

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2023년 11월 16일 (16.11.2023) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호

WO 2023/219360 A1

- (51) 국제특허분류: A61K 38/12 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2023/006216
- (22) 국제출원일: 2023년 5월 8일 (08.05.2023)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2022-0056707 2022년 5월 9일 (09.05.2022) KR
- (71) 출원인: 광주과학기술원 (GWANGJU INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 61005 광주광역시 북구 첨단과기로 123 (오룡동), Gwangju (KR). 서울대학교병원 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 03080 서울특별시 종로구 대학로 101(연건동), Seoul (KR). 서울대학교산학협력단 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) [KR/KR]; 08826 서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동), Seoul (KR). 국립암센터 (NATIONAL CANCER CENTER) [KR/KR]; 10408 경기도 고양시 일산동구 일산로 323 (마두동, 국립암센터), Gyeonggi-do (KR).

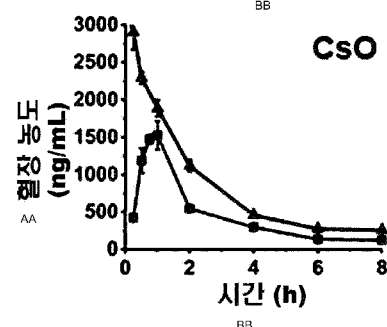
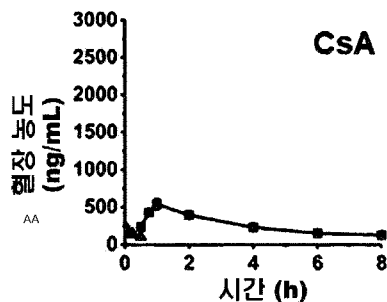
- (72) 발명자: 서지원 (SEO, Ji Won); 61005 광주광역시 북구 첨단과기로 123 광주과학기술원 화학부 (연구소) (오룡동, 광주과학기술원), Gwangju (KR). 김용철 (KIM, Yong Chul); 61005 광주광역시 북구 첨단과기로 123 광주과학기술원 생명과학부 (연구소) (오룡동, 광주과학기술원), Gwangju (KR). 이동재 (LEE, Dong Jae); 61005 광주광역시 북구 첨단과기로 123 광주과학기술원 화학부 (연구소) (오룡동, 광주과학기술원), Gwangju (KR). 최지은 (CHOI, Ji Eun); 61005 광주광역시 북구 첨단과기로 123 광주과학기술원 화학부(연구소) (오룡동, 광주과학기술원), Gwangju (KR). 김윤준 (KIM, Yoon Jun); 03080 서울특별시 종로구 대학로 101(연건동), Seoul (KR). 박성규 (PARK, Sung Gyoo); 08826 서울특별시 관악구 관악로 1, 29동 213호 (신림동), Seoul (KR). 조유리 (CHO, Yu Ri); 10408 경기도 고양시 일산동구 일산로 323 (마두동, 국립암센터), Gyeonggi-do (KR).

- (74) 대리인: 특허법인리채 (LEECHAE INTELLECTUAL PROPERTY); 06236 서울특별시 강남구 테헤란로 26길12, 3층, 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,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING HEPATITIS B

(54) 발명의 명칭: B형 간염 예방 또는 치료용 약학 조성물



AA ... Plasma concentration (ng/mL)
BB ... Time (h)

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for preventing or treating hepatitis B. The pharmaceutical composition of the present invention has excellent bioavailability and has no immunosuppressive and nephrotoxic side effects, and thus can be useful for preventing or treating hepatitis B, and the effect thereof can be further increased through co-administration with other hepatitis B therapeutic agents.

(57) 요약서: 본 발명은 B형 간염 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 약학 조성물은 생체 이용률이 우수하고, 면역억제 및 신독성 부작용이 없어 B형 간염 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있으며, 다른 B형 간염 치료제와 병용 투여함으로써 그 효과를 더 증가시킬 수 있다.

CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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,
ME, 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 제21조(3))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

명세서

발명의 명칭: B형 간염 예방 또는 치료용 약학 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 B형 간염 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
[2]

배경기술

- [3] B형 간염 바이러스(HBV)는 급성 또는 만성 간 질환을 유발하는 헤파드나바이러스과에 속하는 바이러스다.
[4] 만성 B형 간염(Chronic hepatitis B, CHB)은 B형 간염 바이러스(HBV)에 의해 유발되는 전 세계적으로 확산되는 전염성 간 질환으로, HBV가 간세포에 침입하여 자신을 복제하고 감염된 간세포에 염증 손상, 더 나아가 간세포 섬유증, 간경변증 및 암종을 유발한다. 약 2억 5천만 명의 사람들이 HBV 감염으로 인한 간 기능 장애로 고통받고 있다. 바이러스의 역전사를 억제하는 라미부딘, 엔테카비르, 테노포비르 등의 뉴클레오시드 유사체 항바이러스제가 치료제로 사용되고 있다.
[5] 그러나, B형 간염 바이러스의 역전사를 억제하는 항바이러스제들은 B형 간염 바이러스의 간세포 내 진입을 억제하지 못하며, 간세포 내 침투한 바이러스를 제거하지 못하는 문제점이 있다.

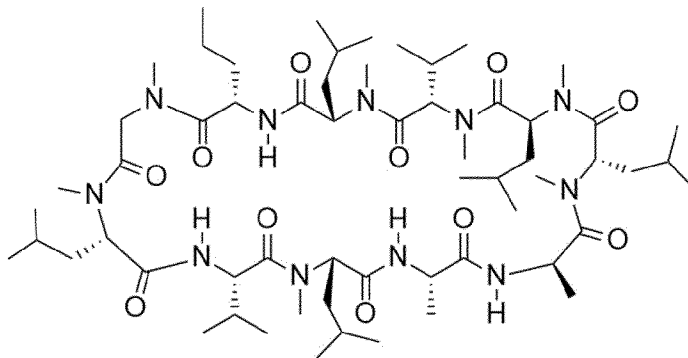
[6]

발명의 상세한 설명 기술적 과제

- [7] 본 발명은 B형 간염 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
[8]

과제 해결 수단

- [9] 1. 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 B형 간염의 예방 또는 치료용 약학 조성물:
[10] [화학식 1]
[11]



- [12] 2. 위 1에 있어서, 상기 B형 간염은 만성 또는 급성 B형 간염인, 약학 조성물.
 [13] 3. 위 1에 있어서, 경구, 피하조직, 근육 또는 정맥으로 투여되는, 약학 조성물.
 [14] 4. 위 1에 있어서, HBV 항바이러스제 또는 면역조절제를 더 포함하는, 약학 조성물.

[15]

발명의 효과

- [16] 본 발명의 약학 조성물은 B형 간염 예방 또는 치료 효과가 뛰어나다. 또한, 본 발명의 약학 조성물은 신독성 및 면역억제 부작용이 없는 효과적인 B형 간염 치료제로 활용될 수 있다.

[17]

