



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년05월29일
 (11) 등록번호 10-1862415
 (24) 등록일자 2018년05월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/19 (2006.01) **A61K 31/13** (2006.01)
A61K 31/731 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 47/36 (2017.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7016072
 (22) 출원일자(국제) 2010년12월17일
 심사청구일자 2015년12월09일
 (85) 번역문제출일자 2012년06월21일
 (65) 공개번호 10-2012-0107970
 (43) 공개일자 2012년10월04일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/007726
 (87) 국제공개번호 WO 2011/076367
 국제공개일자 2011년06월30일
 (30) 우선권주장
 61/282,148 2009년12월22일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2009027057 A1*
 KR1020050105490 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
마리노메드 바이오테크 아게
 오스트리아, 비엔나 1210, 게바우드
 에이치에이/3/에스티지.3, 베테리나르플라츠 1
 (72) 발명자
그라스사우어, 안드레아스
 오스트리아, 비엔나 에이-1220, 크레이가세
 94/2/8
프리술-그라스사우어, 예바
 오스트리아, 비엔나 에이-1220, 크레이가세
 94/2/8
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
강명구, 이경민

전체 청구항 수 : 총 9 항

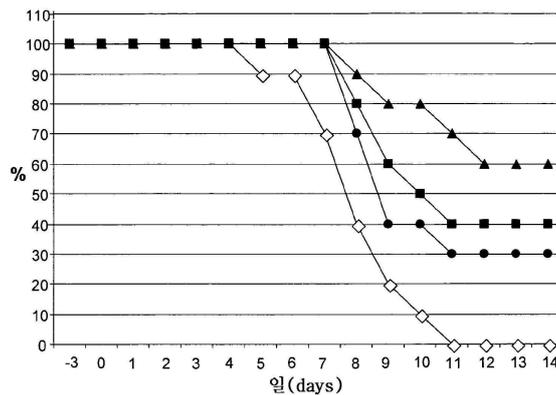
심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 **상승적 항바이러스 조성물 및 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 인플루엔자 바이러스에 의한 감염에 기인하거나 이와 연관된 증상, 용태 또는 질병의 예방적 또는 치료적 처리에서 의약으로서 용도를 위한 뉴라미니다아제 억제제와 조합되는 이오타- 및/또는 카파-카라기난에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

마이어, 크리스티아네

오스트리아, 셰이링/게라스도르프 에이-2201, 하움
트슈트라세 20

외니히-슈스터, 마리엘르

오스트리아, 빈 에이-1200, 벨리스슈트라세
71-81/8/22

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

항바이러스적 유효량의 이오타-카라기난 및 카파-카라기난 중 적어도 하나로부터 선택된 카라기난 및 항바이러스적 유효량의, 자나미비르, 오셀타미비르, 라니나미비르 및 페라미비르로 이루어진 군에서 선택된 뉴라미니다아제 억제제를 포함하는, 인플루엔자 바이러스에 의한 감염에 기인하는, 또는 인플루엔자 바이러스 및 적어도 하나의 다른 호흡기 바이러스에 의한 동시-감염에 기인한 증상, 용태 또는 질환에 대한 예방적 또는 치료적 적용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 비강 스프레이로서 적합화된 약제학적 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

제18항에 있어서, 항바이러스적 유효량의 이오타 카라기난 및 카파 카라기난 중 적어도 하나로부터 선택된 카라기난을 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 제1컨테이너, 및 항바이러스적 유효량의, 자나미비르, 오셀타미비르, 라니나미비르 및 페라미비르로 이루어진 군에서 선택된 뉴라미니다아제 억제제를 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 제2컨테이너, 및 상기 항바이러스 효과 성분의 조합된 용도에 대한 설명을 포함하는 부품의 키트 형태인 약제학적 조성물.

청구항 22

제18항에 있어서, 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 바이러스 A 또는 B이고, 적어도 하나의 다른 호흡기 바이러스는 리노바이러스(rhinovirus), 코로나바이러스(coronavirus), 및 파라믹소바이러스(paramyxovirus)로 이루어진 군에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 23

제18항에 있어서, 파라믹소바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus), 메타뉴모바이러스(metapneumovirus) 또는 파라인플루엔자바이러스(parainfluenzavirus)인 약제학적 조성물.

청구항 24

제18항에 있어서, 상기 용태 또는 질병은 급성 기관지염, 만성 기관지염, 비염, 부비동염, 크룹(croup), 급성 세기관지염, 인두염, 편도염, 후두염, 기관염, 천식 및 폐렴으로 이루어진 군에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 25

제18항에 있어서, 상기 증상은 발열, 통증, 어지럼증, 오한, 진땀, 및 탈수로 이루어진 군에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 26

제18항에 있어서, 카라기난은 적용에 효과적인 0.1 - 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 27

제18항에 있어서, 상기 억제학적 조성물은 감염 후 24 시간 또는 그 이후의 투여에 의해 유효한 억제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 면역학의 분야에 있으며, 인플루엔자 바이러스 감염의 예방적 또는 치료적 처리를 위한 뉴라미니다아제(neuraminidase) 억제제와 조합된 카라기난(carrageenan)의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 구조적으로, 카라기난은 반복적 갈락토오스-연관성 단량체 단위들로 이루어진 다당류의 복합성 균이다. 현재, 카라기난의 세 가지 주요 유형, 즉 람다(lambda), 카파(kappa), 및 이오타(iota) 카라기난이 구별되어 있다.

