



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0045502
(43) 공개일자 2020년05월04일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/352</i> (2006.01) <i>A61K 31/192</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/353</i> (2006.01) <i>A61K 31/4525</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/7048</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01)
 <i>A61P 31/16</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/352</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/192</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7007049
 (22) 출원일자(국제) 2017년08월28일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년03월10일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2017/048892
 (87) 국제공개번호 WO 2019/045677
 국제공개일자 2019년03월07일</p> | <p>(71) 출원인
 글로벌 바이오라이프 인코포레이티드
 미국, 메릴랜드 20814, 베데스다, 스위트 210, 몽
 고메리 레인 4800</p> <p>(72) 발명자
 툼슨 다릴
 미국, 플로리다 33884, 윈터 해변, 사이프러스 가
 든스 블러버드 #239 6039</p> <p>(74) 대리인
 김순웅</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **바이러스 감염을 예방 및 치료하기 위한 방법 및 조성물**

(57) 요약

자연 발생 화합물의 조합을 사용하여 바이러스 감염을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 방법은 치료학적 유효량의 헬리카제 ATPase 억제제, 시알리다제 효소 억제제, ICAM-1 억제제 및 갈락산을 포함하는 조성물을 바이러스 감염 위험이 있거나 바이러스 감염을 진단받은 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 이 각각은 또한 면역 반응을 하향 조절한다. 조성물은 투과 증진제를 더 포함할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/353 (2013.01)

A61K 31/4525 (2013.01)

A61K 31/7048 (2013.01)

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 31/16 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

치료학적 유효량의 (i) 헬리카제 ATPase(helicase ATPase) 억제제; (ii) 시알리다제 효소(sialidase enzyme) 억제제; (iii) ICAM-1 억제제; 및 (iv) 갈락산;을 포함하는 조성물을 바이러스 감염 위험이 있거나 바이러스 감염을 진단받은 환자에게 투여하여 바이러스 감염 발생을 제한하거나 바이러스 감염을 치료하는 것을 포함하는 바이러스 감염 발생을 제한하거나 바이러스 감염을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

헬리카제 ATPase 억제제 및 ICAM-1 억제제 둘 모두에서 미리세틴, 시알리다제 효소에서 헤스페리딘이고, 인플루엔자는 바이러스 감염인 것인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 조성물은 경구 투여, 정맥내 주사, 근육내 주사, 척추강 내 주사, 피하 투여, 설하, 협측 투여, 직장 투여, 질내 투여, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 입을 통한 흡입, 코를 통한 흡입, 경피, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 환자에게 투여되는 것인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 헬리카제 ATPase 억제제는 자연 발생 화합물, 자연 발생 화합물의 합성 유도체 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 자연 발생 화합물은 플라보노이드, 플라보노이드 유도체 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 플라보노이드는 미리세틴인 것인, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 시알리다제 효소 억제제는 자연 발생 화합물, 자연 발생 화합물의 합성 유도체 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 자연 발생 화합물은 플라보노이드, 플라보노이드 유도체 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 플라보노이드는 헤스페리딘 또는 헤스페리딘인 것인, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 바이러스 감염은 에볼라 바이러스인 것인, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 환자는 인간인 것인, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 조성물은 투과 증진제를 더 포함하는 것인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 투과 증진제가 피페린인 것인, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 헬리카제 ATPase 억제제는 미리세틴이고, 시알리다제 효소 억제제는 헤스페리틴인 것인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 조성물이 피페린을 더 포함하는 것인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 조성물 내 약 300 내지 약 700 mg의 미리세틴; 약 100 내지 약 500 mg의 헤스페리틴; 및 약 5 내지 약 100 mg의 피페린이 존재하는 것인, 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 조성물 내 약 450 내지 약 600 mg의 미리세틴; 약 250 내지 약 400 mg의 헤스페리틴; 및 약 5 내지 약 50 mg의 피페린이 존재하는 것인, 방법.

청구항 18

제15항에 있어서, 혼합물의 전체 중량을 기준으로, 조성물 내 약 55 내지 약 75% 중량의 미리세틴; 약 30 내지 약 50% 헤스페리틴; 및 약 0.5 내지 약 5% 피페린이 존재하는 것인, 방법.

청구항 19

제15항에 있어서, 조성물 내 존재하는 피페린, 미리세틴 및 헤스페리틴의 비가 약 1:(30-60):(30-60)인 것인, 방법.

청구항 20

치료학적 유효량의 헬리카제 ATPase 억제제, 시알리다제 효소 억제제 및 갈락산을 포함하는 바이러스 감염 치료용 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 헬리카제 ATPase 억제제는 자연 발생 화합물, 자연 발생 화합물의 합성 유도체 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 자연 발생 화합물은 플라보노이드, 플라보노이드 유도체 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 플라보노이드는 미리세틴인 것인, 조성물.

청구항 24

제19항에 있어서, 시알리다제 효소 억제제는 자연 발생 화합물, 자연 발생 화합물의 합성 유도체 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 자연 발생 화합물이 플라보노이드, 플라보노이드 유도체 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 플라보노이드는 헤스페리틴 또는 헤스페리딘인 것인, 조성물.

청구항 27

제18항에 있어서, 조성물은 투과 증진제를 더 포함하는 것인, 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 투과 증진제는 피페린인 것인, 조성물.