도면의 간단한 설명

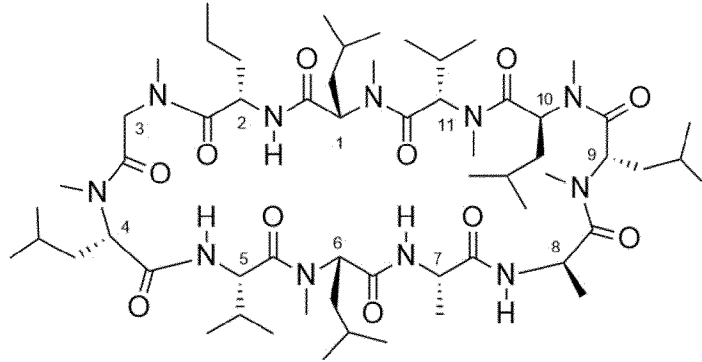
- [18] 도 1은 In vivo 약동학적 프로파일 평가를 위해 수컷 ICR 마우스에 CsA 또는 CsO를 정맥 내 투여 (iv, 5 mg/kg, ▲), 경구 투여(po, 20 mg/kg, ■)한 결과를 나타낸다. CsA: po, $T_{max} = 1.0$ h, $AUC_{\infty,po} = 2900 \pm 100$ ng·h/mL, $C_{max} = 540 \pm 70$ ng/mL, $CL = 117 \pm 6$ mL/min/kg, $V_z = 46.7 \pm 0.6$ L/kg, $t_{1/2} = 4.6 \pm 0.3$ h, $F = NA$; CsO: iv, $AUC_{\infty,iv} = 8500 \pm 400$ ng·h/mL, $CL = 9.8 \pm 0.5$ mL/min/kg, $V_{ss} = 4.0 \pm 0.4$ L/kg, $t_{1/2} = 4.8 \pm 0.6$ h; po, $T_{max} = 0.8 \pm 0.1$ h, $AUC_{\infty,po} = 4080 \pm 50$ ng·h/mL, $C_{max} = 1600 \pm 100$ ng/mL, $CL = 82 \pm 1$ mL/min/kg, $V_z = 22.2 \pm 0.7$ L/kg, $t_{1/2} = 3.1 \pm 0.1$ h, $F = 12 \pm 0.3\%$. NA, not applicable.
- [19] 도 2는 CsA 또는 CsO 투여 농도에 따른 Blood-to-plasma ratio를 나타낸다. 오차 막대는 표준 편차를 나타내며, 통계적 유의성은 Student's *t* test를 사용하여 결정되었다(**p* < 0.05).
- [20] 도 3은 Cyclophilin A binding assay 결과, CsA 및 CsO의 축매 시스-트랜스 이성질화 속도-억제제 농도 곡선을 나타낸다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다.
- [21] 도 4는 CsA 및 CsO의 세포독성 실험결과를 나타낸다. 각 그래프는 CsA 및 CsO의 농도에 따른 MDCK 및 BSC-1 세포주의 생존율을 나타낸다.
- [22] 도 5a 내지 도 5f 및 도 6은 인간화 마우스 모델을 사용한 CsO의 생체 내 HBV 진입 억제 효능 평가 결과를 나타낸다. 도 5a는 혈청 HBV DNA, 도 5b는 간세포 내 cccDNA(covalently closed circular DNA), 도 5c는 HBsAg, 도 5d는 HBeAg, 도 5e는 ALT(알라닌 트랜스아미나제) 및 도 5f는 혈청 알부민 수치를 나타낸다. CsO는 매일 30 mg/kg씩 경구 투여했다. 대조군(Control)은 약물을 투여하지 않은 음성대조군(negative control)이다. 도 6은 CsO 투여한 인간화 마우스 모델의 간 조직 샘플을 절편화하여 HBc(Hepatitis B core antigen) 및 HBs(Hepatitis B surface antigen)에 대한 면역 조직 화학 염색을 실시한 후의 결과를 나타낸다. HBc는 B형 간염바이러스의 핵 항원, HBs는 B형 간염바이러스의 표면항원이다. 이미지는 20배 확대되었다.

[23]

발명의 실시를 위한 형태

- [24] 본 발명은 B형 간염의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [25] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 B형 간염 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다:

- [26] [화학식 1]
- [27]



- [28] 본 명세서의 구조식(화학식)에서 치환기가 필요한 자리이나, 어떠한 치환기도 기재되지 않은 경우, 수소 치환기를 생략한 것이며, 이는 본 발명의 모든 구조식에서 동일하게 적용된다.
- [29] 상기 B형 간염은 급성 B형 간염 및 만성 B형 간염을 모두 포함한다.
- [30] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 B형 간염 바이러스의 간 세포 내 진입을 억제할 수 있으며, 이를 통해 B형 간염을 예방 또는 치료할 수 있다.
- [31] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 생체 내 투여 시 높은 혈장 농도를 보이며, 경구 생체 이용률이 뛰어나 경구 투여시에도 B형 간염 바이러스(HBV)의 간 세포 내 진입을 효과적으로 억제할 수 있다.
- [32] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 낮은 신독성(nephrotoxicity)을 나타내며, CypA와의 낮은 결합력으로 인해 체내에서 면역억제 작용을 일으키지 않는다. 따라서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 약학 조성물은 신독성 및 면역억제 부작용이 없는 B형 간염 치료제로 활용될 수 있다.
- [33] 본 발명에 있어 "약학적으로 허용되는 염"은 여기서 언급한 화합물들에서 발견되는 특정 치환체에 의존하는 비교적 비독성 산 및 염기로 제조된 활성 화합물의 염들을 포함한다. 본 발명의 화합물들은 상대적으로 산성 기능성을 포함할 때, 염기(base) 부가 염들은 충분한 양의 원하는 염기, 순수한 또는 적당한 비활성(inert) 용매로 그러한 화합물들의 중성 형태를 접촉하여 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염의 예들은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물들은 상대적으로 염기성 기능성을 포함할 때, 산성 부가 염들은 충분한 양의 원하는 산, 순수한 또는 적당한 비활성(inert) 용매로 그러한 화합물들의 중성 형태를 접촉하여 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산성 부가 염의 예들은 초산, 프로피온산, 이소부틸산, 옥살릭산(oxalic), 마레익(maleic), 말로닉(malonic), 안식향

산, 숙신산, 수버릭(suberic), 푸마릭(fumaric), 만데릭(mandelic), 프탈릭(phthalic), 벤젠설포닉(benzenesulfonic), p-토릴설포닉(tolylsulfonic), 구연산, 주석산, 메탄설포닉(methanesulfonic), 및 그 유사체를 포함하는 상대적으로 비독성 유기산에서 유래한 염들뿐만 아니라, 염화수소, 브롬화 수소, 질산, 탄산, 일수소탄산(monohydrogencarbonic), 인산(phosphoric), 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소 또는 아인산(phosphorous acid) 및 그 유사체를 포함한다. 또한 알긴네이트(arginate)와 그 유사체와 같은 아미노산의 염 및 글루쿠로닉(glucuronic) 또는 갈락투노릭(galactunoric) 산들과 그 유사체와 같은 유기산의 유사체를 포함한다(예를 들어, Berge 등 (1977) J. Pharm. Sci. 66: 1-19). 본 발명의 일부 특정한 화합물들은 화합물들을 염기성 또는 산성 부가(addition) 염들로 전환하게 하는 염기성 및 산성 기능성 모두를 갖는다. 염들의 다른 예들은 본 발명이 속한 분야에서 공지된 문헌들, 예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18theds., Mack Publishing, Easton PA (1990) 또는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)에 개시되어 있다.

- [34] 본 발명의 조성물에 따라 치료될 적합한 개체는 포유동물 개체를 포함한다. 본 발명에 따른 포유동물은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 인간, 개(canine), 고양이과동물(feline), 소(bovine), 염소(caprine), 말(equine), 양(ovine), 돼지(porcine), 설치류(rodents), 토끼목(lagomorphs), 영장류(primates) 등을 포함하고, 자궁 내의(in utero) 포유동물을 포함하고, 구체적으로는 인간일 수 있다. 개체는 양쪽 성(性) 모두 일 수 있고 발생(development)의 임의의 단계일 수 있다.
- [35] 본 발명에 따른 화합물은 임의의 적합한 경로에 의하여 이러한 경로에 적당한 약학 조성물의 형태, 그리고 의도된 치료를 위하여 효과적인 투여량으로 투여될 수 있다. 효과적인 투여량은 단일 또는 분할 투여로 일반적으로 약 0.001 내지 약 100 mg/체중kg/일이고, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 30 mg/kg/일이다. 나이, 중, 및 치료될 질병 또는 상태(condition)에 따라 이 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 적합할 수 있다. 다른 경우에는, 여전히 더 큰 투여량이 해로운 부작용 없이 사용될 수 있다. 더 큰 투여량은 하루 동안 투여를 위하여, 여러 작은 투여량으로 분할될 수 있다. 적절한 투여량을 결정하기 위한 방법들이 본 발명이 속한 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 문헌 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000이 이용될 수 있다.
- [36] 본 발명에 따른 약학 조성물은 다음과 같이 투여될 수 있다.
- [37] 본 발명에 따른 약학 조성물은 구강으로 투여(경구 투여)될 수 있으며, 구강은 연하(swallowing)를 포함하는 개념이다. 구강 투여에 의하여 본 발명의 화합물이 위장관(gastrointestinal tract)에 들어가거나, 예를 들어, 구강(buccal) 또는 설하(sublingual) 투여와 같이, 입으로부터 혈류로 직접적으로 흡수될 수 있다.

