



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0161413
(43) 공개일자 2022년12월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7012 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/7012 (2013.01)
A61K 9/0043 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7037491
- (22) 출원일자(국제) 2021년03월31일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년10월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2021/000200
- (87) 국제공개번호 WO 2021/198774
국제공개일자 2021년10월07일
- (30) 우선권주장
63/003,477 2020년04월01일 미국(US)

- (71) 출원인
라이프사이언스 에이에스
노르웨이 오르스타 6155 인더스트리베겐 42
- (72) 발명자
레머레이트, 얀
노르웨이 오르스타 6155 인더스트리베겐 42 라이프사이언스 에이에스 내
- (74) 대리인
특허법인 무한

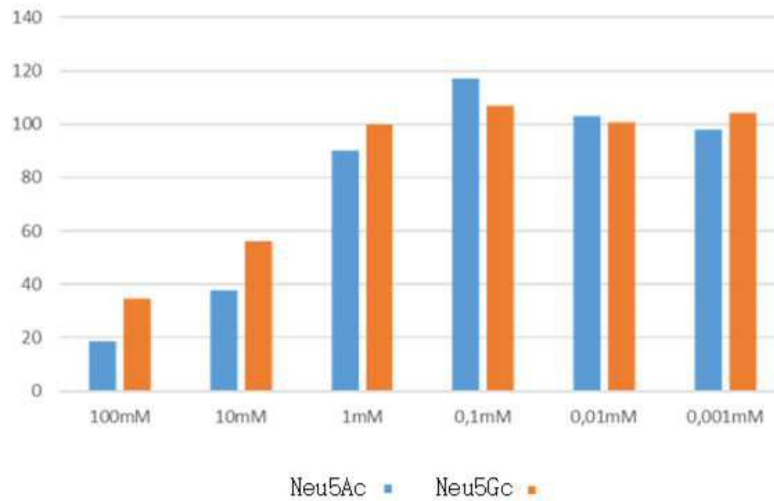
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **코로나바이러스 감염의 억제 및 치료에 사용하기 위한 시알산 조성물**

(57) 요약

본 발명은 코로나바이러스 감염, 특히 SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)에 의해 유발되는 감염을 억제 또는 치료하기 위한 시알산을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 31/14 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 또는 동물 대상체에서 SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)에 의한 감염을 치료 또는 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 SARS-CoV-2에 의한 감염이 억제 또는 치료되는 조건 하에 해당 대상체에게 시알산을 포함하는 조성물을 유효 농도로 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 2

인간 또는 동물 대상체에서 SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)에 의한 감염을 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 SARS-CoV-2에 의한 감염이 억제되는 조건 하에 해당 대상체에게 시알산을 포함하는 조성물을 유효 농도로 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 3

인간 또는 동물 대상체에서 SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)에 의한 감염을 치료 또는 억제하는데 사용하기 위한 시알산.

청구항 4

인간 또는 동물 대상체에서 SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2) 감염의 예방에 사용하기 위한 시알산.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시알산이 n-아세틸뉴라민산 (NANA) 및 n-글리콜릴뉴라민산 (NGNA)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 시알산이 NANA인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시알산이 비강내로 투여되는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 시알산의 유효 농도가 수용액 중 약 0.1 내지 약 100 mg/ml인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 시알산의 유효 농도가 수용액 중 약 0.5 내지 약 50 mg/ml인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 시알산의 1일 투여량이 콧구멍당 1일 약 0.1 내지 100 mg의 시알산인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 11

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 시알산의 1일 투여량이 콧구멍당 1일 약 0.1 내지 10 mg의 시알산인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 바람직하게는 수용액 중에서 시알산을 포함하는 조성물의 pH가 2.0

내지 4.0인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 13

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 바람직하게는 수용액 중에서 시알산을 포함하는 조성물의 pH가 2.5 내지 3.7인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 14

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 바람직하게는 수용액 중에서 시알산을 포함하는 조성물의 pH가 2.8 내지 3.2인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 15

제8항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시알산의 1일 투여량이 1일 2회 내지 8회 투여로 전달되는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 16

제8항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 요변성제 (thixotropic agent)를 추가로 포함하는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 17

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시알산이 경구 투여되는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 시알산의 1일 투여량이 20 내지 200 g인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 시알산의 1일 투여량이 50 내지 150 g인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1일 투여량이 1 내지 20회로 투여로 전달되는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시알산이 수용액으로 투여되는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 수용액이 향미제, 안정화제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 추가의 제제를 포함하는데, 이때 상기 추가의 제제는 시알산과 함께 자연적으로 생성되지는 않는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 SARS-CoV-2에 의한 감염 위험이 있는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 COVID-19에 걸린 것인, 방법 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원의 인용

[0001]

[0002] 본 출원은 2020년 4월 1일자로 출원된 미국 가출원 63/003,477호의 이익을 주장하며, 상기 문헌의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명의 분야

[0004] 본 발명은 코로나바이러스 감염, 특히 SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)에 의해 유발되는 감염을 억제 또는 치료하기 위한 시알산을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 코로나바이러스는 감기, 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS) 및 중등 호흡기 증후군 (MERS)과 같은 질병들을 유발할 수 있는 바이러스 계열이다. 2019년에, 중국에서 시작된 질병 발생의 원인으로 신종 코로나바이러스가 확인되었다. 이 바이러스가 현재 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)로 알려져 있다. 이것이 일으키는 질병을 코로나바이러스 질병 2019 (COVID-19)라고 한다. COVID-19의 사례들이 전세계적으로 보고되었고, WHO는 2020년 3월에 세계적 대유행을 선언하였다.

[0006] COVID-19의 징후와 증상은 그에 노출된 지 2 내지 14일 후에 나타날 수 있으며, 여기에는 발열; 기침; 및 호흡 곤란 또는 호흡 장애가 포함될 수 있다. 다른 증상으로는 피로감; 통증; 콧물; 및 인후통을 포함할 수 있다. COVID-19 증상의 중증도는 매우 경증인 것에서부터 중증까지 다양할 수 있다. 어떤 사람들은 증상이 없는 경우도 있다. 심장이나 폐 질환 또는 당뇨병과 같은 만성 기저 질환이 있거나 고령의 사람들은 중증 질병에 걸릴 위험이 더 높을 수도 있다.

[0007] 당업계에서는 SARS-CoV-2에 의한 감염을 억제 또는 치료하기 위한 안전한 조성물이 필요한 실정이다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 코로나바이러스 감염, 특히 SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)에 의해 유발되는 감염을 억제 또는 치료하기 위한 시알산을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0009] 따라서, 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 인간 또는 동물 대상체에서 SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)에 의한 감염을 치료 또는 억제하는 방법으로서, 상기 방법이 SARS-CoV-2에 의한 감염이 억제 또는 치료되는 조건 하에 해당 대상체에게 시알산을 포함하는 조성물을 유효 농도로 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법을 제공한다.

[0010] 따라서, 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 인간 또는 동물 대상체에서 SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)에 의한 감염을 예방하는 방법으로서, 상기 방법이 SARS-CoV-2에 의한 감염이 억제되는 조건 하에 해당 대상체에게 시알산을 포함하는 조성물을 유효 농도로 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법을 제공한다.

[0011] 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 인간 또는 동물 대상체에서 SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)에 의한 감염을 치료 또는 억제하는데 사용하기 위한 시알산을 제공한다.

[0012] 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 인간 또는 동물 대상체에서 SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2) 감염의 예방에 사용하기 위한 시알산을 제공한다.

[0013] 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산은 n-아세틸뉴라민산 (NANA) 및 n-글리콜릴뉴라민산 (NGNA)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산은 NANA이다.

[0014] 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산은 비강내 투여된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산의 유효 농도는 수용액 중 약 0.1 내지 약 100 mg/ml이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산의 유효 농도는 수용액 중 약 0.5 내지 약 50 mg/ml이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산의 1일 투여량은 콧구멍당 1일 약 0.1 내지 100 mg의 시알산이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산의 1일 투여량은 콧구멍당 1일 약 0.1 내지 10 mg의 시알산이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 바람직하게는 수용액 중에서 시알산을 포함하는 조성물의 pH는 2.0 내지 4.0이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 바람직하게는 수용액 중에서 시알산을 포함하는 조성물의 pH는 2.5 내지 3.7이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 바람직하게는 수용액에서 시알산을 포함하는 조성물의 pH는 2.8 내지 3.2이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산의 1일 투여량은 1일 2 내지 8회 투여로 전달된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 조성물은 요변성제 (thixotropic agent)를 추가로 포함한다.

