(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0044937
(43) 공개일자 2012년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *C07K 16/24* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7030168
(22) 출원일자(국제) 2010년06월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년12월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/058788
(87) 국제공개번호 WO 2010/149641
국제공개일자 2010년12월29일
(30) 우선권주장
0910754.1 2009년06월22일 영국(GB)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
펩트셀 리미티드
영국 이씨4에이 1비엔 런던 페터 레인 100
(72) 발명자
스토로프 그레고리
영국 에스더블유3 4큐이 런던 로얄 애비뉴 35
반델레이 윌슨
영국 에이치피19 7에프피 버킹엄셔 에일즈버리 리슨 메도우 3
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **약학적 제제**

(57) 요 약

본 발명은 감염원으로 감염된, 알레르기원에 노출된 및/또는 환경적 촉발체에 노출된 결과로서, 과도한 염증 반응을 보일 가능성이 높거나 및/또는 이를 경험하는 개체에서, 감염을 치료하기 위한 약학적 제제를 제공하며, 약학적 제제는 (a) 하나 이상의 사이토카인의 생산, 활성 및/또는 작용; 및/또는 (b) 사이토카인의 표적이 되는 하나 이상의 세포의 기능성; 및/또는 (c) 사이토카인 생산 세포에 의해 야기되거나 및/또는 사이토카인에 의해 활성화되는, 병적 효과를, 방지, 방해, 조절 또는 감소시키기 위한 물질을 포함한다.

(30) 우선권주장
0913956.9 2009년08월10일 영국(GB)
0920790.3 2009년11월27일 영국(GB)

특허청구의 범위

청구항 1

감염원으로 감염된, 알레르기원에 노출된 및/또는 환경적 촉발체에 노출된 결과로서, 과도한 염증 반응을 보일 가능성이 높거나 및/또는 이를 경험하는 개체에서, 감염을 치료하기 위한 약학적 제제로서,

상기 약학적 제제는,

(a) 하나 이상의 사이토카인의 생산, 활성 및/또는 작용; 및/또는 (b) 사이토카인의 표적이 되는 하나 이상의 세포의 기능성; 및/또는 (c) 사이토카인 생산 세포에 의해 야기되거나 및/또는 사이토카인에 의해 활성화되는 병적 효과를 방지, 방해, 조절 또는 감소시키기 위한 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학적 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 염증은 급성, 아급성 또는 만성 염증인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 염증은 호산성 염증 또는 지연형 과민성 (DTH) 염증인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한항에 있어서, 상기 사이토카인 생산 세포에 의해 야기되거나 및/또는 사이토카인에 의해 활성화되는 병적 효과가 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 호흡 곤란 증후군(RDS) 또는 급성 폐 손상(ALI)인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한항에 있어서, 상기 감염원이 인플루엔자 바이러스, 헤모필루스 인플루엔자, SARS 바이러스, 아데노바이러스, 호흡기 신시티아(respiratory syncitial) 바이러스, 스트렙토코커스(*Streptococcus*) spp, 스타필로코커스(*Staphylococcus*) spp, 레지오넬라(*Legionella*) spp, 슈도모나스(*Pseudomonas*) spp, 클렙시엘라(*Klebsiella*) spp, 버크홀데리아(*Burkholderia*) spp, 뉴모코커스(*Pneumococcus*) spp, 마이코박테리움(*Mycobacterium*) spp, 클라미디아(*Chlamydia*) spp, 블라스토마이세스(*Blastomyces*) spp, 크립토코커스(*Cryptococcus*) spp 및 아스퍼질러스(*Aspergillus*) spp 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한항에 있어서, 상기 알레르기원이 천식을 유발할 수 있는 알레르기원인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한항에 있어서, 상기 환경적 촉발체가 만성 폐색성 폐 질환(COPD)을 유발할 수 있는 촉발체인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한항에 있어서, 상기 사이토카인의 생산, 활성 및/또는 작용을 방지, 방해, 조절 또는 감소시키는 제제가 항-사이토카인 항체 및 상기 항체의 사이토카인-중화 분획 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 항체의 사이토카인-중화 분획이 F_{ab} 단편인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 항-사이토카인 항체 및 상기 항체의 사이토카인-중화 분획이 폴리펩타이드 또

는 재조합 DNA 구조체로서 전달될 수 있는 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한항에 있어서, 상기 사이토카인의 생산, 활성 및/또는 작용을 방지, 방해, 조절 또는 감소시키는 제제가 사이토카인 수용체의 용해성 형태인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 상기 사이토카인의 생산, 활성 및/또는 작용을 방지, 방해, 조절 또는 감소시키는 제제가 폴리펩타이드 또는 재조합 DNA 구조체로서 전달될 수 있는 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한항에 있어서, 상기 사이토카인이 IL-1 슈퍼패밀리에 속하는 구성원, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, 인터페론, IFN-α, IFN-β, IFN-ɣ, TNF, 바람직하게는 TNF-α, TNF-β, GM-CSF, CCL, CXCL, CX3CL, XCL 및/또는 림포톡신(Lymphotoxin) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한항에 있어서, 상기 사이토카인이 IFN-ɣ, TNF-α 또는 IL-12인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한항에 있어서, 상기 감염, 알레르기원 또는 환경적 촉발체에 대한 과도한 염증 반응을 보일 가능성이 높거나 및/또는 이를 경험하는 개체가, 감염되거나 또는 노출된 지 48시간 후에, 감염되거나 노출된 조직에서 전염증성 사이토카인 및/또는 염증성 세포의 현저한 수준 증가를 나타내는 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 조직이 폐 조직인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 17

제1항 내지 제16항에 있어서, 상기 과도한 염증 반응을 보일 가능성이 높은 개체가 13-65세의 인간 개체인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한항에 있어서, 상기 제제는 감염되거나 또는 노출된 지 48시간 후에, 또는 병리학적 증상이 발병된 후, 바람직하게는 심각한 병리학적 증상이 발병된 후, 임의의 단계에서 투여하기 적합한 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한항에 있어서, 상기 감염원이 유행성 인플루엔자인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 인플루엔자가 조류 인플루엔자 또는 돼지 인플루엔자인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 21