- [38] 구강 투여를 위한 적합한 조성물은 고형상, 액상, 겔(gel), 또는 파우더 형상일 수 있으며, 정제(tablet), 로젠지(lozenge), 캡슐(capsule), 과립제, 산제 등의 제형을 가질 수 있다.
- [39] 구강 투여를 위한 조성물은 선택적으로 장용 코팅(enteric coating)될 수 있으며, 장용 코팅을 통하여 지연된(delayed) 또는 지속된(sustained) 방출을 나타낼 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 구강 투여를 위한 조성물은 즉시 또는 변형된(modified) 방출 패턴을 가진 제형일 수 있다.
- [40] 액체 제형은 용액, 시럽 및 현탁액을 포함할 수 있으며, 이러한 액상 조성물은 연질 또는 경질 캡슐 내에 함유된 형태일 수 있다. 이러한 제형은 약학적으로 허용 가능한 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 셀룰로오스, 또는 오일(oil)을 포함할 수 있다. 상기 제형은 또한 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁제를 포함할 수 있다.
- [41] 정제(tablet) 제형에서, 활성 성분인 약물의 양은 정제 총 중량 대비 약 0.05 중량% 내지 약 95 중량%, 더욱 일반적으로 제형의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%로 존재할 수 있다. 또한, 정제는 약 0.5 중량% 내지 약 35 중량%, 더욱 일반적으로 제형의 약 2 중량% 내지 약 25 중량%를 포함하는 붕해제를 함유할 수 있다. 붕해제의 예로는 유당, 전분, 소디움스타치글리콜레이트, 크로스포비돈, 크로스카멜로스소디움(croscarmellose sodium), 말토덱스트린 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [42] 정제로 제조하기 위해 포함되는 적합한 활택제는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 양으로 존재할 수 있고, 탈크(talc), 이산화규소, 스테아린산, 칼슘, 아연 또는 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 등이 활택제로 사용될 수 있으나, 본 발명은 이러한 첨가제들의 종류에 한정되는 것은 아니다.
- [43] 정제로 제조하기 위한 결합제(binder)로는 젤라틴, 폴리에틸렌글리콜, 당(sugar), 검(gum), 녹말(starch), 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 등이 사용될 수 있으며, 정제로 제조하기 위한 적합한 희석제로는 만니톨, 자일리톨, 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 녹말(starch), 미결정셀룰로오스 등이 사용될 수 있으나, 본 발명은 이러한 첨가제들의 종류에 한정되는 것은 아니다.
- [44] 선택적으로 정제에 포함될 수 있는 가용화제는 정제 총 중량 대비 약 0.1 중량% 내지 약 3 중량% 양이 사용될 수 있고, 예를 들어, 폴리소르베이트, 소디움 라우릴설페이트, 소디움 도데실설페이트, 프로필렌 카보네이트, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르, 디메틸이소소르비드, 폴리옥시에틸렌글리콜화된 천연 또는 수소화 피마자유, HCORTM(Nikkol), 올레일에스테르, 젤루시어(GelucireTM), 카프릴릭/카프릴산 모노/디글리세리드, 소르비탄지방산에스테르, 솔루톨HSTM 등이 본 발명에 따른 약학 조성물에 사용될 수 있으나, 본 발명은 이러한 가용화제의 구체적 종류에 한정되는 것은 아니다.

- [45] 본 발명에 따른 약학 조성물은 피하조직, 혈류, 근육 또는 내장 내로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적합한 방법은 정맥내(intravenous), 근육내(intramuscular), 피하 동맥내(subcutaneous intraarterial), 복강내(intraperitoneal), 척추강내(intrathecal), 두개내(intracranial) 주사 등을 포함한다. 비경구 투여를 위한 적합한 장치는 (바늘 및 바늘 없는 주사기를 포함하는) 주사기(injector) 및 주입 방법(infusion method)을 포함한다.
- [46] 비경구 투여를 위한 조성물은 즉시 또는 변형된 방출 패턴을 가진 제형일 수 있으며, 변형된 방출 패턴은 지연된(delayed) 또는 지속된(sustained) 방출 패턴일 수 있다.
- [47] 대부분의 비경구 제형은 액상 조성물이며, 이러한 액상 조성물은 본 발명에 따른 약효 성분, 염, 완충제, 등장화제 등을 포함하는 수용액이다.
- [48] 비경구 제형은 또한 건조된 형태(예를 들어, 동결 건조) 또는 멸균 비-수용액으로서 제조될 수 있다. 이들 제형은 멸균수(sterile water)와 같은 적합한 비히클(vehicle)과 함께 사용될 수 있다. 용해도 증강제(solubility-enhancing agents) 또한 비경구 용액의 제조에 사용될 수 있다.
- [49] 본 발명에 따른 약학 조성물은 피부 또는 경피로 국소적으로 투여될 수 있다. 이 국소 투여를 위한 제형은 로션, 용액, 크림, 젤, 하이드로젤, 연고, 폼(foam), 임플란트(implant), 패치 등을 포함한다. 국소 투여 제형을 위한 약학적으로 허용 가능한 담체는 물, 알코올, 미네랄 오일, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜 등을 포함할 수 있다. 국소 투여는 또한 전기천공법(electroporation), 이온도입법(iontophoresis), 음파영동(phonophoresis) 등에 의하여 수행될 수 있다.
- [50] 국소 투여를 위한 조성물은 즉시 또는 변형된 방출 패턴을 가진 제형일 수 있으며, 변형된 방출 패턴은 지연된(delayed) 또는 지속된(sustained) 방출 패턴일 수 있다.
- [51] 질병 또는 상태의 적절한 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물의 제조 방법은 본 발명이 속한 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, Handbook of Pharmaceutical Excipients (7th ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (3rd ed.), Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems (1978) 등에 기재된 바에 따라, 약학적으로 허용 가능한 담체, 운반체, 첨가제들 등을 본 발명에 따른 화합물과 적절히 혼합하여 본 발명의 목적을 위한 약학 조성물을 제조할 수 있다.
- [52] 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독 또는 다른 약학적 활성 화합물(pharmaceutically active compound)과 조합하여 B형 간염의 예방 또는 치료를 위하여 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물 및 다른 약학적 활성 화합물(pharmaceutically active compound)(들)은 동시에(동일한 제형 또는 분리된 제형으로) 또는 연속적으로 투여될 수 있다.
- [53] 상기 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물(pharmaceutically active compound)은 공지된 B형 간염 바이러스(HBV)에 대한 항바이러스제 또는 면역

조절제일 수 있다. 항바이러스제로는 예컨대 HBV의 캡시드 조립 억제제(Capsid assembly inhibitors), 표면항원 분비 억제제(HbsAg secretion inhibitors), 리보핵산 저해제(RNA interference and antisense oligonucleotides), 뉴클레오사이드 유사체(nucleoside analog) 등이 있고, 면역조절제로는 예컨대 폐길화 인터페론, 인터페론 알파 등이 있다.

[54] 본 발명의 약학 조성물은 본 발명에 따른 화합물 이외의 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물(pharmaceutically active compound)을 더 포함할 수 있다.

[55] 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물은 전술한 바와 같다.

[56]

[57] 이하, 본 발명을 실시예로 보다 상세하게 설명한다.

[58]

[59] **실시예 1. PAMPA를 이용한 투과성 평가**

[60] 병렬 인공 막 투과성 분석(Parallel artificial membrane permeability assay, PAMPA)을 수행하여 수동확산 하에서의 Carbamazepine(Cz), 사이클로스포린 A(CsA) 및 사이클로스포린 O(본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물, CsO)의 투과성을 평가하였으며, CsO가 CsA보다 7배 낮은 투과성을 보임을 확인하였다(표 1).

[61] [표1]

화합물	Permeability ($\times 10^{-6}$ cm/s) ^a	R (%) ^b	AlogP ^c
Cz	11 $\pm$ 1		
CsA	1.97 $\pm$ 0.23	87 $\pm$ 1	4.333
CsO	0.29 $\pm$ 0.09	84 $\pm$ 9	4.765

^a투과성(permeability)은 PAMPA에 의해 결정되었음, ^bR(%): mass retention, ^cAlog P는 Discovery Studio v.17.1를 이용해 계산됨, Cz: carbamazepine.

[62]

[63] **실시예 2. 세포막 투과성 평가**

[64] Caco-2 세포를 사용하여 CsO의 in vitro 막 투과성을 평가하였다. Caco-2 세포 단층은 약물의 겔보기 투과성을 평가하기 위해 장 상피를 나타내는 데 사용되는 세포주로, 약물은 세포간 경로, 세포주위 경로 또는 활성 수송체에 의해 Caco-2 세포 단층을 투과할 수 있다.

[65] Caco-2 투과성 분석은 3회 수행되었다. 10 μ M 시료를 1%(v/v) DMSO/HBSS 용액에 녹이고 Hank의 HBSS(Balanced Salt Solution) 완충액에 100 μ M verapamil을 P-당단백질 억제제로 사용하였다. Caco-2 세포가 있는 삽입물을 37°C에서 30분 동안 verapamil과 함께 사전 배양한 다음 37°C에서 흔들지 않고 2시간 동안 배양했

다. Efflux ratio는 A to B permeability / B to A permeability 로 계산되었다. 각 시점 (0.5, 1, 1.5, 2시간)에 aliquots(20 μ L)를 채취했다. *실험은 이중으로 수행되었다.

