



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년05월13일
(11) 등록번호 10-1263963
(24) 등록일자 2013년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/23 (2006.01) A61K 33/04 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7014591
(22) 출원일자(국제) 2005년11월15일
심사청구일자 2010년11월12일
(85) 번역문제출일자 2007년06월27일
(65) 공개번호 10-2007-0086689
(43) 공개일자 2007년08월27일
(86) 국제출원번호 PCT/HU2005/000122
(87) 국제공개번호 WO 2006/059169
국제공개일자 2006년06월08일
(30) 우선권주장
P0402490 2004년12월03일 헝가리(HU)
(56) 선행기술조사문헌
DE000003907649 A
DE000003907688 A
전체 청구항 수 : 총 11 항

(73) 특허권자
신넥스 무사키 웨레스테 에쉬 타나차도 케이에프티
헝가리 에이치-1037 부다페스트 몬테비데오 스트리트 3/에이
(72) 발명자
스질베레키 제노
헝가리 에이치-1122 부다페스트 스자모스 스트리트 7
제드나코비트스 안드레아
헝가리 에이치-2000 센텐드레 가람브 스트리트 4
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
홍순우, 심재만, 김해중, 윤석운

심사관 : 김은희

(54) 발명의 명칭 **항바이러스 및 면역자극 해산 어류 오일 조성물**

(57) 요약

본 발명은 20-70질량 %의 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산 에스테르 및 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 에스테르, 추가로 1-리신 또는 이의 염, 임의로 1 내지 10 질량 %, 바람직하게는 2 내지 6 질량 %의 아연 염, 0.05 내지 0.30 질량 %, 바람직하게는 0.1 내지 0.2 질량 %의, 그러나 75 µg 이하의 셀레늄 또는 셀레늄 화합물과 몇몇 첨가제 또는 캐리어 성분을 함유하는 해산 어류 오일 농축물 내에 활성 성분으로서 20-85질량 %의 ω-3-다가불포화 지방산 에스테르를 함유하는 신규한 항바이러스 및 면역자극 약제 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

콜데이 엘논

헝가리 에이치-1024 부다페스트 로보하즈 스트리트
29

올반 줄리

헝가리 에이치-7100 셰크사르트 알코트마니 스트리
트 3

비로 카타린

헝가리 에이치-1022 부다페스트 토비스 스트리트
6/비

특허청구의 범위

청구항 1

각각 20-70 질량%의 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산 에스테르 및 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 에스테르를 포함하는 해산 어류 오일로부터의 20-85 질량%의 ω -3-다가불포화 지방산 에스테르; 및

1-리신 또는 이의 염을

활성 성분들로서 포함하며,

첨가제 또는 캐리어 성분을 추가로 포함함을 특징으로 하는 항바이러스 및 면역자극 약제 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

1 내지 10질량%의 아연 염; 또는

1 내지 10질량%의 아연 염과 0.05 내지 0.30 질량%의 효모 함유 셀레늄이 추가로 포함될 수 있으며,

상기 셀레늄은 최대 75 μ g의 양으로 존재함을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서,

아연 염은 2 내지 6 질량%이며, 효모 함유 셀레늄은 0.1 내지 0.2 질량%임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산 에스테르 및 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 에스테르가 각각 25 내지 45질량%임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산 에스테르 및 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 에스테르가 각각 30 내지 40 질량%임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산 에스테르 및 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 에스테르가 각각 31 내지 35 질량%임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, ω -3-다가불포화 지방산 에스테르가 30 내지 70질량%임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, ω -3-다가불포화 지방산 에스테르가 40 내지 60질량%임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, ω -3-다가불포화 지방산 에스테르가 55 내지 60질량%임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서, ω -3-다가불포화 지방산 에스테르가 ω -3-다가불포화 지방산 에틸 에스테르 또는 ω -3-다가불포화 지방산 글리세롤 에스테르이며,

