된 화합물로 얻은 효과가 화합물을 각각 사용한 결과로 얻은 효과의 합, 즉 두 개의 활성 성분을 각각 투여하는 것을 기초로 예측된 것보다 더 큰 것을 의미한다. 상승적인 효과는 화합물이 다음과 같을 때 얻어질 수 있다: (1) 함께 제형화되고 조합 제형에서 동시에 투여되거나 전달됨; (2) 분리 제형으로서 교대로 또는 병행하여 전달됨; 또는 (3) 다른 요법에 의함. 교대 치료법으로 전달되는 경우, 상승적인 효과는 화합물이 순차적으로 투여되거나 전달될 때, 예를 들어 별도의 정제, 알약 또는 캡슐로, 또는 별도의 시린지에서 상이한 주사에 의할 때 얻어질 수 있다. 일반적으로, 교대 치료법 동안, 효과적인 투여량의 각각의 활성 성분은 순차적으로, 즉 연속적으로 투여되는 반면, 조합 치료법에서는 2 이상의 활성 성분의 효과적인 투여량이 함께 투여된다. 상승적인 항박테리아 효과는 조합의 개별적인 화합물의 순수하게 예측된 상가적 효과 (additive effects)보다 더 큰 항박테리아 효과를 나타낸다.

[0044] "생체 이용률 (bioavailability)"은 약물이 신체로 도입된 후 약학적으로 활성인 물질이 타겟 조직에 이용될 수 있는 정도이다. 약학적으로 활성인 성분의 주어진 용량에 대해 더 많은 약학적으로 활성인 작용제가 타겟된 조직 위치에서 이용 가능하기 때문에 생체 이용률의 향상은 환자에게 더 효율적이고 효과적인 치료를 제공할 수 있다.

[0045] 본 발명의 조합의 화합물은 "활성 성분 (active ingredients)" 또는 "약학적으로 활성인 작용제 (pharmaceutically active agents)"로 지칭될 수 있다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "전구약물 (prodrug)"은 생물학적 시스템에 투여될 때 자발적인 화학 반응(들), 효소 촉매된 화학 반응(들), 및/또는 대사성 화학 반응(들)이 결과로 약물 물질, 즉 활성 성분을 생성하는 임의의 화합물을 지칭한다.

[0047] "전구약물 모이어티 (prodrug moiety)"는 대사 도중, 전신적으로, 세포 내에서, 가수분해, 효소 절단에 의해서, 또는 일부 다른 과정에 의해 활성 억제 화합물로부터 분리되는 불안정한 작용기를 의미한다 (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in *Textbook of Drug Design and Development* (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). 전구약물 모이어티는 약물 전달, 생체 이용률 및 효능을 최적화하기 위해 용해도, 흡수 및 친유성을 향상시키는 역할을 할 수 있다. 따라서 "전구약물"은 치료적으로-활성인 화합물의 공유결합적으로 변형된 유사체이다.

[0048] 본원에 사용된 입체화학적 정의 및 관습은 일반적으로 S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York에 따른다. 많은 유기 화합물은 광학적으로 활성인 형태로 존재한다, 즉 그들은 평면-편광된 빛의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학적으로 활성인 화합물을 설명할 때, 접두사 D 및 L 또는 R 및 S는 그의 키랄 중심(들)에 관련된 분자의 절대 배열 (absolute configuration)을 나타내기 위해 사용된다. 접두사 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의해서 평면-편광된 빛의 회전의 신호를 나타내기 위해 사용되며, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성 (levorotatory)임을 의미한다. (+) 또는 d인 접두사를 갖는 화합물은 우선성 (dextrorotatory)이다. 주어진 화학 구조에 대해서, 입체 이성질체라고 불리는 이러한 화합물은 그들이 다른 하나에 대해 거울상이라는 것을 제외하고는 동일하다. 특정 입체 이성질체는 또한 거울상 이성질체 (enantiomer)로도 지칭되고, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울

상 이성질체 혼합물로 지칭된다. 거울상 이성질체의 50:50 혼합물은 또한 라세미 혼합물 또는 라세미체로 지칭된다. 용어 "라세미 혼합물 (racemic mixture)" 및 "라세미체 (racemate)"는 광학 활성이 없는, 두 개의 거울상 이성질체 종의 동일 몰량 혼합물을 지칭한다.

[0049] 용어 "키랄 (chiral)"은 거울상 파트너의 중첩되지 않는 특성을 갖는 분자를 지칭하는 한편, 용어 "아키랄 (achiral)"은 그들의 거울상 파트너에 중첩될 수 있는 분자를 지칭한다.

[0050] 본 발명의 조성물에서의 임의의 화합물에 대한 임의의 참조는 또한 이의 임의의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 생리학적으로 허용가능한 염 및 그들의 생리학적으로 기능성인 유도체의 예는 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속 (예를 들어, 소듐), 알칼리 토류 (예를 들어, 마그네슘), 암모늄 및 NX_4^+ (여기서 X는 C_1-C_4 알킬), 또는 유기 산 예컨대 푸마르산, 아세트산, 숙신산으로부터 유래한 염을 포함한다. 수소 원자 또는 아미노기의 생리학적으로 허용가능한 염은 유기 카르복시산 예컨대 아세트산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 말론산, 말산, 이세티온산, 락토비온산 (lactobionic acid) 및 숙신산; 유기 술폰산, 예를 들어 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산 및 p-톨루엔술폰산; 및 무기산, 예컨대 염산, 황산, 인산 및 술폰산 (sulfamic acids)의 염을 포함한다. 히드록시기의 화합물의 생리학적으로 허용가능한 염은 적절한 양이온 예컨대 Na^+ 및 NX_4^+ (여기서 X는 H 또는 C_1-C_4 알킬기로부터 독립적으로 선택된다)와 결합된 상기 화합물의 음이온을 포함한다.

[0051] 치료적 이용에 있어서, 본 발명의 조합의 활성 성분의 염은 생리학적으로 허용가능할 수 있다, 즉 그들은 생리학적으로 허용가능한 산 또는 염기에서 유래한 염일 수 있다. 그러나, 생리학적으로 허용가능하지 않은 산 또는 염기의 염은 또한 예를 들어 생리학적으로 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에서 용도를 찾을 수 있다. 생리학적으로 허용가능한 산 또는 염기로부터의 유래 여부와 상관 없이, 모든 염은 본 발명의 범위에 속한다.

[0052] 조합은 주기적인, 예를 들어 매일 동안 각각의 활성 약학적 성분의 고정된 양의 용량 또는 서브 용량을 포함하는 단위 투여 제형으로 제형화될 수 있다.