[0003] 오르소믹소바이러스과(orthomyxoviridae), 파라믹소바이러스과(paramyxoviridae) 및 코로나바이러스과(coronaviridae)에 대한 이오타- 및 카파- 카라기난의 항바이러스 효과는 이전에 WO 2009/027057에 개시되어 있었다. 리노바이러스(rhinovirus) 감염에 대한 이오타- 및 카파- 카라기난의 항바이러스 효과는 이전에 WO 2008/067982에 개시되어 있었다. 이들 고분자는 호흡기 점막으로의 수송을 위해 적절한 항바이러스성 억제학적 조성물의 제조에서 유용한 것으로 나타났다.

[0004] 뉴라미니다아제 억제제의 치료적인 용도는 문헌에 광범위하게 기술되어 있다. Burch 등(Lancet Infect Dis. 2009 Sep; 9(9):537-45)에 의해 리뷰된 것과 같이 뉴라미니다아제 억제제의 전반적인 이익은 주로 인플루엔자 바이러스-감염된 성인에서 감염의 1차 증상의 발생 및 증상 완화의 시작 사이에 경과한 평균 시간의 감소로 나타난다. 예를 들어, 항바이러스 약물 자나미비르(zanamivir)를 비위험 성인군, 즉 YOPI 군(YOPI = 저연령(young), 고령(old), 임신(pregnant), 면역저하(immunocompromised))에 속하지 않은 성인 중의 감염된 환자에 투여하는 것은 측정가능한 증상 완화를 성취할 때까지 경과한 시간 간격의 중간값을 0.57일(day) 까지 줄일 수 있는 반면, 대안적 약물인 오셀타미비르(oseltamivir)의 투여는 0.55일까지 감소를 성취한다. YOPI-군, 즉, 바이러스성 감염에 걸릴 위험이 큰 사람들 중의 개인에 투여하는 경우, 증상 완화의 측정까지의 시간 중간값은 자나미비르를 이용하는 경우 0.98일까지 감소하고, 오셀타미비르를 이용하는 경우 0.74일까지 감소하는 것으로 보고된다. 이들 데이터는 개선된 치료적 전략에 대한 여지 뿐만아니라 필요가 존재할 수 있음을 암시한다.

[0005] 타미플루(TAMIFLU)[®](오셀타미비르) 및 리렌자(RELENZA)[®](자나미비르)의 시판되는 패키지에 포함된 처방 정보에 따르면, 활성 성분은 2 일 이하로 증상을 가졌던 환자에서 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 단순 급성 질병의 치료를 위한 것으로 나타난다. 따라서, 2 일을 초과하여 증상을 가졌던 환자에 대해서 치료적으로 효과적인 처리는 현재로서는 불가능한 것으로 보인다.

[0006] 또한, 현재 입수가 가능한 FDA-인증된 항-인플루엔자 바이러스 약물에 대한 바이러스 저항성의 빈도 증가는 미래의 인플루엔자 바이러스 유행병(epidemics) 또는 범유행병(pandemics)를 방지하기 위해 사용될 수 있는 개선된 항바이러스 화합물에 대한 긴급한 필요를 더욱 강조한다(Ludwig S.; J Antimicrob Chemother. 2009 Jul;64(1):1-4).

발명의 내용

[0007] 따라서 청구범위에 나타나는 본 발명의 목적은 상기 언급된 단점을 극복하고 바람직하게는 심지어 2 일 이상 증상을 가졌던 환자에서도 감염-연관성 증상을 완화하는, 인플루엔자 바이러스 감염의 예방적 또는 치료적 처리를 위한 효율적인 전략을 제공하는 것이다.

[0008] 오셀타미비르(타미플루[®]) 또는 자나미비르(리렌자[®])와 같은 뉴라미니다아제 억제제와 조합으로 이오타- 및/또는 카파- 카라기난의 사용이, 앞서 언급된 각각의 화합물들이 인플루엔자 바이러스 감염의 진행 중에 단독으로 투여되었을 때의 상응하는 효과와 비교할 때, 상승적인 치료 효과, 즉, 실질적으로 개선된 치유적 또는 증상-완화적 효과를 나타낸다는 것이 예기치않게 발견되었다.