1-리신 염이 1-리신 히드로클로라이드, 푸마레이트, 말레이트 또는 옥살레이트임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 11

제 2항에 있어서, 아연 염이 아연 글루코네이트 또는 아연 락테이트임을 특징으로 하는 약제 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 항바이러스 및 면역자극 약제 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] ω -3-다가불포화 지방산 에스테르, 그 중에서도 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산(이하, EPA) 및 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산(이하, DHA)이 항바이러스 효과를 나타내는 것으로 공지되어 있다. 최초 시험관 내 실험(참조: 예를 들면, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 12, 523 (1977)은 생체내 동물 실험(참조: 예를 들면, J. of Immunology 134, 1914 (1985) 또는 Clin. Exp. Immunol. 65,473 (1986))에 의해서도 확인되었다.

[0003] 또한 1-리신이 시험관내 조건에서 인간 세포에서 단순 포진 바이러스(HSV)의 복제를 방해하는 것으로 알려졌다(참조: J. Vact. 87,609(1964)). 그러나, 임상 조사 결과 1-리신은 HSV 감염에서 단지 약간의 치료 효과가 있는 것으로 확인되었다(참조: Dermatologica, 156, 257(1978))

[0004] 문헌에서는 HSV는 다른 바이러스 감염과 함께 손상된 면역 시스템과 관련이 있다는 것이 일반적으로 받아들여지고 있다. 또한 EPA와 DHA 둘 모두 및 이들의 유도체가 프로스타글레딘 시스템을 방해함으로써 면역 시스템에 영향을 미친다는 것이 알려져 있다. 이는 이들이 나이 및/또는 유해 환경 효과에 의해 나타나는 면역 결핍, 특정 자가면역 과정 및 중앙 발생을 억제 및/또는 치유할 수 있다는 것을 의미한다(참조: J. of Immunology 134,1914(1985) 또는 Immunology 46,819(1982) 또는 Eur J. Clin. Nutr. 56 Suppl.3,14-19(2002)).

[0005] 흥미로운 발견이 문헌(HU-Pat. 199,775)에 기재되어 있는데, 이에 따르면 아미노산(바람직하게는 1-리신, 1-티로신, 1-히스티딘, 1-알라닌 또는 1-오르니틴)과의 이중 결합을 2개 이상 함유하는 C 18 내지24 지방산의 염이 항바이러스 조성물에 활성 성분으로서 적합하다. 이 정보는 바이러스 증식을 억제하는 이러한 조성물의 효능을 실험한 시험관내 실험에 의해 입증되었다. 가장 주목할만한 결과는 다가불포화 지방산의 티로신 염에 의해 보고되었다. 상기 발명의 단점은 염 형성이 종종 풀 형태의 결과물을 내놓아서 정제하고 특성화하기가 어렵다는 것이다(참조: 예를 들면, 인용된 특허 명세서의 실시예 10-14). 더욱 용이하게 결정화되는 염 조차도 정해지지 않은 용점을 가지고 있다. 따라서, 상기 특허에 기술된 방식으로 수득한 생성물은 종종 다양한 착색을 보여주는데 이는 활성 성분이 불순하고 불특정한 품질을 가진다는 것을 나타낸다.

[0006] 상기 언급한 방법의 단점을 없애는 방법이 다른 문헌(HU Pat 209,973)에 의해서 시도되었다. 이 방법에서는 아미노산과 지방산의 염을 사용하는 대신 1-리신, 1-티로신 또는 이들의 유도체를 ω -3-다가불포화 지방산 또는 이들의 염과 1:4-4:1의 몰비로 혼합했다. 이렇게 수득한 활성 성분으로서의 역할을 하는 혼합물은 표준 약물 제조 방법을 사용하여 약제 조성물로 변형시켰다. 명세서에 기술된 이들 조성물은 면역 자극 효과를 나타내었지만 결점으로서 2개의 가장 효과적인 조성물(1-티로신 지방산 및 1-리신 일수화물 지방산 혼합물) 조차도 항산화제를 안정화시킬 필요가 있었다. 안정화제의 사용에도 불구하고 본 발명자들의 실험에서 보듯이 상기 특허의 명세서에 따라 제조한 혼합물은 안정성이 충분한 약제 조성물로서는 부적합했다.