[0053] 본 발명에 따른 약학적 제형은 1 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 및 선택적으로 다른 치료제와 함께 본 발명에 따른 조합을 포함한다. 활성 성분을 함유하는 약학적 제형은 투여의 의도된 방법을 위한 적절한 임의의 형태일 수 있다. 경구용으로 사용되는 경우, 예를 들어, 정제, 트로키제, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립제, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭서가 제조될 수 있다 (Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). 경구용으로 의도된 조성물은 약학적 조성물의 제조에 대하여 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고 이러한 조성물은 맛이 좋은 제제를 제공하기 위해서 향산화제, 감미제, 향료, 착색제 및 보존제를 포함하는 1 이상의 물질을 함유할 수 있다. 혼합물에 정제의 제조에 적합한 비독성인 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 보조제와 함께 활성 성분을 함유하는 정제가 허용된다. 적절한 부형제 또는 보조제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 불활성 희석제, 용해제, 현탁제, 아주반트, 습윤제, 감미제, 방향제 또는 향료, 등장제, 콜로이드성 분산제 및 이에 제한되는 것은 아니지만, 하전된 인지질 예컨대 디미리스토일포스파티딜글리세린 (dimyristoylphosphatidylglycerin), 알긴산, 알긴산 염, 아카시아 수지, 아라비아 고무, 1,3-부틸렌글리콜, 염화벤잘코늄 (benzalkonium chloride), 콜로이드성 실리콘 디옥사이드 (colloidal silicon dioxide), 세토스테릴 알코올 (cetosteryl alcohol), 세토마크로졸 가용화 왁스 (cetomacrogol emulsifying wax), 카제인, 칼슘스테아레이트, 세틸피리딘 클로라이드 (cetylpyridine chloride), 세틸 알코올, 콜레스테롤, 탄산칼슘, 수크로오스 스테아레이트 및 수크로오스 디스테아레이트 (Croda Inc.)의 혼합물인 CRODESTAS F-110, 클레이, 카올린 및 벤토나이트, 셀룰로오스의 유도체 및 이의 염, 예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 (sodium carboxymethyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스 및 이의 염, 메틸 셀룰로오스, 히드록시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 비-결정성 셀룰로오스, 인산이칼슘 (dicalcium phosphate), 브롬화 도데실트리메틸암모늄 (dodecyltrimethylammonium bromide), 텍스트란, 소듐설포숙시네이트의 디알킬에스테르 (dialkylester of sodium sulfosuccinate) (예를 들어, AEROSOL OT, American Cyanamid), 젤라틴, 글리세롤, 글리세롤 모노스테아레이트, 글루코오스, Olin 10-G 10-GR 계면활성제 (Olin Chemicals, Stamford, Conn.)로도 알려진 p-이소노닐페녹시폴리(글리시딜); 글루카미드 예컨대 옥타노일-N-메틸글루카미드, 데카노일-N-메틸글루카미드 및 헵타노일-N-메틸글루카미드, 락토오스, 레시틴 (인지질), 말토시드, 예컨대 n-도데실-베타-D-말토시드, 만니톨, 마그네슘 스테아레이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 오일 예컨대 면실유, 씨오일 (seed oil), 올리브 오일, 캐스터 오일 및 참기름; 파라핀, 감자

전분, 폴리에틸렌글리콜 (예를 들어, CARBOWAX 3350, CARBOWAX 1450 및 CARBOPOL 9340 (Union Carbide), 폴리옥시에틸렌 알킬 에스테르 (예를 들어, 마크로골에테르 (macrogolethers) 예컨대 CETOMACROGOL 1000), 폴리옥시에틸렌 소르비톨 지방산 에스테르 (예를 들어, TWEENS, ICI Specialty Chemicals), 폴리옥시에틸렌 캐스터오일 유도체, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 포스페이트, 에틸렌 옥사이드 및 포름알데히드와 함께 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페놀 폴리머 (TYLOXAPOL, SUPERIONE 및 TRITON으로도 알려짐), 폴록사머 및 폴락사민 (예를 들어, BASF Corporation, Mount Olive, N.J.로부터 이용 가능한 PLURONICS F68LF, F87, F108 및 TETRONIC 908), 피라노시드 예컨대 n-헥실-베타-D-글루코피라노시드, n-데실-베타-D-글루코피라노시드, n-옥틸-베타-D-글루코피라노시드, 4차암모늄 화합물, 실리카, 시트르산나트륨, 전분, 소르비톨 에스테르, 탄산나트륨, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 도데실 설페이트, 소듐 라우릴 설페이트 (예를 들어, DUPONAL P, DuPont), 스테아르산, 수크로오스, 타피오카 전분, 탈크, 티오글루코시드 예컨대 n-헵틸-.베타-.D-티오글루코시드, 트래거칸트 고무 (tragacanth), 트리에탄올아민, TRITON X-200 (Rohm and Haas); 등을 포함하는 계면활성제를 포함한다.

[0054] 경구용 제형은 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들어 전호화 전분 (pregelatinized starch), 인산 칼슘 또는 카올린과 함께 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브오일과 함께 혼합된 연질 캡슐로서 존재할 수 있다.

[0055] 본 발명의 수성 현탁액은 수성 현탁액을 제조하기에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트래거칸트 검 (gum tragacanth) 및 아카시아 검, 및 분산제 또는 습윤제 예컨대 자연적으로 존재하는 인지질 (예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 산물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 긴 사슬 지방족 알코올의 축합 산물 (예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세타놀), 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물에서 유래한 부분 에스테르의 축합 산물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 1 이상의 보존제, 예컨대, 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트, 1 이상의 착색제, 1 이상의 향료 및 1 이상의 감미제, 예컨대 수크로오스, 수크랄로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0056] 오일 현탁액은 식물성 오일, 예컨대 땅콩 기름 (arachis oil), 올리브 오일, 참기름 또는 코코넛 오일 내에서, 또는 미네랄 오일 예컨대 액체 파라핀 내에서 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 경구 현탁제는 점증제, 예컨대 비즈왁스, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 예컨대 상기 기재된 바와 같은 감미제, 및 향료가 맛이 좋은 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이러한 조성물은 항산화제 예컨대 아스코르브산, BHT, 등의 첨가에 의해서 보존될 수 있다.

[0057] 물을 첨가함으로써 수성 현탁액의 제조에 적합한 본 발명의 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제, 및 1 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 기술한 바에 의해 예시된다. 추가적인 부형제, 예를 들어 감미제, 향료 및 착색제 또한 존재할 수 있다.

[0058] 본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 분산가능한 정제의 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 분산가능한 정제는 투여하기 전에 물에 분산되어, 균질한 분산을 제공하도록 한다. 분산가능한 정제는 예를 들어 15-25℃에서 3분 이내에 분해된다.

[0059] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 수증유 에멀전 또는 리포솜 제형의 형태일 수 있다. 유성상은 식물성 오일, 예컨대 올리브오일 또는 땅콩 오일, 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적절한 유화제는 자연적으로 존재하는 검, 예컨대 아카시아 검 및 트래거칸트 검, 자연적으로 존재하는 인지질, 예컨대 콩 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레이트, 및 이러한 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 산물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트를 포함한다. 에멀전은 또한 감미제 및 향료를 함유할 수 있다. 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예컨대 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로오스와 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 보호제 (demulcent), 보존제, 향료 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0060] 단일 투여 형태를 제조하기 위한 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 투여의 특정 방식에 의존하여 다양할 수 있다. 예를 들어, 인간에 대한 경구 투여로 의도된 경시적 방출 제형 (time-release formulation)은 총 조성물의 약 5 내지 약 95 %의 (질량:질량) 범위일 수 있는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 함께 약 1 내지 1000 mg의 활성 물질 화합물을 함유할 수 있다. 약학적 조성물은 투여를 위해 용이하게 측정 가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 전술한 바와 같이, 경구 투여를 위해 적절한 본 발명의 제형은 각각

미리 결정된 활성 물질의 양을 함유하는 별개의 단위 예컨대 캡슐, 교갑 (cachets) 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 내의 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로 존재할 수 있다.

[0061] 본 발명의 조합은 단일 (unitary) 투여 형태인 약학적 제형으로 편리하게 존재할 수 있다. 편리한 단일 투여 제형은 각각 1 mg 내지 1 g, 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니지만 각각 활성 성분 10 mg 내지 500 mg에서 임의의 양으로 활성 성분을 함유한다. 특정 구현예에서, 50 mg 내지 300 mg의 각각의 활성 성분이 사용될 수 있다.