[0009] 또한, 이오타- 및/또는 카파- 카라기난과 뉴라미니다아제 억제제의 조합이 환자에게 추가적인 이익을 제공한다는 것이 예기치않게 발견되었다. 기존의 관찰과는 반대로 상기도 감염으로 진단된 개인들 중 반 이상(소아 42명 중 24명)이 인플루엔자 A 또는 B 바이러스에 의해, 그리고 추가적으로 적어도 하나의 다른 호흡기 바이러스에

의해 감염된 것이 검증된 정량적 실시간(real time)-PCR 절차를 통해 결정되었다. 따라서, 단지 하나의 바이러스만을 표적으로 하는 치료는 제한적인 성공을 거둘 것으로 결론내릴 수 있다. 반대로, 뉴라미니다아제 억제제가 함께인 이오타- 및/또는 카파- 카라기난의 병용 요법은 인플루엔자 바이러스 뿐만 아니라 또한 동시-감염을 일으키는 호흡기 바이러스에 대해 효과적인 것이 매우 분명하며, 상기 호흡기 바이러스는 바람직하게는 리노바이러스, 코로나바이러스, 및 파라믹소바이러스로 이루어진 군에서 선택된다.

- [0010] 따라서, 첫 번째 구체예에서 본 발명은 전형적으로 리노바이러스, 코로나바이러스, 및 파라믹소바이러스로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 다른 호흡기 바이러스와의 동시-감염으로 인한 그러한 증상, 용태 또는 질병을 임의로 포함하는, 인플루엔자 바이러스에 의한 감염에 기인하거나 이와 연관된 증상, 용태 또는 질병의 조합된 예방적 또는 치료적 처리에서 의약으로서 용도를 위한 뉴라미니다아제 억제제와 함께인 이오타- 및/또는 카파-카라기난에 관한 것이다.
- [0011] 추가의 양태에서 본 발명은 그러한 용도를 위한 뉴라미니다아제 억제제와 함께인 이오타- 및/또는 카파-카라기난에 관한 것이고, 여기서 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 바이러스 A 또는 B이다.
- [0012] 추가의 양태에서 본 발명은 앞서 언급한 용도를 위한 뉴라미니다아제 억제제와 함께인 이오타- 및/또는 카파-카라기난에 관한 것이고, 여기서 파라믹소바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus), 메타뉴모바이러스(metapneumovirus) 또는 파라인플루엔자바이러스(parainfluenzavirus)이다.
- [0013] 뉴라미니다아제 억제제는 자나미비르, 오셀타미비르, 페라미비르(peramivir) 및 라니나미비르(laninamivir)로 이루어진 군에서 선택될 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [0014] 추가의 양태에서 본 발명은 그러한 용도를 위한 뉴라미니다아제 억제제와 함께인 이오타- 및/또는 카파-카라기난에 관한 것이고, 여기서 뉴라미니다아제 억제제는 자나미비르 또는 오셀타미비르이다.
- [0015] 시중에서 구입할 수 있는 타미플루[®]는 활성 대사물질 오셀타미비르 카르복실레이트의 전구-약물이고 경구 투여를 위해 특별하게 순응된, 오셀타미비르 포스페이트를 포함한다. 비강내 투여가 의도되는 경우 본 발명에 따라 포스페이트 전구-약물 형태 대신에 활성 형태의 오셀타미비르 카르복실레이트가 사용될 수 있다.
- [0016] 따라서, 본 명세서에 사용된 용어 "오셀타미비르"는 달리 분명하게 언급되거나 상이한 의미를 본 개시로부터 추론할 수 있는 경우가 아닌 한, 오셀타미비르 카르복실레이트나 오셀타미비르 포스페이트 중 어느 하나를 가리킨다.
- [0017] 예방, 치료 또는 완화되어야 하는 용태 또는 질병은 주로 급성 기관지염, 만성 기관지염, 비염, 부비동염, 크룹(croup), 급성 세기관지염, 인두염, 편도염, 후두염, 기관염, 천식 및 폐렴으로 이루어진 군에서 선택되지만, 예방, 치료 또는 완화되어야 하는 상기 증상은 발열, 통증, 어지럼증, 오한, 진땀, 및 탈수로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0018] 마우스 모델에서의 실험적 데이터를 통해 이오타- 및/또는 카파-카라기난과 뉴라미니다아제-억제제의 상승적 효과가 앞서 언급된 시판되는 뉴라미니다아제 억제제 약물의 투여와 관련하여 보고된 바와 같이 감염의 1차 증상의 발생 후 단지 48 시간인, 현재 얻을 수 있는 치료 범위(therapeutic window)를 넘어서는 증가된 치료 범위의 개방을 제공함이 나타났다. 본 발명은 최초로 증상의 1차 발생으로부터 2 일을 초과하는 시간 후라도 질환을 가진 환자의 성공적인 치료를 가능하게 한다.
- [0019] 따라서, 본 발명은 또한 앞서 언급된 목적을 위한 이오타- 및/또는 카파-카라기난 및 뉴라미니다아제 억제제의 조합된 사용에 관한 것이고, 여기서 투약은 감염 후 24 시간 또는 그 이후에 시작된다.
- [0020] 추가의 양태에서 본 발명은 앞서 언급된 용도를 위한 뉴라미니다아제 억제제와 조합인 이오타- 및/또는 카파-카라기난에 관한 것이고, 여기서 단일 약제학적 조성물에서 격리되거나 함께 혼합된 카라기난 성분 및 뉴라미니다아제 억제제 성분을 함유하는 의약의 투여는 감염 후 48 시간 또는 그 이후에 시작된다.
- [0021] 또다른 구체예에서 본 발명은 인플루엔자 바이러스에 의한 감염에 기인하거나 이와 연관된 증상, 용태 또는 질병의 조합된 예방적 또는 치료적 처리를 위해 적절한 약제학적 조성물 또는 부품 키트(kit of parts)의 제작에서 사용하기 위한 뉴라미니다아제 억제제와 함께인 이오타- 및/또는 카파-카라기난에 관한 것이다.
- [0022] 역시 또다른 구체예에서 본 발명은 인플루엔자 바이러스에 의한 감염 및 적어도 하나의 다른 호흡기 바이러스에 의한 동시-감염 중 어느 하나 또는 둘 모두에 기인하거나 이와 연관된 증상, 용태 또는 질병의 예방적 또는 치료적 개입 또는 처리의 방법에 관한 것이고, 상기 호흡기 바이러스는 전형적으로 리노바이러스,