[0007] 임상 샘플에서 분리한 HSV 바이러스가 아연염으로 시험관내 처리함으로써 특정한 정도로 불활성화될 수 있음을 알려 주는 정보가 있다. 불활성화의 정도는 HSV 균주, 아연 염의 농도 및 처리의 지속 시간에 의존한다(Max Arens and Sharon Travis: J. of Clinical Microbiology,38,1758-1762(2000)).

[0008] 셀레늄은 효소 글루타티온 퍼옥시다제의 활성화에 중추적 역할을 함으로써 산화 스트레스 조건에도 중추적 역할을 하는 것과는 별도로 셀레노프로테인의 형태로 바이러스 복제에 작용할 수 있다. 셀레늄을 도입시 HIV 바이러스 복제의 시험관내 억제가 만성 감염된 T 림프구에서 나타났다(Hori et al.: AIDS Res. Human Retroviruses 13,:1325-32(1997)). 본 발명의 목적은 대규모 기술, 조성물 및 선행 과정에 내재하는 안정성과 관련된 문제가 없을 뿐만 아니라 유용한 추가 이익을 제공하는 효능이 향상된 약제 조성물을 제조하는 것이다.

발명의 상세한 설명

[0009] 본 발명은 유리 ω -3-다가불포화 지방산 에스테르, 즉 EPA 및 DHA, 대신 이의 에스테르를 사용하고, 또한 이들 에스테르의 효과를 1-리신 또는 이의 염을 첨가하고, 임의로 아연 염 또는 셀레늄 또는 셀레늄 화합물을 첨가하

여 상승적으로 강화하면 실현될 수 있다는 인식에 기초하고 있다. 뜻밖에도, 이렇게 수득한 조합은 공지된 조성물에 비해 독성이 낮고 효능이 향상되었다. 다른 말로 하면, 위에서 기술한 본 발명을 기초로 하여 생산된 조합물의 치료 지수는 공지된 유사 조성물 보다 더 바람직하다.

[0010] 본 발명은 활성 성분으로서 20-85질량 %의 ω -3-다가불포화 지방산 에스테르, 특히 20-70질량 %의 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산 에스테르 및 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 에스테르를 함유하는 해산 어류 오일 농축물, 추가로 1-리신 또는 이의 염, 임의로 아연 염, 셀레늄 또는 셀레늄 화합물과 몇몇 첨가제 및 캐리어 성분을 함유하는 신규 항바이러스 및 면역자극 약제 조성물에 관한 것이다.

[0011] 본 발명에 따르는 제품은 이의 바람직한 양태의 하나로 1차, 2차 또는 3차 알콜과의 에스테르, 바람직하게는 에틸 또는 글리세롤 에스테르의 형태로 ω -3-다가불포화 지방산 에스테르와 함께 1-리신 염 1-리신 하이드로클로라이드를 함유한다.

[0012] ω -3-다가불포화 지방산 에스테르의 양은 바람직하게는 30 내지 70 질량%, 더욱 바람직하게는 40 내지 60 질량%, 가장 바람직하게는 55 내지 60 질량%이며, 특히 20 내지 70 질량 %, 바람직하게는 25 내지 45 질량 %, 더욱 바람직하게는 30 내지 40 질량 %, 가장 바람직하게는 31 내지 35 질량 %의 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산 에스테르 및 20 내지 70 질량 %, 바람직하게는 25 내지 45 질량 %, 더욱 바람직하게는 30 내지 40 질량 %, 가장 바람직하게는 31 내지 35 질량 %의 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 에스테르가 제공된다.