[66] CsA 및 CsO의 Caco-2 막 투과성은 PAMPA에 의한 막 투과성 결과와 일치했다. 이러한 결과는 CsA 및 CsO가 동일한 메커니즘, 즉 수동 확산 하에서 세포간 경로로 세포막을 투과함을 나타낸다(표 2).

[67] [표2]

화합물	Caco-2 permeability assay						
	A to B		B to A		Efflux ratio (ER)	A to B with verapamil	
	Permeability ($\times 10^{-6}$ cm/s)	% recovery	Permeability ($\times 10^{-6}$ cm/s)	% recovery		Permeability ($\times 10^{-6}$ cm/s)	% recovery
CsA	1.51 $\pm$ 0.30	58 $\pm$ 6	4.51 $\pm$ 1.14*	52 $\pm$ 1*	3	2.50 $\pm$ 0.30	68 $\pm$ 6
CsO	0.29 $\pm$ 0.05	82 $\pm$ 3	2.88 $\pm$ 0.97	82 $\pm$ 17	10	0.69 $\pm$ 0.19	123 $\pm$ 3
Propranolol	20.0 $\pm$ 2.7	121 $\pm$ 8	20.4 $\pm$ 9.3*	157 $\pm$ 2*	1	25.7 $\pm$ 4.5	101 $\pm$ 7
loperamide	2.9 $\pm$ 2.0	88 $\pm$ 6	27.5 $\pm$ 1.6	85 $\pm$ 1	10	5.1 $\pm$ 1.1	78 $\pm$ 1

[68]

[69] **실시예 3. In Vivo 약동학 연구**

[70] In vivo 약동학적 프로파일 평가를 위해 수컷 ICR 마우스에 CsA 또는 CsO를 정맥 내 주사(iv, 5mg/kg, ▲) 또는 경구 투여(po, 20mg/kg, ■) 하였다(도 1).

[71] 경구 투여 후, CsO 및 CsA는 빠르게 흡수되었고 거의 동일한 Tmax를 나타내어 동일한 메커니즘에 의한 흡수를 나타낸다(도 1). CsO는 중간 정도의 경구 생체이용률을 나타냈다($F = 12 \pm 0.3\%$). 그러나 정맥 주사 후 낮은 혈장 농도로 인해 CsA의 경구 생체 이용률은 얻을 수 없었다.

[72] CsO는 정맥 주사 후 CsA보다 더 높은 혈장 농도를 보였다. 또한, CsA의 혈장 농도는 15분 후에 정량 하한선 아래로 떨어졌다.

[73] Blood to plasma partitioning assay(BPP) 에서 CsA는 1 μ M 용량에서 CsO보다 5배 더 높은 혈액 대 혈장 분할비(blood-to-plasma partitioning ratio,BPR)를 보여주었다(CsA = 3.12, CsO = 0.62, 도 2 참조). 용량이 증가함에 따라 CsO에 대한 BPR이 증가했다(도 2). CsA의 높은 BPR은 CsA가 적혈구에 우선적으로 축적되어 더 낮은 혈장 농도를 유발함을 나타내고, CsO의 낮은 BPR(모든 용량에서 BPR <1)은 CsO가 혈장에 우선적으로 축적되어 높은 혈장 농도를 유발함을 나타낸다.

[74]

[75] 실시예 4. CsO의 사이클로필린 A과의 결합력

[76] 펩티딜-프롤린 이성질체화 효소 작용 어세이(uncoupled peptidyl-prolyl isomerase functional assay)를 이용하여 CypA에 대한 저해상수(inhibitory constant, K_i)를 측정하였다.

[77] 표 3은 CsA 및 CsO의 사이클로필린 A(Cyclophilin A, CypA)에 대한 inhibitory constant(K_i)를 나타낸다.

[78] [표3]

화합물	$K_i(\mu\text{M})$
CsA	0.007 ± 0.003
CsO	2.3 ± 0.9

[79]

[80] CsO는 CsA에 비해 CypA에 대한 결합 결합저해상수가 300배 이상 높은 것으로 나타났다. CypA는 특히 적혈구에서 과발현되는 물질로, CsA는 CypA와의 결합으로 적혈구에 우선적으로 축적되어 낮은 혈장 농도를 나타내며 CsO는 CypA와의 낮은 결합력으로 인해 혈장에 우선적으로 축적되어 높은 혈장 농도를 나타낼 수 있고, 이는 임상 약동학적 프로파일 결과와도 일치한다.

[81]

[82] 실시예 5. 신장 상피 세포주에 대한 CsA 및 CsO의 세포독성

[83] MDCK 및 BCS-1 세포는 Korean Cell Link Bank에서 구입하였다. MDCK 및 BCS-1 세포는 5% CO_2 와 37°C에서 10% FBS가 포함된 DMEM 배지에서 성장했다. 세포 성장에 대한 고리형 펩티드의 영향을 평가하기 위해 MTS cell-viability assay가 수행되었다. 1×10^5 개 세포를 포함하는 배지의 aliquots(100 μL)를 96웰 플레이트(SPL)의 각 웰에 부었다. 세포는 37°C의 공기 중 5% CO_2 의 가습 대기에서 성장하고 부착되도록 24시간 동안 두었다.

[84] 세포 밀도가 대략 70% confluency에 도달했을 때, 배지는 고리형 펩타이드 스톱 용액(DMSO 중 10mM)의 연속 희석액으로 교체하고 24시간 동안 배양했다. 배지를 흡입한 후, tetrazolium compound [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, inner salt; MTS] (20 μL)가 포함된 CellTiter 96 aqueous non-radioactive cell proliferation assay reagent(Promega, Madison, WI, USA)를 포함하는 Opti-MEM 용액(200 μL)을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트는 대사를 위해 37°C에서 4시간 동안 배양되었다. 마이크로플레이트 리더를 사용하여 490 nm에서 생존 세포의 MTS-포르마잔 생성물을 측정하고 세포 생존율(%)을 측정하여 미처리 세포와 비교하였다. 세포 생존율의 백분율 = $(A - A_{\text{blank}}) / (A_{\text{control}} - A_{\text{blank}}) \times 100$, 여기서 A는 사이클로스포린을 처리한 세포를 포함하는 웰의 흡광도, A_{control} 은 사이클로스포린으로 처리되지 않은 세포를 포함하는 웰의 평균 흡광도, A_{blank} 는 세포가 없는 상태의 background absorbance이다.

[85] 그 결과 CsO는 신장 상피 세포주에 대해 CsA 보다 낮은 독성을 보임을 확인하였다(표 4 및 도 4 참조).

[86] 표 4는 진핵 세포주에 대한 CsA 및 CsO의 LC₅₀ 값을 나타낸다. BSC-1 및 MDCK는 각각 원숭이 및 개 신장 상피 세포, HeLa는 인간의 자궁경부 종양 세포이다. a: 200 μ M에서 세포 생존율 백분율, b: 100 μ M에서 세포 생존율 백분율.

[87] [표4]

세포주	LC ₅₀ (μ M)	
	CsA	CsO
BSC-1	> 200 (62.4 $\pm$ 0.4 %) ^a	> 200 (76 $\pm$ 2 %) ^a
MDCK	15.2	19.9
HeLa	> 100 (82 $\pm$ 5 %) ^b	> 100 (84 $\pm$ 3 %) ^b

[88]

[89] **실시예 5. In vitro HBV 숙주침투 억제 효과 확인**

[90] HepG2 세포는 사람 간세포를 불멸화시킨 대표적인 세포이고, HepG2-NTCP 세포는 이 세포에 나트륨-타우로콜산 동시수송 단백질 (sodium-taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)를 과발현 시킨 세포를 지칭한다. HepG2-NTCP 세포는 HBV 숙주침투 억제 효과를 확인하기 위해 사용하는 대표적인 세포이다.

