

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2015년 10월 22일 (22.10.2015)

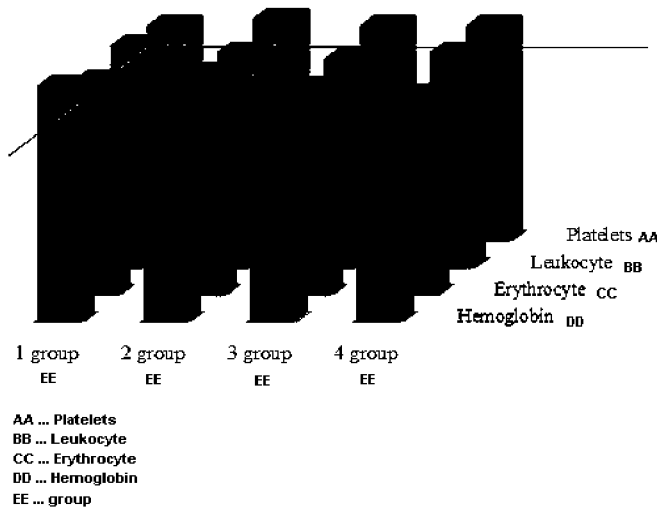


(10) 국제공개번호  
WO 2015/160195 A1

- (51) 국제특허분류:  
A61K 33/18 (2006.01) A61K 33/14 (2006.01)  
A61K 31/7016 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
  - (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/003822
  - (22) 국제출원일: 2015년 4월 16일 (16.04.2015)
  - (25) 출원언어: 한국어
  - (26) 공개언어: 한국어
  - (30) 우선권정보:  
10-2014-0046168 2014년 4월 17일 (17.04.2014) KR  
10-2015-0010588 2015년 1월 22일 (22.01.2015) KR
  - (72) 발명자: 겸
  - (71) 출원인 : 이봉수 (LEE, Bong Soo) [KR/KR]; 448-836 경  
기도 용인시 수지구 신봉 1로 330번길 15-27, Gyeong-  
gi-do (KR). 드미트리췌 (TSOY, Dmitriy) [KZ/KZ]; 알  
마티 시티 아노소바 스트리트 에이치 32-15, Almaty  
Sity (KZ). 바이다리에프말리크 (MALIK, Baidaliyev)  
[KZ/KZ]; 알마티 리전 쉐리 디스트릭트 카즈시크 다운  
십 에이토바 스트리트 에이피 8, Almaty Region (KZ).
  - (74) 대리인: 최규팔 (CHOI, Kyu Pal); 135-934 서울시 강남  
구 강남대로 84길 23, 4층, Seoul (KR).
  - (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의  
국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,  
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,  
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA,  
LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,  
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,  
PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT,  
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
  - (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의  
역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM,  
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,  
TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 공개:  
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: AGENT FOR TREATING HEPATITIS C

(54) 발명의 명칭 : C형 바이러스 감염 치료제



(57) Abstract: The present invention relates to an iodine containing pharmaceutical composition containing iodine, potassium iodide, sucrose, glucose, starch, polyvinyl alcohol, sodium chloride and sodium carbonate. The composition of the present invention is safe and effectively exhibits antiviral activities, and thus can be useful for treatment of hepatitis C, in particular.

(57) 요약서: 본 발명은 요오드, 포타슘 요오드, 슈크로스, 글루코스, 전분, 폴리비닐알콜, 소듐 클로라이드 및 소듐 카보네이트를 포함하는 요오드 함유 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 본 발명의 조성물은 안전하며, 유효하게 항바이러스 활성을 나타내어, 특히 C형 바이러스성 감염의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

WO 2015/160195 A1

## 명세서

### 발명의 명칭: C형 바이러스 간염 치료제

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 C형 바이러스 간염 치료제에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] C형 간염 바이러스(HCV)는 전세계적으로 만성 간 질환의 주요 원인이다. C형 간염 바이러스는 플라비리데(Flaviridae)에 속하며, 약 9600 염기의 게놈을 갖는 단일가닥 RNA 바이러스이다. HCV는 최초의 급성 감염후에 대부분의 감염된 환자에서 만성 간염으로 발전된다. 특히 T-림프구 반응의 결여와 HCV의 높은 돌연변이 경향으로 인해 높은 비율로 만성화된다.
- [3] 현재 HCV의 주된 치료법은 뉴클레오시드 유사체인 리바비린과 인터페론- $\alpha$ 의 병용요법을 기초로 한다. 이러한 배합요법은 인플루엔자-유사 증상, 혈액 장애 및 신경정신적 증후군 등의 상당한 부작용이 있을 수 있다. 보다 효과적이고, 간편하며 안전한 치료법의 개발이 필요하다.
- [4] 지금까지 요오드-함유 약제는 주로 소독제로서 중요하게 사용되어왔다. 많은 감염원들은 항진균 활성, 살세포 활성(cystocidal activity) 및 항원충 활성을 나타내고 포자에 대한 활성을 나타내는 요오드-함유 약제에 감수성을 나타내며, 이들 약제에 대해 획득 내성을 형성하지 않는다. 요오드 사용의 문제점은 고농도에서 독성이며, 피부 및 점막에 자극적인 점이다. 그러나, 요오드는 주로 폴리사카라이드 및 폴리머와 복합되어 항균활성은 유지되면서도 독성이 감소되며, 더욱 서서히 그리고 계속적으로 작용한다(6시간 이내).
- [5] 본 발명자는 요오드 함유 약제에 대해 연구하던 중 예기치 않게 C형 간염 바이러스에 높은 치료효과를 나타내는 요오드 함유 조성물을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

#### 발명의 상세한 설명

##### 기술적 과제

- [6] 본 발명은 안전성이 높고 항바이러스 특히 C형 간염 바이러스에 대해 뛰어난 활성을 나타내는 요오드-함유 약제학적 조성물 및 그 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

##### 과제 해결 수단

- [7] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 요오드, 포타슘 요오드, 슈크로스, 글루코스, 전분, 폴리비닐알콜, 소듐 클로라이드 및 소듐 카보네이트를 포함하는, 항바이러스 효과를 갖는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [8] 바람직하게 요오드 0.8 내지 1.2 중량부, 포타슘 요오드 1.0 내지 2.0 중량부, 슈크로스 0.6 내지 1.0 중량부, 글루코스 1.2 내지 1.6 중량부, 전분 5.0 내지 7.0 중량부, 폴리비닐알콜 0.2 내지 0.4 중량부, 소듐 클로라이드 0.8 내지 1.0 중량부,

소듐카보네이트 0.3 내지 0.5 중량부를 포함한다.