(a) 제1항 내지 제20항 중 어느 한항에 따른 약학적 제제, 및

(b) 추가적인 첨가제

를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 추가적인 첨가제가 부형제인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 23

제20항 또는 제21항에 있어서, 비경구, 코내 또는 경구 투여용인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서, 정맥내 투여용인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한항에 따른 약학적 제제 또는 약학 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 인플루엔자의 치료 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 감염원(예, 인플루엔자), 알레르기원 및/또는 환경적 촉발체에 의해 야기되는, 염증, 특히 폐 조직의 염증을 치료하기 위한 약학적 제제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 관련 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 특히 임의의 경우의 과도한 염증 반응을 앓고 있는 환자의 치료, 특히 질환의 진행이 생명을 위협할 수 있는 효과를 야기하는, 연례/유행성 인플루엔자로 감염된 환자의 치료에 관한 것이다. 이들 환자들은 심각하고, 때로는 생명을 위협하는 증상으로 이어지는 불균형한 면역 반응이 발생할 가능성이 높다.

배 경 기 술

[0002] 인플루엔자 바이러스는 계속해서 돌연변이되는 것으로 다년간 알려져 있다. 그 결과, 해마다 인플루엔자 시즌에 새로운 인플루엔자 바이러스가 출현하고 있으며, 그래서 매 시즌 새로운 인플루엔자 백신의 개발이 요구되고 있다. 모든 백신들처럼, 인플루엔자 백신은, 감염이 질병을 야기하기 전에 개체가 감염과 싸울 수 있도록, 인플루엔자 바이러스에 대한 면역 방어 시스템, 이러한 경우에 중화 항체 반응의 발생을 촉진시킨다.

[0003] 각각의 새로운 바이러스 균주에 대해 백신이 필요하지만, 매년 플루에 접촉되지만 백신 접종하지 않은 대부분의 개체들은 새로운 바이러스에 대해 어느 정도의 면역 방어를 가지고 있을 것이다. 이는, 새로운 바이러스에서 이루어진 돌연변이성이 상대적으로 낮아, 개체의 기존 항체 반응이 새로운 바이러스에 대해 어느 정도의 방어를 여전히 제공할 수 있기 때문이다.

[0004] 최근 들어, 이러한 기존 항체 반응이 인플루엔자와의 접촉으로 환자가 중태에 빠지거나 사망하게 될 가능성을 낮추는데 주된 역할을 하는 것으로 확인되었다. 개체의 기존 항체 반응이 새로운 인플루엔자 바이러스 균주를 중화시키는 능력이 매우 미약하거나 능력이 없을 경우, 이러한 새로운 균주에 대해 개체에서 이루어지는 천연 세포성 면역 반응이 항체 반응 보다 우세해지게 될 것이고, 중증 폐 병증과 심지어 사망으로 이르는 통제되지 않은 염증 반응이 전개될 것이다. 그 이유는, 항체에 의해 작동되는, 세포성 면역 반응과 이와 관련된 사이토카인 면역 반응의 조절 역할 때문이다. 사이토카인은 다수의 여러가지 세포타입들, 일부는 면역 세포, 일부는 비-면역 세포에 의해 생산되며, 바이러스 감염에 대한 대항에 관여하는 면역 세포의 타입과 증식 속도를 결정한다. 중화 항체가 없으면, 세포성 면역 반응의 타입과 수준, 그리고 그로 인해 형성되는 사이토카인 환경이 모두 바뀌고, 크게 강화된다. 이렇듯 강화된 세포성 반응과 사이토카인 반응은, 특징적인 염증으로 정의되는 감염된 폐에서, 대체적으로 바이러스를 제거할 수는 있지만, 대부분 심각한 경우에는 사망으로 이르는, 폐 기능의 심각한 손상(예, 수종, 기관지수축)의 발생을 개체에서 야기할 수 있다.

[0005] 다년간 몇가지 사이토카인들이 이러한 문제점을 유발하는데 관여하는 것으로 확인되고 있다. TNF-α, IL-12 및 IFN-γ는 이러한 측면으로 작용하는 가장 중요한 사이토카인 3종이다. 특히 사이토카인 IFN-γ가 주목을 받고 있다. Baumgarth 및 Kelso (Journal of Virology, 1996, 70(7):4411-4418)는, IFN-γ를 중화시키는 것이 감염된 폐 조직에서의 세포 침윤 규모를 상당히 감소시킬 수 있음을 인지하였다. 3가지의 독립적인 실험에서, 인플루엔자 바이러스에 의한 감염 이전에, 마우스에 항-IFN-γ 단일클론 항체 또는 랫 면역글로불린 중 한가지를 정

맥내로 처리하였다. 양쪽 그룹의 마우스들에서 임상적인 질환 신호가 나타났으며, 비슷한 속도로 감염으로부터 회복되는 것으로 확인되었다.

[0006] 이러한 실험과 유사한 실험들로부터, 본 발명자들은, IFN-γ, TNF-α, IL-12 및 그외 사이토카인들의 저해가 인플루엔자 및 그외 병원체에 기인한 염증을 치료하는데 유용할 가능성을 생각하게 되었다. 유행성 인플루엔자는 그 성질상 이전에는 집단에서 볼 수 없었던 특별한 타입의 플루 바이러스이다. 연례 인플루엔자의 경우에서와 같이, 기존 바이러스 균주에서 돌연변이가 발생되어 출현(항원 소변이: antigenic drift)한다기 보다는, 유행성 인플루엔자는 지금까지 인류에서 순환된 적이 없는 새로운 인플루엔자 균주가 만들어지는, 인플루엔자 바이러스의 유전적 구조에서의 현저한 변화(항원 대변이: antigenic shift)의 결과로서 출현한다. 이러한 현상은, 플루 바이러스가 조류 플루나 돼지 플루와 같이 종을 뛰어넘을 때 발생할 수 있다. 다른 예로, 새로운 유행성 균주는 조류 인플루엔자나 돼지 인플루엔자가 유전자 재편성(genetic reassortment)이라고 하는 과정을 통해 인간 인플루엔자와 유전적 물질을 교환한 결과로서 나타날 수 있다. 본원에서는 용이한 설명을 위해 유행성 인플루엔자라고 언급하지만, 이런 새로운 유행성 균주는 바이러스가 심각한 질병을 야기하면서 인간에게 쉽게 전파될 수 있을 경우에만 유행을 야기할 것이다.