[0015] 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산은 경구 투여된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산의 1일 투여량은 20

내지 200 g이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산의 1일 투여량은 50 내지 150 g이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 1일 투여량은 1 내지 20회분의 용량으로 투여된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산은 수용액으로 투여된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 수용액은 향미제, 안정화제 및 보존제로 이루어진 균으로부터 선택되는 추가의 제제를 포함하는데, 여기서 상기 추가의 제제는 시알산과 함께 자연적으로 생성되지는 않는다.

- [0016] 일부 바람직한 실시양태에서, 대상체는 SARS-CoV-2에 의한 감염 위험이 있다.
- [0017] 일부 바람직한 실시양태에서, 대상체는 COVID-19에 걸려 있다.
- [0018] 추가의 실시양태들을 본원에 설명한다.
- [0019] **정의**
- [0020] 본원에 사용된 "SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)"라는 용어는 SARS-CoV-2 기준 게놈 서열들의 돌연변이체를 포함하는 SARS-CoV-2로 확인된 임의의 코로나바이러스 균주를 포함한다.
- [0021] 본원에서, SARS-CoV-2에 의한 감염과 관련하여 사용되는 "~을 억제한다"라는 말은 SARS-CoV-2에 노출된 대상체에서 감염을 감소시킨다는 것을 의미한다.
- [0022] "환자", "대상체" 또는 "개체"는 서로 교환하여 사용하며, 인간 또는 인간이 아닌 동물을 가리킨다. 이러한 용어들에는 인간, 영장류, 가축 동물 (소, 돼지 등 포함), 반려 동물 (예: 개, 고양이 등) 및 설치류 (예: 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물이 포함된다.
- [0023] 물질, 화합물 또는 제제를 "투여"하거나 이들의 "투여"는 당업자에게 공지된 다양한 방법들 중 하나를 사용하여 수행할 수 있다. 예를 들어, 시알산은 정맥내, 동맥내, 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 설하, (섭취에 의한) 경구, (흡입에 의한) 비강내, 척수내, 뇌내 및 (흡수, 예컨대 피부 도관을 통한) 경피로 투여할 수 있다. 또한, 화합물 또는 제제는 재충전형 또는 생분해성 중합체 장치 또는 다른 장치, 예컨대 패치 및 펌프, 또는 해당 화합물 또는 제제를 연장되거나, 느리거나 또는 조절된 방출을 제공하는 제형에 의해 적절하게 도입될 수도 있다. 또한, 투여는, 예를 들어 1회, 다회 및/또는 하나 이상의 연장된 기간 동안 수행될 수도 있다. 일부 양태에서, 투여는 자가 투여를 포함하는 직접 투여와, 약물을 처방하는 행위를 포함하는 간접 투여를 모두 포함한다. 예를 들어, 본원에서, 환자에게 약물을 자가 투여하도록 지시하거나, 또는 다른 사람으로 하여금 약물을 투여하도록 지시하고/하거나, 환자에게 약물에 대한 처방을 제공하는 의사는, 해당 환자에게 그 약물을 투여하는 것이다.
- [0024] 시알산과 같은 약물 또는 제제의 "치료적 유효량" 또는 "치료적 유효 용량"이란, 대상체에게 투여될 때 의도한 치료 효과를 나타낼 약물 또는 제제의 양이다. 완전한 치료 효과는 반드시 1회 용량의 투여로 나타나는 것은 아니며, 다회분 용량의 투여 이후에 나타날 수도 있다. 따라서, 치료적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 대상체에 필요한 정확한 유효량은, 예를 들어 해당 대상체의 크기, 건강과 연령, COVID-19와 같이 치료할 질환의 증상의 성질과 정도에 따라 다를 것이다. 해당 분야의 숙련자라면 누구나 통상적인 실험을 통해 주어진 상황에 맞는 유효량을 쉽게 결정할 수 있다.
- [0025] 시알산과 같은 약물 또는 제제의 "예방적 유효량" 또는 "예방적 유효 용량"이란, 대상체에게 투여될 때 의도한 예방 효과를 나타낼 약물 또는 제제의 양이다. 완전한 예방 효과는 반드시 1회 용량의 투여로 나타나는 것은 아니며, 다회분 용량의 투여 이후에 나타날 수도 있다. 따라서, 예방적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 대상체에 필요한 정확한 유효량은, 예를 들어 해당 대상체의 크기, 건강과 연령, SARS-CoV-2와 같이 치료할 질환의 증상의 성질과 정도에 따라 다를 것이다. 해당 분야의 숙련자라면 누구나 통상적인 실험을 통해 주어진 상황에 맞는 유효량을 쉽게 결정할 수 있다.
- [0026] 질환 또는 환자를 "치료한다"는 것은 유익하거나 원하는 결과 (임상 결과를 포함)를 얻기 위한 조치를 취하는 것을 의미한다. 유익하거나 원하는 임상 결과에는 COVID-19와 관련된 하나 이상의 증상의 완화, 개선 또는 진행 지연이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 치료는 SARS-CoV-2에 의한 감염의 예방에서와 같이 예방적일 수 있다.
- [0027] 본원에서, "식이 보충제"라는 용어는 1회분 또는 다회분 용량 단위로 포장된 인간 또는 동물 식이의 보충을 위한 소량의 화합물을 가리킨다. 식이 보충제는 일반적으로 상당량의 칼로리를 제공하지는 않지만 다른 미량영양소 (예: 비타민 또는 미네랄)들을 포함할 수 있다.
- [0028] 본원에 사용된 "영양 보충제"라는 용어는 칼로리 공급원과 함께 "식이 보충제"를 포함하는 조성물을 지칭한다.

일부 실시양태에서, 영양 보충제는 식사 대용품 또는 보충제 (예컨대, 영양 또는 에너지 바 또는 영양 음료 또는 농축물)이다.