코로나바이러스, 및 파라믹소바이러스로 이루어진 군에서 선택되며, 상기 방법은 항-바이러스적 유효량의 이오타 및/또는 카파-카라기난을 항-바이러스적 유효량의 뉴라미니다아제 억제제와 조합으로, 상기 감염 또는 동시-감염 또는 둘 모두의 위험이 있거나 이로 인해 고통받는 개인에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0023] 추가의 양태에서 본 발명은 그러한 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 뉴라미니다아제 억제제는 자나미비르, 오셀타미비르, 페라미비르 및 라니나미비르로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0024] 추가의 양태에서 본 발명은 그러한 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 뉴라미니다아제 억제제와 조합으로 이오타 및/또는 카파-카라기난의 투여는 감염 후 24 시간 또는 그 이후에 시작된다.
- [0025] 추가의 양태에서 본 발명은 그러한 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 뉴라미니다아제 억제제와 조합으로 이오타 및/또는 카파-카라기난의 투여는 감염 후 48 시간 또는 그 이후에 시작된다.
- [0026] 본 발명의 병용 요법의 약제학적 투여 단위는 경구, 흡입식 또는 비강내 투여 또는 경구, 흡입식 및 비강내 투여의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 경로로 투여될 수 있다.
- [0027] 추가의 양태에서 본 발명은 그러한 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 투여는 경구, 흡입식 또는 비강내 투여, 또는 이들의 임의의 조합을 통해 실시된다. 추가의 양태에서 본 발명은 그러한 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 뉴라미니다아제 억제제는 액체인 약제학적 조성물로서 제공되며 경구적으로 투여되는 반면, 카라기난 화합물은 액체 용액으로 제공되며 비강내로, 임의로 스프레이를 통해 투여된다.
- [0028] 또다른 양태에서 본 발명은 항바이러스적 유효량의 이오타 및/또는 카파 카라기난 및 항바이러스적 유효량의 뉴라미니다아제 억제제를 포함하는, 인플루엔자 바이러스 감염에 대한 예방적 또는 치료적 용도를 위해 적절한 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0029] 경구적으로 투여되는 오셀타미비르의 활성 대사물질의 절대 생체이용률(absolute bioavailability)은 마우스 모델에서 약 80%인 것으로 밝혀졌다. 상기 활성 대사물질은 투여 후 30분 이내에 마우스의 혈장에서 측정가능하며 약물의 투여 이후 3 내지 4 시간 후에 최대 농도에 도달한다. 경구적으로 투여된 자나미비르의 절대 생체이용률은 그러나 매우 낮은, 즉 평균적으로 단지 약 2%인 것으로 밝혀졌다. 자나미비르의 비강내 적용 또는 경구 흡입 후, 투여된 투여량의 10 내지 20%의 중앙값이 전신으로 흡수되었고, 최대 혈청 농도는 일반적으로 투여 후 1 내지 2 시간 이내에 도달된다.
- [0030] 카라기난 화합물이 없는 그러한 액체 용액과 비교할 때 뉴라미니다아제 억제제를 이오타 및/또는 카파 카라기난과 함께 포함하는 액체 용액의 더 높은 점도로 인해, 점막에의 뉴라미니다아제 억제제의 체류 시간(detention time)이 증가되고 이를 통해 체내 전신 흡수가 개선된다.
- [0031] 따라서, 뉴라미니다아제 억제제를 이오타 및/또는 카파 카라기난과 함께 포함하는 액체 용액의 비강내 투여는 개인을 뉴라미니다아제 억제제, 즉, 자나미비르 또는 오셀타미비르의 활성 대사물질로 바이러스 복제의 주요 장소인 비강에서 직접 치료하는 가능성을 제공할 뿐만 아니라, 또한 상기 약물의 더 낮은 양을 투여하여 뉴라미니다아제 억제제의 필요한 전신 약물 수준을 얻는 것을 가능하게 한다.
- [0032] 추가의 양태에서 본 발명은 비강 스프레이로서 순응된, 뉴라미니다아제 억제제 및 이오타 및/또는 카파-카라기난 모두를 포함하는 그러한 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0033] 자나미비르의 경우에 지금은 어떠한 경구 제형도 입수할 수 없어 현재는 흡입을 필요로 하는 의약의 판매 부진을 야기한다. 항-바이러스적 유효량의 자나미비르를 이오타 및/또는 카파 카라기난을 포함하는 비강 스프레이 제형 내에 포함하는 것은 이오타-및/또는 카파-카라기난의 항-바이러스성 효과와의 조합으로 자나미비르의 국소 및 전신적 효능을 야기하며 이를 통해 자나미비르의 항-인플루엔자 치료 효과의 극적인 개선을 가져온다.
- [0034] 추가의 양태에서 본 발명은 그러한 약제학적 조성물에 관한 것이고, 여기서 상기 뉴라미니다아제 억제제는 자나미비르이다.
- [0035] 추가의 양태에서 본 발명은 그러한 약제학적 조성물에 관한 것이고, 여기서 상기 뉴라미니다아제 억제제는 오셀타미비르, 특히 오셀타미비르 카르복실레이트이다.
- [0036] 또다른 양태에서 본 발명은 인플루엔자 바이러스 감염의 예방적 또는 치료적 처리를 위해 적절한 부품 키트(kit of parts)에 관한 것이고, 상기 키트는 항바이러스적 유효량의 이오타 및/또는 카파 카라기난을 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 제1컨테이너, 및 항바이러스적 유효량의 뉴라미니다아제 억제제를 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 제2컨테이너, 및 바람직하게는 상기 항바이러스 효과 성분의 조합된 용도