[0007] 유행성 바이러스는 종래에 집단내에서 순환되지 않았던 완전히 새로운 인플루엔자 균주이기 때문에, 인간은 이에 대한 임의의 기존 항체 방어를 가지고 있지 않다는 점이 매우 중요하다. 즉, 감염된 폐에서의 세포성 반응 증가와 관련된, 앞에서 기술한 병리학적 문제점들은, 인플루엔자가 세계적으로 유행하는 동안에 더 만연해지거나 및/또는 심각해질 것이다. 보다 쉽게 과잉 반응할 수 있고 특히 급성 증상이 유발될 수 있는, 강력하고 민감한 면역 시스템을 가진 보다 건강한 개체(예, 청년)들이, 특히 해당될 것이다. 이러한 증상들은 다른 병원체, 알레르기원 및 환경적 촉발체에 대한 반응들에서도 나타날 수 있다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 목적은, 염증성 사이토카인이 중요한 역할을 하기 때문에, 인플루엔자 감염이 진행되는 동안에 매우 특정한 시기에 나타나거나, 또는 다른 병원체에 의한 감염의 진행이나 알레르기원 및 환경적 촉발체에 노출되어 유발되는, 사이토카인의 프로파일을 조절하기 위한 치료제를 개발하는 것이다. 이러한 치료제는 관련 조직(예, 폐 조직)에서 특정 면역 세포 집단의 증식과 반응 수준을 감소시킬 것이며, 이로써 유행성 바이러스에 의한 감염 또는 알레르기원 및 환경적 촉발체에의 노출과 관련된, 위험한 임상적인 합병증을 최소화시킬 것이다. 놀랍게도, 본 발명자들은, 감염 후 또는 노출 후, 특정 시기에, 특정 사이토카인(예, 용해성 사이토카인 수용체 등의 항-사이토카인 항체, 예컨대 항-TNF-α, 항-IL-12 및 항-IFN-γ 항체)의 생산을 조절, 방지, 방해 또는 감소시키는 물질의 사용이, 생존율 및 질병률 수치를 현저하게 개선시킬 수 있다는 것을, 알게 되었다.

[0009] 이에, 본 발명은, 감염원에 의한 감염, 알레르기원에의 노출 및/또는 환경적 촉발체에의 노출에 기인한 과도한 염증 반응에 민감하거나 및/또는 염증 반응을 경험하는 개체에서, 염증을 치료하기 위한 용도의 약학적 제제를 제공하며, 이 약학적 제제는, (a) 하나 이상의 사이토카인의 생산, 활성 및/또는 작용; 및/또는 (b) 사이토카인의 표적이 되는 하나 이상의 세포의 기능성; 및/또는 (c) 사이토카인 생산 세포에 의해 야기되거나 및/또는 사이토카인에 의해 활성화되는 병적 효과를, 방지, 방해, 조절 또는 감소시키기 위한 물질을 포함한다.

[0010] 본 발명에서, 전형적으로, 사이토카인은 염증성 사이토카인(또는 전염증성 사이토카인)이고, 염증 반응은 염증성(또는 전염증성) 사이토카인 반응이다.

[0011] 많은 연구들에서, 감염 또는 노출된 후, 바이러스, 박테리아, 진균, 알레르기원 또는 환경적 촉발체에 대한 면역 반응의 첫 단계(즉, 선천적인 반응 단계)에서, 사이토카인의 반응을 조절하고자 하였다. 그러나, 위약 치료 이상의 어떠한 유의한 이점은 입증되지 않았다. 본 발명자들은 이러한 사실을 인지하였다. 그러나, 본 발명자들은, 인플루엔자 바이러스의 경우, 전형적으로 감염 후 48 - 98시간(또는 인간에서 증상 발병 후 48 내지 96시간)에 시작되는, 병원체에 대한 면역 반응의 중기(즉, 후천적 반응의 초기)에서의, 사이토카인의 반응 조절이, 위약 처리한 동물에 비해, 감염된 또는 질병에 걸린 동물의 사망율 및 질병율을 현저하게 감소시킴을 확인하였다.

도면의 간단한 설명

[0012] 이제 본 발명을 도면을 예시적으로 참조하여 상세하게 설명한다.

도 1은 인플루엔자를 기회 감염시킨 마우스와 인플루엔자의 기회 감염 후 2일간 본 발명의 제제를 처리한 마우스의 생존율을 나타낸 것이다.

도 2는 각 그룹에서의 마우스 체중의 일간 변화를 나타낸 것이다(생존 마우스의 평균 처음 중량에 대한 %). 주석: 과학적 절차에 대한 법(Scientific Procedures Act) 1986에 따라 측정된 체중 감소 및 질병률 시점에 도달한 마우스를 선발함.

도 3은 4가지 그룹(A 대조군, B 항-IFN-γ, C 항-TNF-α, 및 D 항-IL-12)에서의 체중 감소율 %을 나타낸 것이다. 체중 감소는 실험의 개시 시점(1일)의 동일 그룹의 평균 체중 대비 1일 기준의 그룹 동물의 평균 체중으로서 나타낸다.