청구항 29

제20항에 있어서, 헬리카제 ATPase 억제제는 미리세틴이고, 시알리다제 효소 억제제는 헤스페리틴인 것인, 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 조성물은 피페린을 더 포함하는 것인, 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 조성물 내 약 300 내지 약 700 mg의 미리세틴; 약 100 내지 약 500 mg의 헤스페리틴; 및 약 5 내지 약 100 mg의 피페린;이 존재하는 것인, 조성물.

청구항 32

제30항에 있어서, 조성물 내 약 450 내지 약 600 mg의 미리세틴; 약 250 내지 약 400 mg의 헤스페리틴; 및 약 5 내지 약 50 mg의 피페린;이 존재하는 것인, 조성물.

청구항 33

제30항에 있어서, 혼합물의 전체 중량을 기준으로, 조성물 내 약 55 내지 약 75% 중량의 미리세틴; 약 30 내지 약 50% 헤스페리틴; 및 약 0.5 내지 약 5% 피페린;을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 34

제30항에 있어서, 조성물 내 존재하는 피페린, 미리세틴 및 헤스페리틴의 비가 약 1:(30-60):(30- 60)인, 조성물.

청구항 35

혼합물의 전체 중량을 기준으로, 60% 미리세틴, 39% 헤스페리틴, 1% 피페린 및 29% 갈릭산을 포함하는 조성물을 에볼라 바이러스 위험이 있거나 진단받은 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 에볼라 바이러스의 발생을 제한하거나 에볼라 바이러스를 치료하는 방법.

청구항 36

제29항에 있어서, 혼합물의 전체 중량을 기준으로, 조성물은 50% 미리세틴, 39% 헤스페리틴, 1% 피페린 및 10% 갈릭산을 포함하는 것인, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 바이러스 감염 발생을 제한 및/또는 바이러스 감염을 치료하는 것에 관한 것으로, 보다 상세하게는 바이러스 감염 위험이 있거나 바이러스 감염 진단을 받은 환자에게 유리하게 투여되는, 헬리카제 ATPase 억제제, 시알리다제 효소 억제제, ICAM-1 억제제 및 갈릭산을 갖는 치료적 방법 및 치료적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 많은 인간의 질환은 바이러스라 불리는 미생물에 의한 감염으로부터 기인한다. 바이러스에 의한 감염은 경증에서 중증까지 다양한 증상을 유발할 수 있다. 바이러스 감염은 많은 수의 사망을 초래한다. 이러한 전염병의 예로는 대략적으로 4천만 명이 사망한 1981-1919년의 스페인 독감 및 거의 2백만 명이 사망한 HIV/AIDS 전염병을 포함한다.
- [0003] 바이러스는 복제를 위한 숙주를 필요로 하고, 바이러스는 다수의 메커니즘을 통해 감염된 숙주로부터 감염되지 않은 숙주로 전염된다. 바이러스는 먼저 숙주 세포에 달라 붙는다. 그런 다음 바이러스는 세포에 들어가고, 바이러스의 유전자 코드(예, RNA 또는 DNA)를 방출할 것이다. 바이러스는 복제를 위해 숙주 세포의 기능성 단백질 및 효소를 이용한다. 결국, 생존에 필요한 메커니즘이 바이러스에 의해 제어되기 때문에, 숙주 세포는 죽을 수 있다. 세포의 사멸 후, 복제된 바이러스가 방출되어, 새로운 숙주 세포를 공격하도록 하고, 복제 과정을 계속한다. 일부 바이러스는 숙주 세포의 변형을 야기시켜 암을 유발하며, 반면 다른 바이러스는 숙주에서 감염 증상이 나타나기 전에 연장 기간동안 숙주에서 휴면기를 유지할 수 있다.
- [0004] 바이러스 감염으로 인한 증상은 바이러스마다 다양할 수 있으며, 이는 임의의 하나의 바이러스가 일반적으로 세포의 특정 유형만을 감염시키기 때문이다. 바이러스의 돌연변이는 임의의 하나의 바이러스가 감염시킬 수 있는 종의 수를 늘릴 수 있음에도 불구하고, 이러한 관찰은 또한 특정 바이러스가 일반적으로 오직 특정 종만을 감염시킬 수 있음을 의미한다.
- [0005] 숙주 종은 바이러스 감염으로부터 자신을 보호하기 위해 다수의 방어 메커니즘을 개발했다. 첫 번째 방어선은 바이러스가 숙주에 유입되는 것을 방지하는 메커니즘이다. 피부는 불침투성 진입 장벽을 제공한다. 바이러스는 일반적으로 체강을 통해 몸으로 들어가고, 이러한 체강을 일렬로 하는 점막의 표면을 관통할 수 있다. 일단 바이러스가 체내에 있고, 몸의 면역 시스템에 의해 감지되면, 혈액의 림프구 및 단핵구가 침입자를 공격하는 방법을 배우게 된다. 침윤된 세포는 인터페론(예를 들어 IL 1, IL 6, IL 12, IL 16), 종양 괴사 인자 (TNF- α), 및 인터페론(일반적인 인터페론 α 및 γ)과 같은 사이토카인을 방출한다. 이러한 사이토카인의 역할은 침입하는 바이러스에 대한 다른 숙주 세포의 내성을 증가시키는 것이다. 숙주에 의해 경험되는 바이러스 감염의 많은 증상은 일반적으로 사이토카인 스톰(cytokine storm)이라 불리는 사이토카인의 광범위한 방출에 기인한다.
- [0006] 백혈구는 이전에 몸에 침입한 바이러스와 싸우는 방법을 기억할 수 있다. 그래서 만약 숙주가 바이러스의 초기 공격에서 살아남으면, 면역 시스템은 동일한 바이러스의 후속 감염에 훨씬 더 빠르게 반응할 수 있다. 몸은 바이러스에 대한 면역을 발전시킨다. 또한 이와 같은 면역은 예방법(immunization)으로 알려진 과정에서 바이러스에 대한 대응품(백신)을 면역 시스템에 제시함으로써 유도될 수 있다.
- [0007] 항바이러스 약물은 환자의 바이러스 감염을 극복하는데 있어서 면역 시스템을 돕는 것으로 당업계에 알려져 있다. 대부분 항바이러스 약물은 감염된 환자의 몸에서 바이러스의 복제를 느리게 하여 질환 증상이 덜 심각할 때 몸의 면역 시스템이 효과적으로 반응을 시작하도록 한다. 항바이러스 약물은 하나 또는 두 바이러스에 특이적으로 작용할 수 있거나, 바이러스의 광범위한 범위에 걸쳐 효과가 있을 수 있다. 항바이러스제가 바이러스 복제를 늦출 수 있는 많은 알려진 메커니즘이 있다. 하나의 항바이러스 전략은 바이러스가 표적 세포에 침투하는 것을 늦추거나 막는 것으로, 예를 들어 바이러스가 세포에 들어가기 위해 필요한 표적 세포의 수용체에 결합함으로써 또는 바이러스를 코팅함으로써 표적 수용체에 결합하는 바이러스의 능력을 방지하는 것이다. 다른 항바이러스제는 바이러스 입자가 표적 세포에 들어갔을 때 바이러스 복제의 속도를 늦출 수 있다. 이러한 메커니즘은 당업계에 알려진 것이다.