- [9] 본 발명의 약제학적 조성물은 주사용 증류수 등의 수성매질에 현탁하여 수득된 현탁액의 상태로 주사용, 특히 정맥 주사용으로 사용될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 우수한 항바이러스 활성을 가지며, 특히 C형 바이러스 감염 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

### 발명의 효과

- [10] 본 발명의 조성물은 안전하며 유효하게 항바이러스 활성을 나타내며, 특히 C형 바이러스성 감염의 치료에 효과적으로 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 조성물은 값비싼 성분이 없으며, 제조 및 사용이 쉬워, C형 바이러스성 감염의 치료 비용을 절감할 수 있으며, 치료기간을 단축할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [11] 도 1은 본 발명의 조성물을 투여한 실험군 래트의 혈소판, 백혈구, 적혈구와 같은 혈액세포 및 헤모글로빈의 변화를 대조군 래트와 비교하여 나타낸 것이다.
- [12] 도 2는 대조군 동물의 폐, 간, 신장 및 심장의 현미경 사진이다.
- [13] 도 3 내지 5는 각각 제1 실험군의 5일째, 10일째, 15일째 실험동물의 폐, 간, 신장 및 심장의 현미경 사진이다.
- [14] 도 6은 제2 실험군의 5일째 실험동물의 폐, 간, 신장 및 심장의 현미경 사진이다.
- [15] 도 7은 제3 실험군의 10일째 실험동물의 폐, 간, 신장 및 심장의 현미경 사진이다.
- [16] 도 8은 제4 실험군의 15일째 실험동물의 폐, 간, 신장 및 심장의 현미경 사진이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [17] 본 발명은 요오드, 포타슘 요오드, 슈크로스, 글루코스, 전분, 폴리비닐알콜, 소듐 클로라이드 및 소듐 카보네이트를 포함하는, 항바이러스 효과를 갖는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [18] 바람직하게 요오드 0.8 내지 1.2 중량부, 포타슘 요오드 1.0 내지 2.0 중량부, 슈크로스 0.6 내지 1.0 중량부, 글루코스 1.2 내지 1.6 중량부, 전분 5.0 내지 7.0 중량부, 폴리비닐알콜 0.2 내지 0.4 중량부, 소듐 클로라이드 0.8 내지 1.0 중량부, 소듐카보네이트 0.3 내지 0.5 중량부를 포함한다.
- [19] 본 발명의 조성물은 경구 또는 비경구로 경로로 투여될 수 있으며, 특히 정맥, 근육, 피하 주사 등을 포함하는 주사용으로 제제화되어 투여될 수 있다.
- [20] 주사용으로 제제화되는 경우에는 각각의 조성성분은 물(증류수, 주사용수 또는 멸균 정제수 등)과 같은 수성 매질 내에 하기 조성비로 존재한다: 요오드 0.8 내지 1.2 중량%, 포타슘 요오드 1.0 내지 2.0 중량%, 슈크로스 0.6 내지 1.0 중량%, 글루코스 1.2 내지 1.6 중량%, 전분 5.0 내지 7.0 중량%, 폴리비닐알콜 0.2 내지 0.4 중량%, 소듐 클로라이드 0.8 내지 1.0 중량%, 소듐카보네이트 0.3 내지 0.5 중량% 및 수성 매질 잔여량.