에 대한 설명을 포함하는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0037] 본 발명에 따른 카파- 및 이오타- 카라기난과 뉴라미니다아제 억제제의 조합의 효과적인 투여량은 전형적으로 0.01 - 10 mg/kg/d의 범위(오셀타미비르) 또는 0.01 - 1 mg/kg/d의 범위(자나미비르) 투여량의 뉴라미니다아제 억제제, 및 0.1 - 50 µg/kg/d, 바람직하게는 2 - 35 µg/kg/d 및 가장 바람직하게는 8 - 25 µg/kg/d의 투여량의 카라기난 고분자의 조합을 함유하는 일상적인 약제학적 투여 단위를 포함할 수 있다.

[0038] 상기 고분자 투여량은 전형적으로 투여당 100-400 µl로 비강내로 또는 흡입에 의해 공급된다. 예를 들어 2400 µg/ml의 농도로 카파 및 이오타-카라기난을 함유하는 조합 제품은 각 콧구멍에 140 µl로 스프레이되어 하루 세 번 공급된다. 이는 하루 투여량인 2016 µg/d 또는 대략 27 µg/kg/d에 상응한다.

[0039] 본 발명은 추가로 이에 제한되지 않지만 다음의 도면 및 실시예에 의해 예시된다.

도면의 간단한 설명

[0040] 도 1은 인플루엔자 바이러스에 감염된 마우스의 생존에서 이오타-카라기난 및 타미플루[®]를 이용한 병용 치료의 효과를 나타내고; 항바이러스 치료는 감염 후 2일에 시작했다.

세로축 = 백분율로 나타낸 마우스의 생존; 가로축 = 감염 후 일(days).

하얀 마름모 = 음성 대조군(위약); 콧구멍당 25 µl의 0.5 % NaCl 용액을 비강내로 처리, 검은 사각형 = 이오타-카라기난으로 처리, 검은 원 = 타미플루[®]로 처리, 검은 삼각형 = 이오타-카라기난 및 타미플루[®]의 조합으로 처리.

도 2는 치료가 감염 후 1일에 시작되었을 때 인플루엔자 바이러스에 감염된 마우스의 체중에 대한 이오타-카라기난 및 타미플루[®]를 이용한 병용 치료의 효과를 나타낸다.

세로축 = 그래프로 나타낸 마우스의 평균 체중; 가로축 = 감염 후 일.

하얀 원 = 콧구멍당 25 µl의 0.5 % NaCl 용액으로 처리한 음성 대조군(위약); 검은 사각형 = 이오타-카라기난으로 처리, 검은 원 = 타미플루[®]로 처리, 검은 삼각형 = 이오타-카라기난 및 타미플루[®]의 조합으로 처리.

도 3은 인플루엔자 바이러스에 감염된 마우스의 생존에 대한 이오타-카라기난 및 오셀타미비르를 이용한 병용 치료의 효과를 나타내고; 항바이러스 치료는 감염 후 2일에 시작했다.

세로축 = 백분율로 나타낸 마우스의 생존; 가로축 = 감염 후 일.

검은 원 = 음성 대조군(위약); 콧구멍당 25 µl의 0.5 % NaCl 용액을 비강내로 처리, 검은 사각형 = 오셀타미비르로 처리, 검은 마름모 = 이오타-카라기난으로 처리, 검은 삼각형 = 이오타-카라기난 및 오셀타미비르의 조합으로 처리.