발명의 내용

- [0008] 본 발명은 자연 발생 화합물의 조합을 사용하여 바이러스 감염을 치료하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 일 실시예에서, 방법은 치료학적 유효량의 헬리카제 ATPase(helicase ATPase) 억제제, 시알리다제 효소(sialidase enzyme) 억제제, ICAM-1 억제제 및 갈락산을 포함하는 조성물을 바이러스 감염 위험이 있거나 바이러스 감염을 진단받은 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 조성물은 투과 증진제를 더 포함할 수 있다.
- [0009] 상기 조성물은 바이러스에 대한 복제율(replication rates)을 감소시키고, 숙주의 면역 반응을 자극하는 바이러스의 능력을 감소시킴으로써, 바이러스 감염을 방지하는 효과가 있으며, 이로 인해 세포 무결성(cellular integrity)을 유지하는 효과가 있다. 구체적으로, 상기 조성물은 도킹 사이트(site) 경쟁에 의해 세포 표면에서 복제 효소 헬리카제의 ATPase 활성을 억제하는 효과가 있다. 더욱이, 상기 조성물은 세포 간 바이러스 입자의

진입 및 방출 단계와 관련된 시알리다제 및 ICAM-1 효소를 억제하는 효과가 있다. 하나의 기능에 국한되는 것을 원하는 것은 아니나, 갈락산은 염증 및 통증 억제제(예를 들어, 각각 TNF- α 및 통각 수용기를 표적으로 함)로서 기능할 것이다.