- [21] 본 발명자는 상기 조성성분 및 조성비를 갖는 본 발명의 조성물이 특히 뛰어난 항바이러스 활성을 나타내며, 주사 가능한 형태로 사용하기에 적합함을 확인하였다.
- [22] 본 발명의 의약품이 하나의 통합적인 물질로서 형성되기 위하여 현대 결합화학의 원리가 적용되었다. 본 조성물에 사용된 구성성분들의 주요 기능 중 하나는 요오드의 산화력이 유지된 상태로 체내 전반에 걸쳐 수송하고 분포될 수 있게 하는 특별한 구조를 생성하는 것이다.
- [23] 본 발명의 조성물은 상기 구성성분 및 조성비를 가짐으로써, 수성 용액에서 매트릭스로 기능하는 요오드-폴리머 복합체를 형성하며, 이로부터 활성성분 즉 활성 형태의 요오드가 할당되는 연합체가 형성된다. 전분, 슈크로스 및 글루코스 조합은 매트릭스 및 연합체 형성에 참여한다.
- [24] 포타슘 요오드를 도입함으로써 주 활성성분(요오드)의 불활성화를 장기적으로 방지하는 물리화학적 시스템 형성을 달성할 수 있다. 탄수화물이 박테리아 세포벽의 필수적인 성분으로서 숙주의 면역 시스템에 가장 먼저 접촉하게 되는 성분임은 주지의 사실이다. 이러한 사실로 인하여, 선천적인 면역 시스템의 기전은 박테리아성 탄수화물 및 포식된 세포의 표면에서 최근 발견된 렉틴 타입의 많은 세포성 수용체의 기능과 관련된 글리코콘쥬게이트의 인식 단계를 포함한다. 현재 일반적으로 받아들여지는 견해에 의하면, 아밀로스-요오드 복합체 형성은 나선 구조의 아밀로스 사슬과 연결되고 나선 중앙에 요오드 분자를 수용하기에 충분한 크기의 채널과 같은 구멍이 형성된다. 이 요오드 복합체 형성은 아밀로스 용액의 점도를 변화시키지 않는다.
- [25] 전분-요오드 복합체는 육각형의 결정을 형성한다. 전분-요오드 복합체의 구조를 연구한 결과, 이는 공여자-수여자 결합을 갖는 포접(inclusion) 화합물로 작용하고, 그 결합가(valency)는 요오드 1원자 당 폴리머의 8개 모노머 유닛의 비율로 측정되었으며, 요오드 성분의 전하는 0인 것으로 밝혀졌다. 전분의 존재하에,  $I_2$  분자는 해리되어 복합 이온  $I_3^-$  및  $IO^-$ 를 형성하고, 용액에서 사라지는 복합  $I_3^-$  음이온만이 전분-요오드 복합체 형성에 참여한다. 반면 복합 음이온  $IO^-$ 는 복합체를 형성하지 않고 용액내에 남는다. 그 농도는  $I_2$ 의 분해로 인해 급격하게 증가한다. 요오드의 생물학적으로 활성인 형태는 극성화된 분자  $I_2$  일부 및 옥시음이온  $IO^-$ , 즉 요오드가 산화 상태의 1가 양이온 형태인 것으로 사료된다. 본 발명의 조성물은 특히 요오드가 활성상태로 생체에 분포되어 바이러스 활성을 나타내도록 하는 것으로 사료된다. 요오드 및 그 복합체는 인식 기전 및 특이적인 화학적 상호작용으로 인해 세포내외에서 DNA 및 RNA 함유 바이러스를 할로겐화(요오드화)한다. 이는 DNA 및 RNA 함유 바이러스의 분자 성분내에 포함된 퓨린 및 피리미딘 염기 그룹에서 수소원자의 치환으로 발생한다. 할로겐화 때문에 더이상 바이러스의 성질을 갖지 않는 새로운 물질이 생성된다. 폴리비닐알콜은 요오드의 흡수를 늦추며, 조직 자극을 감소시킨다. 또한, 분자 요오드와 결합하여 분자 요오드의 활성화 형태가 축적되도록 하며,

이로써 요오드의 배출을 감소시키며, 체내 조직간의 상호작용을 연장함으로써, 본 제제의 약리학적 활성을 증가시킨다. 소듐카보네이트는 산성 매질을 중화시킴으로써, 원치 않는 합병증을 배제시킨다.

[26] 본 발명의 조성물의 항바이러스 활성은 이러한 본원 조성성분과 요오드간의 상호작용기전으로 기인되는 것으로 여겨진다. 본 발명의 성분들은 주 활성성분(요오드)에 의한 바이러스 및 박테리아의 필수적인 분자 성분의 선택적 산화를 제공한다.

[27] 따라서 본 조성물의 성분들은 한편으로는 그 안정성 및 구조를 유지하고 다른 한편으로 두 가지 주요 기능: 항바이러스 활성 및 면역조절 활성의 직접적 발현을 나타나게 한다. 또한, 본원 발명 특유의 상기 조성성분 조합으로 인하여 본 발명의 요오드 폴리머 복합체는 포타슘 요오드 및 분자 요오드 용액에 비하여 2-8배 더 높은 활성을 나타낸다.

[28] 10년에 걸쳐 본 발명자들은 다양한 고농도의 요오드-폴리머 약물에 대한 연구를 수행하였으며, 이들 약물들에 대해 임상시험을 수행하였다. 가장 효과적인 성분의 조성물 및 그 제조기술을 확정하기 위한 연구가 계속되었으며, 그 연구 결과가 본 발명의 조성물이다.

[29] 또한, 본 발명은 상기 본 발명의 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[30] 증류수내 결정형 요오드 및 포타슘 요오드 용액을 제조한다. 바람직하게, 포타슘 요오드의 포화용액에 결정형 요오드를 가하여 완전히 혼합한다. 슈크로스, 글루코스, 폴리비닐알콜, 소듐 카보네이트 및 전분 점질물을 일정하게 교반하면서 증류수에 가한후 혼합한다. 이때 증류수는 바람직하게 90 내지 95도의 열수를 사용한다. 안정화를 위해 소듐 클로라이드를 가하여 본 발명의 조성물을 제조한다.

[31] 이하 본 발명을 실시예를 통해 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[32]

[33] 실시예 1: 본 발명 약제의 제조

[34] 포타슘 요오드 15g을 주사용 증류수에 가하여 포화용액을 만들고, 이에 결정형 요오드 10g를 가한 후 완전히 혼합하여 요오드 함유 용액을 제조하였다. 90-95°C로 가열한 주사용 증류수에 슈크로스 8g, 글루코스 14g, 폴리비닐알콜 3g, 소듐 카보네이트 4g 및 전분 슬러리 60.0g을 가하고 혼합하였다. 냉각 후, 이들 두 용액을 혼합하고 소듐 클로라이드 9g를 가하고 전체 용액을 1L로 하여, 요오드 특유의 향 및 흑색 내지 짙은 청색의 액상 시럽 형태의 본 발명의 요오드 함유 약제(하기에서 "IAMA"로 지칭됨)를 제조하였다.