도 4는 인플루엔자 바이러스에 감염된 마우스의 생존에 대한 이오타-카라기난, 카파-카라기난 및 자나미비르를 이용한 병용 치료의 효과를 나타내고; 항바이러스 치료는 감염 후 2일에 시작했다.

세로축 = 백분율로 나타낸 마우스의 생존; 가로축 = 감염 후 일.

검은 원 = 음성 대조군(위약), 콧구멍당 25 µl의 0.5 % NaCl 용액을 비강내로 처리; 검은 사각형 = 자나미비르로 처리; 검은 마름모 = 이오타-카라기난 및 카파-카라기난의 조합으로 처리; 검은 삼각형 = 이오타-카라기난, 카파-카라기난 및 자나미비르의 조합으로 처리.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 실시예

[0042] 본 발명이 더욱 잘 이해될 수 있게 하기 위해 다음의 실시예가 제시된다. 그러나 이들은 어떠한 측면에서도 본 발명을 제한하는 것으로 간주되지 않는다.

[0043] 실시예 1: 감염 후 48 시간에 치료를 시작한, 마우스에서 이오타-카라기난 및 타미플루[®]의 상승적 치료 효과.

[0044] 40 C57B16 마우스를 치사량(10 x LD₅₀)의 인플루엔자 A/PR/8/34 바이러스를 이용하여 마취없이 비강내 점적

(intranasal instillation)에 의해 감염시켰다. 비강의 감염 후에 바이러스를 호흡기에 퍼뜨리고 최종적으로 마우스에서 치사성 폐렴을 유발했다. 상기 모델은 사람에서 일부 경우에 중증의 용태를 야기하는 호흡기를 통한 자연적인 인플루엔자 감염을 흉내낸 것이다.

[0045] 상기 마우스를 각각 10 마리 마우스의 네 군으로 나눴다. 감염 후 48 시간에 마우스를 마취없이 비강내 점적으로 하루 두 번 처리했고, 여기서 제1군을 음성 대조로서 위약(콧구멍당 25 μ l의 0.5% 수성 NaCl-용액)으로 처리했고 제2군을 콧구멍당 25 μ l로 1200 μ g/ml의 농도의 수성 이오타-카라기난 고분자 용액으로만 처리했다. 제3군 및 제4군은 10 mg/kg/d의 타미플루[®]를 경구로(per os) 공급했고, 여기서 제3군은 추가적으로 상기 농도의 이오타-카라기난 고분자를 비강내로 투여했고 그 반면 제4군은 경구 타미플루[®] 투여에 더하여 위약을 비강내로 처리했다. 마취 없는 처리는 투여된 카라기난 고분자가 폐에 도달하지 않는 점을 보장하고 따라서 호흡기에서 바이러스의 전파에 대한 고분자의 억제 효과를 측정할 수 있게 한다. 동물의 생존을 건강에 대한 대리 파라미터로서(surrogate parameter) 매일 측정하였다. 생존 동물의 수 차이는 로그-순위 검정(log-rank test)을 사용하여 평가하였다.

[0046] 도 1에 나타난 바와 같이 위약 처리군의 모든 마우스(하얀 마름모)는 11 일 이내에 죽었다. 마우스의 생존은 이오타-카라기난(검은 사각형, 4/10 = 10마리 중 4마리 생존) 또는 타미플루[®](검은 원, 3/10)로 처리했을 때 상당히 하게 향상되었다. 그러나, 마우스에 타미플루[®]와의 조합으로 이오타-카라기난을 처리했을 때(검은 삼각형) 10마리 중 6마리의 동물이 치사성 인플루엔자 바이러스 감염에서 생존했다.

[0047] 항-인플루엔자 약물의 개발을 위한 마우스 모델의 높은 예측가능성을 두고 볼 때 본 결과는 경구 타미플루[®] 투여의 치료적 효능이 이오타-카라기난 용량의 비강내 투여와의 조합으로 제공되는 경우에, 심지어 감염 후 48 시간만에 치료를 시작하는 경우라도, 상당히 증가될 수 있음을 입증한다. 이러한 경우를 위해 현재 사용가능한 것으로 보이는 어떠한 치료적 요법도 없기 때문에 이것은 특히 중요성을 갖는다.

[0048] 실시예 2: 감염 후 24 시간에 치료를 시작한, 마우스에서 이오타-카라기난 및 타미플루[®]의 상승적 치료 효과.

[0049] 타미플루[®](오셀타미비르 포스페이트)에 대하여 감염의 1차 증상이 나타난 후 24 시간 이내에 치료가 시작될 때 치료적 효능이 가장 좋다는 것이 공지이기 때문에, 이오타-카라기난을 이용한 병용 치료가 타미플루[®]의 치료적 효능을 개선할 수 있는지 분석하였다. 타미플루[®]를 이용한 치료가 이미 질병의 치명적인 발병으로부터 높은 수준의 보호를 제공하기 때문에 평균 동물 체중을 동물의 건강의 추정을 위한 대리 파라미터로서 사용하였다. 동물 체중은 t-검정을 이용하여 비교하였다. 실험을 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행하였고 유일한 차이점은 감염 후 24 시간에 이미 치료를 시작한다는 점이다.