- [0010] 본 발명의 일 측면에서, 치료학적 유효량의 ATPase 억제제, 시알리다제 조성물 효소 억제제, ICAM-1 억제제 및 갈락산을 바이러스 감염 위험이 있거나 바이러스 감염을 진단받은 환자에게 투여하는 것을 포함하는 바이러스 감염을 예방 및 치료하는 방법을 제공한다.
- [0011] 본 발명의 다른 측면에서, 치료학적 유효량의 ATPase 억제제, 시알리다제 효소 억제제, ICAM-1 억제제 및 갈락산을 포함하는 바이러스 감염 치료용 조성물을 제공한다.
- [0012] 일 실시예에서, 상기 조성물은 경구 투여, 정맥내 주사, 근육내 주사, 척추강 내 주사, 피하 투여, 설하, 협측 투여, 직장 투여, 질내 투여, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 입을 통한 흡입, 코를 통한 흡입, 경피, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 환자에게 투여된다.
- [0013] 다른 실시예에서, 헬리카제 ATPase 억제제는 자연 발생 화합물, 자연 발생 화합물의 합성 유도체 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0014] 다른 실시예에서, 자연 발생 ATPase 억제제 화합물은 플라보노이드, 플라보노이드 유도체 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0015] 다른 실시예에서, 플라보노이드 ATPase 억제제는 미리세틴이다.
- [0016] 다른 실시예에서, I-CAM 1 억제제는 플라보노이드, 플라보노이드 유도체 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0017] 다른 실시예에서, ICAM-1 억제제는 미리세틴이다.
- [0018] 다른 실시예에서, 시알리다제 효소 억제제는 자연 발생 화합물, 자연 발생 화합물의 합성 유도체 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0019] 다른 실시예에서, 자연 발생 시알리다제 효소 억제제 화합물은 플라보노이드, 플라보노이드 유도체 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0020] 다른 실시예에서, 플라보노이드 시알리다제 효소 억제제는 헤스페리틴 또는 헤스페리딘이다.
- [0021] 다른 실시예에서, 바이러스 감염은 에볼라 바이러스이다.
- [0022] 다른 실시예에서, 환자는 인간이다.
- [0023] 다른 실시예에서, 조성물은 투과 증진제를 더 포함한다.
- [0024] 다른 실시예에서, 투과 증진제는 피페린이다.
- [0025] 다른 실시예에서, 헬리카제 ATPase 및 ICAM-1 억제제는 미리세틴이고, 시알리다제 효소 억제제는 헤스페리틴이다.
- [0026] 다른 실시예에서, 조성물은 피페린을 더 포함한다.
- [0027] 다른 실시예에서, 조성물 내 약 300 내지 약 700 mg의 미리세틴; 약 100 내지 약 500 mg의 헤스페리틴; 약 5 내지 약 100 mg의 피페린 및 약 150 mg-300 mg의 갈락산이 존재한다.
- [0028] 다른 실시예에서, 조성물 내 약 450 내지 약 600 mg의 미리세틴; 약 250 내지 약 400 mg의 헤스페리틴; 약 5 내지 약 50 mg의 피페린 및 약 250-450 mg의 갈락산이 존재한다.
- [0029] 다른 실시예에서, 혼합물의 전체 중량을 기준으로, 조성물 내 약 55 내지 약 75% 중량의 미리세틴; 약 30 내지 약 50% 헤스페리틴; 약 0.5 내지 약 5% 피페린; 및 약 10% 내지 25% 갈락산이 존재한다.
- [0030] 다른 실시예에서, 조성물 내 존재하는 피페린, 미리세틴, 헤스페리틴 및 갈락산의 비가 약 1:(30-60):(30-60):30-60이다.
- [0031] 본 발명의 다른 측면에서, 혼합물의 전체 중량을 기준으로, 40% 미리세틴, 30% 헤스페리틴, 1% 피페린 및 29% 갈락산을 포함하는 조성물을 에볼라 바이러스 위험이 있거나 진단받은 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 에볼라 바이러스를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0032] 본 발명의 다른 측면에서, 혼합물의 전체 중량을 기준으로, 60% 미리세틴, 39% 헤스페리틴 및 1% 피페린을 포함하는, 에볼라 바이러스 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 다음의 용어 및 문구는 아래에 기술된 의미를 가질 것이다.

[0034] 화합물을 언급할 때 "자연 발생"이란 문구는 자연적으로 발견될 수 있는 형태인 화합물을 의미한다. 예를 들어, 화합물이 자연에서 화합물과 함께 발견되는 다른 분자들 중 적어도 일부로부터 정제되고 분리된다면, 자연 발생 형태 화합물이 아니다. "자연 발생 화합물"은 자연에서 발견될 수 있는 화합물, 즉, 사람에 의해 생성되거나 개질되지 않은 화합물을 지칭한다.

[0035] 질환 또는 병태의 "치료"는 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 치료하는 것뿐만 아니라 개선하는 것을 의미한다.

[0036] 용어 "치료적 효과"는 당업계에 인식된 것이며, 동물에서 국소 또는 전신 효과, 상세하게는 포유 동물, 보다 상세하게는 약리학적 활성 물질에 의해 야기된 인간에서의 국소 또는 전신 효과를 지칭한다. 문구 "치료학적 유효량"은 임의의 치료에 적용 가능한 합리적인 이익/위험 비율로 몇몇 원하는 국소 또는 전신 효과를 생성하는 정도의 물질의 양을 의미한다. 이러한 물질의 치료학적 유효량은 환자 및 치료되는 질환 또는 병태, 환자의 체중 및 연령, 질환 또는 병태의 심각도, 투여 방식 등에 따라 달라지며, 이는 본 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 특정 조성물을 충분한 양으로 투여하여 그러한 치료에 적용 가능한 합리적인 이익/위험 비율로 원하는 효과를 생성할 수 있다.

[0037] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 유기체에 자극을 주지 않고 투여된 화합물의 본질 및 생물 활성을 파괴하지 않는 담체 또는 희석제를 의미한다.

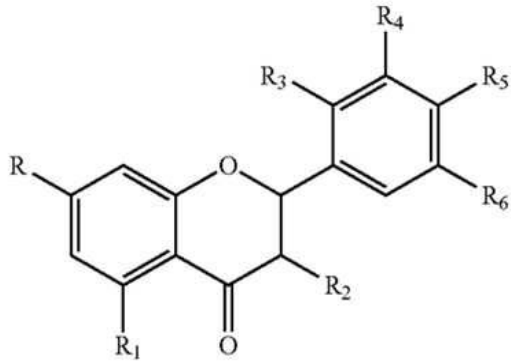
[0038] 본 발명은 치료학적 유효량의 헬리카제 ATPase(helicase ATPase) 억제제, 시알리다제 효소 억제제, ICAM-1 억제제, 및 갈락산을 포함하는 조성물을 바이러스 감염 위험이 있거나 바이러스 감염을 진단받은 환자에게 투여하는 것에 관한 것이다.

[0039] 일 실시예에서, 헬리카제 ATPase 억제제, 시알리다제 효소 억제제, ICAM-1 억제제 및 갈락산의 중량에 의한 혼합물로 이루어진 조성물에 대한 유효 농도는 조성물의 약 250 mg 내지 약 1000 mg의 범위이다. 일 실시예에서, 하루의 시작에서 취하는 하루 당 단일 용량은 약 750 mg, 또는 약 1500 mg이다. 다른 실시예에서, 조성물은 용량 당 약 750 mg의 양으로 1 일 3 회 용량으로 투여된다. 일 실시예에서, 매일 투여되는 조성물의 총량은 적어도 500 mg, 또는 적어도 750 mg, 또는 적어도 1000 mg 또는 적어도 2500 mg이다.