[0013] 리신 염으로서 리신 하이드로클로라이드 뿐만 아니라 모든 약제학적으로 허용되는 리신 염이 언급될 수 있다. 비한정적 예는 리신 푸마레이트, 말레이트 및 옥살레이트이다. 리신 염의 양은 ω -3-다가불포화 지방산 에스테르 등몰량의 1/4 내지 4배 범위에 이를 수 있다.

[0014] 아연 염의 농도는 1 내지 10 질량%, 바람직하게는 2 내지 6 질량%이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 양태에서, 조성물은 아연 염으로서 글루콘산 아연 또는 락트산 아연을, 셀레늄 화합물로서 천연 효모에 혼입된 하나 이상의 천연 셀레늄 화합물을 함유한다.

[0016] 본 발명에 명시된 조성물의 성분으로서 적용된 ω -3-다가불포화 지방산 에스테르는 북해(North Sea)의 어류에서 수득한 오일에서 주로 발견된다. 공지된 과정(참조: 예를 들면, J. Am. Chem. Soc, 59,117(1982))에 의한 이러한 어류 오일로부터 50-65 질량%의 ω -3-다가불포화 지방산 에스테르를 함유하며 이들 중 20-70%가 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산 에스테르 및 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 에스테르인 어류 오일을 제조할 수 있다.

[0017] 본 발명에서 기술한 조성물의 다른 필수 성분은 1-리신 또는 1-리신 염, 바람직하게는 아세트산 또는 염산과의 1-리신 염이다(참조: 예를 들면, US Pharmacopoeia 27-NF 22 Supplement 2).

[0018] 조성물의 제3 성분은 아연 염, 바람직하게는 글루콘산 아연 또는 락트산 아연이다(참조: 예를 들면, US Pharmacopoeia 27-NF 22 Supplement 2).

[0019] 본 발명에서 기술한 조성물의 추가의 그러나 임의의 성분은 셀레늄 화합물로서 이는 천연 효모 내로 혼입된 셀레늄 화합물 또는 다른 셀레늄 화합물일 수 있다. 셀레늄의 농도는 0.05 내지 3.0 질량%, 바람직하게는 0.1 내지 0.2 질량%이되 75 μ g 이하이다.

[0020] 상기 명시된 활성 성분은 약제 조성물의 제형화에서 일반적으로 공지된 방법을 사용하여 바람직하게는 연질 젤라틴 캡슐에 봉입된 자체 공지된 제형화된 조성물을 수득할 수 있다. 첨가제 및/또는 보조제로서 바람직하게는 실리카 겔, 글리세롤, 염료 및 다른 물질을 사용할 수 있다.

[0021] 본 발명에서 기술한 조성물의 항바이러스 및 면역 자극 효과는 다음과 같이 입증된다:

[0022] **A. 물질의 설명 및 시험 방법**

[0023] I. 시험 물질에 대한 코드 및 조성

[0024] SIN-E1: 1-리신 모노하이드레이트와 ω -3-다가불포화 지방산의 염

[0025] (참조: 헝가리 특허 제209,973호의 실시예1).

[0026] SIN-E2: ω -3-다가불포화 지방산 에스테르 + 1-리신.HCl(참조:본원의 실시예 3).

[0027] SIN-E3: ω -3-다가불포화 지방산 에스테르 + 1-리신.HCl +글루콘산 칼슘(참조: 본원의 실시예 1).