[0062] 약학적 분말 및 과립에서 활성 성분의 분리는 최종 투여 형태에서 활성 성분의 일관성 없는 분산을 초래할 수 있는 널리 인식된 문제이다. 분리에 기여하는 일부 주요한 요인은 입자 크기, 모양 및 밀도이다. 분리는 상이한 밀도와 상이한 입자 크기를 갖는 다중 활성 성분을 함유하는 단일의 균질한 정제를 제형화하고자할 때 특히 문제된다. 활택제 (glidants)는 입자 사이의 마찰을 감소시켜 과립 및 분말의 유동 특성을 향상시키기 위해 전통적으로 사용되어 온 물질이다. 본원에 참조로 포함된, Lieberman, Lachman, & Schwartz, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1*, p. 177-178 (1989) 참조. 활택제는 전형적으로 정제 압착 직전에 약학적 조성물에 첨가되어 정제 프레스의 다이 공동 (die cavity)으로 들어가는 과립성 물질의 흐름을 촉진한다. 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 무석면 탈크 (asbestos free talc), 실리코알루미늄산나트륨 (sodium aluminosilicate), 칼슘 실리케이트, 분말 셀룰로오스, 마이크로크리스탈린 셀룰로오스, 옥수수 전분, 소듐 벤조에이트, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 금속 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 징크 스테아레이트, stearowet C, 전분, 전분 1500, 마그네슘 라우릴 설페이트, 및 마그네슘 옥시드를 포함한다. 본 발명의 신규 조성물은 정제 압착 전 핸들링 동안에 활성 성분의 균질성을 유지하고 영향을 주기 위해 활택제를 함유할 수 있다.

[0063] 본 발명의 조성물은 본원에 기술된 바와 같이 안전하고 치료적으로 유효한 양으로 인간 또는 다른 포유 동물에 투여된다. 이러한 안전하고 치료적으로 유효한 양은 치료될 포유 동물의 유형과 크기 및 치료의 바람직한 결과에 따라 다양할 수 있다. "치료적으로 유효한 양 (therapeutically effective amount)"은 결핵을 치료하기 위해 유효한 양이다. 개체의 관점에서, 용어 "치료 (treating)"는 개체 질병의 적어도 하나의 증상을 개선하는 것을 지칭한다. 치료는 질병을 치유, 개선, 또는 적어도 부분적으로 개선하는 것일 수 있다.

[0064] 본 발명의 성분을 분해하지 않을 경구 투여에 적합한 정제, 캐플렛 (caplets), 또는 다른 고체 투여 형태를 포장하기 위한 통상의 기술자에게 공지된 임의의 다양한 방법이 포장에 사용되기에 적합하다. 조합은 유리 및 플라스틱 병에 포장될 수 있다. 경구 투여에 적합한 정제, 캐플렛, 또는 다른 고체 투여 형태는 선택적으로 건조제, 예를 들어 실리카 겔을 포함하는 다양한 포장 재료에서 포장되고 유지될 수 있다. 포장은 단위 용량 블리스터 (blister) 포장의 형태일 수 있다. 예를 들어, 포장은 테노포비르 (tenofovir) DF의 하나의 블리스터 트레이 및 엠트리시타빈 알약, 정제, 캐플렛, 또는 캡슐의 또다른 블리스터 트레이를 함유할 수 있다. 환자는 1 용량, 예를 들어 알약을, 하나의 트레이로부터 그리고 다른 것으로부터 하나 받을 수 있다. 대안적으로, 포장은 단일 알약, 정제, 캐플렛 또는 캡슐에 테노포비르 DF 및 엠트리시타빈의 함께 제형화된 조합의 블리스터 트레이를 함유할 수 있다. 다른 조합 및 이의 포장에서와 같이, 본 발명의 조합은 테노포비르 DF 및 FTC의 생리학적으로 기능적인 유도체를 포함한다.

[0065] 포장 재료는 또한 라벨 및 그 위에 인쇄된 약학적 조성물에 관한 정보를 가질 수 있다. 추가적으로, 제조 물품은 제품 정보를 함유하는 브로셔, 보고서, 고지문, 팜플렛, 또는 전단지를 함유할 수 있다. 약학적 정보의 이러한 형태는 제약 시장에서 "포장 삽입물 (package insert)"이라고 지칭된다. 포장 삽입물은 약학적 제조 물품에 부착되거나 포함될 수 있다. 포장 삽입물 및 임의의 제조 물품 라벨은 약학적 조성물에 대한 정보를 제공한다. 정보 및 라벨은 헬스-케어 전문가 및 환자에 의해 사용되는 다양한 형태의 정보를 제공하고, 조성물, 이의 투여량 및 미국 식품의약국(United States Food and Drug Agency)과 같은 규제 기관에 의해 요구되는 다양한 다른 변수를 설명한다.

[0066] 실시예

[0067] 하기 실시예는 본 발명의 범위 내에서 특정 구현예를 추가적으로 설명하고 증명한다. 기술 및 제형은 일반적으로 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, Pa.)에서 찾을 수 있다. 본 개시는 하기의 실시예에 의해 추가적으로 설명되는데, 이는 본원에 기술된 특정 공정에 대한 범위 또는 정신에서의 개시를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 실시예는 특정 구현예를 예시하기 위해서 제공되고 본원의 개시 범위를 제한하려는 의도가 아닌 것으로 이해된다. 추가적으로 대안 (resort)이 본 개시의 사상 및/또는 첨부된 청구항

의 범위를 벗어나지 않고 통상의 기술자가 스스로 제안할 수 있는 다양한 다른 구현에, 변형 및 이들의 균등물을 갖는다는 것이 이해된다.