도면의 간단한 설명

- [0029] 도 1은 Neu5Ac 또는 Neu5Gc의 서로 다른 농도에 있어서 CoV-OC43에 의한 세포 감염을 보여주는 한 복제물의 데이터를 제공한다.
- 도 2는 Neu5Ac 또는 Neu5Gc의 서로 다른 농도에 있어서 CoV-OC43에 의한 세포 감염을 보여주는 또 다른 복제물의 데이터를 제공한다.
- 도 3은 Neu5Ac에 의한 감염 억제를 대조군 당인 갈락토스와 비교한 실험의 데이터를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 본 발명은 코로나바이러스 감염, 특히 SARS-CoV-2 (중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2)에 의해 유발되는 감염을 억제 또는 치료하기 위한 시알산을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0031] 시알산은 9개의 탄소 원자를 가진 단당류인 뉴라민산의 N- 또는 O-치환된 유도체들을 총칭한 것이다. 상기 물질은 처음에는 타액으로 설명되었기 때문에, 타액의 그리스어인 시알론 (sialon)의 이름을 따서 명명되었다. 시알산은 세포 표면과 많은 가용성 단백질 상에 있는 당 분자, 단백질 및 지질들의 조밀하고 복잡한 꼬임 (braid)의 말단에서 자연 발생된다. 분자, 세포 및 유전 연구에 따르면, 시알산은 세포와 세포 기질 상호작용, 세포 표면에서의 분자간 상호작용 및 세포의 즉각적인 세포외 환경에서 다른 분자들과의 상호작용 제어에 관여하는 것으로 나타났다 (1).
- [0032] 시알산은 세포막에 있는 글리칸의 말단에 존재하는 9개의 탄소 케토-알도노놀로손산 계열이다. 이들은 척추동물 세포의 표면, 특히 모든 점막 표면에 많이 나타난다. N-아세틸뉴라민산 (Neu5Ac)은 포유동물 세포에서 가장 흔한 형태이다.
- [0033] Neu5Ac는 효소 CMAH (시티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 수산화효소)를 사용하여 Neu5Gc로 변형될 수 있다. 이 효소는 그를 암호화하는 유전자에서의 1개의 결실로 인해 인간에서는 발견되지 않는다. 따라서, 인간은 선사 시대에 이 유전자의 기능을 상실하여 Neu5Ac를 Neu5Gc로 변환하는 능력을 상실했다고 가정한다. 동물들과 일부 다른 유기체들과는 달리, 인간은 Neu5Ac만 합성할 수 있다.
- [0034] 가장 일반적인 2가지의 시알산은 N-아세틸뉴라민산 (Neu5Ac)과 N-글리콜릴뉴라민산 (Neu5Gc)이다. Neu5Ac (정사각형)의 5번 탄소 원자는 효소에 의해 하나의 N-아세틸기로 변형되고 추가로 수산화되어 Neu5Gc (원형)를 형성할 수 있다. 여러 탄소 원자들 (C4, C7; C8 및 C9) 상의 하이드록실기는, 예를 들어 O-아세틸, O-설페이트, O-락틸, O-메틸 및 O-포스페이트 기로 추가로 변형될 수 있다. 시알산은 서로 다른 글루코시드 결합들을 통해 당 단백질과 당지질 상의 탄수화물 사슬에 부착된다. 가장 일반적인 결합으로는 갈락토스 모이어티에 대한 α2,3 결합, 갈락토스 또는 N-아세틸갈락토사민 모이어티에 대한 α2,6 결합, 및 글리칸 상의 또 다른 시알산 모이어티에 대한 α2,8 결합을 들 수 있다. 시알산은 기도 상피를 절개하여 바이러스를 위한 수용체로서 작용할 수 있다. 글리칸 마이크로어레이 및 기타 정교한 방법들을 사용한 새로운 연구에 따르면, 세포 표면의 시알산 함유 수용체들과 바이러스 단백질들 간의 상호작용이 복잡함을 알 수 있다. 이러한 사실은 바이러스들이 어떻게 기도 상피의 세포 표면에 부착하는지에 대한 연구 기회를 제공한다 (4).
- [0035] 문헌 [Schalcter (2017)] (5)에 따르면, Neu5Ac는 섭취 후 빠르게 흡수된다. 이것은 소변을 통해 빠르게 배출되기도 한다. 최고 농도의 시알산은 타액, 소변 및 인간의 뇌에서 발견된다.
- [0036] Neu5Ac의 구조는 4개의 돌출된 작용기들 (카복실레이트, 하이드록실, N-아세틸 및 글리세롤 작용)을 특징으로 한다. 이러한 다수의 작용기들은 시알산이 동시에 다수의 수소 결합, 염다리 및 비극성 상호작용에 참여할 수 있게 해준다. 시알산은 일반적으로 글리칸의 말단에 위치하기 때문에, 그 결합 부위는 상호작용을 위해 쉽게 접근이 가능하다. 심각한 많은 인간 병원체 (예컨대, 인간 A, B 및 C형 인플루엔자, 콕사키바이러스 A24 변이체 및 엔테로바이러스 70, 인간 JC 및 BK 폴리오마바이러스, 로타바이러스)를 비롯한 다수의 바이러스들은 세포 부착을 위해 시알화 올리고당류에 시알산을 사용한다. Neu et al., Viruses and Sialic Acids: Rules of Engagement. Curr Opin Struct Biol., (2011) 21(5), 610-618).
- [0037] 대부분의 경우, 바이러스 부착 단백질과 그의 글리칸 수용체 간의 상호작용은 주로 해당 바이러스 단백질의 용매 노출 영역에서 비교적 작은 접촉 영역과 결합하고 있는 시알산 그 자체와 관련이 있다. 이 사실과 일관되게,

그러한 상호작용의 친화도는 매우 낮다. 많은 바이러스들은 시알산이 미치지 않는 작용기들과 소수의 제2의 보조적 상호작용을 확립함으로써 시알화 올리고당류에 대해 현저한 특이성을 달성한다. 결합한 후, 이들은 바이러스 복제를 위한 시스템을 장악하기 위해 서로 다른 기전들 (세포내이입, 식세포작용, 융합)을 사용하여 세포로 진입한다. 최근 간행물 (Tortorici et al., Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. Nat Struct Mol Biol. 2019 Jun;26(6):481-489)은 점막에서 9-0-아세틸화 시알산에 결합하는 인간 코로나바이러스 부위의 구조를 제시하고 있다.

[0038] 증식하여 감염을 일으킬 수 있는 바이러스의 경우, 바이러스는 단지 상피 표면에 달라붙어야 될 뿐만 아니라, 효소적으로 세포에 침투하여 그 세포 자체의 복제 기구도 사용해야 한다. 또한, 새로운 바이러스 입자들은 세포 밖으로 나올 수도 있다. 세포막의 "개방"은 당접합체에서 시알산을 절단하는 효소인 뉴라미니다제를 통해 일어날 수 있다. 따라서, 바이러스 효소는 새로운 바이러스 입자들의 추가적인 확산을 제공한다. 연구에 따르면, 이들은 규산 함유 가용성 단백질을 중화할 수 있을 것으로도 밝혀진 바 있는데, 그렇지 않았으면 이들은 표면 결합 바이러스들을 방해할 것이다 (6, 7).

[0039] 수십 년간의 연구에도 불구하고, 바이러스에 의해 야기되는 인간 질병 부담에 비해 효과적인 항바이러스 화합물은 여전히 비교적 적다. 항바이러스제 내성 돌연변이들이 놀라운 속도와 빈도로 발생하도록 하는 특정 바이러스들의 높은 돌연변이율과 더불어, 포괄적인 항바이러스제의 필요성은 지금 그 어느 때보다도 중요하다.

[0040] 따라서, SARS-CoV-2에 의한 감염을 치료 또는 억제하는데 사용하기 위한 시알산을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 시알산의 투여가 비강 점막에서 시알산의 천연 함량을 증가시키는 것으로 예상된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산은 스프레이, 겔 또는 유효량의 시알산을 함유하는 다른 용액을 통해 비강 점막으로 직접 전달된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산은 NANA이다. 본 발명은 임의의 특정한 작용 기전으로 한정되지 않는다. 그럼에도 불구하고, 투여된 시알산 분자들은 호흡기의 상피를 덮어 바이러스들을 "낙아채기 (hooking)" 위한 수용체로서 작용할 수 있을 것으로 예상된다. 다시 말해, (비강 점막에 부착되지 않은) 유리 시알산 분자들은 가용성 바이러스 입자들에 경쟁적으로 결합하기 때문에, 비강 상피에 대한 바이러스의 부착을 억제한다. 유리 시알산은 과량으로 존재하기 때문에, 세포 결합 수용체에 대한 결합 및 해당 세포로의 수송이 저하되므로, 바이러스 감염의 위험이 감소되어 감염이 억제된다.

[0041] 다양한 시알산들을 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시알산 또는 시알산 전구체는 90%, 95%, 99% 및 99.5% 초과로 순도로 이루어진 균으로부터 선택되는 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 또는 시알산 전구체는 n-아세틸뉴라민산 (NANA), n-글리콜릴뉴라민산 (NGNA), N-아세틸-D-만노사민 및 이들의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택된다. 다른 바람직한 실시양태에서, 조성물은 하기 시알산들 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 뉴라민산, 5-N-아세틸-4-0-아세틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-7-0-아세틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-8-0-아세틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-9-0-아세틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-4,9-디-0-아세틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-7,9-디-0-아세틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-8,9-디-0-아세틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-7,8,9-트리-0-아세틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-9-0-L-락틸-아세틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-4-0-아세틸-9-0-락틸-아세틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-8-0-메틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-9-0-아세틸-8-0-메틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-8-0-설포-뉴라민산, 5-N-아세틸-9-0-포스포-뉴라민산, 5-N-아세틸-2-데옥시-2,3-디데하이드로-뉴라민산, 5-N-아세틸-9-0-아세틸-2-데옥시-2,3-디데하이드로-뉴라민산, 5-N-아세틸-2-데옥시-2,3-디데하이드로-9-0-락틸-뉴라민산, 5-N-아세틸-2,7-안하이드로-뉴라민산, 4-0-아세틸-5-N-글리콜릴-뉴라민산, 7-0-아세틸-5-N-글리콜릴-뉴라민산, 8-0-아세틸-5-N-글리콜릴-뉴라민산, 9-0-아세틸-5-N-글리콜릴-뉴라민산, 7,9-디-0-아세틸-5-N-글리콜릴-뉴라민산, 8,9-디-0-아세틸-5-N-글리콜릴-뉴라민산, 7,8,9-트리-0-아세틸-5-N-글리콜릴-뉴라민산, 5-N-글리콜릴-9-0-락틸-뉴라민산, 5-N-글리콜릴-8-0-메틸-뉴라민산, 9-0-아세틸-5-N-글리콜릴-8-0-메틸-뉴라민산, 7,9-디-0-아세틸-5-N-글리콜릴-8-0-메틸-뉴라민산, 5-N-글리콜릴-8-0-설포-뉴라민산, N-(0-아세틸)글리콜릴뉴라민산, N-(0-메틸)글리콜릴뉴라민산, 2-데옥시-2,3-디데하이드로-5-N-글리콜릴-뉴라민산, 9-0-아세틸-2-데옥시-2,3-디데하이드로-5-N-글리콜릴-뉴라민산, 2-데옥시-2,3-디데하이드로-5-N-글리콜릴-9-0-락틸-뉴라민산, 2-데옥시-2,3-디데하이드로-5-N-글리콜릴-8-0-메틸-뉴라민산, 2,7-안하이드로-5-N-글리콜릴-뉴라민산, 2,7-안하이드로-5-N-글리콜릴-8-0-메틸-뉴라민산, 2-케토-3-데옥시노논산 및 9-0-아세틸-2-케토-3-데옥시노논산.