- [0028] II. 시험 방법
- [0029] 1. 1차 원숭이 신장 세포 배양물에 대한 독성 시험
- [0030] 1차 원숭이 신장 세포를 시험 물질인 SIN-E1, SIN-E2 및 SIN-E3의 다양한 희석액(1:3, 1:10, 1:30, 1:100)으로 처리한다. 3 시간 배양 후, 조직에 대한 물질의 최종적 독성 효과를 조사한다.(참조: Arens,M. and Travis,S.:J. of Clinical Microbiology,38,1758-1762(2000)).
- [0031] 2. 시험 물질의 항바이러스 효과에 대한 연구
- [0032] 시험 물질인 SIN-E1, SIN-E2 및 SIN-E3로 예비처리한 바이러스를 사용한 2차 원숭이 신장 세포 배양물의 감염 연구
- [0033] 바이러스의 다양한 희석액을 시험 물질의 다양한 희석액과 0.5%의 희석에
- [0034] 상당하는 1:1 비가 되게 혼합하여 1 시간 동안 배양(참조: 표1)시키고,
- [0035] 2차 원숭이 신장 세포 배양물을 예비처리한 바이러스로 감염시킨다.
- [0036] 7 일째에 원숭이 신장 세포에 대한 단순포진 바이러스의 세포병원성
- [0037] 효과를 처리하지 않은 바이러스와 SIN-E1, SIN-E2 및 SIN-E3로 예비처리한
- [0038] 바이러스 둘 모두에 대해 현미경 검사로 측정한다. 이 시험의 목적은
- [0039] 세포에 대한 직접적인 항바이러스 효과를 측정하는 것이다
- [0040] (참조: Lawetz,C.,Liuzzi,M.:Antiviral Res.39(1),35-46(1998)).
- [0041] 3. 시험 물질인 SIN-E1, SIN-E2 및 SIN-E3의 바이러스 불활성화 효과에 대한
- [0042] 혈청 단백질의 효과 연구
- [0043] 2에서 기술한 실험에서 총 불활성화를 나타내는 희석액과 함께 다음의 더
- [0044] 높은 희석액으로 10%의 송아지 혈청을 함유하는 유지 배양물 배지와 혈청을
- [0045] 함유하지 않는 공 배지를 사용하여 실험을 반복한다. 7일째에 2에서와 같이
- [0046] 실험을 평가한다.
- [0047] 4. 평가
- [0048] 세포를 역위(inverse) 현미경으로 검사하는데, 독성 연구의 경우 배양한
- [0049] 지 3시간 후에, 항바이러스 효과 연구의 경우 7일 후에 검사한다. 형태의
- [0050] 변화, 공동의 발생, 분리 및 세포벽의 손상을 기록한다.
- [0051] **B.효능 연구**
- [0052] 1. 조직 배양물에서의 시험 물질의 독성 연구
- [0053] 조직: 2차 원숭이 신장 세포 배양물, 세포 수는 5×10^6 .
- [0054] -3개 시험 물질 모두로부터 스케일 2의 연속 희석액을 제조하고, 조직에
- [0055] 적용한 다음 37°C에서 3시간 동안 배양한다.
- [0056] -공 배지는 조직만 함유한다.
- [0057] -3시간 후에, 물질을 빼내고, 2%의 송아지 혈청을 함유하는
- [0058] 파커 배양물(Parker's culture) 배지 100 μ l를 전체 플레이트에 첨가하고
- [0059] 형태 변화를 현미경 검사로 기록한다.
- [0060] -3시간 후 검사 기준으로 SIN-E1은 1:32768의 희석액에서 무독성인 것으로

[0061] 입증되었고, SIN-E2 및 SIN-E3는 1:2048의 희석액에서 무독성이었다.

[0062] -다음 날, 현미경 검사에 의한 관찰을 반복한 결과 동일한 결과가

[0063] 수득되었다.

[0064] -이어서, SIN-E1의 경우 1:32768 희석액은 "농축된"으로 표지했고, SIN-E2

[0065] 및 SIN-E3는 1:2048 희석액이 그에 해당한다.(결과는 표1에 기록한다.)