- [0068] **재료 및 방법**
- [0069] **마이코박테리움 균주.** *M. tuberculosis* H37Rv를 마우스로 계대시키고, 일정량을 동결시키고 감염 전 10% 올레인-알부민-덱스트로스-카탈라아제 (oleic acid-albumin-dextrose-catalase: OADC) (Fisher, Pittsburgh, PA) 및 0.05% 트윈 80을 갖는 Middlebrook 7H9 브로쓰 (broth)에서 계대 배양하였다.
- [0070] **항미생물제 (Antimicrobials).** INH, RIF, PZA, BDQ, PMD 및 LZD는 이전에 기술 된 바와 같이 (9, 10, 12, 13) 경구 투여를 위해 수득하고 제형화하였다. SZD (PEG-200/0.5% 메틸셀룰로오스 현탁액에서 준비됨) 및 TZD (물에 용해된 인산염 전구 약물로서 준비됨)는 WuXi (Hubei, China)에 의해 합성되었다. AZD (0.3% 텍스 트로오스 및 0.9% 식염수에 용해된 인산이나트륨 전구 약물로서 준비됨)는 AstraZeneca에 의해 제공되었다. RWJ (0.5% 메틸셀룰로오스에서 준비됨)는 Johnson and Johnson에 의해 제공되었다.
- [0071] **옥사졸리디논의 약물동력학.** 약 20g 무게의 감염되지 않은 암컷 BALB/c 마우스가 SZD (50 mg/kg), LZD (100 mg/kg), TZD (10 또는 20 mg/kg) 또는 AZD (50 또는 200 mg/kg)의 단일 투여를 받게 했다. 1 회 투여 당 3 마리의 마우스를 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간 (AZD에 대해서는 추가적으로 16 시간 시점을 더함)에 심장 천자에 의해 샘플링하였다. 혈장 약물 농도는 AstraZeneca (AZD 만 해당) (14) 또는 Rutgers New Jersey Medical School (다른 옥사졸리디논)에서 수행한 검증된 LC/MS 방법으로 정량화하였다. 다른 옥사졸리디논에 대한 표준은 후원자에 의해 제공되었다. Rutgers에서, 관심 있는 분석물을 내부 표준으로서 20 μ l의 마우스 혈장을 20 μ l의 아세트니트릴:물 (1:1), 및 10 ng/ml의 베라파밀 (verapamil)(Sigma-Aldrich)을 함유하는 메탄올:아세트니트릴 (1:1) 180 μ l와 혼합함으로써 추출하였다. 혼합물을 볼텍싱하고 원심 분리하여, 상등액 100 μ l를 회수하고 분석을 위해 100 μ l의 물과 혼합하였다. AB Sciex 4000 Q-trap 질량 분석기 (포지티브 모드, 전기 분무 이온화) 및 Agilent 컬럼 SB-C8, 2.1 x 30 mm, 3.5 μ m, 24°C로 고정된 컬럼 온도에 연결된 Agilent 1260 LC-시스템을 사용하여 LC/MS-MS 분석을 수행했다. 이동상 A는 100 % H₂O 중 0.1% 포름산이고 이동상 B는 100% 아세트니트릴 중 0.1 % 포름산이다. 주사 부피는 전형적으로 2 μ l이다. 질량 선택적 검출기를 양성 극성 이온화 (positive polarity ionization)를 사용하여 MRM (multiple reaction monitoring) 모드로 셋팅하고, 관심 있는 이온 SZD (m/z 354.12/312.04), SZD-M1 (370.13/238.12), LZD (338.00/235.00), 및 TZD (371.12/343.00) 및 내부 표준 (m/z 455.4/165.2)을 모니터링하였다. 모든 옥사졸리디논의 정량화의 하한은 5 ng/ml이었다. PK 변수는 WinNonlin 6.4 (Certara, Princeton, NJ)를 사용하여 비 구획 분석에 의해 결정하였다.
- [0072] ***M. tuberculosis*의 에어로졸 감염.** 모든 동물 실험은 존스 홉킨스 대학 동물 관리 및 사용위원회에 의해 승인 받았다. 고용량 에어로졸 감염은 이전에 기술된 바와 같이 수행하였다 (15). 간단히, 각 마우스의 폐에 3.5-4.0 log₁₀ CFU를 이식하는 것을 목표로, 흡입 노출 시스템 (Glas-Col, Terre Haute, IN) 및 신선한 로그 단계 브로쓰 배양 (600 nm에서 광학 밀도 0.8-1.0)을 사용하여 5-6 주령의 암컷 BALB/c 마우스 (Charles River, Wilmington, MA)를 마이코박테리움 튜버쿨로시스 H37Rv로 감염시켰다. 각각의 에어로졸 감염 실험 (실시에 1, 2, 4)으로부터 2 내지 3 마리 또는 유일한 실험 (실시에 3a 및 3b)으로부터의 5 마리 마우스를 감염 후 1 일 및 치료 개시일 (D0)에 인도적으로 희생시켜 폐에 이식된 박테리아의 수와 치료 시작 시점에서의 박테리아의 수를 각각 결정하였다.
- [0073] **화학요법.** 마우스는 치료 전에 실험용 팔로 분사되는 에어로졸에 의해서 무작위 차단 (block)되었다. 치료는 감염 후 14-17 일에 시작하였다. 치료는 1 일 1 회, 주당 5일, 위관 영양법 (gavage)으로 투여하였다. 용량 범위 단일 요법 실시예를 제외하고는, 약물 용량 (mg/kg에서)은 다음과 같다: INH (10), RIF (10), PZA (150), BDQ (25), PMD (50 또는 100), SZD (50), LZD (50 또는 100), TZD (10), AZD (125) 및 RWJ (100) (12, 14, 16-18). 각 약물은 1일 1회, 주당 5 일, 위관 영양법에 의해 투여되었다. 모든 조합에 대해, PMD는 BDQ +/- PZA의 투여 직후에 투여하였고, 함께 제제화하였다 (9, 12). 옥사졸리디논은 적어도 4 시간 후에 투여하였다.
- [0074] 실시예 1에서, 대조군 마우스는 RIF+INH+PZA를 2개월 동안, 이후 RIF+INH 단독을 총 4개월까지 받게 하였다. SZD 및 LZD의 기여도를 비교하기 위해, 시험 마우스는 BDQ 및 PMD (50 mg/kg) + SZD (50 mg/kg) 또는 LZD (100 mg/kg)의 3-약물 조합, 또는 이러한 3-약물 요법을 포함하는 각각의 1- 또는 2-약물 성분을 받게 하였다. 1- 및 2-약물 요법은 BDQ+PMD 조합이 3-약물 조합과 함께 최대 4개월 동안 제공되었다는 것을 제외하고는, 각각 1개월 및 2개월의 치료로 제한되었다. 실시예 2에서, BDQ+PMD+PZA를 함유하는 요법에 대한 LZD의 기여를 평가하였다.

대조군 마우스는 BDQ+PZA+PMD를 50 또는 100 mg/kg로 받게 하였다. 시험 마우스는 2개월까지 BDQ+PZA+PMD (100 mg/kg) + LZD (100 mg/kg)를 받게 하였다. 한 코호트에서 전체 2 개월 동안 LZD를 받게 하였다. 또 다른 것은 단지 첫번째 1개월만 LZD를 받게 하였다.

[0075] **치료 효능의 평가.** 효능은 치료 중 선택된 시점에서의 폐 CFU (살박테리아 활성 측정) 및 치료 완료 후 배양 양성 재발을 갖는 마우스의 비율 (살균 활성 측정)에 기초하여 평가하였다. 폐 균질액의 정량 배양 (Quantitative cultures)은 OADC (염기성 한천)이 풍부한 7H11 한천과 0.4 %의 활성탄이 보충된 염기성 한천에 평행하게 수행하여 약물 캐리 오버 (carry over) 효과를 감소시켰다 (12). 최종 CFU 수를 결정하기 전에 플레이트를 37℃에서 42 일 동안까지 배양하였다. 폐 CFU 수는 실시예 1 및 2에서 각각의 시점에서 치료 군 당 4 내지 5 마리의 마우스에서 각각 평가하였다. 배양 양성 재발을 갖는 마우스의 비율은 치료 완료 후 추가적인 3 개월 동안 15-20 마리의 코호트를 유지하고, 이후 전체 폐 균질액을 0.4% 활성탄을 갖거나 갖지 않는 5개의 7H11 플레이트 상에 플레이트팅한 후에 검출된 *M. tuberculosis*의 1 CFU 이상으로 정의된 양성 폐 배양을 갖는 비율을 결정하기 위해 그들을 희생하였다.

[0076] **통계 분석.** 분석 전의 CFU 수 (x)는 $(x + 1)$ 로 로그 - 변환되었고 군 평균은 다중 비교를 제어하기 위해 Dunnett의 사후 테스트로 분산의 one-way 분석에 의해 비교하였다. 군 재발 비율은 다중 비교를 위해 조정된 Fisher의 정확 검정을 사용하여 비교하였다. 모든 분석에는 GraphPad Prism version 5 (GraphPad, San Diego, CA)를 사용하였다. 재발 측정을 위한 군 당 15마리 마우스의 사용은 최대 5개의 동시 2-면 (sided) 비교를 위해 알파를 0.01로 세팅한 후 재발율에서의 40퍼센트 포인트의 를 검출하기 위한 80%보다 큰 힘 (power)을 제공한다. 더 작은 차이는 치료 기간 단축의 관점에서 의미가 없을 수 있다.