[91] HepG2-NTCP 세포는 5% CO₂와 37°C에서 10% FBS, 페니실린 (100 U), 그리고 스트렙토마이신 (0.1 mg/mL)이 포함된 DMEM 배지에서 성장했다. 이 세포에 대한 유전자증폭검사를 실시한 결과 미코플라스마균에 대해 음성이 확인되었다. HepG2-NTCP 세포는 12-웰 플레이트에서 고리형 펩타이드와 함께 2시간 동안 배양되었다. 이후 HBV 입자(2 X 10⁶ 바이러스/mL)와 고리형 펩타이드를 같이 처리하여 세포를 감염시켰고 3시간 동안 배양하였다. 바이러스가 포함된 배지를 제거한 후, 세포를 16시간동안 배양하였다. 세포는 고리형 펩타이드로 처리한 후, 세포 내 HBV의 DNA를 추출하고 정제하고 유전자증폭검사를 이용해 정량화하였다. 숙주세포 내 HBV의 DNA를 분리하기 위해 세포는 세포 용해 완충제 (50 mM 트리스-염산, pH 7.5, 1 mM EDTA, 1% NP40)에 의해 얼음에서 10분 동안 용해되었다. 세포의 잔해와 핵을 15,000 배 중력의 원심분리를 통해 제거한 후, 상층액에 마이크로코칼 뉴클레아제 (0.25 U/ μ L)를 37°C에서 1시간동안 처리하였다. 최종농도가 10 mM이 되도록 EGTA를 첨가하여 마이크로코칼 뉴클레아제를 비활성화시켰다. 그 후에 G-spin™ 세트를 이용해 HBV의 세포 내 DNA를 추출하였다. 추출된 HBV 세포 내 DNA는 HBV DNA 프라이머 (포워드: TCCTCTTCATCCTGCTGCTATG(서열번호 1), 리버스: CGTGCTGGTAGTTGATGTTTCCT(서열번호 2))와 프로브 (TATTGGTTCTTCTGGACTA(서열번호 3))를 이용해 증폭시켰다.

[92] HBV의 세포 내 DNA의 정량화에 기초한 in vitro HBV 진입 억제 분석을 수행하였다. CsA 및 CsO는 1 μ M 농도에서 대등한 진입 억제율을 보였다(표 5). IC₅₀ 측정 결과에서도 CsO는 CsA와 유사한 IC₅₀ 값을 나타내어 HBV 감염을 억제하는데 큰 효능(IC₅₀ = 0.51 $\pm$ 0.05 μ M)을 보였다(표 6).

[93] 표 5는 In vitro HBV 진입 억제 스크리닝 결과를 나타낸다. 각 사이클로스포린 A 또는 O를 1 μ M 농도 사용하여 HBV 진입 억제 활성을 평가했다. 실험은 삼중으로 수행되었다(n = 3).

[94] [표5]

화합물	HBV inhibition (%)
CsA	83 $\pm$ 8
CsO	75 $\pm$ 4

[95] 표 6은 CsA 및 CsO의 IC₅₀ 값을 나타낸다. IC₅₀ 값은 평균 $\pm$ SD로 표시된다. CsA 실험은 6중으로, CsO 실험은 3중으로 수행되었다.

[96] [표6]

화합물	In vitro HBV entry inhibition(IC ₅₀ , μ M)
CsA	0.40 $\pm$ 0.03
CsO	0.51 $\pm$ 0.05

[97] **실시예 6. In vivo HBV 숙주침투 억제 효과 확인**

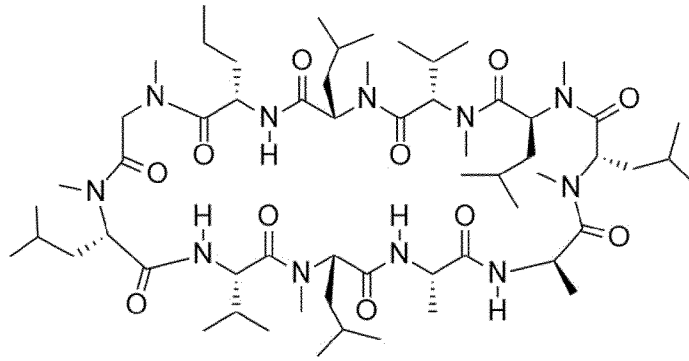
[98] HBV 감염시킨 인간화 간 마우스 모델에 CsO를 투여한 후 항바이러스 활성을 측정하였다. 인간 간 키메라 유로키나제-형 플라스미노겐 활성화제 중증 복합 면역 결핍증(uPA/SCID) 마우스는 PhoenixBio Co. (일본 히가시 히로시마)에서 생후 3주 된 uPA/SCID 마우스에 비장을 통해 인간 간세포(마우스당 10⁵ ~10⁶ 세포)를 이식하여 얻었다. 이식 9주 후 모든 마우스에서 인간화 지표인 대체지수(RI)가 90% 이상으로 높게 나타났다. 17주령에 마우스에 인간 HBV 바이러스(마우스당 5 X 10⁷ copy, 유전자형 D)를 1회 정맥 주사했다. 5주 후, uPA/SCID 마우스의 키메라 간에서 지속적인 HBV 복제(감염)가 확인되었다. 22주령에 약물 치료를 수행했으며, 마우스에 CsO(30 mg/kg)를 매일 경구 투여했다. 매주 혈청 샘플을 채취하여 B형 간염 치료 효과 평가를 위한 지표인 혈청 HBV DNA, HBsAg, HBeAg, ALT(Alanine aminotransferase) 및 혈청 알부민 수치, 그리고 세포내 cccDNA를 측정했다(도 5). 그 결과 혈청 HBV DNA, HBsAg, HBeAg, ALT(Alanine aminotransferase) 및 혈청 알부민 수치가 모두 감소되었으며, 음성 대조군(negative control)에 비하여 CsO 처리군에서 혈청 HBV DNA 수치 및 간 세포내 cccDNA 수치가 유의미하게 감소되었다. 이를 통해 CsO의 우수한 B형 간염 치료효과를 확인할 수 있었다.

- [99] 또한, 35일간의 약물 치료 후 마우스를 CO₂로 안락사시키고 간 조직 샘플을 절편화하여 항 HBV 핵심 항체(OAAI00128, Aviva Systems Biology, 미국)로 면역 조직 화학 염색을 실시하였고(도 6), HBV의 항원이 감소하였음을 확인하였다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 B형 간염의 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 1]

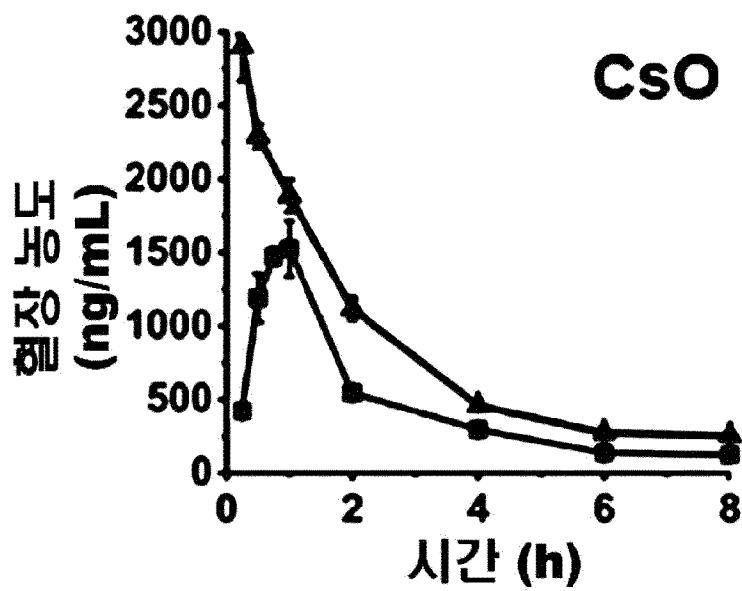
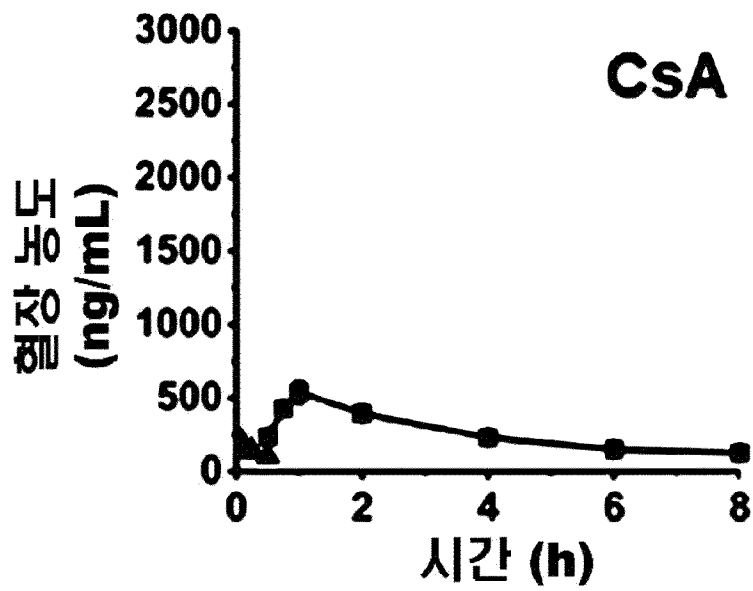


[청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 B형 간염은 만성 또는 급성 B형 간염인, 약학 조성물.