[0066] 표1

[0067] 물질 SIN-E1, SIN-E2 및 SIN-E3의 독성의 비교

	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	1:4096	1:8192	1:16384	1:32768	1:65536	1:131072	1:262144
SIN1						+	+	+	-	-	-	-
SIN1						+	+	+	-	-	-	-
SIN1						+	+	+	-	-	-	-
SIN2	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
SIN2	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
SIN2	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
SIN3	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
SIN3	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
SIN3	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
음성 조절	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
음성 조절	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0068] 표1에서 사용된 심볼:

[0069] +=세포독성 투여량

[0070] -=세포 독성이 없는 투여량

[0071] 시험의 평가:

[0072] 수행된 독성 연구는 물질 SIN-E1이 SIN-E2 및 SIN-E3 보다 1자릿수

[0073] 이상(10배 이상) 독성이 강하다는 것을 분명히 보여준다. 시험 물질 SIN-E1

[0074] 의 경우 독성은 표준 용액의 1:32768 최종 희석액에서 사라지고, SIN-E2 및

[0075] SIN-E3의 경우 이미 1:2048의 최종 희석액에서 사라진다는 것이 분명하다.

[0076] 이어지는 연구에서 상기 최종 희석액이 기준으로서 채택된다.

[0077] 2. 시험 물질의 항바이러스 효과 검사.

[0078] -조직: 2차 원숭이 신장 세포 배양물, 세포 수는 5×10^6 .

[0079] -바이러스로부터 10^{-1} - 10^{-8} 의 희석액을 제조하고 감염 적정량을 측정한다.

[0080] 표2에서 음의 로그/0.1ml의 감염 적정량이 도입되었다.

[0081] -시험 물질 SIN-E1으로부터 1:32768의 희석액을 제조하고, 시험 물질

[0082] SIN-E2 및 SIN-E3로부터는 각각 1:2048의 희석액을 제조하였다. 이들

- [0083] 희석액은 "농축된"으로 표지한다.
- [0084] -"농축된" 희석액의 1:3, 1:10, 1:30 및 1:100의 희석액으로 시험을
- [0085] 수행한다.
- [0086] -바이러스의 희석액과 시험 물질을 1:1의 비로 혼합한다.
- [0087] -이어서 1시간 동안 배양시킨다.
- [0088] -그 후 조직 위의 배양물 배지를 따라 내고 100 μ l의 양을 바이러스와 시험
- [0089] 희석액의 혼합물로부터의 적합한 열(row)에 적용한다.
- [0090] -37℃에서 1시간 배양시킨다.
- [0091] -물질을 따라 내고 2%의 송아지 혈청을 함유하는 파커 배양물 배지
- [0092] 100 μ l를 거기에 첨가한다.
- [0093] 샘플을 37℃에서 유지시키고 7일에 걸쳐 현미경 검사로 평가하여 처리하지
- [0094] 않은 바이러스와 비교한다.
- [0095] 결과는 표2에 나타낸다.

표2

항바이러스 활성에 대한 시험

시험 물질의 희석액 mg/ml	1:3	1:10	1:30	1:100	대조용 바이러스
SIN-E1	0*	0* p<0.01	4.0	5.15	5.15
SIN-E2	0*	0* p<0.01	3.2	4.8	5.15
SIN-E3	0*	0* p<0.01	0* p<0.01 vs 대조용 p<0.05 vs SIN-E2	3.5	5.15

- [0100] 표2의 심볼:
- [0101] 0*=완전 억제
- [0102] 결과의 평가
- [0103] 수행한 연구는 시험 물질 3가지 모두가 1:3(1.5mg/ml) 및 1:10(0.5mg/ml)
- [0104] 희석액에서 바이러스 증식을 완전히 억제하는 것을 보여주었다. SIN-E1 및
- [0105] SIN-E1의 경우 1 시간 내의 부분 불활성화가 1:30(0.15mg/ml)의 희석액
- [0106] 에서도 관찰되었고, SIN-E3의 경우 이 희석액에서도 완전한 억제를 나타내
- [0107] 었는데 이는 SIN-E2 및 대조용 둘 모두에 비해 현저한 것이다. SIN-E3의
- [0108] 경우 1:100(0.05mg/ml)의 희석액에서 부분 불활성화가 나타났지만 이 결과는
- [0109] 통계적으로 무의미하다.
- [0110] 3. SIN-E1, SIN-E2 및 SIN-E3의 바이러스 불활성화 효과에 대한
- [0111] 혈청 단백질의 효과의 연구
- [0112] 실험은 2에서 기술한대로 수행하였다.