[0077] **실시예 1**

[0078] **BDQ+PMD와의 신규 조합에 대한 LZD 및 SZD의 기여**

[0079] 실시예 1은 시중의 옥사졸리디논 LZD가 효능의 손실 없이 이 조합에서 SZD를 대체할 수 있는지 평가하고 조합의 활성에 대한 각각 약물 성분의 기여를 명확히 하기 위해서 수행되었다.

[0080] **치료 동안 폐 CFU 수.** 치료의 시작에서 평균 CFU 수 (\pm S.D.)는 6.17 ± 0.27 이었다. 치료 1, 2, 및 3개월 후의 폐 CFU 수를 표 1에 나타내었다:

표 1

치료 중 평가된 폐 CFU 수 및 치료 완료 후 재발한 마우스의 비율

약물 요법	평균 (\pm SD) \log_{10} CFU 수 ^a :					치료 후의 재발 비율 (%)		
	D-13	D0	M1	M2	M3	2 mos	3 mos	4 mos
치료하지 않음	2.69 \pm 0.13	6.17 \pm 0.27	6.47 \pm 0.06					
2RIF+INH+PZA/ RIF+INH			3.47 \pm 0.37	1.59 \pm 0.25	0.50 \pm 0.51		13/15 (87)	1/20 (5)
BDQ			3.24 \pm 0.25					
PMD			4.57 \pm 0.22					
LZD			4.97 \pm 0.26					
SZD			3.85 \pm 0.37					
BDQ+PMD			4.21 \pm 0.40	1.62 \pm 0.19	0.52 \pm 0.36	15/15 (100)	10/15 (60)	2/20 (10)
BDQ+LZD			2.82 \pm 0.15	1.91 \pm 0.66				
BDQ+SZD			2.88 \pm 0.07	0.65 \pm 0.50				
PMD+LZD			3.23 \pm 0.41	1.48 \pm 0.12				
PMD+SZD			1.65 \pm 0.33	0.23 \pm 0.40				
BDQ+PMD+LZD			3.28 \pm 0.65	0.34 \pm 0.41	0.00 \pm 0.00	12/15 (80)	0/14 (0)	0/20 (0)
BDQ+PMD+SZD			0.94 \pm 0.14	0.00 \pm 0.00		14/20 (70)	1/14 (7)	

^a 시점은 치료 일 (예를 들어, D-13, 13-일; D0, 0 일) 또는 개월 (예를 들어, M1, 1 개월)로

나타냄.

[0081]

[0082]

예상한 바와 같이, RIF+INH+PZA는 치료 1 및 2개월 후에, 평균 폐 CFU 수를 각각 2.70 \log_{10} 및 4.58 \log_{10} 만큼 감소시켰고, 치료 3개월 후에는 10 CFU/마우스 미만이었다. 이전에 기술된 BDQ 활성화에 대한 PMD의 길항 때문에 (7, 12), 첫 달 동안 BDQ+PMD는 BDQ 단독 보다 더 낮은 활성을 가졌다. 그러나, 이의 활성은 2-3개월 동안 1차 요법의 활성과 거의 동일했다. SZD의 추가는 BDQ+PMD의 초기 항균 활성을 유의적으로 증가시켰고 ($p < 0.001$), 치료 1 내지 2개월 사이에 모든 마우스가 배양-음성이 되도록 하였다. 치료 1 내지 2 개월 후에 BDQ+PMD+SZD의 활성은 RIF+INH+PZA의 활성보다 유의적으로 컸다 ($p < 0.001$). LZD의 추가 또한 BDQ+PMD의 활성을 유의적으로 증가시켰고 ($p < 0.01$) 치료 2 내지 3개월 후에 RIF+INH+PZA의 효과보다 더 큰 효과를 생성하였다. 2개월에 모든 2-약물 조합은 BDQ+PMD + SZD 또는 LZD의 3-약물 조합과 비교하여 좋지 않은 활성을 가졌고, 각각의 성분 약물이 3-약물 조합의 효능에 기여하는 것을 확인하였다. 그러나, 3-약물 LZD-함유 요법은 단지 치료 2개월 후에 BDQ+LZD 보다 더 증가하였다. LZD-함유 요법은 SZD-함유 비교 요법과 비교해서 더 높은 CFU 수를 생성하였다.

[0083]

치료 완료 후의 재발. 재발 결과를 표 1에 표시하였다. 3 개월 및 4 개월 동안 1 차 요법으로 치료 한 결과, 15 마리 중 13마리 (87%) 및 20마리 중 1마리 (5%)가 각각 재발하였다. 이전의 실시예와 비교하여 더 높은 치료율은 치료 시작시의 일반적인 박테리아 양보다 적기 때문이다. CFU 수 결과와 일치하여, BDQ+PMD로의 치료는 3 개월 및 4 개월 후에 1 차 요법과 유사한 재발 결과를 생성하였으나 치료 2개월 만에는 재발을 예방하지 않았다. 그러나, LZD와 비교해 SZD를 함유한 3-약물 요법으로 한 CFU 수가 급격히 감소한 것과 달리 두 BDQ+PMD+옥사졸리디논 요법은 유사한 살균 활성을 보였다. 2 개월 치료 후, SZD 함유 요법과 BDQ+PMD 단독 요법 사이의 차이만 통계적으로 유의했지만, BDQ+PMD 및 1 차 요법 모두에 비해 옥사졸리딘-함유 요법은 모두 치료 3 개월 후 재발이 유의적으로 낮은 결과를 가져왔다.

[0084] 실시예 2

[0085] BDQ+PZA+PMD에 대한 LZD의 기여

[0086] 이전에 마우스에서 BDQ+PZA+SZD의 강력한 살균 활성 및 PMD의 상가적인 살균 활성이 보고되었다 (7, 9, 10, 12). 실시예 1에서 LZD가 BDQ+PMD와 조합하여 SZD에 대해 비교할만한 살균 활성을 갖는 것을 관찰한 후, LZD 또한 BDQ+PZA+PMD+SZD 조합에서 SZD를 대체할 수 있었다. 치료의 시작점에서 평균 CFU 수는 7.92 ± 0.26 이었다. 폐 CFU 수 및 재발 결과를 표 2에 표시하였다:

표 2

치료 중 평가된 폐 CFU 수 및 치료 완료 후 재발한 마우스의 비율

요법	평균 (\pm SD) \log_{10} CFU 수 ^a :				치료 후의 재발 비율 (%)	
	D-13	D0	M1	M2	1.5 mos	2 mos
치료하지 않음	4.42 ± 0.15	7.92 ± 0.2 6				
RIF+INH+PZA				2.06 ± 0.3 7		
BDQ+PZA+PMD ₅₀			2.91 ± 0.3 3	0.95 ± 0.3 8		
BDQ+PZA+PMD			2.93 ± 0.3 1	0.06 ± 0.1 3	9/15 (60)	1/15 (7)
1 BDQ+PZA+PMD+LZ D/ 1 BDQ+PZA+PMD			0.11 ± 0.2 4		0/15 (0)	0/15 (0)
BDQ+PZA+PMD+LZ D					0/15 (0)	1/15 (7)

^a 시점은 치료 일 (예를 들어, D-13, 13-일; D0, 0 일) 또는 개월 (예를 들어, M1, 1 개월)로

나타냄.