도 4는 4가지 그룹(A 대조군, B 항-IFN-γ, C 항-TNF-α, 및 D 항-IL-12)의 총 질병률을 나타낸 것이다. 총 질병률은 각 하루의 마지막에 각 그룹에서 아직 살아있는 모든 동물의 질병 스코어의 합으로 표시된다.

도 5는 4가지 그룹(A 대조군, B 항-IFN-γ, C 항-TNF-α, 및 D 항-IL-12)의 총 생존률을 나타낸 것이다. 생존은 실험 개시시(1일)의 동물의 수 대비 각 하루의 마지막에 각 그룹의 생존 동물의 퍼센트로서 표시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 언급한 바와 같이, 본 발명은 감염원으로 감염된, 알레르기원에 노출된 및/또는 환경적 촉발체에 노출된 결과로서, 과도한 염증 반응을 보일 가능성이 높거나 및/또는 이를 경험하는 개체에 대한 것이다. 염증의 타입은 감염원 또는 알레르기원/촉발체에 따라 결정될 것이며, 급성, 아급성 또는 만성일 수 있다. 바람직하게는, 염증은 급성(예, 호산성) 염증이거나 또는 만성(예, 지연형의 과민증 - DTH) 염증이다.

[0014] 감염원, 알레르기원 및 환경적 촉발체는 특별히 한정되지 않으며, 과잉 염증 반응을 야기하는 임의의 그러한 물질, 알레르기원 또는 촉발체일 수 있다. 즉, 감염원은 급성 및/또는 만성 염증을 유도할 수 있는 임의의 병원체일 수 있다. 마찬가지로, 알레르기원 또는 환경적 촉발체(공지된 및 미공지된 환경적 촉발체 포함)는 급성 및/또는 만성 염증을 유도할 수 있는 임의의 그러한 알레르기원 또는 촉발체일 수 있다. 본 명세서에서, 알레르기원은 이에 노출된 개체에서 과잉 염증 반응을 야기하는 임의의 물질일 수 있다. 마찬가지로, 환경적 촉발체는 이에 노출된 개체에서 과잉 염증 반응을 야기하는 임의의 환경적 조건(조건은 물질이 아닌 온도, 습도, 햇빛 등의 임의의 것을 포함할 수 있으며, 환경적 물질에는 독, 화학 폐기물, 방사능 폐기물 등과 같은 알레르기원으로 정상적으로 간주되지 않는 임의의 물질이 포함될 수 있음) 또는 환경적 물질일 수 있다. 보다 바람직한 구현예에서, 감염원은 바이러스, 박테리아 또는 진균이다. 보다 바람직하게는, 감염원은 하기한 것들 중 임의의 하나 이상일 수 있다: 인플루엔자 바이러스, 헤모필루스 인플루엔자, SARS 바이러스, 아데노바이러스, 호흡기 신시티아(respiratory syncitial) 바이러스, 스트렙토코커스(*streptococcus*) spp, 스타필로코커스(*staphylococcus*) spp, 레지오넬라(*legionella*) spp, 슈도모나스(*pseudomonas*) spp, 클렙시엘라(*klebsiella*) spp, 버크홀데리아(*burkholderia*) spp, 뉴모코커스(*pneumococcus*) spp, 마이코박테리움(*Mycobacterium*) spp, 클라미디아(*Chlamydia*) spp, 블라스토마이세스(*blastomyces*) spp, 크립토코커스(*cryptococcus*) spp 및 아스퍼질러스(*aspergillus*) spp.

[0015] 바람직하게는, 알레르기원은 천식을 야기할 수 있는 알레르기원이며, 환경적 촉발체는 만성 폐색성 폐 질환(COPD)을 야기할 수 있는 촉발체이다. 보다 바람직한 구현예에서, 감염원, 알레르기원 또는 촉발체는 호흡기에서 병원성의 전염증 반응을 유발할 수 있다.

[0016] 기술된 바와 같이, 상기 제제는, (a) 하나 이상의 사이토카인의 생산, 활성 및/또는 작용; 및/또는 (b) 사이토카인의 표적이 되는 하나 이상의 세포의 기능성; 및/또는 (c) 사이토카인 생산 세포에 의해 야기되거나 및/또는 사이토카인에 의해 활성화되는 병적 효과 중 임의의 것 또는 모두를 방지, 방해, 조절 또는 낮춤으로써, 작용할 수 있다. 이러한 방식으로 제제가 효과를 발휘하는 능력을 방해하지 않는다면, 제제의 성질은 특별히 한정되지 않는다.

[0017] 본 발명의 내용에서, 염증성 사이토카인(또는 전염증성 사이토카인)은 염증을 촉진시키는 사이토카인이다. 본 발명은 임의의 인터루킨, 임의의 케모카인, 임의의 TNF 및 임의의 인퍼테론 등의, 임의의 염증성 사이토카인의 생산 또는 활성에 (직접 또는 간접적으로) 작용하는 물질에까지 확장된다. 즉, 관련 사이토카인은 하기 중 임의의 하나 이상일 수 있다:

[0018] *인터루킨*

[0019] *IL-1 슈퍼패밀리:* 1 (1Ra) 18 33

[0020] *IL-6 유사/gp 130-이용:* 6, 11, 27, 30, 31 (+ 비 IL 온코스타틴 (Oncostatin) M, 백혈병 저해 인자, 섬모

향신경성 인자(Ciliary neurotrophic factor), 카디오트로핀(Cardiotrophin) 1)

[0021] *III형 인터페론:* 28, 29

[0022] *공통(Common) γ-체인 패밀리:* 2/15, 3, 4, 7, 9, 13, 21

[0023] *IL-12 패밀리:* 12, 23, 27, 35

[0024] *기타:* 5, 8, 14, 16, 17/25, (A), 32

[0025] *케모카인*

[0026] *CCL* 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,

[0027] 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28

[0028] *CXCL* 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17

[0029] *CX3CL* 1

[0030] *XCL* 1, 2

[0031] *TNF*

[0032] *주* TNF-알파

[0033] *TNF (리간드) 슈퍼패밀리* 4-1BB 리간드, B-세포 활성화 인자, FAS 리간드

[0034] *림포톡신* OX40L, RANKL, TRAIL

[0035] *분화 클러스터* CD70, CD153, CD154

[0036] *인터페론*

[0037] *I* 알파(페길화된 2a, 페길화된 2b), 베타 (1a, 1b)

[0038] *II* 감마

[0039] *III* 28, 29

[0040] *기타*

[0041] 모노카인(Monokine) 림포카인(Lymphokine) (림포톡신(Lymphotoxin), 전달 인자(Transfer factor)) 성장 인자(Growth factor) 조혈(Hematopoietic) (줄기 세포 인자, 콜로니 자극 인자) 자가분비성 이동 인자(Autocrine motility factor) 오스테오폰틴(Osteopontin).