[0050] 도 2에 나타난 바와 같이 모든 동물들이 치사성 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 체중 감소를 겪는다. 단독 활성 성분으로서 타미플루[®](검은 원) 또는 이오타-카라기난(검은 사각형) 중 어느 하나로 치료하는 것이 이미 생존율에 극적인 증가를 야기했음에도 불구하고(실시예 1을 참조), 상기 치료는 비록 감염 후 24시간에 이미 시작했음에도 첫 7일 동안 체중 감소와 관련하여 상당한 이익을 제공하지 못했다. 이와 대조적으로, 타미플루[®] 및 이오타-카라기난의 병용 치료(검은 삼각형)는 도면에서 제3일 이후로부터 볼 수 있는 바와 같이 위약 처리(하얀 원)와 비교할 때 상당히 더 낮은 체중 감소로 측정되는 상승적 효과를 야기했다($P_{max} < 0.004$). 또한, 타미플루[®] 및 이오타-카라기난의 조합은 제2일, 제3일 및 제4일의 타미플루[®] 단독과 비교할 때 상당히 더 나았고, 이는 단일 활성으로서 타미플루[®]를 이용한 단독 치료에 대한 병용 치료의 치료적 우위를 나타낸다.

[0051] 실시예 3: 감염 후 48 시간에 시작한 치료를 통한 마우스에서 이오타-카라기난 및 오셀타미비르의 상승적 치료 효과.

[0052] 실시예 1에 기술된 바와 같이 마우스에 감염을 실시했다. 마우스를 각각 10마리 마우스의 네 군으로 나눴다. 감염 후 48 시간에 마우스를 마취없이 비강내 점적으로 하루 두 번 처리했고, 여기서 제1군을 음성 대조로서 위약(콧구멍당 25 μ l의 0.5% 수성 NaCl-용액)으로 처리했고 제2군을 5 mg/kg/d 용량의 오셀타미비르를 이용하여 경구적으로 처리했고, 제3군을 콧구멍당 25 μ l로 1200 μ g/ml의 농도의 수성 이오타-카라기난 고분자 용액으로 처리했고 제4군은 이오타-카라기난 및 오셀타미비르의 조합으로 하루 두 번 처리했고, 여기서 오셀타미비르는 5

mg/kg/d 용량으로 경구적으로 투여했고 비강내로 투여된 이오타-카라기난의 총량은 하루에 120 μ g의 양에 상응하는 100 μ l였다. 동물의 생존을 건강에 대한 대리 파라미터로서 매일 측정하였다. 생존 동물의 수 차이는 로그-순위 검정을 사용하여 평가하였다.

[0053] 도 3에 나타난 바와 같이 마우스의 생존은 이오타-카라기난의 비강내 투여 및 오셀타미비르의 경구 투여를 포함하는 병용 요법(6/10)으로 처리한 경우에 위약(0/10), 오셀타미비르 단독 처리(3/10) 또는 이오타-카라기난 단독 처리(4/10)와 비교할 때 상당히 향상되었다. 본 결과는 오셀타미비르를 이용하여 감염 후 48시간에 마우스를 처리한 것이 이오타-카라기난에 의한 비강내 치료와 조합되는 경우 상당히 개선될 수 있음을 입증한다.

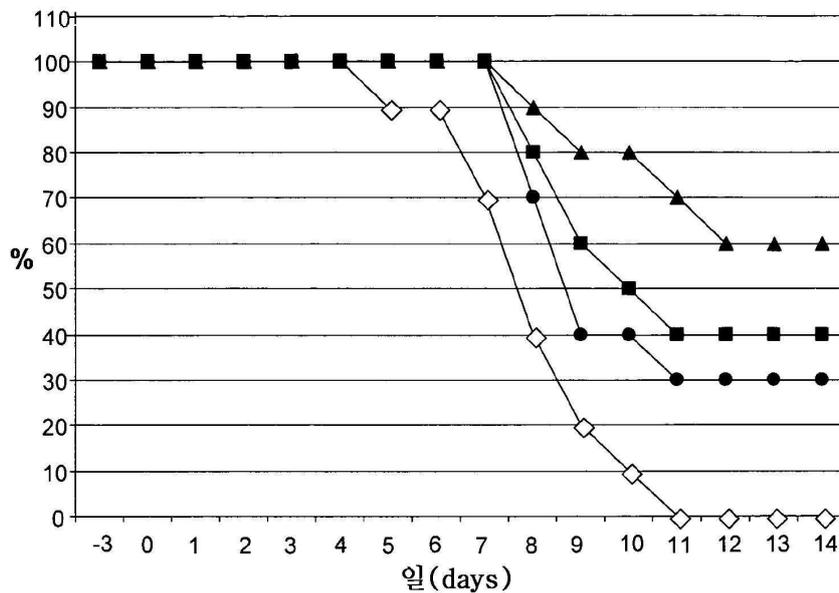
[0054] 실시예 4: 감염 후 48 시간에 치료를 시작한, 마우스에서 이오타-카라기난, 카파-카라기난 및 자나미비르의 상승적 치료 효과.