[35]

[36] 실험예 1: 본 발명 약제의 독성 확인

[37] 실시예 1에서 제조한 본 발명의 약제 "IAMA"의 독성을 조사하기 위하여, 동물

시험을 수행하였다. 본 발명의 약제는 생리학적 식염수 용액에 희석하거나 비희석하여 다양한 용량으로 1일 1회 실험동물(랫트, 평균 체중 180.0-210.0g)에 복강으로 주사하였다. 투여 부피는 복강용 주사 용액의 최대 추천 허용량에 의해 5ml로 선택되었으며, 투여 용량은 국가 기준 12.1.007-76에 따라 화합물의 독성 분류에 따라 결정되었다. 랫트는 대조군과 하기와 같이 투여량을 달리한 4개의 실험군으로 나누어 시험을 진행하였다.

- [38] 제1 실험군: 실시예 1의 제제 0.06 ml+ 3.0 ml의 생리학적 용액을 매일 1회 복강 투여하였다. 이 용량은 치료적 용량의 1.7배를 초과하는 양이다. 랫트는 실험개시 후 5, 10 및 15일에 희생시켰다.
- [39] 제2 실험군: 실시예 1의 제제 0.66 ml + 3.0 ml의 생리학적 용액을 매일 1회 복강 투여하였다. 이 용량은 치료적 용량의 11배를 초과하는 양이다. 랫트는 실험개시 후 5일에 희생시켰다.
- [40] 제3 실험군: 실시예 1의 제제 2 ml + 3.0 ml의 생리학적 용액을 매일 1회 복강 투여하였다. 이 용량은 치료적 용량의 33배를 초과하는 양이다. 랫트는 실험개시 후 10일에 희생시켰다.
- [41] 제4 실험군: 실시예 1의 제제 5 ml을 매일 1회 복강 투여하였다. 이 용량은 치료적 용량의 83배를 초과하는 양이다. 랫트는 실험개시 후 15일에 희생시켰다.
- [42] 상기 실험 스케줄을 하기 표에 간략히 나타내었다.

[43] [표 1]

[44]

|                  | 실험군        |      |     |     |
|------------------|------------|------|-----|-----|
|                  | 1          | 2    | 3   | 4   |
| 본 조성물의 투여용량(ml)  | 0.06       | 0.66 | 2.0 | 5.0 |
| 0.9% 생리식염수(ml)   | 3.0        | 3.0  | 3.0 | -   |
| 치료적 용량의 배수       | 1.7        | 11   | 33  | 83  |
| 치료 적출일(실험개시일로부터) | 5, 10, 15일 | 5일   | 10일 | 15일 |

- [45] 희생시킨 동물로부터 채취한 혈액의 기본적인 자료 및 형태학적 조성(전체 적혈구 수, 적혈구내 헤모글로빈 함량, 전체 백혈구수 및 전체 혈소판 수)을 측정하여 도 1에 나타내었다. 도 1에서 실선은 대조군을 나타낸 것이다.
- [46] 도 1에서 알 수 있듯이, 본 발명의 제제 "IAMA"는 대조군 쥐에 비해 실험동물의 혈액 세포에 통계적으로 유의한 변화를 유발하지 않았다. 실험군내 랫트의 혈액 조성의 변화는 대조군의 랫트에 비교시 10%를 초과하지 않았으며, 따라서 본 발명의 약제는 혈액 시스템에 어떠한 독성도 나타내지 않음이 확인된다.
- [47] 또한, 대조군 및 실험군 동물의 기관(폐, 간, 신장, 심장)에 대해 조직학적 분석을 하여 도 2-8에 나타내었다.
- [48] 실험군 동물의 조직학적 조사결과 하기의 사항이 확인되었다:
- [49] - 제1 실험군의 5일째 실험동물에서 조사 기관의 미세 구조상 유의적인 변화는 보이지 않았다.
- [50] - 제1 실험군의 10일째 실험동물에서 조사 기관의 세포질 내 파괴적인 변화는 관찰되지 않았으나, 폐-기관지 및 혈관 벽에서 혈관 울혈이 관찰되었다.

- [51] - 제1 실험군의 15일째 실험동물에서, 신장에서는 유의적인 변화가 나타나지 않았다. 그러나, 폐에서 폐포 상피의 표피탈락, 심장의 부분적 혈관 울혈 및 간에서의 간세포 공포형성이 관찰되었다.
- [52] 이를 종합하면, 치료적 용량의 1.7배를 초과하는 제1 실험군의 경우, 특이적인 병리적 구조 변화, 생리학적 이상, 행동 이상이 발견되지 않았으며, 전반적인 상태는 양호하고, 체중이 감소되지 않았으며, 식욕, 눈 및 모 상태는 정상적이었다.
- [53] - 제2 실험군의 경우, 신장, 심장 및 폐에서 중요한 구조적 변화는 관찰되지 않았으나, 신장의 경우 연수 상피의 평면화 및 수신증의 증상이 관찰되었다. 폐포사이 중격이 약간 두꺼워졌고, 간세포에서의 소 비-핵점(small non-nuclear foci)의 형성이 관찰되었으나 기관의 중심 부분은 여전히 정상 형태를 유지하였다. 전반적인 상태는 여전히 양호하고 외부적으로는 건강하게 보였다.
- [54] - 제3 실험군의 경우, 형태학적으로 심장에서 근육 섬유가 약간 커졌고, 간에서 혈관 울혈과 함께 약간의 순환장애가 관찰되었다. 신장의 근위관 및 원위관에 상피 부종이 관찰되었다. 그러나 치료적 용량의 33배 이상의 투여 용량에도 불구하고, 모든 실험 동물들은 생존하였으며, 생리학적 이상은 발견되지 않았다.
- [55] - 제4 실험군의 경우, 간 및 신장의 상피세포에서 국소 피사가 관찰되었다. 폐포사이 중격이 광범위하게 두꺼워졌고, 상피의 평면화 및 혈관 울혈이 관찰되었다. 심장에서 실질조직의 변성이 관찰되었다. 운동의 감소, 털 상태의 악화와 식욕감소를 보였으나, 치료적 용량의 83배 이상의 투여 용량에도 불구하고, 실험동물의 치사는 관찰되지 않았다. 이로부터 또한 본원 발명 제제의 비독성이 확인된다.
- [56]
- [57] 실험예 2: 본 발명 약제의 만성 C형 바이러스성 간염에 대한 억제
- [58] 본 연구는 IFA 진단(양성 항-HCV 반응, HCV에 대한 양성 PCR)에 의해 만성 C형 바이러스성 간염(HCV)이 확진된 36명의 환자에 대해 수행되었다. 모든 환자는 비-구조성 단백질(항-NS) 및 항-HCV 클래스 Ig M에 대한 항체가 발견되었으며, 이로부터 재활성화기에서 질병의 만성화 단계임이 확인되었다.
- [59] 모든 환자들에 대해 본 발명의 약제를 투여하기 전, 투여 6일 째(첫번째 코스 후), 처치 코스 후 15일, 30일 및 90일에, 트랜스아미나제 수준(ALT), 빌리루빈(비콘쥬게이트 및 콘쥬게이트된) 및 티몰(thymol) 시험을 수행하고 하기 표 2에 나타내었다. 또한, 두번째 치료 코스가 완료된 후 정량적 PCR을 시행하고, 10일, 30일째, 3개월 및 6개월 후 정량적 PCR 시행을 반복 수행하였다(지연된 바이러스 반응).
- [60] 만약 1개월 후 C형 바이러스가 다시 혈액에서 발견되는 경우, 이들 환자들은 HCV RNA에 대한 정량적인 PCR을 수행한 후 동일한 계획에 따라 치료 사이클을 반복하였다. 치료전, 첫번째, 두번째 및 세번째 치료 사이클 후의 바이러스 감염수준을 하기 표 3에 나타내었다.