[0042] 일부 특히 바람직한 실시양태에서, 시알산은 NANA이다.

[0043] 예시적인 제형들을 하기에 상세히 기술한다. 그러나, 일부 실시양태에서, 시알산은 국소, 비강내, 질내, 항문내 또는 설하 투여용의 로션, 스프레이, 겔, 연고, 분말, 수성 또는 비수성 용액으로서; 장용 투여용의 캡슐, 분말 또는 정제로서; 또는 비경구 투여용 용액으로서 제형화된다.

- [0044] 본 발명의 시알산 조성물은 임의 적절한 형식으로 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시알산은 바람직하게는 약 90%, 95%, 99% 또는 99.9% 초과로 순수하다. 일부 실시양태에서, 시알산은 HPLC로 정제된다. 예를 들어, NANA는, 예를 들어 미주리주 세인트루이스 소재의 Sigma Chemical Company에서 시판되는 것을 구입할 수 있다.
- [0045] 일부 실시양태에서, 본 발명은 유효 농도의 시알산 (예: NANA)을 투여하는 단계를 포함하는, SARS-CoV-2에 의한 감염을 치료, 완화, 개선 또는 억제하거나, 또는 SARS-CoV-2에 의한 감염과 관련된 증상 또는 발병을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 유효 농도는, 예를 들어 SARS-CoV-2에 의한 감염 또는 SARS-CoV-2와 관련된 증상을 치료, 완화, 개선, 감소 또는 억제하기 위해, 수용액 중 약 0.1 내지 약 10 mg/ml이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 유효 농도는 수용액 중 약 0.5 내지 약 100 mg/ml이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 유효 농도는 수용액 중 약 0.5 내지 약 5 mg/ml이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 콧구멍당 1일 약 0.1 내지 5.0 mg의 시알산 (예: NANA)이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 콧구멍당 1일 약 0.1 내지 1.0 mg의 시알산 (예: NANA)이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 유효 농도는 수용액 중 약 0.5 내지 약 100 mg/ml이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 콧구멍당 1일 약 0.1 내지 100 mg의 시알산 (예: NANA)이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 콧구멍당 1일 약 0.1 내지 50 mg의 시알산 (예: NANA)이다.
- [0046] 일부 바람직한 실시양태에서, 바람직하게는 수용액 중에서 시알산 (예: NANA)을 포함하는 조성물의 pH는 2.0 내지 4.0이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 바람직하게는 수용액 중에서 시알산 (예: NANA)을 포함하는 조성물의 pH는 2.5 내지 3.7이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 바람직하게는 수용액 중에서 시알산 (예: NANA)을 포함하는 조성물의 pH는 2.8 내지 3.2이다.
- [0047] 일부 실시양태에서, 시알산 (예: NANA) 조성물은 스프레이 또는 미스트로 사용하기에 적절한, 젤을 비롯한 수용액으로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시알산 (예: NANA) 수용액은 펌프-스프레이 용기, 예컨대 사전압축 펌프, 또는 미세 미스트 또는 스프레이로서 코, 입 또는 폐로 전달하기 위한 네블라이저 또는 콜드 미스트 시스템과 같은 장치에 포함된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 상술한 임의의 조성물을 함유하는 동물 또는 인간의 코에 비강 스프레이를 사용하도록 구성된 분무기를 제공한다.
- [0048] 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 콧구멍당 1일 약 0.1 내지 5.0 mg의 시알산 (예: NANA)이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 콧구멍당 1일 약 0.1 내지 1.0 mg의 시알산 (예: NANA)이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 분무기는 스프레이당 0.03 내지 1.0 mg의 시알산 (예: NANA)을 포함하는 스프레이 용량을 전달하도록 조정된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 분무기는 스프레이당 0.05 내지 0.3 mg의 시알산 (예: NANA)을 포함하는 스프레이 용량을 전달하도록 조정된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 분무기로부터 1일 2 내지 8회 투여로, 각 콧구멍에 2 내지 8회 스프레이 펌프질로 전달된다.
- [0049] 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 콧구멍당 1일 약 0.1 내지 100 mg의 시알산 (예: NANA)이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 콧구멍당 1일 약 1.0 내지 100 mg의 시알산 (예: NANA)이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 분무기는 스프레이당 1.0 내지 100 mg의 시알산 (예: NANA)을 포함하는 스프레이 용량을 전달하도록 조정된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 분무기는 스프레이당 1.0 내지 50 mg의 시알산 (예: NANA)을 포함하는 스프레이 용량을 전달하도록 조정된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 분무기로부터 1일 2 내지 8회 투여로, 각 콧구멍에 2 내지 8회 스프레이 펌프질로 전달된다.
- [0050] 일부 실시양태에서, 조성물은 요변성제 (예컨대, 푸코이단, 알기네이트 또는 키토산을 포함하나 이에 제한되지 않음)를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 요변성제는 만누론산이다. 일부 실시양태에서, 만누론산은 0.01 내지 2.0% (예를 들어, 0.01 내지 1.0% 또는 0.1% 내지 0.5%)의 w/w 퍼센트 범위로 조성물 중에 존재한다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 본 발명의 시알산 (예: NANA) 조성물은 미국 특허 7,122,206호에 기재된 것들과 같이, 조성물을 포함하는 약제의 고체 입자들의 요변성 현탁액을 형성하는데 효과적인 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 상기 부형제는 바람직하게는, 해당 조성물을 사용하지 않는 동안, 그리고 비강 내로 해당 조성물을 스프레이하는 동안, 그리고 해당 조성물이 비강의 점막 표면이나 내피 표면 상, 또는 신체의 다른 부분에 침착되는 경우에도, 조성물 중에 현탁된 약제의 입자들을 유지하는 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 휴지 상태의 조성물의 점도는 비교적 높는데, 예를 들어 약 400 내지 약 1000 cp이다. 조성물에 전단력이 가해지면, 예를

들어 스프레이 전에 교반되는 것과 관련된 힘이 가해지는 경우, 해당 조성물의 점도가 (예를 들어, 약 50 내지 약 200 cp로) 감소해 스프레이 장치를 통해 쉽게 흘러서 여기에서부터 미세 먼지 (fine plume)의 형태로 배출되어, 적어도 코의 하기 부위들의 점막 표면에 침투하여 침착된다: 코의 전방 영역(전비강); 전두동; 상악동; 비갑개를 덮고 있는 비개골. 따라서, NANA 조성물은 자유롭게 유동하는 액체, 및 분무된 형태로 원하는 점막으로 이동하여 침착되는 미세 미스트를 포함한다. 침착되어 비교적 응력이 가해지지 않은 형태에서, 조성물은 점도가 증가하고, 조성물 내에 현탁된 약제의 입자들을 포함하여 비강에 존재하는 고유의 점액섬모력 (mucociliary force)에 의해 비강 통로로부터 제거되는 것을 저항하는 겔 유사 형태를 취한다.