[0042] 본 발명의 특히 바람직한 구현예에서, 관련있는 사이토카인은 IFN-γ, TNF-α 및/또는 IL-12이다. 특히 바람직하게는, 사이토카인은 IFN-γ이다.

[0043] 언급된 바와 같이, 전술한 방식으로 작용할 수 있는 제제의 역량을 방해하지 않는 한, 제제의 성질은 특별히 한정되지 않는다. 그러나, 제제는, 항-사이토카인(항-전염증성 사이토카인) 항체 또는 사이토카인 수용체의 용해성 형태인 것이 특히 바람직하다. 상기 제제는 전술한 사이토카인들 중 임의의 사이토카인을 표적화할 수 있다. 즉, 제제가 항-사이토카인 항체인 경우, 이는 전술한 임의의 사이토카인에 대한 항체일 수 있으며, 제제가 수용체의 용해성 형태인 경우, 이는 전술한 임의의 사이토카인에 대한 수용체의 용해성 형태일 수 있다. 그러나, 바람직하게는, 상기 제제는 항-IFN-γ 항체, 항-TNF-α 항체 또는 항-IL-12 항체이거나, 또는 IFN-γ 수용체, TNF-α 수용체 또는 IL-12 수용체의 용해성 형태이다.

[0044] 항-사이토카인 항체 또는 용해성 사이토카인 수용체는, (a) 하나 이상의 사이토카인의 생산, 활성 및/또는 작용; 및/또는 (b) 사이토카인의 표적이 되는 하나 이상의 세포의 기능성; 및/또는 (c) 사이토카인 생산 세포에

의해 야기되거나 및/또는 사이토카인에 의해 활성화되는 병적 효과 중 임의의 한가지 또는 전체를, 방지, 방해, 조절 또는 감소시키는 (직접 또는 간접) 효과를 가질 수 있다. 그러나, 전형적으로, 항-사이토카인 항체 또는 용해성 수용체는 염증(전염증) 사이토카인의 생산 또는 활성을 방지, 방해, 조절 또는 낮추는 직접적인 효과를 가질 것이다. 항-사이토카인 항체의 경우, 표적인 사이토카인과 직접 상호작용하는 면역 세포의 세포자살을 항체가 유도할 수 있다는 점을 배제하는 것은 아니지만, 사이토카인에 직접 항체가 결합하여 사이토카인이 그것의 일반적인 작용을 하지 못하도록 함으로써, 매개될 것이다. 마찬가지로, 용해성 사이토카인 수용체는 이것인 본래의 표적 세포에 도달하기 전에 순환성 사이토카인과 결합하여 중화시킴으로써, 사이토카인이 그것의 일반적인 작용을 하지 못하도록 방지할 것이다. 이러한 작용들 중 어떤 것이 반드시 다른 작용 보다 우수하거나 보다 유효한 것은 아니며, 그래서, (a) 사이토카인 생산 세포에 의해 야기되거나 염증성 사이토카인에 의해 활성화되는 병적 효과 및/또는 (b) 전염증성 사이토카인의 표적이 되는 세포의 기능성을 방지, 방해, 조절 또는 감소시키는 효과를 모두 가질 것이다. 대개, 사이토카인이 세포에 결합하게 되면 케스케이드를 통해 좀더 많은 사이토카인이 생산되게 되므로, 이러한 결합을 방지하는 것도 사이토카인의 생산을 방지할 수 있다.

[0045] 본 발명에 사용되는 항-사이토카인 항체는 특별히 한정되지 않으며, 필요한 작용들 중 한 가지 이상을 가지고 있는 한, 임의의 항-사이토카인 항체일 수 있다. 따라서, 항체는 단일클론 항체 또는 다클론 항체일 수 있거나, 또는 필요한 작용을 보유한 항체 단편일 수 있다. 바람직하게는, 항체는 Remicade®(infliximab), Humira®(adalimumab), Cimzia®(certolizumab) 또는 Simponi®(golimumab)와 같이 등록되어 시판 중인 항체이다.

[0046] 본 발명에서 사용되는 사이토카인 수용체는 특별히 한정되지 않으며, 필요한 작용 한가지 이상을 가지고 있고 용해성인 한, 임의의 사이토카인 수용체일 수 있다. 따라서, 수용체는 변형된 (가용화된) 수용체일 수 있거나, 또는 유리형이거나 또는 다른 산물이나 화합물에 접합된 형태의, 필요한 작용을 보유한, 수용체의 단편일 수도 있다. 이들 용해성 수용체들에는, 전형적으로 수용체의 천연적인 막 결합된 형태의 기능성(즉, 사이토카인 결합력)은 유지되어 있지만, 전형적으로 막 결합된 분자의 트랜스막 도메인 및/또는 신호 전달 도메인은 결여되어 있다. 이것은 공지된 표준적인 재조합 방법으로 제조할 수 있다. 바람직하게는, 용해성 수용체는 Enbrel®(etanercept)와 같이 등록되어 시판되고 있는 제품이다.