[61] 본 발명의 실시예 1의 약제의 투약 스케줄을 하기 표 4에 나타내었다.

[62] [표 2]

[63]

| 측정          |          | 치료전  | 6 일째 | 15 일째 | 30 일째 | 90 일째 |
|-------------|----------|------|------|-------|-------|-------|
| ALT         | 20 norms | 4 명  | 2 명  |       |       |       |
|             | 10 norms | 12 명 | 10 명 | 8 명   |       |       |
|             | 5 norms  | 6 명  | 8 명  | 10 명  | 11 명  |       |
|             | 3 norms  | 10 명 | 14 명 | 13 명  | 7 명   | 1 명   |
|             | 2 norms  | 4 명  | 2 명  | 4 명   | 9 명   | 23 명  |
|             | norm     |      |      | 1 명   | 9 명   | 12 명  |
| Thymol test | 4 norms  | 4 명  | 4 명  | 3 명   | 1 명   |       |
|             | 2 norms  | 16 명 | 21 명 | 20 명  | 27 명  | 7 명   |
|             | norm     | 16 명 | 11 명 | 13 명  | 8 명   | 29 명  |
| Bilirubin   | 3 norms  | 2 명  | 1 명  |       |       |       |
|             | 2 norms  | 10 명 | 26 명 | 21 명  | 16 명  | 4 명   |
|             | norm     | 24 명 | 9 명  | 15 명  | 20 명  | 32 명  |

[64] [표 3]

[65]

| 치료전           |     | 완전한 항바이러스효과의 획득 |        |        |
|---------------|-----|-----------------|--------|--------|
| 바이러스혈중의 수준    |     | 1차 사이클          | 2차 사이클 | 3차 사이클 |
| $10^2$ geg/ml | 8 명 | 6 명             | 2 명    |        |
| $10^3$ geg/ml | 7 명 | 6 명             | 1 명    |        |
| $10^4$ geg/ml | 6 명 | 2 명             | 3 명    | 1 명    |
| $10^5$ geg/ml | 9 명 |                 | 5 명    | 4 명    |
| $10^6$ geg/ml | 6 명 |                 | 3 명    | 3 명    |

[66] [표 4]

[67]

| 1 일                             | 2 일 | 3 일 | 4 일 | 5 일 | 6 일       | 7 일 | 8 일 | 9 일 | 10 일 | 11 일      | 12 일 | 13 일 | 14 일 |
|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----------|-----|-----|-----|------|-----------|------|------|------|
|                                 |     |     |     |     |           |     |     |     |      |           |      |      |      |
| 0.5 ml/kg                       |     |     |     |     | 0.6 ml/kg |     |     |     |      | 0.7 ml/kg |      |      |      |
| 1 일 1 회정맥투여. 필요한 경우 경구형태로 치료 계속 |     |     |     |     |           |     |     |     |      |           |      |      |      |

[68] 본 치료 효과의 기준은 HCV RNA에 대한 정량적인 PCR의 결과에 기초하여 HCV RNA의 소실, 아미노트랜스퍼라제 수치의 정상화, 즉 혈액에서의 바이러스의 완전한 제거(간세포 및 간외세포에서)이다. 상기 표 2 및 3에 나타낸 바와 같이 본 발명의 약제는 효과적으로 아미노트랜스퍼라제 수치를 정상화시켰으며, 치료전 바이러스 혈중 수준에 따라, 본 발명의 약제의 1차, 2차 또는 3차 사이클 투여후 C형 바이러스의 완전한 제거가 확인되었으며, 이로부터 본 발명의 약제는 매우 효과적으로 만성 C형 바이러스 감염을 치료할 수 있음을 확인할 수 있다.

[69] 한편, 본 발명의 약제는 환자에 투여중 약물 중독이나 정맥염 등을 포함하는 환자 상태의 악화 등이 관찰되지 않았다. 치료 사이클이 완결되자 모든 환자들은 건강의 개선 즉 식욕 및 성취 효율의 증가, 피로의 감소 또는 소실을 나타내었다.