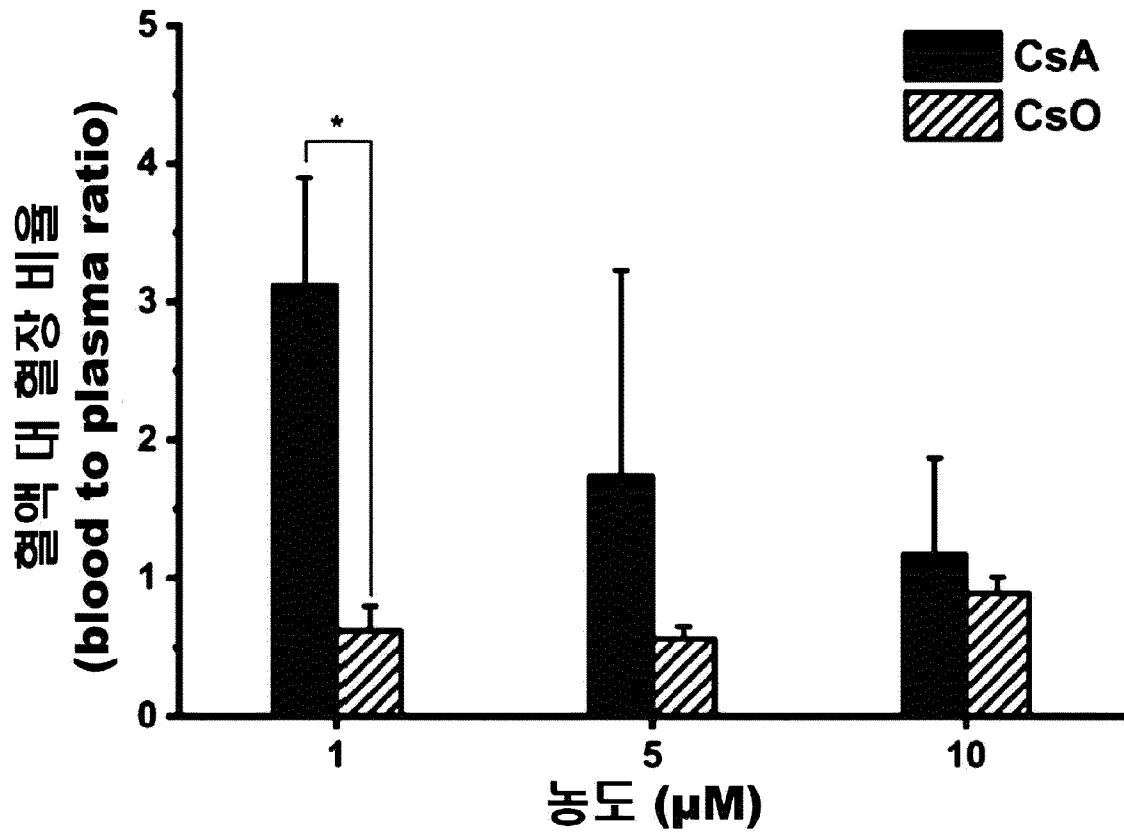
[청구항 3] 청구항 1에 있어서, 경구, 피하조직, 근육 또는 정맥으로 투여되는, 약학 조성물.

[청구항 4] 청구항 1에 있어서, HBV 항바이러스제 또는 면역조절제를 더 포함하는, 약학 조성물.

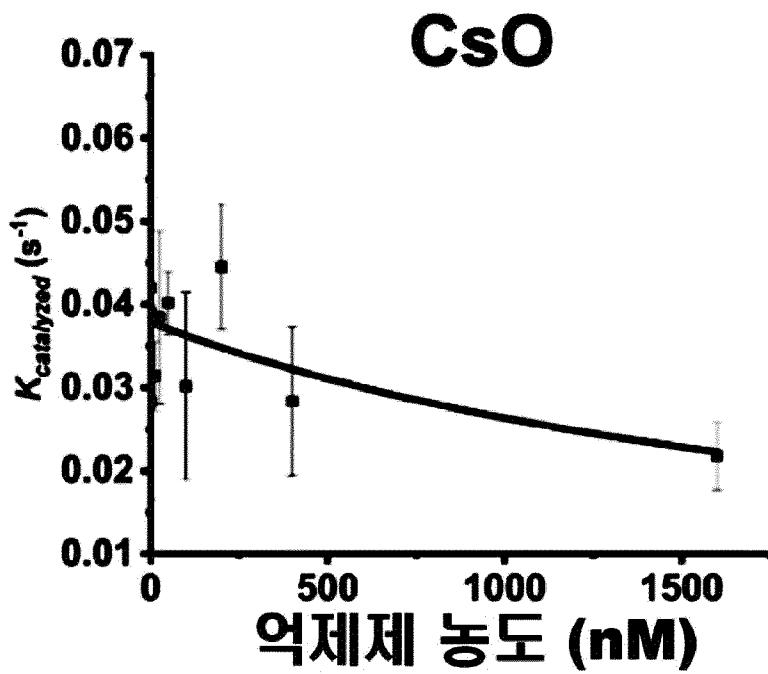
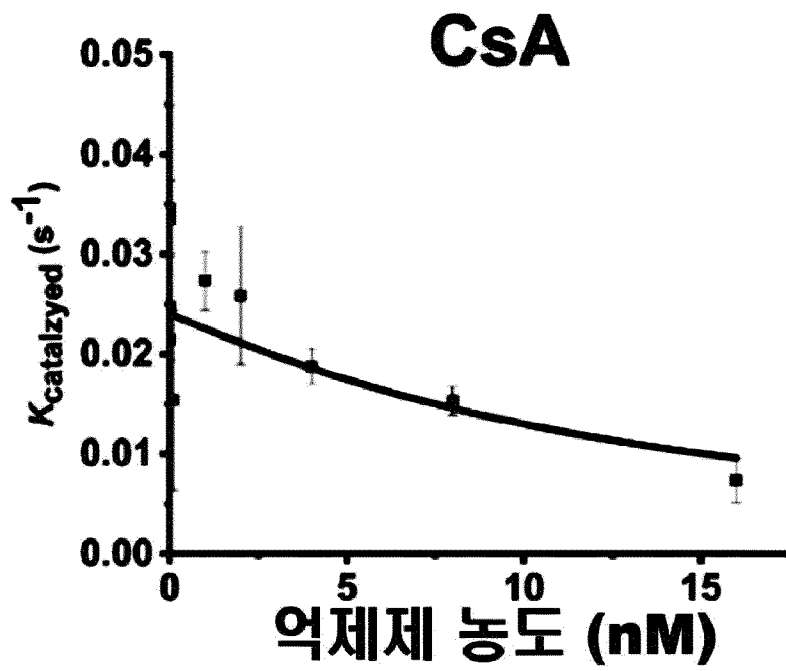
[도 1]