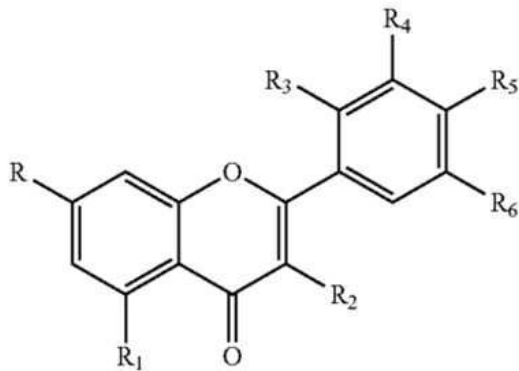
[0040] 본 발명의 헬리카제 ATPase 억제제는 도킹 사이트 경쟁에 의해 세포 표면에서 복제 효소 헬리카제의 ATPase 활성을 억제함으로써 세포 복제 억제제로서 기능한다. 이 억제는 바이러스성 언패킹(viral un-packaging) 및 복제 속도를 감소시키고, 세포 외부에서 발생하는 억제 활성으로 인한 바이러스 균주(viral strain)의 돌연변이를 감소시킨다.

[0041] 일 실시예에서, 헬리카제 ATPase 억제제는 자연 발생 화합물, 자연 발생 화합물의 합성 유도체 또는 이들의 조합을 포함한다. 바이러스 감염에 영향을 미치는 몇몇 자연 발생 화합물이 있다.

[0042] 일 실시예에서, 자연 발생 ATPase 억제제 화합물은 플라보노이드, 플라보노이드 유도체 또는 이들의 조합을 포함한다. 플라보노이드는 자연-발생 항산화제 화합물로 이는 당뇨병, 신경계 장애, 트롬빈 억제, 암, 및 항바이러스를 포함하는 몇 가지 치료적 용도가 입증된 화합물이다. 일반적으로, 플라보노이드는 투여되었을 때 부작용이 거의 없고, 다량의 용량으로 환자들에게 안전하게 제공될 수 있다. 유용한 플라보노이드의 두 가지 유형은 플라바논(flavanones) 및 플라본(flavones)이다. 플라바논은 아래에 나타낸 구조 (I)을 가지며, 플라본은 아래에 나타낸 유사한 구조 (II)을 가진다:



플라바논 (I)



플라본 (II)

여기서, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 히드록시기, 알콕시기, 루티노실기, 람노실기, 치환된 알콕시기 또는 치환된 아실옥시기이고, 여기서 치환기는 히드록실, 알콕시, 아릴옥시, 페닐, 할로젠, 및 아미도기로부터 선택된다. 화학식 (I) 및 (II)의 플라보노이드의 몇 가지 예는 아래 표 1에 나타내었다.

표 1

플라본	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
플라본	H	H	H	H	H	H	H
크리신	OH	OH	H	H	H	H	H
아피제닌	OH	OH	H	H	H	OH	H
루테올린	OH	OH	H	H	H	OH	H
디오스민	-O-루티노오스	OH	H	H	OH	OCH ₃	H
피세틴	OH	H	OH	H	OH	OH	H
캄페롤	OH	OH	OH	H	H	OH	H
모린	OH	OH	OH	OH	H	OH	H
퀘르세틴	OH	OH	OH	H	OH	OH	H
미리세틴	OH	OH	OH	H	OH	OH	OH
루틴	OH	OH	-O-루티노오스	H	OH H	OH	H
로이폴린	R-G ^{-a}	OH	H	H	H	OH	H
플라본	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
갈란긴	OH	OH	OH	H	H	H	H
헤스페레틴	OH	OH	H	H	OH	OCH ₃	H
에리오딕티올	OH	OH	H	H	OH	OH	H

나린제닌	OH	OH	H H H	H H H	H H OH	OH	H H H
나린긴	R-G ^{-a}	OH	H	H	H	OH	H
네오헤스페리딘	R-G ^{-b}	OH	H	H	OH	OCH ₃	H
플라본	R	R₁	R₂	R₃	R₄	R₅	R₆
헤스페리딘	R-G ^{-b}	OH	H	H	OH	OCH ₃	H
나리루틴	R-G ^{-b}	OH	H	H	H	OH	H
프루닌	글루코스-	OH	H	H	H	OH	H

[0049] ^a람노스-글루코스, L-람노스는 α 1→2가 D-글루코스에 연결된 것이다.

[0050] ^b람노스-글루코스, L-람노스는 α 1→6가 D-글루코스에 연결된 것이다.

[0051]

[0052] 일 실시예에서, 헬리카제 ATPase 억제제는 플라보노이드 미리세틴이다.

[0053] 미리세틴은 체리, 크랜베리 및 빌베리를 포함하는 대부분의 베리, 및 파슬리 및 루타바가를 포함하는 기타 식물에서 발견되는 플라보노이드이다. 효소 헬리카제를 억제하는 것 외에도, 미리세틴은 강력하고 광범위한 사이토카인 신호전달 억제제 및 면역-조절제로서 기능한다. 미리세틴은 사이토카인 활성화 및 TNF-A를 하향-조절한다. 예를 들어, 이는 림포카인, 인터루킨, 및 케모카인, 상세하게는 인터루킨 IL-IL-36 및 TNF-A를 포함한다.