[70]



- [71] 실험예 3: 본 발명의 약제의 부작용 모니터링 및 제제 특성 확인
- [72] 멸균성: 실시예 1 제제를 National pharmacopeia RK XI, issue 2, p. 187의 요건에 따라 직접 접종에 의해 시험을 수행한 결과, 멸균(sterile)이 확인되었다.
- [73] 발열원성: 실시예 1 제제를 희석 토끼에 체중 1kg 당 주사용수 1ml에 희석한 0.1mg을 시험 용량으로 하여 National pharmacopeia RK XI, issue 2, p. 183에 따라 정맥 주사한 결과, 하기와 같이 주사후 체온 변동이 1.2°C 미만으로서, 비-발열원성(non-pyrogenic)임이 확인되었다.

[74] [표 5]

[75]

| 실험동물<br>번호(체중) | 기초체온(°C) |      | 주사후 체온(°C) |        |        |
|----------------|----------|------|------------|--------|--------|
|                | I        | II   | 1 시간 후     | 2 시간 후 | 3 시간 후 |
| 1(2.2 kg)      | 39.3     | 39.2 | 39.0       | 39.0   | 38.8   |
| 2(2.35 kg)     | 39.9     | 39.3 | 39.0       | 38.9   | 39.0   |
| 3(2.47 kg)     | 39.2     | 39.2 | 38.9       | 38.9   | 38.9   |

- [76] 독성: 실시예 1 제제를 동물(백색 마우스, 체중 19.0-20.8g) 체중 1kg 당 주사용수 0.5ml에 희석한 0.1mg을 시험 용량으로 하여 National Pharmacopeia RK XI, Issue.2, page 182 에 따라 정맥주사한 결과, 비독성임이 확인되었다.
- [77] 안정성: 실시예 1 제제를 CPMP/ICH/2736/99 "Stability Testing of New drugs and Products"에 따라 안정성 테스트를 수행한 결과, 유효기간(shelf life)은 정성 및 정량 테스트 결과에 따라 2년으로 결정되었다.
- [78] 상기에 살펴본 바와 같이, 본 발명의 제제는 혈액이나 내부 장기들의 조직학적 구조에 통계적으로 유의한 변화를 나타내지 않았으며, 테스트 기간동안 행동이나 치사 등이 관찰되지 않았고, 비발열성이었다. 이로써 본 발명의 제제는 매우 안전한 제제임이 확인되었다.

## 청구범위

- [청구항 1] 요오드, 포타슘 요오드, 슈크로스, 글루코스, 전분, 폴리비닐알콜, 소듐 클로라이드 및 소듐 카보네이트를 포함하는, 항바이러스 효과를 갖는 약제학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 요오드 0.8 내지 1.2 중량부, 포타슘 요오드 1.0 내지 2.0 중량부, 슈크로스 0.6 내지 1.0 중량부, 글루코스 1.2 내지 1.6 중량부, 전분 5.0 내지 7.0 중량부, 폴리비닐알콜 0.2 내지 0.4 중량부, 소듐 클로라이드 0.8 내지 1.0 중량부, 소듐카보네이트 0.3 내지 0.5 중량부를 포함하는 약제학적 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 주사용으로 제제화되는 약제학적 조성물.
- [청구항 4] 제3항에 있어서, 정맥 주사용인 약제학적 조성물.
- [청구항 5] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, C형 바이러스 감염 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 6] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 C형 바이러스 감염 치료제.

[도1]



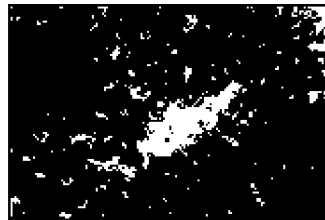
[도2]

대조군

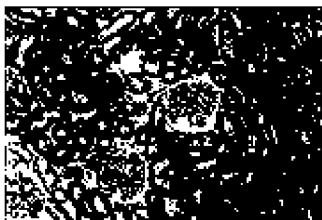
(photo shot microscopy MBI - 6 UT, zoom x 45)



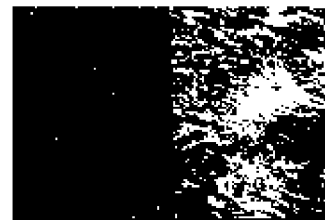
폐



간



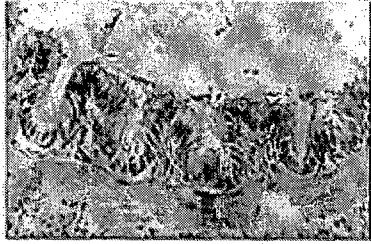
신장



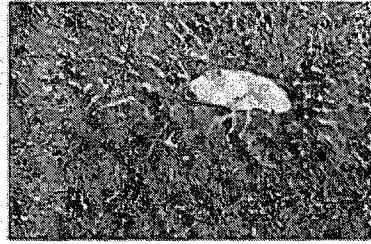
심장

[도3]

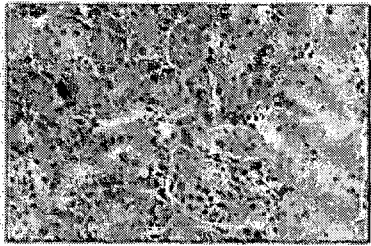
제 1군 5 일째  
(photo shot microscopy MBI - 6 UT, zoom x 45)



폐



간



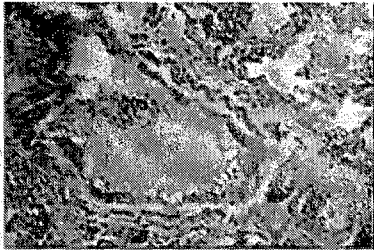
신장



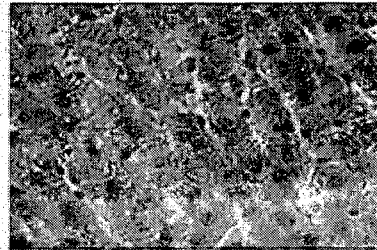
심장

[도4]