- [0052] 조성물 중에 실질적으로 균일하게 분산된 약제의 고체 입자들을 유지할 수 있고, 조성물에 원하는 유연성을 부여할 수 있는 임의의 약제학적으로 허용가능한 물질을 사용할 수 있다. 이러한 물질을 "현탁제"라고 한다. 현탁제의 예에는 카르복시메틸셀룰로스, 비검, 트래거캔스, 벤토나이트, 메틸셀룰로스 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 바람직한 현탁제는 미세결정질 셀룰로스 및 카복시메틸셀룰로스의 혼합물이며, 전자는 바람직하게는 다량으로, 가장 바람직하게는 약 85 내지 약 95 중량%의 양으로 존재하고, 후자의 구성성분은 혼합물 중 약 5 내지 약 15 중량%를 차지한다.
- [0053] 조성물을 포함하는 현탁제의 양은 사용된 구체적인 약제와 양, 사용된 구체적인 현탁제, 해당 조성물을 구성하는 다른 성분들의 성질과 양, 및 원하는 특정 점도값에 따라 달라질 것이다. 일반적으로 말해서, 가장 널리 사용되는 조성물은 약 1 내지 약 5 중량%의 현탁제를 포함할 것이라 생각된다.
- [0054] 본 발명의 시알산 (예: NANA) 조성물은 바람직하게는 조성물에 원하는 특성을 부여하는 다른 성분들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 분산제 또는 습윤제가 사용된다. 입자들을 습윤시키는데 효과적이며 약제학적으로 허용가능한 임의의 분산제를 사용할 수 있다. 사용될 수 있는 분산제의 예로는 지방 알코올, 에스테르 및 에테르를 들 수 있는데, 예를 들어 상표명 Pluronic, Tergitol, Span 및 Tween으로 시판되는 것들을 포함한다. 친수성의 비이온성 계면활성제를 사용하는 것이 바람직하다. 상표명 Polysorbate 80으로 이용가능한 소르비탄 모노올레이트폴리옥시에틸렌을 사용하여 우수한 결과를 달성한 바 있다.
- [0055] 일부 실시양태에서, 조성물은 산화방지제를 포함한다. 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 산화방지제의 예에는 아스코르브산, 아스코르빈산나트륨, 중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 8-하이드록시 퀴놀린 및 N-아세틸 시스테린이 포함된다. 조성물은 약 0.001 내지 약 0.01 중량%의 산화방지제를 포함하는 것이 권고된다.
- [0056] 또한, 안정성을 위해, 시알산 (예: NANA) 조성물은 미생물 오염 및 증식으로부터 보호되어야 한다. 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 향미생물제의 예로는 4급 암모늄 화합물, 예를 들어 염화벤잘코늄, 염화벤제토늄, 세트리미드 및 염화세틸피리디늄; 수은제, 예를 들어 질산페닐수은, 아세트산페닐수은 및 티메로살; 알코올제, 예를 들어 클로로부탄올, 페닐에틸 알코올 및 벤질 알코올; 향균 에스테르, 예를 들어 파라-하이드록시벤조산의 에스테르; 및 기타 향균제, 예컨대 클로르헥시딘, 클로로크레졸 및 폴리믹신을 포함한다. 조성물은 약 0.001 내지 약 1 중량%의 향미생물제를 포함하는 것이 권고된다.
- [0057] 상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 양태는 무취이며 산화방지제 및 향미생물제로서 기능하는 안정화제들의 혼합물을 함유하는 조성물을 포함한다. 상기 혼합물은 향미생물 특성을 갖는 4급 암모늄 화합물 및 일반적으로 킬레이트제로 인식되는 물질을 포함한다. 이러한 물질과 약제, 예를 들어 트리암시놀론 아세트나이드의 조합을 조성물에서 사용하면, 산화적 분해와 박테리아 등의 증식에 내성이 있는 매우 안정한 조성물을 만들 수 있다. 바람직한 형태에서, 혼합물은 염화벤잘코늄 및 에틸렌디아민사아세트산이나트륨을 포함한다.
- [0058] 무취 조성물은 일반적으로 약 0.004 내지 약 0.02 중량%의 4급 암모늄 화합물 및 약 0.01 내지 약 0.5 중량%의 킬레이트제를 포함할 것이다. 화합물들의 전술한 혼합물의 사용에 의해서, 산화방지제로 간주되는 물질을 해당 조성물에 포함할 필요가 없다.
- [0059] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 해당 조성물에 의한 코점막의 자극을 방지하는 기능을 하는 등삼투압제를 포함한다. 무수 형태의 텍스트로스가 바람직한 등삼투압제이다. 사용될 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 등삼투제의 예로는 염화나트륨, 텍스트로스 및 염화칼슘을 포함한다. 조성물은 최대 약 5 중량%의 등삼투압제를 포함하는 것이 권고된다.
- [0060] 본 발명의 시알산(예를 들어, NANA) 조성물은 임의의 적절한 방식으로 제조될 수 있다. 바람직한 형태에서, 약제 및 분산제의 고체 입자들의 수성 현탁액을 형성하여 해당 현탁제를 함유하는 수성 현탁액과 혼합한다. 전자는 바람직하게는 해당 약제를 분산제의 수용액에 첨가하고 완전히 혼합하여 제조한다. 후자는 해당 현탁제를 침

가하기 전에 물 (pH 약 4.7 내지 약 5.3)을 산성화시켜 제조한다. 특히 바람직한 형태에서, 4급 화합물 (항미생물제)의 수용액을 약제의 수성 현탁액에 첨가하고, 다른 성분들 (예컨대, 등삼투압제, 산화방지제 또는 킬레이트제)을 요변성 현탁액에 첨가한다. 상기 언급된 조성물의 각 배치들을 조합하기 전에 완전히 혼합시킨다. 조성물의 배치들을 조합하는 바람직한 방법은 배치들 중 하나의 배치, 바람직하게는 "약제" 배치를 다른 배치의 하부에 도입하는 것인데, 예를 들어 해당 배치를 다른 배치의 상부쪽을 통해 펌핑하여 도입하는 것이다. 조합된 배치들을 포함하는 조성물은 완전히 혼합해준다. 바람직한 제조 방법의 사용은, 수계 약제학적 조성물의 제조와 일반적으로 관련된 문제들, 예를 들어 과도한 포밍 및 입자 분산의 불균일성을 피하면서도, 내부에 실질적으로 균일하게 분산된 약제의 고체 입자들을 함유하는 조성물을 제형화하는 효율적이고 효과적인 방법을 제공한다.

[0061] 각 비강 통로에 사용되는 시알산 (예: NANA)의 양은 치료되는 질환의 성질과 치료되는 개체의 특성에 따라 달라질 것이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 유효 농도는 수용액 중 약 0.1 내지 약 100 mg/ml이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 유효 농도는 수용액 중 약 1.0 내지 약 100 mg/ml이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 유효 농도는 수용액 중 약 1.0 내지 약 50 mg/ml이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 유효 농도는 수용액 중 약 0.1 내지 약 10 mg/ml이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 유효 농도는 수용액 중 약 0.5 내지 약 5 mg/ml이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 콧구멍당 1일 약 0.001 내지 0.1 mg의 시알산 (예: NANA)이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 콧구멍당 1일 약 0.01 내지 0.05 mg의 시알산 (예: NANA)이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)의 1일 투여량은 1일 2 내지 8회 투여로 전달된다.

[0062] 따라서, 본 발명은 처방, 예컨대 코 안으로 전달하기 위한, 내부에 시알산 (예: NANA) 용액 또는 분말을 함유하는 분무기를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 분무기는 바람직하게는 NANA 조성물을 병에서 배출시키기 위한 펌프 시스템, 예컨대 압축 펌프, 스프레이 펌프 또는 사전압축 펌프를 포함할 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 분무기는 스프레이당 0.1 내지 10 mg의 시알산 (예: NANA)을 포함하는 스프레이 용량을 전달하도록 조정된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 분무기는 스프레이당 0.001 내지 0.02 mg의 시알산 (예: NANA)을 포함하는 스프레이 용량을 전달하도록 조정된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 분무기는 스프레이당 0.004 내지 0.01 mg의 시알산 (예: NANA)을 포함하는 스프레이 용량을 전달하도록 조정된다.