[0087]

[0088] 이전에 관찰된 바와 같이, BDQ+PZA+PMD는 RIF+INH+PZA와 비교하여 유의적으로 더 큰 항균 활성을 갖는다 ($p < 0.001$). PMD가 50 mg/kg 보다는 100에서 투여된 경우 더 큰 활성이 관찰되었지만, 차이는 단지 치료 2개월 후에 나타났다 ($p < 0.01$). 더 높은 PMD 투여량은 이 시점에서 하나의 배양을 제외한 모든 마우스를 음성으로 만들도록 도왔다. LZD의 추가는 효능에 극적인 영향을 주어, 1개월에 CFU 수를 유의적으로 감소시켰고 ($p < 0.001$) 1개월 더 빨리 하나의 배양을 제외한 모든 마우스를 음성으로 만들었다. BDQ+PZA+PMD에 대한 LZD의 추가는, 치료 첫 개월 후에 LZD가 중단되었는지 여부에 관계 없이, 또한 치료 1.5개월 후에 마우스의 재발 비율을 60%에서 0%로 유의적으로 감소시켰다 ($p < 0.001$).

[0089] 실시예 3

[0090] BDQ+PMD와의 신규 조합에 대한 옥사졸리디논의 기여

[0091] 실시예 3은 실시예 1에서 BDQ+PMD에 추가될 때 SZD 및 LZD의 상가적인 살균 활성을 확인하기 위해서 그리고 LZD 투여량을 50%로 감소시키는지 또는 LZD의 지속을 첫번째 1-2 개월로 제한하는지 여부가 이것의 기여에 유의적으로 영향을 주는지 평가하기 위해 수행되었다.

[0092] 치료 중 폐 CFU 수. 치료 시작시에 평균 CFU 수는 7.74 ± 0.20 이었다. 치료 1, 2 및 3개월 후에 관찰된 폐 CFU

수를 표 3에 나타내었다. RIF+INH+PZA는 치료 2개월 동안 평균 폐 CFU 수를 거의 6 log₁₀으로 감소시켰다. BDQ+PMD 단독은 이 기간 동안 약간 낮은 활성을 가졌다. 이전에 관찰된 바와 같이, 옥사졸리디논 모두는 BDQ+PMD의 초기 살박테리아 활성을 유의적으로 증가시켰지만, SZD 50 mg/kg의 추가는 LZD 100 mg/kg에 비해서 더 낮은 활성을 나타내었다. 그러나, BDQ+PMD+LZD 100 mg/kg의 결과는 LZD가 1개월 이후에 중단되거나 또는 2개월 동안 지속된 것과 유사했다. 유사하게, 100 mg/kg 대신 50 mg/kg LZD의 사용은 1개월에 더 높은 CFU 수를 나타내었지만, 2개월에는 그렇지 않아, 1개월 동안의 100 mg/kg 또는 2개월 동안의 50 mg/kg로 달성한 총 LZD 투여량은 요법에 대한 LZD의 기여를 충분히 최대화하는 것을 제안하였다. 100 mg/kg에서 수행된 RWJ는 50 mg/kg에서의 LZD와 매우 유사한 반면, AZD 및 TZD는 다소 효과가 낮았다. BDQ+PMD 단독과 비교하여, 1-개월 시점에서의 TZD를 제외한 모든 옥사졸리디논은 1 및 2개월에서 항균 활성을 유의적으로 증가시켰다 (M2에서 AZD에 대해 및 TZD에 대해 p< 0.05; 다른 옥사졸리디논에 대해 p< 0.001).

[0093]

치료 완료 후 재발. 재발 결과를 표 3에 표시하였다:

표 3

치료 중 평가된 폐 CFU 수 및 치료 완료 후 재발한 마우스의 비율

요법	평균 (\pm SD) \log_{10} CFU 수 ^a :				처리 후의 재발 비율 (%)	
	D-13	D0	M1	M2	2 mos	3 mos
치료하지 않음	3.96 \pm 0.08	7.74 \pm 0.20				
2RIF+INH+PZA/ 1RIF+INH				1.94 \pm 0.27		8/14 (57)
BDQ+PMD			4.48 \pm 0.20	2.33 \pm 0.30		3/14 (21)
BDQ+PMD+TZD			4.20 \pm 0.13	1.67 \pm 0.41		
BDQ+PMD+AZD			4.07 \pm 0.36	1.43 \pm 0.36		
BDQ+PMD+RWJ			3.63 \pm 0.18	0.54 \pm 0.41		
BDQ+PMD+LZD 50			3.48 \pm 0.36	0.39 \pm 0.26		
1BDQ+PMD+LZ D ₁₀₀ / BDQ+PMD			2.69 \pm 0.37	0.93 \pm 0.49	9/15 (60)	0/15 (0)
2BDQ+PMD+LZ D ₁₀₀ / BDQ+PMD				0.66 \pm 0.39	6/15 (40)	0/15 (0)
2BDQ+PMD+LZ D ₁₀₀ / BDQ+PMD+LZD 50						0/12 (0)
BDQ+PMD+LZD 100						0/15 (0)
BDQ+PMD+SZD			1.88 \pm 0.22	0.00 \pm 0.00	1/14 (7)	0/14 (0)

^a 시점은 치료 일 (예를 들어, D-13, 13-일; D0, 0 일) 또는 개월 (예를 들어, M1, 1 개월)로 나타냄.

[0094]

[0095]

3 개월 동안 1 차 요법으로 치료한 결과, 14 마리의 마우스 중 8 마리 (57%)가 재발하였다. BDQ+PMD로 치료한 결과 차이가 통계적으로 유의하지는 않았지만 3 개월에 재발한 14 마리의 마우스 중 단 3 마리 (21%)로 수치적으로 우수한 결과를 나타냈다. BDQ+PMD에 SZD를 추가한 결과 단지 2 개월의 치료 후에 단 한 번의 재발이 발생했고, 이는 적어도 3 개월의 BDQ+PMD 및 3 개월의 1 차 요법보다 효과적인 결과였다. 또한 차이가 통계적으로 유의하지 않았지만, 50 mg/kg에서의 SZD의 추가는 2 개월 동안 LZD 100 mg/kg의 추가보다 재발의 빈도가 낮은 결과였다. 처음 1 개월 동안 100 mg/kg에서 LZD를 사용하는 것은 2 개월 동안 SZD보다 덜 효과적 이었지만, 2 개월 동안의 LZD 100 mg/kg과 유의적 차이가 없었다. 유사하게, 3 개월동안 투여된 요법 중 LZD 100 mg/kg이 1 또는 2 개월 동안 지속되었거나 또는 중단되었는지, 또는 2개월 후에 LZD 50 mg/kg으로 대체되었는지 여부와 상관 재발이 관찰되지 않았다. 모든 BDQ+PMD+LZD 요법에 대한 BDQ+PMD의 사후 분석에서, 적어도 1 개월 동안 LZD

100 mg/kg의 추가는 3 개월의 치료 후 재발이 감소하는 결과를 가져왔다.