제 1군 10 일째  
(photo shot microscopy MBI - 6 UT, zoom x 45)



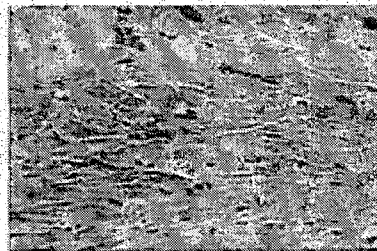
폐



간



신장

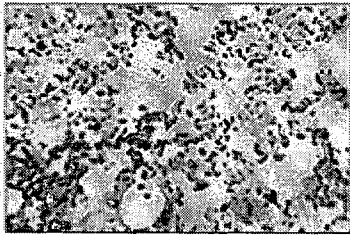


심장

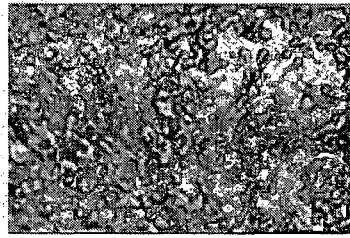
[도5]

제 1 군 15 일째

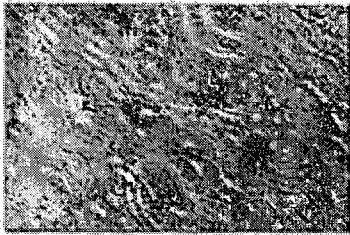
(photo shot microscopy MBI - 6 UT, zoom x 45)



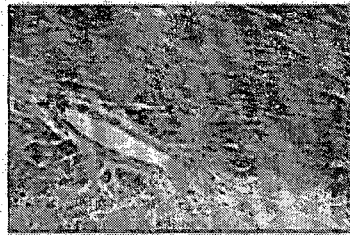
폐



간



신장

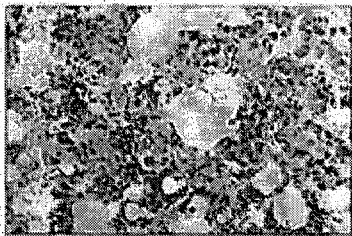


심장

[도6]

제 2 군 5 일째

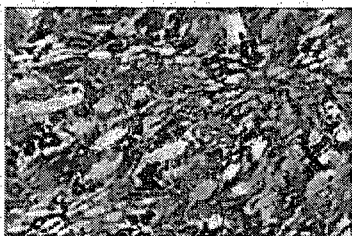
(photo shot microscopy MBI - 6 UT, zoom x 45)



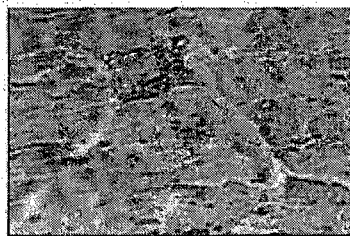
폐



간



신장



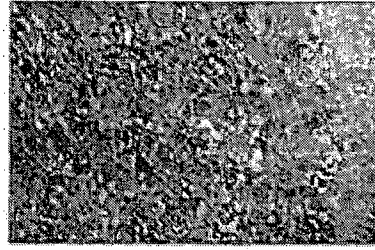
심장

[도7]

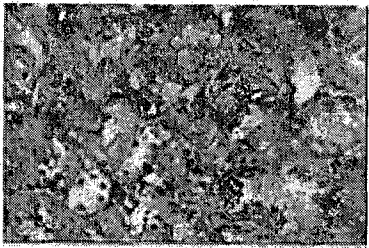
제 3 군 10 일째  
(photo shot microscopy MBI - 6 UT, zoom x 60)



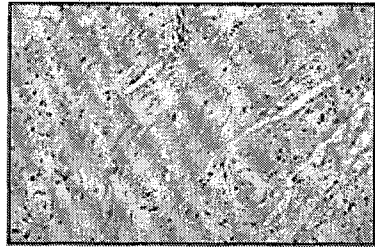
폐



간



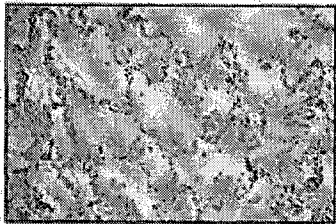
신장



심장

[도8]

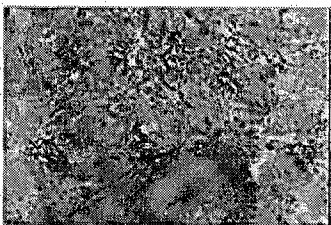
제 4 군 15 일째  
(photo shot microscopy MBI - 6 UT, zoom x 60)



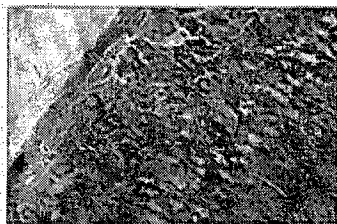
폐



간



신장



심장

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2015/003822**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61K 33/18(2006.01)i, A61K 31/7016(2006.01)i, A61K 33/14(2006.01)i, A61P 31/12(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 33/18; A61K 31/79; A61K 47/32; A61K 31/7016; A61K 33/14; A61P 31/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) &amp; Keywords: hepatitis C, iodine, sucrose, glucose, starch, polyvinyl alcohol, sodium chloride, sodium carbonate