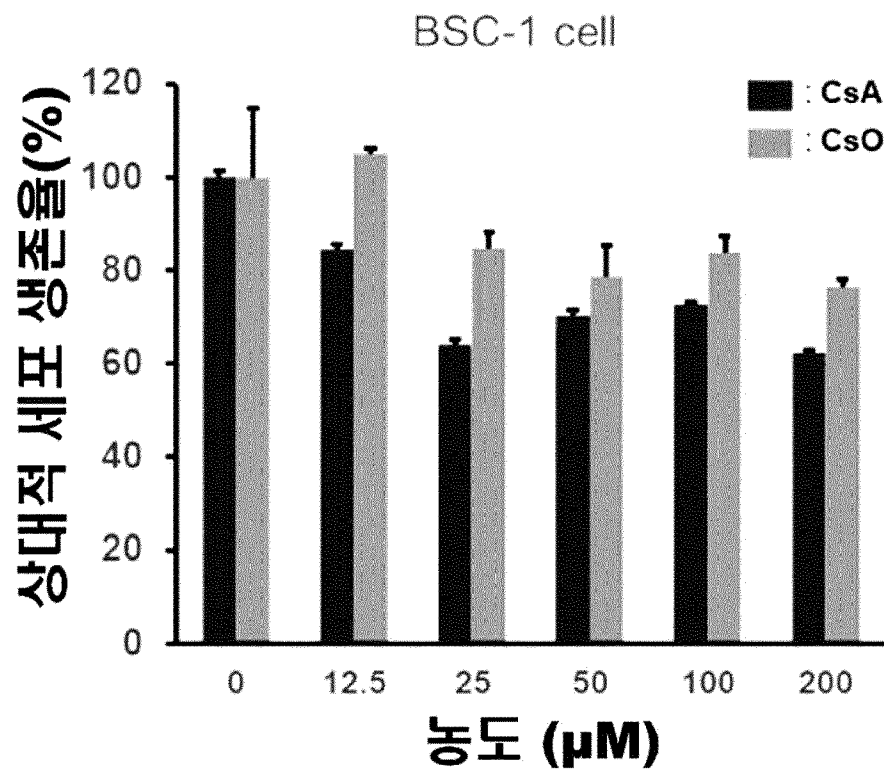
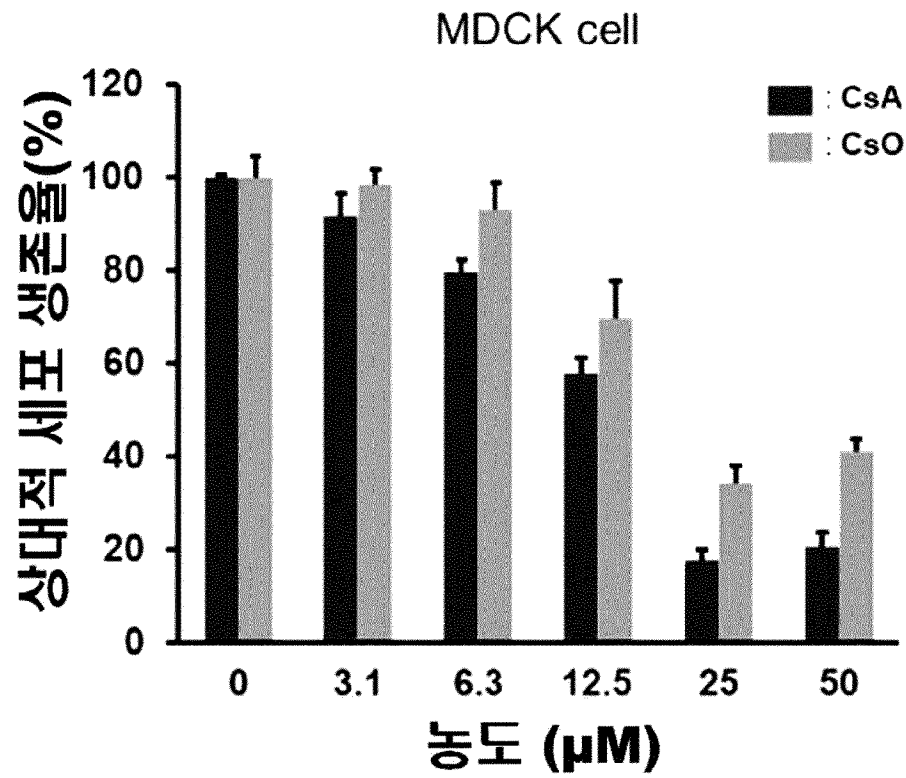
[도2]



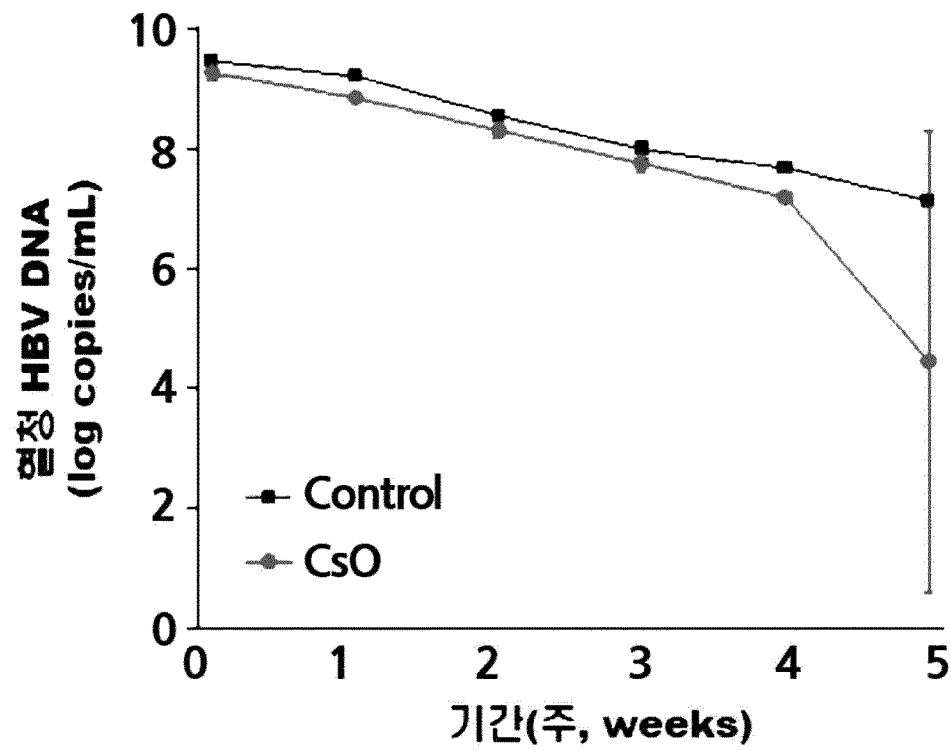
[도3]



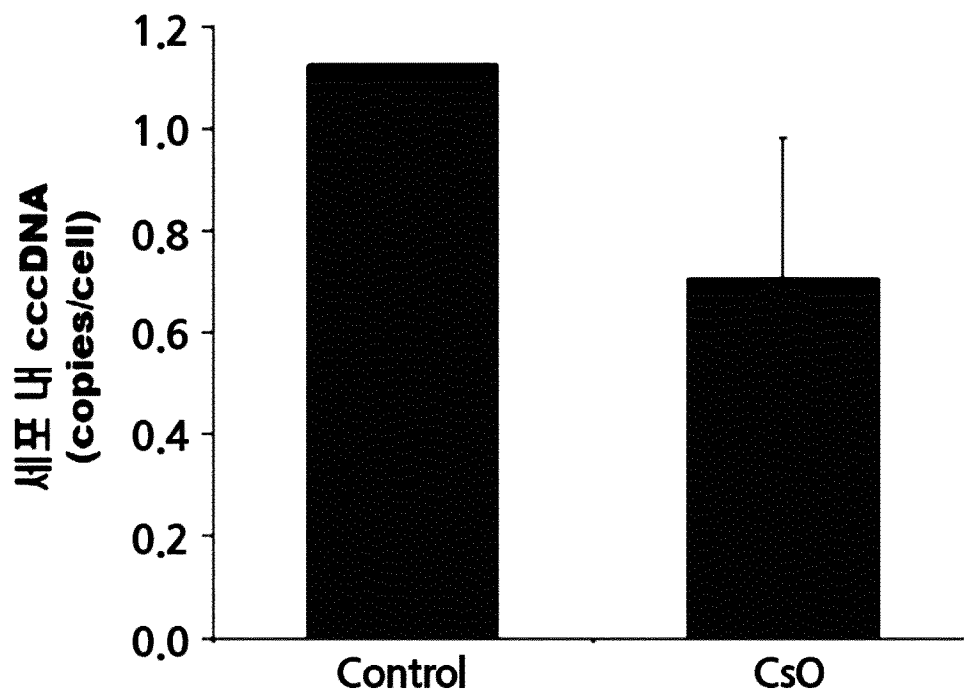
[도4]