[0063] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체의 처방, 예컨대 입 또는 코 위에 착용할 수 있는 장치인 제조 물품을 제공한다. 일부 실시양태에서, 장치는 마스크, 예컨대 수술용 마스크이다. 바람직한 실시양태에서, 마스크는 시알산 (예: NANA) 조성물이 혼입되는 고체 지지체 또는 매트릭스, 예컨대 중합체 매트릭스 또는 직물 매트릭스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 시알산 (예: NANA) 조성물은 수용액, 겔 또는 분말로써 매트릭스 상에 스프레이 코팅된다. 일부 실시양태에서, 마스크를 통해 숨을 들이마실 때, 바이러스들은 마스크에 접촉하면서 불활성화된다. 일부 실시양태에서, 매트릭스를 시알산 (예: NANA) 조성물로 코팅하여, 해당 매트릭스 1 cm²당 약 0.01 마이크로그램 내지 약 100 밀리그램의 시알산 (예: NANA), 바람직하게는 해당 매트릭스 1 cm²당 약 1 마이크로그램 내지 약 1 밀리그램의 시알산 (예: NANA)을 제공한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)은 경구 전달용으로 제형화된다. 본 발명의 보충제 성분들은 바람직하게는 경구 섭취를 위해 허용가능한 부형제 및/또는 담체에 포함된다. 담체의 실제 형태, 그에 따른 보충제 자체는 중요하지 않다. 담체는 액체, 겔, 젤라틴 캡슐, 캡슐, 분말, 고체 정제 (코팅 또는 비코팅), 차 등일 수 있다. 보충제는 바람직하게는 정제 또는 캡슐 형태이고, 가장 바람직하게는 경질 젤라틴 캡슐 형태이다. 적절한 부형제 및/또는 담체에는 말토덱스트린, 탄산칼슘, 인산이칼슘, 인산삼칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 텍스트로스, 쌀가루, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 크로스카르멜로스 나트륨, 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈, 수크로스, 식물성 검, 락토스, 메틸셀룰로스, 포비돈, 카복시메틸셀룰로오스, 옥수수 전분 등 (이들의 혼합물 포함)이 포함된다. 바람직한 담체로는 탄산칼슘, 스테아린산마그네슘, 말토덱스트린 및 이들의 혼합물을 포함한다. 다양한 성분들과 부형제 및/또는 담체를 혼합해 통상적인 기술을 사용하여 원하는 형태로 만든다. 본 발명의 정제 또는 캡슐은 pH 약 6.0 내지 7.0에서 용해되는 장용 코팅제로 코팅될 수 있다. 소장에서 용해되지 않으면 위에서는 용해되지 않는 적절한 장용 코팅은 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트이다. 투여를 위한 제형화 기술에 대한 보다 세부적인 사항들은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)]의 최신판에서 찾아볼 수 있다.

[0065] 일부 실시양태에서, 상술한 경구 전달 비히클은 0.1 g 내지 10.0 g의 시알산 (예: NANA), 바람직하게는 0.5 내지 2.0 g의 NANA, 더욱 더 바람직하게는 약 1.0 g의 시알산(예: NANA)의 1일 용량을 제공하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 NANA는 관심대상 바이러스의 성장과 증식을 억제하거나 해당 바이러스를 불활성화시

키는데 필요한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 관심대상 부위, 예컨대 순환 혈류에서, 또는 체강, 예컨대 비강 또는 부비동에서 약 1 나노몰 내지 10 마이크로몰의 시알산 (예: NANA) 농도를 제공하기에 충분한 NANA의 양이다.

[0066] 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산은 경구 투여된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산의 1일 투여량은 20 내지 200 g이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산의 1일 투여량은 50 내지 150 g이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 1일 투여량은 1 내지 20회분의 용량으로 투여된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 시알산은 수용액으로 투여된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 수용액은 향미제, 안정화제 및 보존제로 이루어진 균으로부터 선택되는 추가의 제제를 포함하는데, 여기서 상기 추가의 제제는 시알산을 이용하여 자연적으로 생성되지는 않는다.

[0067] 일부 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)은 예컨대 미스트에 의한 대기압 처리를 위해 사용될 수 있는 유체로 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 저장소, 펌프 및 노즐을 포함하는 장치를 제공하는데, 여기서 상기 저장소는 시알산 (예: NANA)을 포함하는 미스트를 제공하기 위해 펌프를 이용하여 노즐을 통해 배출될 수 있는 시알산 (예: NANA)을 포함하는 유체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 장치는 가슴기인 한편, 다른 실시양태에서, 상기 장치는 자동 미스트 디스펜서이다. 일부 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)은 적절한 에어로졸 스프레이 디스펜서 장치에서 에어로졸 스프레이로 제공된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명은 시알산 (예: NANA) 및 에어로졸 추진제를 포함하는 장치 또는 조성물을 제공한다. 추진제는, 이에 제한되지는 않지만, 휘발성 탄화수소, 일반적으로 프로판, n-부탄 및 이소부텐, 디메틸 에테르 (DME), 메틸 에틸 에테르, 아산화질소, 이산화탄소 및 하이드로플루오로알칸 (HFA) [HFA 134a (1,1,1,2,-테트라플루오로에탄) 또는 HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판) 또는 상기 둘의 조합]의 혼합물을 포함한다. 통상적으로, 시알산 (예: NANA) 유체는 추진제와 혼화가능할 것이다. 시알산 (예: NANA) 유체는 바람직하게는 에어로졸 미스트, 포밍 겔, 크림 또는 로션이 되게 제형화될 수 있다.

[0068] 최신 에어로졸 스프레이 제품은 3가지의 주요 부품: 캔, 밸브 및 작동기 또는 버튼으로 구성된다. 캔은 가장 흔하게는 래커칠한 양철관 (주석층이 있는 강철)로서, 2 또는 3개의 금속 조각들을 함께 압착하여 제조될 수 있다. 알루미늄 캔도 흔하며 일반적으로 더 비싼 제품에 사용된다. 밸브는 캔의 리그에 부착되는데, 이 부품의 설계가 스프레이 속도를 결정하는데 중요하다. 사용자는 작동기를 눌러 밸브를 개방하고; 작동기에 있는 노즐의 형태와 크기는 에어로졸 스프레이의 확산을 조절한다.

[0069] 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치들은 피스톤 장벽 (piston barrier) 시스템을 포함한다. 피스톤 장벽 시스템을 사용하는 포장은 포스트-포밍 (post-foaming) 겔, 찌든 크림 및 로션과 같은 고점도 제품에 사용되는 경우가 많다. 피스톤 장벽 시스템의 주된 이점은, 해당 제품을 추진제에서 분리시켜서, 소비 수명 동안 해당 제형의 순도와 온전성을 유지한다는 것이다. 또한, 피스톤 장벽 시스템은 제품 잔류를 최소화하면서 제어된 균일한 제품 배출 속도를 제공하여 경제적이다.

[0070] 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치는 백-인-캔 (bag-in-can) 시스템 (또는 BOV "백 온 밸브 (bag on valve)")을 포함한다. 이 시스템은 완전 밀폐된 다층으로 적층된 파우치를 사용하여 해당 제품을 가압제와 분리하여, 완전한 제형 온전성을 유지하기 때문에 순수한 제품만 분사된다. 상기 실시양태에서, NANA 유체는 백에 제공된다. 많은 이점들 중에서, 백-인-캔 시스템은 제품의 유통 기한을 연장한다. 다른 장점으로는 전방향 (360도) 분사, 조용한 비냉각식 배출을 포함한다.

[0071] 이러한 장치들은 항바이러스 스프레이, 폼, 겔 또는 기타 유체가 필요한 환경에서 사용한다. 예를 들어, 상기 장치들은 항바이러스 미스트를 분사하여 원하는 환경 또는 공간, 예컨대 사무실, 부엌, 칸막이실 또는 화장실과 같은 건물내의 방, 또는 기차, 비행기, 버스, 또는 택시, 밴 또는 자동차와 같은 차량, 또는 헛간, 도축장, 가금사 등과 같은 동물 사육 시설을 처리하는데 사용한다. 또한, 이 장치들은 유체를 포함하는 시알산 (예: NANA)을 주방 조리대, 바닥, 샤워실 등과 같은 표면에 분사하는데 사용할 수도 있다. 일부 실시양태에서, 상기 장치들은 건물, 헛간 또는 차량의 환기 시스템에 시알산 (예: NANA) 함유 미스트를 분사하는데도 사용한다.