[0055] 실시예 3에 기술된 바와 같이 실험을 수행하였고, 차이점은 비강내로 투여되는 자나미비르(0.5 mg/kg/d)가 경구적으로 투여되는 오셀타미비르 대신에 사용된 것이며, 이오타-카라기난 및 카파-카라기난의 조합이 이오타-카라기난 단독(비강내로 투여되는 카라기난 고분자의 총량은 하루 120 μ g의 양에 상응하는 100 μ l였음) 대신에 사용된 것이고, 균의 크기는 군당 20 마리 마우스였고 상기 사용된 수성 용액 내 자나미비르 농도는 체중 1 kg당 0.5 mg의 활성 약물에 상응하는 0.1 mg/ml였다(마우스당 평균 체중은 대략 20 g).

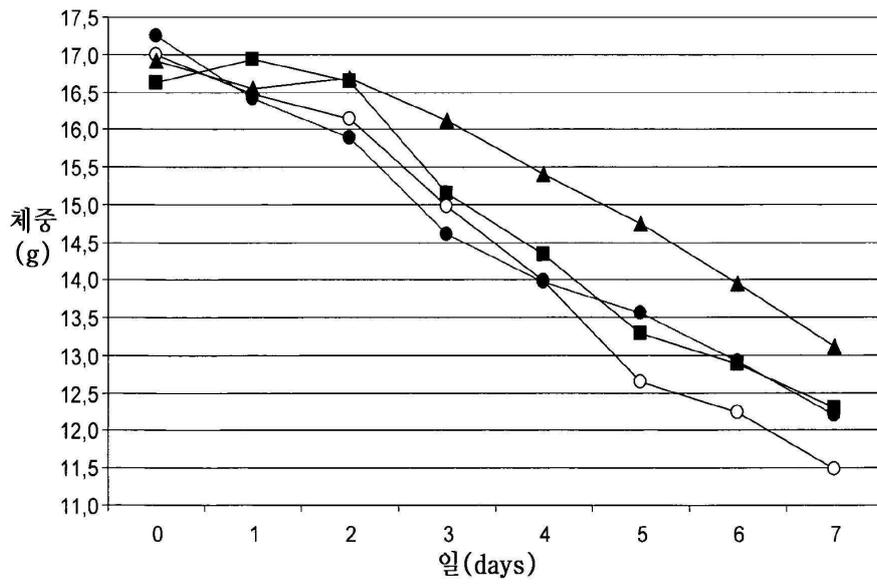
[0056] 도 4에 나타난 바와 같이 마우스의 생존은 이오타-카라기난, 카파-카라기난 및 자나미비르의 삼중 조합을 이용해 처리(13/20)한 경우에 자나미비르 단독 처리(7/20), 이오타-카라기난 및 카파-카라기난의 조합(3/20) 또는 위약(5/20)과 비교할 때 상당히 향상되었다. 본 결과는 다른 경우에는 효과적이지 않은 자나미비르를 이용한 마우스의 비강내 치료가 카파- 및 이오타-카라기난의 혼합물과 조합될 때 상당히 개선될 수 있음을 입증하며, 감염 후 48 시간 이후에 치료가 시작된 경우라도 긍정적인 치료 결과를 암시한다.

도면

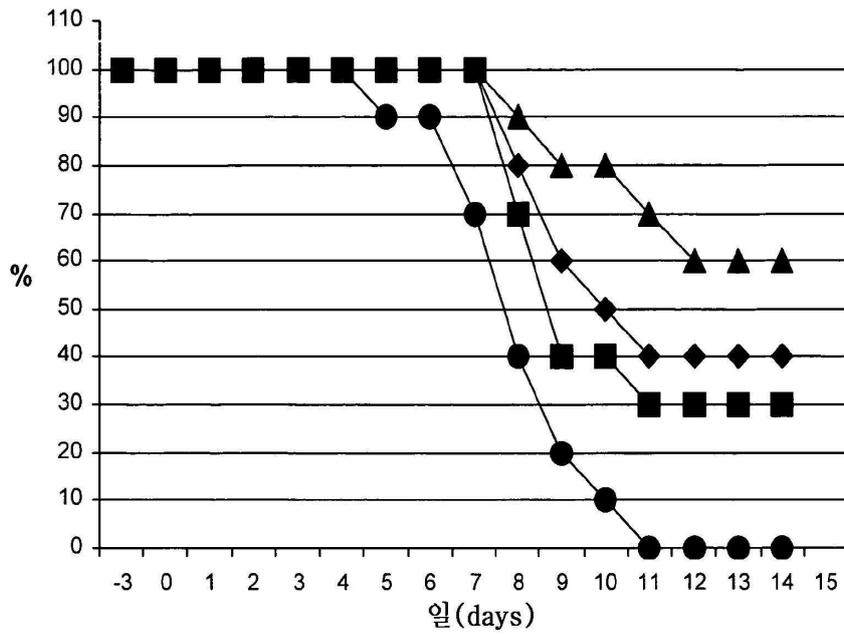
도면1



도면2



도면3



도면4