[0047] 감염에 대해 과도한 염증 반응을 보이는 개체는 특별히 한정되지 않으며, 이러한 반응이 나타날 가능성이 높은 임의의 개체일 수 있다. 마찬가지로, 염증 반응을 보이는 개체의 조직의 타입은 특별히 한정되지 않으며, 개체가 노출된, 감염원, 알레르기원 또는 환경적 물질에 따라 결정될 것이다. 바람직하게는, 상기 조직은 폐, 간, 장의 상피, 및 감염원, 알레르기원 또는 환경적 요인에 의해 촉발된 염증 반응의 작용에 의해 대사 기능이 변이되었거나 및/또는 생활성이 감소된, 임의의 조직을 포함한다. 가장 바람직한 구현예에서, 상기 조직은 폐 조직이다. 예컨대, 인플루엔자 및/또는 천식을 앓고 있는 개체의 경우, 전형적으로 폐 조직이 포함될 수 있다. 이러한 환자 카테고리에 포함되지 않는 전형적인 개체는 하기에서 보다 상세하게 설명될 것이다.

[0048] 유행성 인플루엔자에 걸린 경우, 개체는 전형적으로 건강한 개체인 것으로 간주되는 사람이다. 일반적으로 유행병 상황에서 개체는 '노인' 또는 '젊은이'가 아니다(예컨대, 13-65세의 개체, 바람직하게는 (보다 일반적으로) 20-50세의 개체).

[0049] 다른 구현예에서, 인플루엔자가 유행성 인플루엔자인지의 여부와는 독립적으로, 개체는 호흡 곤란 증상이 있거나 및/또는 사이토카인 (전술한 사이토카인들 중 임의의 것이나, 일반적으로는 IFN-γ, TNF-α 및/또는 IL-12)의 수준이 호흡 곤란 증상이 개시되었을 때 증가된, 개체이다. 보다 바람직하게는, 개체는 호흡 곤란 증상이 나타나거나 및/또는 사이토카인의 수준이 인플루엔자 증상의 발병 후 다음과 같은 시기에: 36시간 이상 부터 (더 바람직하게는 48시간 이상 부터, 60시간 이상 부터, 또는 72시간 이상 부터; 가장 바람직하게는 36-96시간, 48-96시간, 60-96시간 또는 72-96시간) 증가된 개체이다. 다른 구현예에서, 병원체가 유행성 인플루엔자인지의 여부와는 별개로, 개체는 호흡 곤란 증상을 보이거나 및/또는 사이토카인의 수준이 폐 등의 감염된 조직으로의 후천적인 면역 시스템의 동원 개시시에 (또는 초기 단계에) 증가된, 개체이다.

[0050] 즉, 약학적 제제는 바람직하게는 전술한 바와 같은 개체에게 투여하기 적합한 제제이며, 바람직하게는 인플루엔자의 증상 발병 후 전술한 시기에 투여하기 적합한 제제이다.

[0051] 이에, 본 발명은 환자에게 본 발명의 약학적 제제를 투여하는 단계를 포함하는 인플루엔자의 치료 방법을 추가로 제공한다. 바람직하게는, 상기 환자는 전술한 환자 그룹들 중 한 그룹에 속하는 환자이다.

[0052] 또한, 본 발명은, 인플루엔자 증상이 발병된 후 전술한 시점들 중 임의의 하나 이상의 시기에 환자에게 본 발명의 약학적 제제를 투여하는 단계를 포함하는 인플루엔자의 치료 방법을 제공한다.

[0053] 본 발명에서 언급되는 인플루엔자 타입은 특별히 한정되지 않는다. 전염증성 사이토카인의 과다 발현과 관련있는 병리학적 증상을 유도할 수 있는 임의의 인플루엔자가 포함될 수 있다(예, A형 또는 B형 인플루엔자). 그러나, 바람직하게는, 인플루엔자는 유행성 인플루엔자 또는 병독성 형태의 연례 인플루엔자(annual influenza)이다. 보다 바람직하게는, 인플루엔자는 조류 인플루엔자 또는 돼지 인플루엔자이다.

[0054] 본 발명은 전술한 약학적 제제와 추가적인 첨가제를 포함하는 약학 조성물을 추가로 제공한다. 상기 추가적인 첨가제는 약학적 제제에 일반적으로 첨가되는 임의의 첨가제이다. 바람직하게는, 추가적인 첨가제는 부형제이다.

[0055] 약학 조성물은 임의의 투여 경로에 맞게 조정될 수 있지만, 바람직한 구현예에서는 이는 비경구 또는 경구 투여용이다. 가장 바람직하게는 이는 정맥내 투여용이다.

[0056] 치료 대상 개체는 특별히 제한되지 않으며, 모든 척추동물일 수 있다. 바람직하게는, 개체는 포유류 또는 조류이며, 더 바람직하게는 인간이다.

[0057] 실시예

[0058] 실시예 1

[0059] 본 발명의 약학적 제제의 효능을 확인하기 위해, 마우스를 대상으로 생체내 검사를 수행하였다. 시판중인 토끼 항-마우스 IFN-γ 항체를 테스트를 위해 구입하였다 (AbD Serotec). 마우스를 A, B, C 및 D 4 그룹으로 나누었다. 각 그룹은 암컷 5마리와 수컷 5마리로 구성된 10마리로 이루어진다. 각 마우스에는 인플루엔자 바이러스 A/PR/8/34를 코내로 감염시키고, 2일 후 약학적 제제를 주사하였다. A 그룹에는 이소타입의 대조군 (토끼 IgG) 0.9 ㎍을 투여하였다. B 그룹에는 토끼 항-마우스 IFN-γ를 투여량 0.9 ㎍으로 투여하였다. C 그룹에는 토끼 항-마우스 IFN-γ를 투여량 0.3 ㎍으로 투여하였다. D 그룹에는 토끼 항-마우스 IFN-γ를 투여량 0.1 ㎍으로 투여하였다.