[0072] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 눈에 사용될 수 있는 용액, 예컨대 통상의 생리 식염수 중에 시알산 (예: NANA)을 포함하는 시알산 (예: NANA) 조성물을 제공한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명은 시알산 (예: NANA) 용액의 액적을 눈에 제공하기 위해 노즐이 장착된 용기를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 눈 및 주변 조직에서의 효과 이외에도, 눈과 눈물관을 통한 시알산 (예: NANA) 투여는 부비동과 관련 공동들에 직접적으로 접근할 수 있을 것으로 생각된다. 따라서, 시알산 (예: NANA) 및/또는 추가의 향미생물제 또는 항바이러스제를 점안액으로 투여하는 것은, 눈 감염, 부비동 감염의 치료, 및 국소 및 전신적 치료를 제공하는 효과적인 흡수를 위한 눈과 눈물관, 부비동, 점액 내부 표면을 통한 전신적 치료를 위한 시알산 (예: NANA) 또는 기타 화합물들

의 효과적인 투여 방법이다.

- [0073] 다른 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)은 소비자가 식품 또는 음료에 첨가하기에 적절한 분말 또는 액체로서 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 식이 보충제는 분말 형태로, 예를 들어 음료에 혼합하여 사용하거나, 푸딩, 토핑, 소스, 푸레, 조리된 곡물 또는 샐러드 드레싱과 같은 반고체 식품에 넣어 휘저어 사용하거나, 또는 그렇지 않으면 음식에 첨가해 사용함으로써 개체에 투여될 수 있다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)은 가금류, 소, 돼지, 양 등과 같은 농장 동물에게 공급되는 물에 제공되거나, 또는 어업에 사용되는 물에 사용되는 물에서 사용된다. 다른 실시양태에서, 시알산 (예: NANA)은 인간이 사용하기 위한 수돗물 또는 물병의 물에 제공된다.
- [0075] 시알산 (예: NANA) 조성물은, 특히 식이 보충제에 의해 식사에 부가되는 칼로리 수치를 제한하는 것이 바람직한 경우에는, 하나 이상의 불활성 성분들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 식이 보충제는, 예를 들어 허브, 비타민, 미네랄, 증강제, 착색제, 감미제, 향미제, 불활성 성분 등을 비롯한 임의의 성분들을 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 다음 중 하나 이상을 함유할 수 있다: 아스코르베이트 (아스코르브산, 미네랄 아스코르브산염, 로즈힙, 아세로라 등), 데하이드로에피안도스테론 (DHEA), 하수오 (Fo-Ti 또는 Ho Shu Wu) (아시아의 전통적인 치료법에 흔히 사용되는 약초), 고양이 발톱 (고대 약초 성분), 녹차 (폴리페놀), 이노시톨, 해조, 홍조류 (dulse), 바이오플라비노이드, 말토덱스트린, 췌기풀, 나이아신, 나이아신아마이드, 로즈마리, 셀레늄, 실리카 (이산화규소, 실리카겔, 호스테일, 쇠뜨기 등), 스피루리나, 아연 등. 이러한 임의 성분들은 자연 발생적인 것이거나, 농축된 형태일 수 있다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 조성물은 이에 제한되지는 않지만, 삼염기성 인산칼슘 또는 삼염기성 아세트산칼슘; 이염기성 인산칼슘; 황산마그네슘 또는 산화마그네슘; 염 (염화나트륨); 염화칼륨 또는 아세트산칼륨; 아스코르브산; 제2철 오르오르쏘인산염; 나이아신아마이드; 황산아연 또는 산화아연; 판토텐산칼슘; 글루콘산구리; 리보플라빈; 베타-카로틴; 피리독신 염산염; 티아민 질산염; 엽산; 비오틴; 엽화크롬 또는 피콜론산크롬; 요오드화칼륨; 셀렌산나트륨; 몰리브덴산나트륨; 필로퀴논; 비타민 D₃; 시아노코발라민; 아셀렌산나트륨; 황산구리; 비타민 A; 비타민 C; 이노시톨; 요오드화칼륨을 비롯한 비타민과 미네랄들을 추가로 포함한다. 비타민과 미네랄에 대한 적절한 복용량은, 예를 들어 미국 RDA 지침을 참조하여 알아볼 수 있다.
- [0077] 본 발명은 영양보조제, 바람직하게는 시알산 (예: NANA)을 그 자체만 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 영양보조제와 혼합하여 포함하는 식이 보충제를 제공한다. 영양보조제는 건강 증진, 질병 예방 또는 의약적 특성을 갖는 천연 생리활성 화합물이다. 영양보조제의 예로는, 알리움 세파 (Allium Cepa), 알리움 사티BUM (Allium Sativum), 알로에 베라, 안젤리카 종, 천연 산화방지제, 아스퍼질러스 오리자에 (Aspergillus Oryzae) 효소 요법제, 새싹보리, 브로멜라인, 카르니틴, 카로티노이드 및 플라보노이드, 카테킨, 센텔라 아시아티카 (Centella Asiatica) (고투콜라 (Gotu kola)), 코엔자임 Q10, 중국 한약재, 콜레우스 포스콜리 (Coleus Forskohlii), 콤미포라 무쿨 (Commiphora Mukul), 공액 리놀렌산 (CLA), 크라타에구스 옥시아칸타 (Crataegus Oxyacantha) (호손 (Hawthorne)), 쿠르쿠마 롱가 (Curcuma Longa) (강황), 에키네시아 종 (자주 국화), 엘루테로코커스 센티코수스 (Eleutherococcus Senticosus) (시베리아 인삼), 마황 종, 식이 어유 제품 및 어유 보충물, 제니스테인, 은행나무, 감초 (Licorice), 하이페리쿰 페르포라툼 (Hypericum Perforatum) (세인트 존스 워트 (St. John's Wort)), 히드라스티스근 (Goldenseal) 및 기타 베르베린 함유 식물, 락토바실러스, 로벨리아 (인도 담배), 멜라루카 알터니폴리아 (Melaleuca Alternifolia), 메나퀴논, 멘타 피페리타 (Mentha Piperita), 고려인삼, 채장 효소, 파이프 미티스티쿰 (Piper Mythisticum), 프로시아니돌릭 울리고머, 피지움 아프리카눔 (Pygeum Africanum), 퀘르세틴, 사르사파릴라 (Sarsaparilla) 종, 세레노아 레펜스 (Serenoa Repens) (소팔메토, 톱야자), 실리BUM 마리아눔 (Silybum Marianum) (밀크씨슬), 로즈마리/레몬 밤, 셀레나이트, 타베부이아 아벨라네다에 (Tabebuia Avellanadae) (라파초), 타락사쿰 오피시날레 (Taraxacum Officinale), 타나세툼 파르테니움 (Tanacetum Parthenium) (피버뷰), 탁솔, 우바 우르시 (Uva Ursi) (월귤나무), 바씨니움 미르틸루스 (Vaccinium Myrtillus) (블루베리), 발레리안 오피시날리스 (Valerian Officinalis), 비스쿰 알BUM (Viscum Album) (겨우살이), 비타민 A, 베타-카로틴 및 기타 카로티노이드 및 진지베르 오피시날레 (Zingiber Officinale) (생강)을 포함하지만, 이에 국한되지는 않는다.
- [0078] 몇 가지 영양보조제들이 바이러스 질환들을 치료하는데 사용된다 (예: (대두/붉은 토끼풀의) 제니스테인, 로즈마리/레몬 밤, 셀레나이트, 새싹보리보, 라우르산, 필란투스 아마루스/니루리 (Phyllanthus amarus/niruri) (예컨대, 문헌 [Nicolson, G. (1998) J. Medicine 1:123-128]을 참조하며; 전문이 본원에 참조로 포함됨)). 추가의 항바이러스 영양보조제에는 카테킨, 플라보노이드, 에키네시아 및 카스카라가 포함되지만 이에 국한되지는

않는다.

[0079]

실시예

[0080]

실시예 1

[0081]

pH 3.0의 멸균 0.9% 염수 용액 중에 1 mg/ml의 n-아세틸뉴라민산 (NANA)을 포함하는 비강 스프레이를 제형화한다. 상기 제형은 평균 140번의 스프레이 (분무기의 각 펌프에 대해 1번의 스프레이가 전달됨)를 전달하도록 조정된 20 ml의 펌프형 분무기에 제공될 수 있다.

[0082]

실시예 2

[0083]

pH 3.0의 멸균 0.9% 염수 용액 중에 1 mg/ml의 n-글리콜릴뉴라민산(NGNA)을 포함하는 비강 스프레이를 제형화한다. 상기 제형은 평균 140번의 스프레이 (분무기의 각 펌프에 대해 1번의 스프레이가 전달됨)를 전달하도록 조정된 20 ml의 펌프형 분무기에 제공될 수 있다.