실시예 1-3의 요약:

BALB/c 마우스에서 옥사졸리디논 약물동력학을 표 4에 나타내었다:

표 4

**BALB/c 마우스에서 수테졸리드, 리네졸리드, 테디졸리드 또는 AZD5847의 단일 용량
경구 투여 후의 약물동력학 변수**

화합물 (용량, mg/kg)		t1/2 hr	Tmax hr	Cmax ng/mL	AUC0- 24hr hr*ng/ml
수테졸리드 50	평균	2.8	0.5	1292	3359
	SD	0.5	0.0	707	499
수테졸리드 M1	평균		0.5	15233	31945
	SD		0.0	7875	5853
리네졸리드 100	평균	3.0	0.5	81933	243547
	SD	2.5	0.0	32240	31577
테디졸리드 10	평균	3.0	0.7	6417	40414
	SD	0.4	0.3	624	2942
테디졸리드 20	평균	3.9	0.5	11433	77698
	SD	1.4	0.0	1665	6107
AZD5847 50	평균	2.4	0.7	20433	74761
	SD	0.2	0.3	2079	6138
AZD5847 200	평균	8.6	0.7	31367	220246
	SD	2.9	0.3	1270	34953

이전에 설명한 바와 같이 (18), 50 mg/kg에서 SZD의 경구 투여 결과는 활성 술폭시드 (sulfoxide) M1 대사 산물 (PNU-101603으로도 알려짐)에 대한 신속하고 광범위한 대사를 야기하여 모 (parent) SZD보다 평균 AUC_{0-24h} 및 C_{max}가 약 10 배 더 높았다. 전반적으로, SZD의 경우에, SZD 및 SZD M1 AUC_{0-24h} 값은 1일에 1,200 mg를 받은 TB 환자에서 관찰된 기하 평균 (8)과 비슷하거나 약간 낮았다. LZD는 하루 1,200 mg를 받은 TB 환자들의 평균과 비교할 만한 (19, 20) 244 hr*ug/mL의 AUC_{0-24h}를 가져 시험 화합물 중에서 가장 높은 노출을 보였다. TZD 노출은 10 mg/kg 내지 20 mg/kg의 용량에 비례하였다. 효능 연구에서 평가된 10 mg/kg 용량의 경우, 40 hr*ug/mL의 총

약물 TZD AUC_{0-24h} 는 다른 감염 모델 (21-23)에서 측정된 것과 유사했다. 50 및 200 mg/kg 용량에 의해 생성된 평균 AZD AUC_{0-24h} 값 사이를 보완, 조합 효능 연구 (하기 실시예 3)에서 사용된 125 mg/kg 용량에 의해 생성된 160-190 hr*ug/mL의 예상된 AUC_{0-24h} (실시예 3)은 일일 2 회 800 mg (24)을 받은 건강한 인간 지원자에서 정상 상태 AUC_{0-24h} 와 유사하며, 이는 초기 살바테리아 활동의 최근 용량-범위 시험에서 투여된 최고 투여량이다. 옥사졸리디논은 비교적 빨리 제거되었고, $t_{1/2}$ 값은 2.8에서 3.9 시간 사이에 나타났다. 모든 화합물의 AUC_{0-24h} 값은 AUC_{inf} 값 ($\geq 98\%$)과 거의 같아, BALB/c 마우스의 다중 투여 후에 축적이 없을 것으로 예상되는 것을 제시한다.

[0100] 본 발명은 하기 번호가 매겨진 단락에서 추가적으로 설명된다:

[0101] 1. 치료적으로 유효한 양의 각각의 리네졸리드, 베다퀼린 및 프레토마니드, 및 선택적으로 피라진아미드, 또는 이들 각각의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물. [임상적 투여량 추가]

[0102] 2. 단락 1에 있어서, 리네졸리드가 100 mg/kg의 투여량인 약학적 조성물.

[0103] 3. 단락 1에 있어서, 리네졸리드가 50 mg/kg의 투여량인 약학적 조성물.

[0104] 4. 치료적으로 유효한 양의 각각의 리네졸리드, 베다퀼린 및 프레토마니드, 및 선택적으로 피라진아미드, 또는 이들 각각의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 결핵을 치료하기 위한 방법.

[0105] 5. 단락 4에 있어서, 리네졸리드가 3개월까지 투여되는 방법.

[0106] 6. 단락 4에 있어서, 리네졸리드가 2개월까지 투여되는 방법.

[0107] 7. 단락 4에 있어서, 리네졸리드가 1개월까지 투여되는 방법.

[0108] 8. 단락 4에 있어서, 리네졸리드가 1일 100 mg/kg로 1 내지 2개월까지 투여되는 방법.

[0109] 9. 단락 4에 있어서, 리네졸리드가 1일 50 mg/kg로 2개월까지 투여되는 방법.

[0110] 10. 단락 4에 있어서, 리네졸리드가 1일 100 mg/kg로 1개월까지 투여되는 방법.

[0111] 11. 단락 4에 있어서, 리네졸리드가 최초 1 내지 2개월 동안 1일 1회 600 mg의 투여량으로 투여되는 방법.

[0112] 12. 단락 4에 있어서, 리네졸리드가 1 내지 2주의 휴약기 후에 다시 투여되는 방법.

[0113] 13. 단락 1에 있어서, 베다퀼린이 1일 1회 200 내지 400 mg의 투여량인 약학적 조성물.

[0114] 14. 단락 4에 있어서, 베다퀼린이 2주일 동안 1일 1회 400 mg 후 일주일에 3회 200 mg으로 투여되는 방법.

[0115] 15. 단락 1에 있어서, 리네졸리드가 1일 2회 600 mg 또는 1일 1회 1200 mg의 투여량인 약학적 조성물.

[0116] 16. 단락 1에 있어서, 프레토마니드가 1일 1회 100 내지 200 mg의 투여량인 약학적 조성물.

[0117] 참조

[0118] 1. **World Health Organization**. 2014. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) 2014 Update. Geneva, Switzerland.

[0119] 2. **Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, Rieder HL**. 2014. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis* **18**:1180-1187.

[0120] 3. **Nuermberger E, Yew WW**. 2015. Expanding the evidence base supporting shorter treatment durations for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* **19**:497-498.

[0121] 4. **Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Daru P, Rieder HL**. 2010. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **182**:684-692.

[0122] 5. **Andries K, Vilellas C, Coeck N, Thys K, Gevers T, Vranckx L, Lounis N, de Jong BC, Koul A**.

2014. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. PLoS One **9**:e102135.