[0060] 표 1에, 초기 체중과 사망 체중 데이타를 비롯한 실험 결과를 나타내었다. 각 그룹의 생존율은 도 1에 나타내었고, 평균 일간 체중 변화(생존 마우스를 대상으로 하여 초기 체중에 대한 퍼센트)는 도 2에 나타내었다.

표 1

[0061]

그룹	마우스 I/D	성별	사망일	초기 중량	사망시 중량	체중 감소율%	감염 후 사망일
A	A1	M	30/08/2008	19.3	17.3	89.6	4
	A2	M	30/08/2008	19.2	15.7	81.8	4
	A3	M	30/08/2008	20.2	17.4	86.1	4
	A4	M	30/08/2008	21.1	17.3	82.0	4
	A5	M	30/08/2008	21.4	17.6	82.2	4
	A6	F	30/08/2008	16.1	13.0	80.7	4
	A7	F	30/08/2008	15.4	12.6	81.8	4
	A8	F	30/08/2008	14.8	12.6	85.1	4
	A9	F	30/08/2008	15.1	12.9	85.4	4
	A10	F	30/08/2008	14.1	11.8	83.7	4
B	B1	M	31/08/2008	23.5	19.1	81.3	5
	B2	M	31/08/2008	21.2	16.9	79.7	5
	B3	M	08/09/2008	20.2	19.6	97.0	12
	B4	M	08/09/2008	22.1	20.9	94.6	12
	B5	M	08/09/2008	20.6	21.8	105.8	12
	B6	F	30/08/2008	13.5	11.7	86.7	4
	B7	F	31/08/2008	13.4	10.9	81.3	5
	B8	F	31/08/2008	14.1	11.8	83.7	5
	B9	F	31/08/2008	14.7	12.1	82.3	5
	B10	F	29/08/2008	24.2	22.8	94.2	3

C	C1	M	08/09/2008	20.6	21.2	102.9	12
	C2	M	08/09/2008	23.5	24.1	102.6	12
	C3	M	31/08/2008	19.7	16.2	82.2	5
	C4	M	30/08/2008	21.2	18.6	87.7	4
	C5	M	30/08/2008	20.7	17.9	86.5	4
	C6	F	31/08/2008	14.6	12.1	82.9	5
	C7	F	30/08/2008	14.4	12.1	84.0	4
	C8	F	30/08/2008	14.7	12.7	86.4	4
	C9	F	31/08/2008	14.4	12.0	83.3	5
	C10	F	08/09/2008	14.8	14.4	97.3	8
D	D1	M	31/08/2008	20.0	16.0	80.0	5
	D2	M	08/09/2008	19.8	21.1	106.6	12
	D3	M	31/08/2008	20.5	16.8	82.0	5
	D4	M	31/08/2008	19.9	16.7	83.9	5
	D5	M	29/08/2008	21.2	18.9	89.2	3
	D6	F	31/08/2008	15.6	12.8	82.1	5
	D7	F	31/08/2008	15.1	12.0	79.5	5
	D8	F	30/08/2008	15.4	12.8	83.1	4
	D9	F	02/09/2008	15.6	12.8	82.1	7
	D10	F	31/08/2008	14.5	11.8	81.4	5

[0062] 그 결과, 약학적 제제를 투여받은 마우스에서, 특히 고용량 투여군에서, 생존율 증가가 명확하게 확인되었다. 대조군에서는 생존하는 마우스는 없었지만, 2종의 고용량 군에서는 마우스 10마리 중 2마리와 3마리가 생존하였다.

[0063] 실시예 2 -*인플루엔자 A/PR/8/34를 치사 수준으로 감염시킨 후 항-사이토카인 항체를 처리한 마우스에서의 사망율과 질병률*

[0064] *프로토콜*

[0065] 사십여덟(48)마리의 C57BL/6 암컷 마우스 (6-7주령)를 각각 12마리씩 포함되게 4개의 실험군으로 나누었다.

[0066] 1일에, 마우스에 인플루엔자 A/PR/8/34를 코내 취사량(전체 50 ㎕, 콧 구멍 당 25 ㎕)으로 투여하였다.

[0067] 3일에, 동물 3마리에게 아래의 시험 약물들을 1회 단일 복막내 주사(100 ㎕)로 투여하였다:

[0068] - A: 단일클론 항체 네거티브 대조군 (61 ㎍)

[0069] - B: 항-IFN-γ 단일클론 항체 (2.4 ㎍)

[0070] - C: 항-TNF-α 단일클론 항체 (58 ㎍)

[0071] - D: 항-IL-12 단일클론 항체 (9 ㎍)

[0072] 테스트한 모든 투여량은 사이토카인의 반응을 없애기 보다는 감소시키고자 의도한 것이며, 그래서 바이러스에 대한 면역 반응을 완전히 차단하기 보다는 완화한다.

[0073] 동물들 모두 질병률, 체중 감소 및 생존을 6일까지 매일 평가하였다. 질병관련 인자(즉, 신체 상태, 자세, 활동, 입모, 호흡, 발성, 기능 장애 및 눈/코 분비물)들을 다음과 같은 중증도 범위로 기록하였다: 정상 (0), 경미 (1), 약간 심각 (2) 및 심각/폐사-포인트 (3).

[0074] 체중 감소 및 생존에 대한 통계학적 차이는 Mann-Whitney의 비모수 분석과 피셔의 정확 테스트로 각각 확인하였다.

[0075] *결과*

[0076] 도 3은 4가지 그룹 A, B, C 및 D의 체중 감소율%을 나타낸 것이다. 체중 감소는 실험 개시시(1일)에 동일 그룹의 평균 체중 대비 그룹내 1일 동물의 평균 체중으로 표시한다.