[0113]

표3

[0114]

송아지 혈청의 존재하에서의 시험 물질의 항바이러스 활성

[0115]

시험 물질의 회석액 mg/ml	1:3 1.5	1:10 0.5	1:30 0.15	1:100 0.05	대조용 바이러스
SIN-E1	0*	0* p<0.01	4.0	5.15	5.15
SIN-E2	0*	0* p<0.01	3.2	4.8	5.15
SIN-E3	0*	0* p<0.01	0* p<0.01 vs 대조용 p<0.05 vs SIN-E2	3.5	5.15

[0116]

표3의 심볼:

[0117]

0* =완전 억제

[0118]

표4

[0119]

송아지 혈청이 없는 배지에서의 시험 물질의 항바이러스 활성

[0120]

시험 물질의 회석액 mg/ml	1:3 1.5	1:10 0.5	1:30 0.15	1:100 0.05	대조용 바이러스
SIN-E1	0*	0* p<0.01	4.2	5.15	5.15
SIN-E2	0*	0* p<0.01	3.5	4.9	5.15
SIN-E3	0*	0* p<0.01	0* p<0.01 vs 대조용 p<0.05 vs SIN-E2	3.7	5.15

[0121]

표4의 심볼:

[0122]

0* =완전 억제

[0123]

시험의 평가

[0124]

포진 바이러스에 대한 시험 화합물의 불활성화 활성은 단백질의 존재에 의해

[0125]

영향을 받지 않는데, 그것은 혈청 비함유 배지(표4 참조) 및 10%의 송아지

[0126]

태아 혈청(표3 참조)을 함유하는 배지에서 증명되었다.

[0127]

요약하면, 혈청 단백질의 영향의 연구에 따르면, 본 발명에 속하는 조성물은

[0128]

바이러스의 표면 구조의 붕괴로 인해 다양한 불포화 지방산 조성물에 의해

[0129]

캡시드를 가진 바이러스의 감염성이 손상되거나 완전히 제거된다고 청구하는

[0130]

문헌(참조: 예를 들면, 미국 특허 제4,513,008호, 발명자 E.Recivi 등)에

[0131]

있는 선행 자료에 비해 현저한 추가 활성을 나타낸다고 할 수 있다. 다른

[0132]

문헌 자료(참조: 예를 들면, Vollenbroich, D et al.: Biologicals. Sept. :

[0133]

25930:289-97(1997))에 따르면, 적용된 불포화 지방산의 바이러스 불활성화

[0134]

활성은 미량의 혈청 단백질에 의해 제거되며, 따라서 치료에 소용이 없다.

[0135]

이와 대조적으로, 본 발명자들의 실험에서는 1차 원숭이 신장 조직에서

[0136]