[0084]

실시예 3

[0085]

코로나바이러스 감염 예방에 있어서 시알산 (Neu5Ac 또는 Neu5Gc)의 효과는 모델 시스템에서 시험관 내 평가하였다. 시험 바이러스 CoV-OC43을 이용하여 시알산의 다양한 희석물을 세포 감염을 억제하는 능력에 대해 시험하였다. 그 결과를 도 1 내지 3에 제시하였다. 도 1과 2는 Neu5Ac 또는 Neu5Gc (Neu5Ac 좌측 막대, Neu5Gc 우측 막대)의 서로 다른 농도에서 CoV-OC43에 의한 세포 감염을 보여주는 두 복제물의 데이터를 제공한 것이다. 보시다시피, 감염은 용량 의존적 방식으로 억제된다. 도 3은 Neu5Ac에 의한 감염 억제 (좌측 막대)를 대조군 당인 갈락토스(우측 막대)와 비교한 실험 데이터를 제공한 것이다. 보시다시피, Neu5Ac는 대조군에 비해 감염을 예방한다.

[0086]

참고문헌

1 Ronald L. Schnaars , Rita Gerardy - Schahn , and Herbert Hildebrandt : sialic Acids in the Brain: Gangliosides and Polysialic Acid Nervous System Development, Stability, Disease, and Regeneration . *Physiol Rev.* 2014 Apr; 94 (2): 461-518. doi: 10.1152 / physrev.00033.2013

2 Norbert Sprenger and Peter I. Duncan: sialic Acid Utilization. 2012 American Society for Nutrition. *Adv. Nutr.* 3: 392S-397S, 2012; doi: 10.3945 / an.111.001479.

3 Jennifer E. Stencel - Baerenwald, Kerstin Reiss, Dirk M. Reiter, Thilo Stehle, and Terence S. Dermody: The sweet spot: Defining virus-sialic acid interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2014 November; 12 (11): 739-749. doi: 10.1038 / nrmicro3346.

3 B Wang and J Brand - Miller: The role and potential of sialic acid in human nutrition .

[0087]

Review.

4 Ursula Neu, Johannes Bauer, and Thilo Stehle. Viruses and sialic Acids: Rules of Engagement. *Curr Opin Struct Biol.* 2011 October; 21 (5): 610-618. doi: 10.1016 / j.sbi.2011.08.009.

5 Schalcter M: N - Acetylneuraminic Acid (Neu5Ac). [www.glyconutritionforlife.org/Science_of_Glyconutrients/N-Acetylneuraminic_Acid_\(Neu5Ac\).php](http://www.glyconutritionforlife.org/Science_of_Glyconutrients/N-Acetylneuraminic_Acid_(Neu5Ac).php)

6 Ajit Varki, sialic acids in human health and disease . *Trends Mol Med.* 2008 August; 14 (8): 351- 360. doi: 10.1016 / j.molmed.2008.06.002.

7 Thilo Stehle, Zaigham M. Khan: Rules and Exceptions: sialic Acid Variants and Their Role in Determining Viral Tropism. *Journal of Virology* p. 7696-7699 July 2014 Volume 88 Number 14

8 Muriel Bardor, Dzung H. Nguyen, Sandra Diaz, and Ajit Varki: Mechanism of Uptake and Incorporation of the Non - human sialic acid N - Glycolylneuraminic Acid into Human Cells . *J Biol Chem* Vol. 280, No. 6, Issue of February 11, pp. 4228-4237, 2005

9 Newburg, DS: Do the binding properties of oligosaccharides in milk protect human infants from gastrointestinal bacteria? *J. Nutr.* 127: 980S-984S, 1997.

10 Heine, W ; Wutzke, KD ; Radke M . Sialic acid in breast milk and infant formula food . *Monatsschr Kinderheilkd.* 1993 December; 141 (12): 946 to -50.

11 Boehm, G and Stahl, B. Oligosaccharides in milk. *J. Nutr* 2007, vol 137, p 847S - 849S

12 Martin - Sosa, S, Martín, M - J and Hueso, P: The Sialylated Fraction of Milk oligosaccharides Ice Partially Responsible for Binding two enterotoxigenic and Uropathogenic *Escherichia coli* Human Strains. *J. Nutr.* 132: 3067-3072, 2002

13 Samraj AN , Pearce OM , Läubli H , Crittenden AN , Bergfeld AK , Banda K , Gregg CJ , Bingman AE , Secrest P , Diaz SL , Varki NM , Varki A . : A red meat - derived glycan promoter inflammation and cancer progression . *Proc Natl Acad Sci US A.* 2015 Jan. 13; 112 (2): 542 to -7. doi:10.1073 / pnas.1417508112. Epub 2014 December 29.

14 GRAS Notice (GRN) No. 602
<http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/default.htm>
ORIGINAL SUBMISSION

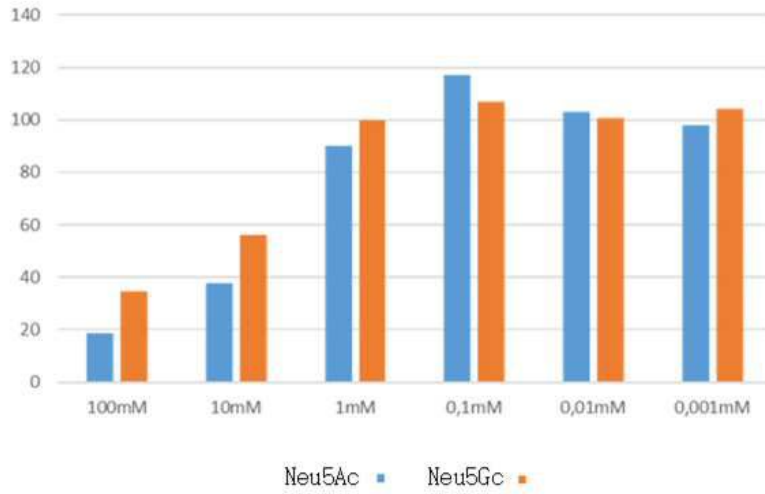
15 Choi, SH, Baldin, N., Wagner, VO (2I), Roy, S., Rose, J., Thosrud, BA, Pnothirath, P. & Rörigh, CH 2014, Safety evaluation of the human - identical milk monosaccharide sialic acid (N - acetyl - D-- neuraminic acid) in Sprague - Dawley rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 70, 482 to -491.

상기 명세서에 언급된 모든 간행물과 특허들은 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 범위 및 개념을 벗어나지 않으면서 본 발명의 기술된 방법과 시스템에 다양한 변형과 변화를 주는 일은 당업자에게는 명백할 것이다. 본 발명을 바람직한 특정 실시양태들과 관련하여 설명하였지만, 청구된 본 발명은 그러한 특정 실시양태들에 지나치

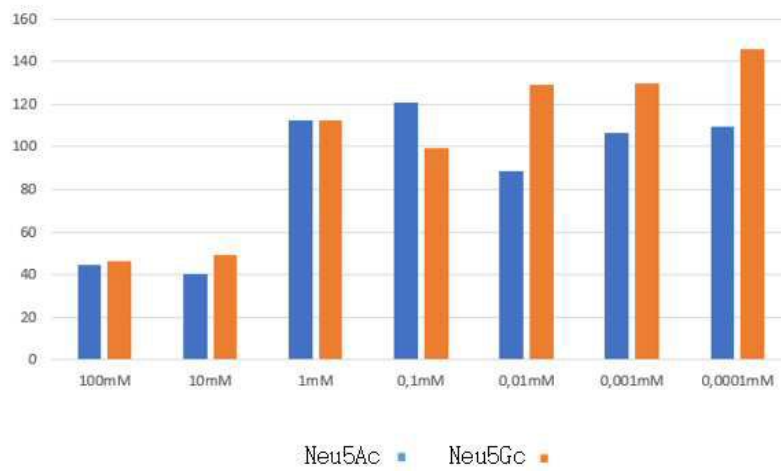
게 한정되어서는 안된다는 점을 이해해야 한다. 실제로, 관련 분야의 숙련자에게 자명한 본 발명을 수행하기 위한 설명된 모드의 다양한 변형들도 하기의 청구항들의 범위 내에 포함시키고자 한다.

도면

도면1



도면2



도면3