[0054] 미리세틴과 같은, 자연 발생 플라보노이드는 일반적으로 가변적인 위치에서, 주로 히드록실, 메톡실, 이소프레닐 및 글리코실기로 치환된다. 이러한 분자에서의 할로겐의 도입은 항바이러스성 특성을 포함하는, 강한 생물학적 활성을 보여준다.

[0055] 본 발명의 ICAM-1 억제제는 세포 간 바이러스 입자의 진입 및 방출 단계에 관여하는 ICAM-1 효소를 억제함으로써 세포 내 바이러스 복제를 늦추는 기능을 한다.

[0056] 일 실시예에서, ICAM-1 억제제는 플라보노이드 미리세틴이다.

[0057] 본 발명의 시알리다제는 세포 간 바이러스 입자의 진입 및 방출 단계에 관여하는 시알리다제 효소를 억제함으로써 세포 내 바이러스 복제를 늦추는 기능을 한다.

[0058] 일 실시예에서, 시알리다제 효소 억제제는 자연 발생 화합물, 자연 발생 화합물의 합성 유도체 또는 이들의 조합을 포함한다. 다른 실시예에서, 자연 발생 시알리다제 효소 억제제 화합물은 플라보노이드, 플라보노이드 유도체 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0059] 일 실시예에서, 시알리다제 효소 억제제는 플라보노이드 헤스페리딘 또는 헤스페리딘이다. 헤스페리딘은 식물, 주로 감귤류 과일 껍질에서 발견되는 플라보노이드이다.

[0060] 헤스페리딘은 헤스페리딘의 아글리콘 형태이다. 시알리다제 효소를 억제하는 것 외에도, 헤스페리딘과 헤스페리딘은 과도한 히스타민 및 히스타딘 농도로 인한 세포 층 산성화(cellular stratum acidification)를 억제함으로써 세포 무결성제(cellular integrity agents)로서 기능을 한다. 헤스페리딘 및 헤스페리딘은 핵 인자 kB의 활성화, IκB(알파)의 인산화뿐만 아니라 세포 내 H₂O₂ 생성의 억제 및 P-38 MAPK (미토겐 활성화된 키나제)의 억제에 의해 인테그린 손실을 추가로 방지한다. 헤스페리딘 및 헤스페리딘은 이동 및 증식의 강화와 관련된 섬유아세포 콜라겐 합성을 자극함으로써 세포 무결성(cellular integrity)을 추가로 향상시킨다.

[0061] 미리세틴, 헤스페리딘 또는 헤스페리딘은 그들의 원래의 식물원(botanical sources)으로부터 수확할 수 있는 몇 가지 방법이 있다. 하나의 방법에서, 예를 들어, 식물원으로부터 추출은 포도 종자 또는 토마토 종자, 소나무 껍질(pine bark) 또는 감귤 껍질과 같은 적절한 종자 물질로 시작한다. 원료 물질을 물로 침지시키고 플러싱하여(flushed) 원료 물질의 벌크 펙틴(bulkier pectins) 및 섬유로부터 수용성 플라보노이드를 분리한다. 그런 다음 이 펄프 세척(pulp wash)은 당업계에 공지된 적절한 산 및 염기로 처리하여 침전을 야기시킨다. 이어서, 침

전물을 다시 세척하고, 건조시킨 다음 농축시켜 상당히 순수한 플라보노이드 조성물을 수득한다. 이 조성물을 추가로 정제하여 원하는 플라보노이드 생성물을 포함하는 분획(fractions)을 얻을 수 있다.

[0062] 다른 방법에서, 역삼투를 사용하여 음료 제조 공정으로부터 주스 스트림에서 표적 플라보노이드를 여과함으로써 표적 플라보노이드를 제거할 수 있다. 감귤류 과일과 같은 과일 주스를 제조하는 공정은 껍질로부터 플라보노이드를 방출하고 과즙 제품에 이를 현탁시킨다. 이러한 수용성 플라보노이드는 주스 제품에서 쓴맛 또는 이취(off flavors)를 생성하는 경향이 있기 때문에 제거하는 것이 대체로 바람직하다.

[0063] 예를 들어, 자몽 주스를 제조하는 동안, 일차 자몽 플라보노이드 나린진(naringin)은 주스 스트림으로 방출된다. 나린진은 매우 독특한 쓴맛을 가지고 있기 때문에, 자몽 주스의 적절한 향미 프로필을 복원하기 위해 수지 코팅된 역삼투 장치를 사용하여 제품 스트림으로부터 이를 제거해야 한다. 생성된 플라보노이드를 최종적으로 수집하고 건조시켜 상당히 순수한 생성물을 얻는다.