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | EP 0978289 A1 (ILJIN, A. I. et al.) 09 February 2000  | 1-4                   |
| Y         | See abstract; paragraphs [0015]-[0017], [0026], [0037]-[0038], [0047]; and claim 1.   | 5-6                   |
| Y         | CIESEK, S. et al., "How stable is the hepatitis C virus (HCV)-Environmental stability of HCV and its susceptibility to chemical biocides", Journal of Infectious Diseases, 2010, vol. 201, no. 12, pages 1859-1866<br>See page 1860, left column, sixth paragraph, page 1865, left column second paragraph. | 5-6                   |
| A         | HIGHSMITH, F. A. et al., "Inactivation of lipid-enveloped and non-lipid-enveloped model viruses in normal human plasma by crosslinked starch-iodine", Transfusion, 1994, vol. 34, no. 4, pages 322-327<br>See abstract; and page 323.   | 1-6                   |
| A         | US 5545401 A (SHANBROM, E.) 13 August 1996<br>See abstract; and claims 1-4.   | 1-6                   |
| A         | SAUERBREI, A. et al., "Validation of biocides against duck hepatitis B virus as a surrogate virus for human hepatitis B virus", Journal of Hospital Infection, 2006, vol. 64, no. 4, pages 358-365<br>See abstract; and page 359.   | 1-6                   |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 JUNE 2015 (26.06.2015)

Date of mailing of the international search report

**29 JUNE 2015 (29.06.2015)**

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,  
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2015/003822**

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|---|--|-----------------------|
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| A   | MOULAY, S., "Molecular iodine/polymer complexes", Journal of Polymer Engineering, 2013, vol. 33, no. 5, pages 389-443<br>See abstract; and pages 390-393, 399-404. | 1-6                   |



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2015/003822**

| <b>Patent document<br/>cited in search report</b> | <b>Publication<br/>date</b> | <b>Patent family<br/>member</b>  | <b>Publication<br/>date</b>  |
|---|-----------------------------|--|--|
| EP 0978289 A1                                     | 09/02/2000                  | AU 2000-67499 A<br>CZ 295765 B6<br>CZ 9802388 A3<br>EA 003100 B1<br>WO 00-06202 A1 | 21/02/2000<br>12/10/2005<br>16/02/2000<br>26/12/2002<br>10/02/2000 |
| US 5545401 A                                      | 13/08/1996                  | NONE   |  |

| <b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b><br>A61K 33/18(2006.01)i, A61K 31/7016(2006.01)i, A61K 33/14(2006.01)i, A61P 31/12(2006.01)i  |   |   |
|--|---|---|
| <b>B. 조사된 분야</b><br>조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)<br>A61K 33/18; A61K 31/79; A61K 47/32; A61K 31/7016; A61K 33/14; A61P 31/12<br>조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌<br>한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC<br>일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  |   |   |
| 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))<br>eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: C형간염, 요오드, 슈크로스, 글루코스, 전분, 폴리비닐알콜, 소듐클로라이드, 소듐 카보네이트   |   |   |
| <b>C. 관련 문헌</b>  |   |   |
| 카테고리*  | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재  | 관련 청구항  |
| X  | EP 0978289 A1 (ILJIN, A. I. 외) 2000.02.09<br>요약; 단락 [0015]-[0017], [0026], [0037]-[0038], [0047]; 및 청구항 1 참조.   | 1-4   |
| Y  |   | 5-6   |
| Y  | CIESEK, S. 등, "How stable is the hepatitis C virus (HCV)-Environmental stability of HCV and its susceptibility to chemical biocides", Journal of Infectious Diseases, 2010, 201권, 12호, 페이지 1859-1866<br>페이지 1860, 왼쪽 컬럼, 6번째 단락, 페이지 1865, 왼쪽 컬럼 2번째 단락 참조. | 5-6   |
| A  | HIGHSMITH, F. A. 등, "Inactivation of lipid-enveloped and non-lipid-enveloped model viruses in normal human plasma by crosslinked starch-iodine", Transfusion, 1994, 34권, 4호, 페이지 322-327<br>요약; 및 페이지 323 참조.   | 1-6   |
| A  | US 5545401 A (SHANBROM, E.) 1996.08.13<br>요약; 및 청구항 1-4 참조.   | 1-6   |
| A  | SAUERBREI, A. 등, "Validation of biocides against duck hepatitis B virus as a surrogate virus for human hepatitis B virus", Journal of Hospital Infection, 2006, 64권, 4호, 페이지 358-365<br>요약; 및 페이지 359 참조.   | 1-6   |
| <input checked="" type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.  |   |   |
| * 인용된 문헌의 특별 카테고리:<br>"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌<br>"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌<br>"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌<br>"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌<br>"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌<br>"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌<br>"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.<br>"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.<br>"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌 |   |   |
| 국제조사의 실제 완료일<br>2015년 06월 26일 (26.06.2015)   | 국제조사보고서 발송일<br>2015년 06월 29일 (29.06.2015)   |   |
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소<br>대한민국 특허청<br>(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,<br>4동 (둔산동, 정부대전청사)<br>팩스 번호 +82-42-472-7140  | 심사관<br>이정아<br>전화번호 +82-42-481-8740  |  |

| C(계속). 관련 문헌 |   |        |
|--------------|---|--------|
| 카테고리*        | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재  | 관련 청구항 |
| A            | MOULAY, S., "Molecular iodine/polymer complexes",<br>Journal of Polymer Engineering, 2013, 33권, 5호, 페이지 389-443<br>요약; 및 페이지 390-393, 399-404 참조. | 1-6    |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌   | 공개일  |
|-----------------------|------------|--|--|
| EP 0978289 A1         | 2000/02/09 | AU 2000-67499 A<br>CZ 295765 B6<br>CZ 9802388 A3<br>EA 003100 B1<br>WO 00-06202 A1 | 2000/02/21<br>2005/10/12<br>2000/02/16<br>2002/12/26<br>2000/02/10 |
| US 5545401 A          | 1996/08/13 | 없음   |  |