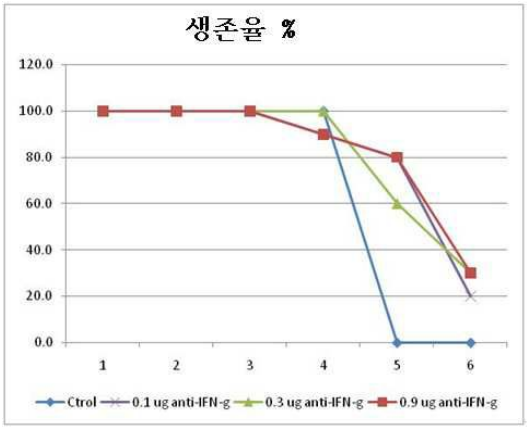
[0077] 도 4는 4가지 그룹 A, B, C 및 D의 총 질병률을 나타낸 것이다. 총 질병률은 각 하루하루 마지막에 그룹내에 여전히 살아있는 모든 동물의 질병 스코어의 합으로 표시된다.

[0078] 도 5는 4가지 그룹 A, B, C 및 D의 생존율%을 나타낸 것이다. 생존은 실험 개시시(1일)의 동물의 수 대비 각 하루의 마지막에 각 그룹의 생존 동물의 퍼센트로서 표시한다.

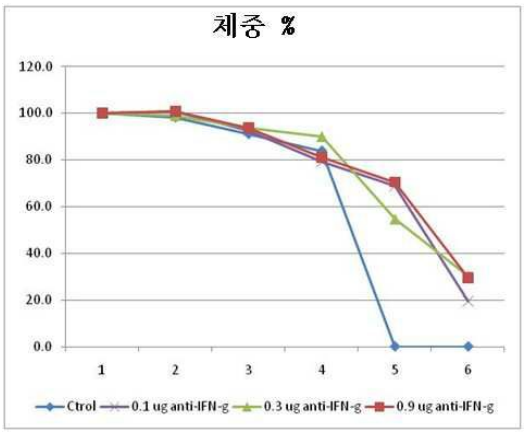
[0079] 그 결과, 치사 감염한 후 3일에 항-TNF-α 및 항-IL-12의 처리가 감염된 동물의 생존을 유의하게 ($p<0.05$) 향상시키고 체중 감소를 경감시킬 뿐만 아니라 동물의 임상 스코어와 전체적인 안녕을 개선시키는 것으로 나타났다. 또한, 중요하게도, 4일까지의 대조군 동물의 감염으로 사망율이 80% 이상이라는 점으로 명확하게 확인된 바와 같이, 치료가 실제로 감염된 동물을 24시간 이내에 치사로부터 벗어나게 한다는 것이 확인되었다.

도면

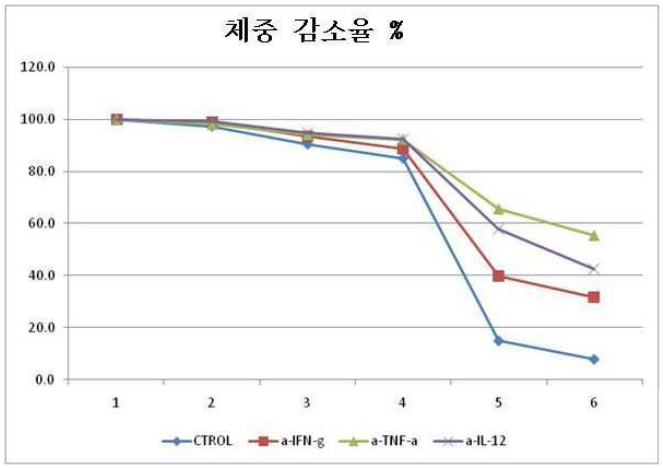
도면1



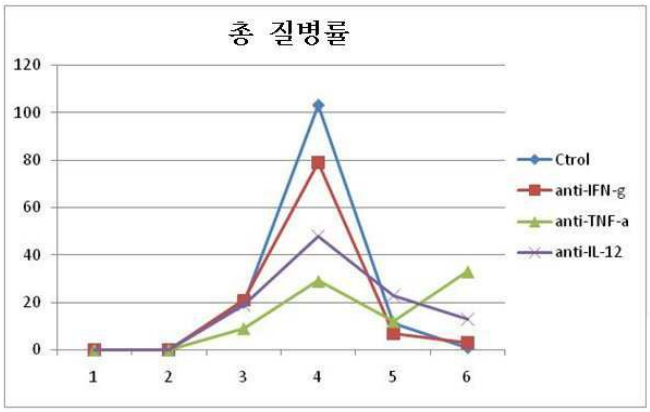
도면2



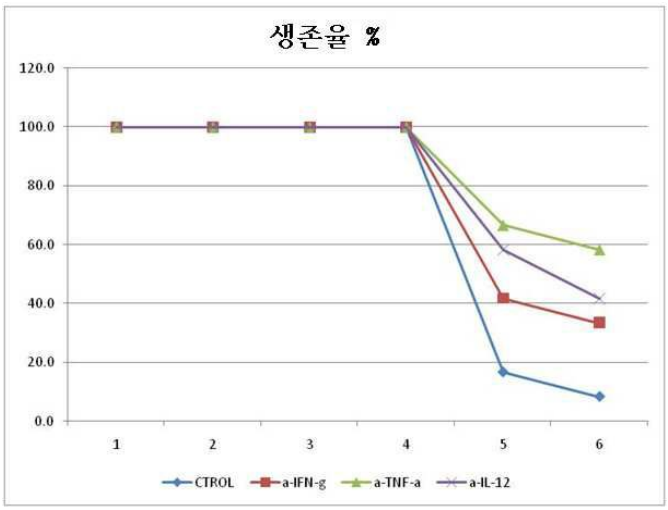
도면3


체중 감소율 %
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
1
2
3
4
5
6
CTROL
a-IFN-g
a-TNF-a
a-IL-12

도면4


총 질병률
120
100
80
60
40
20
0
1
2
3
4
5
6
Ctrol
anti-IFN-g
anti-TNF-a
anti-IL-12

도면5


생존율 %
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
1
2
3
4
5
6
CTROL
a-IFN-g
a-TNF-a
a-IL-12