[0064] 또한, 플라보노이드를 합성 방법으로 제조할 수 있다. 이러한 방법은 알란-로빈슨 반응(Allan-Robinson Reaction)을 포함할 수 있으며, 이는 α -히드록시 알릴 케톤과 방향족 무수물의 화학 반응으로 플라바논을 형성하는 것이다. 또 다른 예로는 오우어 합성(Auwers Synthesis)이 있으며, 이는 벤즈알데하이드 및 3-옥시펜타논 사이에 α -히드록시칼콘으로의 산 촉매화된 알돌 축합(acid catalyzed aldol condensation)을 필요로 하는 공정이다. 알켄기의 추가 브롬화는 수산화 칼륨과의 반응에 의해 플라바놀로 재배열되는 디브로모-부가물(dibromo-adduct)을 제공한다. 추가의 예로는 베이커-벤카타람 재배열(Baker-Venkataraman Rearrangement)이 있으며, 이는 2-아세톡시아세토펜과 염기의 반응으로 1,3-다이케톤을 형성하는 반응과 관련된 것이다. 재배열 반응 과정은 에놀레이트 형성에 이어 아실 전이를 통해 플라바논을 형성한다. 또한 알가르-플린-오야마다 반응(Algar-Flynn-Oyamada Reaction)을 사용할 수 있다. 이 반응에서, 칼콘은 산화성 고리화를 거쳐 플라바놀을 형성한다.

[0065] 본 발명은 소두창 바이러스(Cowpoxvirus), 헤르페스바이러스(Herpesviridae), 단순 헤르페스 바이러스(Herpes simplex viruses), 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus), 인간 아데노바이러스(human adenoviruses), 인간 파필로마바이러스(human papillomaviruses), B형 간염바이러스(hepatitis B virus), 레트로바이러스과(Retroviridae)(예컨대 인간 면역 결핍 바이러스), 로타바이러스(rotavirus), 필로바이러스과(Filoviridae)(예컨대 마버그 바이러스 및 에볼라 바이러스), 뎅기 바이러스(Dengue virus), 인플루엔자 바이러스(influenza viruses), 한타바이러스(hanta virus), 중증 급성 호흡기 증후군 코로나 바이러스(Severe acute respiratory syndrome coronavirus), 엔테로바이러스(Enteroviruses), 리노 바이러스(Rhino virus), 간염 바이러스(Hepatitis virus), 노로바이러스(Norovirus), 노워크바이러스(Norwalk virus), 알파바이러스(Alpha viruses), 치쿤군야바이러스(Chikungunya virus), 베네주엘라 이콰인 뇌염 바이러스(Venezuelan equine encephalitis virus), 서부마뇌염 바이러스(Western equine encephalitis virus), 동부마뇌염 바이러스(Eastern equine encephalitis virus), 세인트루이스뇌염바이러스(St. Louis encephalitis virus), 웨스트 나일 바이러스(West Nile virus), 황열바이러스(Yellow fever virus), 및 크로이츠펠트 야콥병(Creutzfeldt-Jakob-Disease), 아르보바이러스(Arbovirus), 플라비바이러스(Flavivirus) 및 RNA 바이러스를 포함하는 광범위한 바이러스 감염을 예방 및 치료하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0066] 일 실시예에서, 바이러스 감염은 에볼라 바이러스이다. 바이러스성 에볼라의 치사율은 숙주의 자가면역 반응을 과도하게 자극하는 바이러스의 능력에 의해 발생한다. 숙주의 사이토카인 화학물질의 포화 결과는 인테그린에서 사이토카인의 불안정화 활성으로 인해 급속한 세포 집착 손실을 야기한다. 그 결과 세포 무결성의 상실 및 최종적으로 혈관 조직 및 기관의 치명적인 출혈이 일어난다.

[0067] 에볼라는 세포 표면상의 특정 수용체와 상호작용하여 면역 진호 전달 반응을 자극하는 특정 글리코-단백질 (예를 들어, 분비된 글리코-단백질 (sGP))을 분비함으로써 이를 달성한다. 과도한 신호 전달은 사이토카인 반응을 개시하고, 이는 차례로 케모카인 방출을 개시한다. 생성된 압도적인 농도의 케모카인은 세포 레벨에서 인테그린 손실을 이끈다.

[0068] 본 발명은 바이러스의 복제 속도를 감소시키고 숙주의 면역 반응을 자극하는 바이러스의 능력을 감소시킴으로써 에볼라 바이러스에 대항하여, 세포 무결성을 보존한다.

[0069] 본 발명의 조성물을 바이러스 감염의 위험이 있는 환자에게 투여할 수 있으며, 예를 들어 바이러스성 질환을 갖는 것으로 알려지거나 바이러스 질환을 갖는 것으로 의심되는 환자에 대한 노출을 통해 투여하여, 감염 후 증상의 심각성을 예방 또는 감소시키고 및/또는 감염 후의 중증 또는 사망의 가능성을 감소시킬 수 있다.

[0070] 본 발명의 조성물을 바이러스 질환을 갖는 것으로 알려지거나 바이러스 질환을 갖는 것으로 의심되는 환자에게

투여하여, 증상의 심각성을 감소 및/또는 중증 또는 사망의 가능성을 감소시킬 수 있다.