본 발명의 조성물의 포진 바이러스 불활성화 효과는 10%의 송아지 태아

- [0137] 혈청의 존재하에서도 억제되지 않는다.
- [0138] 본원이 청구하는 신규 약제 조성물의 이점은 다음과 같이 요약할 수 있다:
- [0139] -선행 기술에 비해 본 발명은 방지시 ω -3-다가불포화 지방산의 산화가
- [0140] 효과적으로 방지되는 이점을 갖는 장기간 저장 가능한 안정한 약제 조성물의
- [0141] 제조를 가능하게 하고,
- [0142] -본 발명에 명시된 방법의 적용으로 다른 및/또는 신규한 항바이러스제를
- [0143] 함유하는 추가의 조합물의 간단하고 경제적인 제조가 가능하고,
- [0144] - ω -3-다가불포화 지방산의 에스테르뿐만 아니라 이를 함유하는 조성물의
- [0145] 독성이 모 ω -3-다가불포화 지방산 또는 이를 함유하는 조성물의 독성보다
- [0146] 낮은 것으로 입증되었고,
- [0147] -본 발명에 따라 제조한 조합물은 생물학적으로 더욱 다양하고 융통성 있는
- [0148] 항바이러스 처리를 가능하게 함으로써 동시에 더욱 효과적으로 바이러스
- [0149] 복제를 억제하며,
- [0150] -본 발명에서 기술한 과정은 기본 성분과 ω -3-다가불포화 지방산의 염의
- [0151] 제조와 관련된 기술적 문제와 이러한 어려움에 수반되는 비용을 해소시킨다.
- [0152] 본 발명에 따라 제조한 조성물은 하기 실시예로 예시한다.

실시예

- [0153] 실시예1
- [0154] 캡슐화된 형태의 제조(표에서 SIN-E3로 지정)
- [0155] 35 질량 %의 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산 에틸 에스테르(EPA 에틸 에스테르) 및 25 질량%의 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 에틸 에스테르(DHA 에틸 에스테르)를 함유하는 강화된 해산 어류 오일(362g)으로부터의 ω -3-다가불포화 지방산의 에스테르의 혼합물을 실온에서 1-리신 하이드로클로라이드(203g) 및 글루콘산 아연(30g)과 혼합한다. 이렇게 해서 균질 혼합물을 수득한 다음 콜로이드성 실리카겔(25g) 및 레시틴(1g)으로 보강한다. 추가 균질화 후에 물질을 자체 공지된 방법으로 1000개의 연질 젤라틴 캡슐내에 채운다.
- [0156] 실시예2
- [0157] 캡슐화된 형태의 제조
- [0158] 조성물이 32.8 질량 %의 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산 에틸 에스테르(EPA 에틸 에스테르), 22.2 질량%의 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 에틸 에스테르(DHA 에틸 에스테르) 및 활성 성분 및 실시예1에 명시되었지만 천연 효모(1g) 내로 혼입된 셀레늄으로 보강된 첨가제로 구성되었다는 것을 제외하고는 모든 면에서 실시예1의 과정에 따른다.
- [0159] 실시예3
- [0160] 캡슐화된 형태의 제조(표에서 SIN-E2로 지정)
- [0161] 35 질량 %의 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산 에틸 에스테르(EPA 에틸 에스테르) 및 25 질량%의 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 에틸 에스테르(DHA 에틸 에스테르)를 함유하는 강화된 해산 어류 오일(362g)으로부터의 ω -3-다가불포화 지방산의 에스테르의 혼합물을 실온에서 1-리신 하이드로클로라이드(203g)와 혼합한다. 이렇게 해서 균질 혼합물을 수득한 다음 콜로이드성 실리카겔(25g) 및 레시틴(1g)으로 보강한다. 추가 균질화 후에 물질을 자체 공지된 방법으로 1000개의 연질 젤라틴 캡슐내에 채운다.
- [0162] 실시예4

[0163] 캡슐화된 형태의 제조

[0164] ω -3-다가불포화 지방산 에틸 에스테르의 혼합물 대신 5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산의 트리글리세라이드 에스테르(EPA 트리글리세라이드 에스테르), 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산의 트리글리세라이드 에스테르(DHA 트리글리세라이드 에스테르)의 혼합물이 사용된다는 것을 제외하고는 모든 면에서 실시예1의 과정에 따른다.

산업상 이용 가능성

[0165] 본 발명은 항바이러스 및 면역자극 약제 조성물로서 유용하다.