- [0123] 6. Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST. 2014. Cross-Resistance between Clofazimine and Bedaquiline through Upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy **58**:2979-2981.
- [0124] 7. Tasneen R, Williams K, Amoabeng O, Minkowski A, Mdluli KE, Upton AM, Nuermberger EL. 2015. Contribution of the Nitroimidazoles PA-824 and TBA-354 to the Activity of Novel Regimens in Murine Models of Tuberculosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy **59**:129-135.
- [0125] 8. Wallis RS, Dawson R, Friedrich SO, Venter A, Paige D, Zhu T, Silvia A, Gobey J, Ellery C, Zhang Y, Eisenach K, Miller P, Diacon AH. 2014. Mycobactericidal Activity of Sutezolid (PNU-100480) in Sputum (EBA) and Blood (WBA) of Patients with Pulmonary Tuberculosis. PLoS ONE **9**:e94462.
- [0126] 9. Williams K, Minkowski A, Amoabeng O, Peloquin CA, Taylor D, Andries K, Wallis RS, Mdluli KE, Nuermberger EL. 2012. Sterilizing Activities of Novel Combinations Lacking First- and Second-Line Drugs in a Murine Model of Tuberculosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy **56**:3114-3120.
- [0127] 10. Williams KN, Brickner SJ, Stover CK, Zhu T, Ogden A, Tasneen R, Tyagi S, Grosset JH, Nuermberger EL. 2009. Addition of PNU-100480 to First-Line Drugs Shortens the Time Needed to Cure Murine Tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **180**:371-376.
- [0128] 11. Hilliard JJ, Fernandez J, Melton J, Macielag MJ, Goldschmidt R, Bush K, Abbanat D. 2009. In vivo activity of the pyrrolopyrazolyl-substituted oxazolidinone RWJ-416457. Antimicrob Agents Chemother **53**:2028-2033.
- [0129] 12. Tasneen R, Li S-Y, Peloquin CA, Taylor D, Williams KN, Andries K, Mdluli KE, Nuermberger EL. 2011. Sterilizing Activity of Novel TMC207- and PA-824-Containing Regimens in a Murine Model of Tuberculosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy **55**:5485-5492.
- [0130] 13. Tyagi S, Nuermberger E, Yoshimatsu T, Williams K, Rosenthal I, Lounis N, Bishai W, Grosset J. 2005. Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother **49**:2289-2293.
- [0131] 14. Balasubramanian V, Solapure S, Shandil R, Gaonkar S, Mahesh KN, Reddy J, Deshpande A, Bharath S, Kumar N, Wright L, Melnick D, Butler SL. 2014. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of AZD5847 in a mouse model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother **58**:4185-4190.
- [0132] 15. Nuermberger E, Tyagi S, Tasneen R, Williams KN, Almeida D, Rosenthal I, Grosset JH. 2008. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother **52**:1522-1524.
- [0133] 16. Drusano GL, Liu W, Kulawy R, Louie A. 2011. Impact of granulocytes on the antimicrobial effect of tedizolid in a mouse thigh infection model. Antimicrob Agents Chemother **55**:5300-5305.
- [0134] 17. Rouan M-C, Lounis N, Gevers T, Dillen L, Gilissen R, Raoof A, Andries K. 2012. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TMC207 and Its N-Desmethyl Metabolite in a Murine Model of Tuberculosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy **56**:1444-1451.
- [0135] 18. Williams KN, Stover CK, Zhu T, Tasneen R, Tyagi S, Grosset JH, Nuermberger E. 2009. Promising Antituberculosis Activity of the Oxazolidinone PNU-100480 Relative to That of Linezolid in a Murine Model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy **53**:1314-1319.
- [0136] 19. Alffenaar JW, van Altena R, Harmelink IM, Filguera P, Molenaar E, Wessels AM, van Soolingen D, Kosterink JG, Uges DR, van der Werf TS. 2010. Comparison of the pharmacokinetics of two dosage regimens of linezolid in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis patients. Clin Pharmacokinet **49**:559-565.
- [0137] 20. McGee B, Dietze R, Hadad DJ, Molino LP, Maciel EL, Boom WH, Palaci M, Johnson JL, Peloquin CA.

2009. Population pharmacokinetics of linezolid in adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* **53**:3981-3984.

- [0138] 21. Keel RA, Crandon JL, Nicolau DP. 2012. Pharmacokinetics and pulmonary disposition of tedizolid and linezolid in a murine pneumonia model under variable conditions. *Antimicrob Agents Chemother* **56**:3420-3422.
- [0139] 22. Keel RA, Tessier PR, Crandon JL, Nicolau DP. 2012. Comparative efficacies of human simulated exposures of tedizolid and linezolid against *Staphylococcus aureus* in the murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* **56**:4403-4407.
- [0140] 23. Louie A, Liu W, Kulawy R, Drusano GL. 2011. In vivo pharmacodynamics of torezolid phosphate (TR-701), a new oxazolidinone antibiotic, against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* **55**:3453-3460.
- [0141] 24. Reece S, Xiao AJ, Das S, Balasubramanian V, Melnick D. 2011. A 14-day multiple ascending dose study: AZD5847 is well tolerated at predicted exposure for treatment of tuberculosis (TB), A1-1735., abstr 51st Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Chicago, IL.
- [0142] 25. Wallis RS, Diacon AH, Dawson R, Venter A, Friedrich SO, Paige D, Zhu T, Silvia A, Gobey J, Ellery C, Zhang Y, Kadyszewski E. 2012. Safety, tolerability and early bactericidal activity in sputum of PNU-100480 (sutezolid) in patients with pulmonary tuberculosis, abstr XIX International AIDS Conference, Washington, D.C.
- [0143] 26. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, Castiglia P, De Lorenzo S, Ferrara G, Koh WJ, Schecter GF, Shim TS, Singla R, Skrahina A, Spanevello A, Udwadia ZF, Villar M, Zampogna E, Zellweger JP, Zumla A, Migliori GB. 2012. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* **40**:1430-1442.
- [0144] 27. Chang KC, Yew WW, Tam CM, Leung CC. 2013. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* **57**:4097-4104.
- [0145] 28. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, Via LE, Goldfeder LC, Kang E, Jin B, Park H, Kwak H, Kim H, Jeon HS, Jeong I, Joh JS, Chen RY, Olivier KN, Shaw PA, Follmann D, Song SD, Lee JK, Lee D, Kim CT, Dartois V, Park SK, Cho SN, Barry CE, 3rd. 2012. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* **367**:1508-1518.
- [0146] 29. Flanagan S, McKee EE, Das D, Tulkens PM, Hosako H, Fiedler-Kelly J, Passarelli J, Radovsky A, Prokocimer P. 2015. Nonclinical and pharmacokinetic assessments to evaluate the potential of tedizolid and linezolid to affect mitochondrial function. *Antimicrob Agents Chemother* **59**:178-185.
- [0147] 30. Schlosser MJ, Hosako H, Radovsky A, Butt MT, Draganov D, Vija J, Oleson F. 2015. Lack of neuropathological changes in rats administered tedizolid phosphate for nine months. *Antimicrob Agents Chemother* **59**:475-481.
- [0148] 31. Converse PJ, Lee J, Williams KN, Tasneen R, Dionne K, Parish N, Wallis RS, Nuermberger E. 2012. Activity of PNU-100480 and its major metabolite in whole blood and broth culture models of tuberculosis, #1563, abstr 112th American Society for Microbiology General Meeting, San Francisco, CA.
- [0149] 32. Zhu T, Friedrich SO, Diacon A, Wallis RS. 2014. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of the Bactericidal Activities of Sutezolid (PNU-100480) and Its Major Metabolite against Intracellular *Mycobacterium tuberculosis* in Ex Vivo Whole-Blood Cultures of Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* **58**:3306-3311.
- [0150] 33. Lanoix JP, Lenaerts AJ, Nuermberger EL. 2015. Heterogeneous disease progression and treatment

response in a C3HeB/FeJ mouse model of tuberculosis. Dis Model Mech **8**:603-610.

[0151] 34. Tessier PR, Keel RA, Hagihara M, Crandon JL, Nicolau DP. 2012. Comparative in vivo efficacies of epithelial lining fluid exposures of tedizolid, linezolid, and vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a mouse pneumonia model. Antimicrob Agents Chemother **56**:2342-2346.

[0152] * * *

[0153] 본 발명은 특정 구현예의 변형이 이루어질 수 있고 첨부된 청구항의 범위 내에 여전히 포함될 수 있기 때문에, 상기 설명된 본 발명의 특정 구현예에 제한되지 않는 것으로 이해된다.