- [0071] 일 실시예에서, 환자는 인간이다. 다른 실시예에서, 환자는 인간 이외에 개와 같은 포유 동물일 수 있다.
- [0072] 일 실시예에서, 조성물은 투과 증진제를 더 포함한다. 본 발명의 투과 증진제는 헬리카제 ATPase 억제제, ICAM-1 효소 억제제 및 시알리다제 효소 억제제의 경구 흡수 또는 세포 흡수를 향상시키는 기능을 한다.
- [0073] 일 실시예에서, 투과 증진제는 피페린이다. 피페린은 알칼로이드이고, 후추(black pepper) 및 필발(long pepper)의 매운맛(pungency)을 담당하고 있다. 피페린은 상업적으로 이용 가능하거나 또는 디클로로메탄을 사용하여 후추로부터 피페린을 추출할 수 있다. 피페린은 영양소의 생체이용률을 향상시킨다.
- [0074] 일 실시예에서, 헬리카제 ATPase 억제제 및 ICAM-1 억제제는 미세리틴이고, 시알리다제 효소 억제제는 헤스페리틴이고, 및 조성물은 피페린 및 갈릭산을 더 포함한다.
- [0075] 일 실시예에서, 조성물은 약 300 내지 약 700 mg의 미리세틴; 약 100 내지 약 500 mg의 헤스페리틴; 및 약 5 내지 약 100 mg의 피페린을 포함한다. 다른 실시예에서, 조성물은 약 450 내지 약 600 mg의 미리세틴; 약 250 내지 약 400 mg의 헤스페리틴; 약 5 내지 약 50 mg의 피페린, 및 약 100 내지 약 300 mg의 갈릭산을 포함한다.
- [0076] 일 실시예에서, 조성물은 혼합물 전체 중량을 기준으로 약 50 내지 약 80% 중량의 미리세틴; 약 25 내지 약 55% 헤스페리틴; 약 0.5 내지 약 10% 피페린; 및 약 10 - 30% 갈릭산의 혼합물을 포함한다. 다른 실시예에서, 조성물은 혼합물 전체 중량을 기준으로 약 55 내지 약 75% 중량의 미리세틴; 약 30 내지 약 50% 헤스페리틴; 약 0.5 내지 약 5% 피페린, 및 약 20 - 40% 갈릭산의 혼합물을 포함한다. 또 다른 실시예에서, 조성물은 혼합물 전체 중량을 기준으로 약 40% 미리세틴; 약 30% 헤스페리틴; 1% 피페린, 및 29% 갈릭산의 혼합물을 포함한다.
- [0077] 일 실시예에서, 조성물은 약 1:(2-4):(2-4), 또는 약 1:(2-3):(2-3), 또는 약 1:3:3의 피페린 대 미리세틴 대 헤스페리틴의 비를 포함한다. 다른 실시예에서, 조성물은 약 1:(20-75):(20-75):(20-75), 또는 약 1:(30-60):(30-60):(30-60), 또는 약 1:(40-55):(40-55)의 피페린 대 미리세틴 대 헤스페리틴 대 갈릭산의 비를 포함한다.
- [0078] 일 실시예에서, 조성물은 경구 투여, 정맥내 주사, 근육내 주사, 척추강 내 주사, 피하 투여, 설하, 협측 투여, 직장 투여, 질내 투여, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 입을 통한 흡입, 코를 통한 흡입, 경피, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 환자에게 투여된다.
- [0079] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 캡슐, 카셋제(cachets), 환제(Pills), 정제, 로젠지제(lozenges), 분말, 과립의 형태, 또는 수성 또는 비수성 액체에서의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수증유 또는 유증수 액체 에멀전으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 각각 본원발명의 화합물의 정량을 유효 성분으로서 포함하는 제제일 수 있다.
- [0080] 경구 투여용 본 발명의 고체 제형에서, 활성 성분을 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 혼합하며, 예컨대 구연산 나트륨 또는 인산 이칼슘 및/또는 다음과 임의로 혼합한다: (1) 충전제 또는 희석제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 아가-아가(agar-agar), 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리카이트, 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 약제학적 조성물은 완충제를 포함할 수 있다.
- [0081] 본 발명의 조성물 및 방법의 실시예는 하기 예로 설명된다. 이들 실시예는 예시적인 목적으로 제공되는 것이고, 본 발명의 조성물 및 방법의 범위에 대한 한정으로 간주하지 않는다.
- [0082] **실시예**
- [0083] 실시예 1:
- [0084] 300 mg 미리세틴, 195 mg 헤스페리틴, 5 mg 피페린 및 200 mg 갈릭산을 포함하는 젤라틴 캡슐을 하루 두 번 환자에게 음식과 함께 경구로 투여한다.
- [0085] 실시예 2:

- [0086] 구연산 나트륨, 500 mg 미리세틴, 300 mg 헤스페리틴, 10 mg 피페린 및 300 mg 갈릭산을 포함하는 정제를 일어난다면 하루 한번 경구로 투여한다.
- [0087] 실시예 3:
- [0088] 600 mg 미리세틴, 390 mg 헤스페리틴, 10 mg 피페린 및 200 mg 갈릭산을 포함하는 분말을 예를 들어, 요리 후 섭취 전에 에그 스크램블 같은 음식에 뿌린다.
- [0089] 실시예 4:
- [0090] 미리세틴 50 중량%, 헤스페리틴 25 중량%, 피페린 10 중량% 및 갈릭산 15%의 혼합을 포함하는 조성물을 식염수에 블렌딩하고 정맥 내 주사하며, 식염수의 1 g 당 조성물의 1 mg이 존재하도록 한다.
- [0091] 본 발명의 원리에 대한 이해를 증진시키기 위해, 본 발명은 다양한 실시 예와 관련하여 설명되었으며, 본 명세서를 읽으면 본 발명의 다양한 변형이 통상의 기술자에게 명백할 것임이 이해되어야 한다. 본 명세서에 기술된 물품의 다양한 실시예의 특징은 물품 내에 결합될 수 있다. 그러므로, 여기에 기술된 본 발명은 첨부된 청구 범위의 범주 내에 있는 그러한 수정을 포함하도록 의도된 것으로 이해되어야 한다.