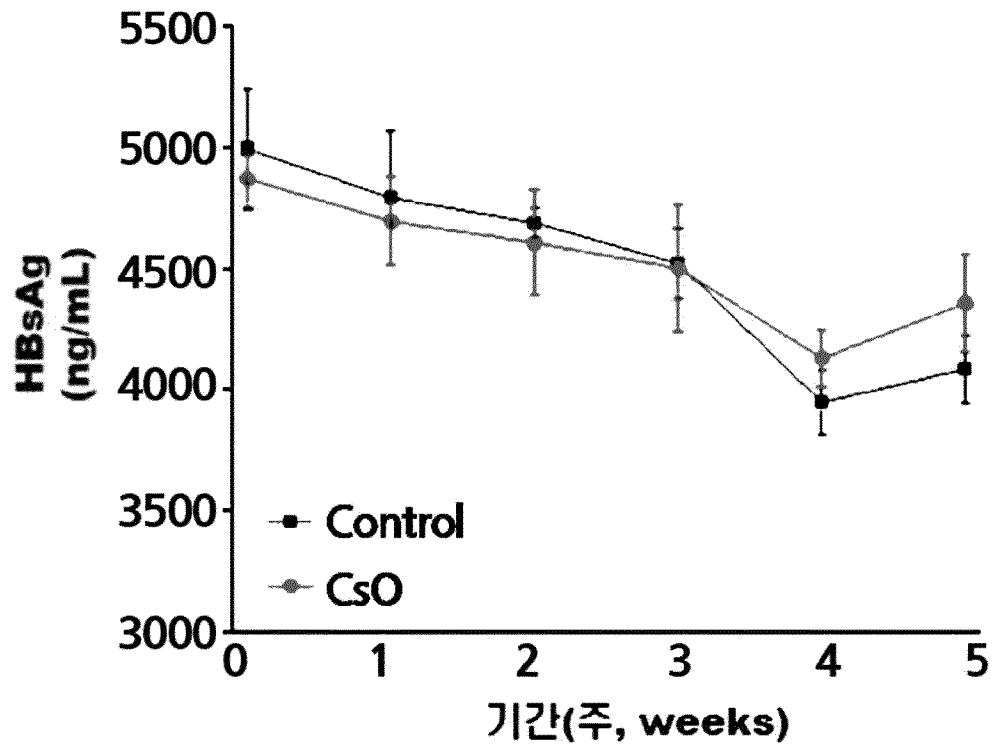
[도5a]



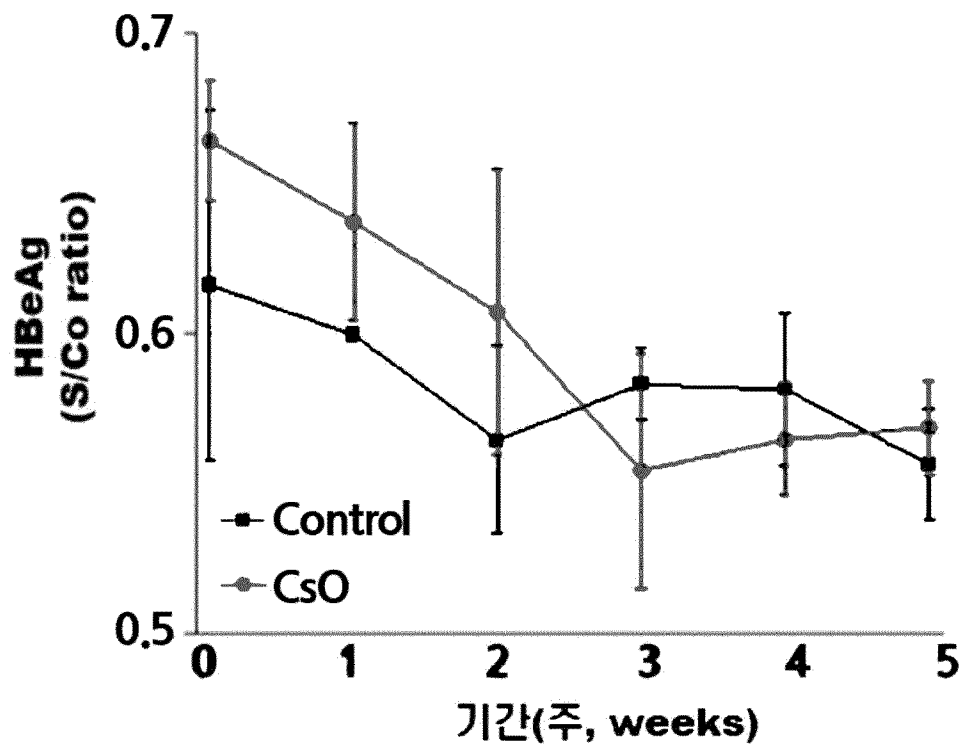
[도5b]



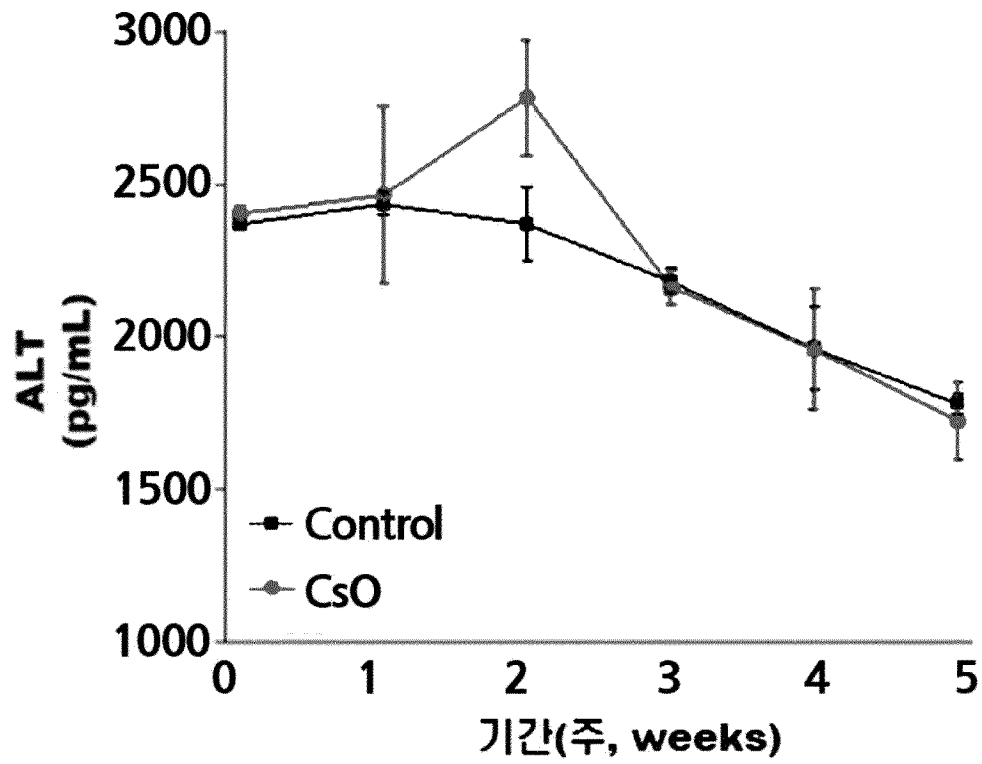
[도5c]



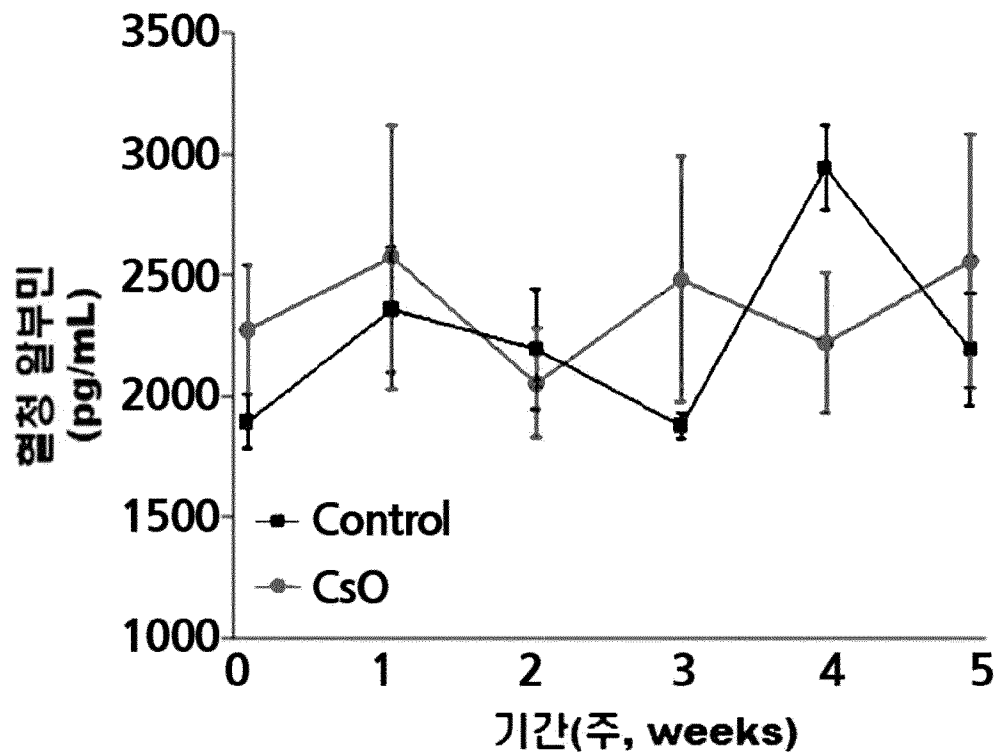
[도5d]



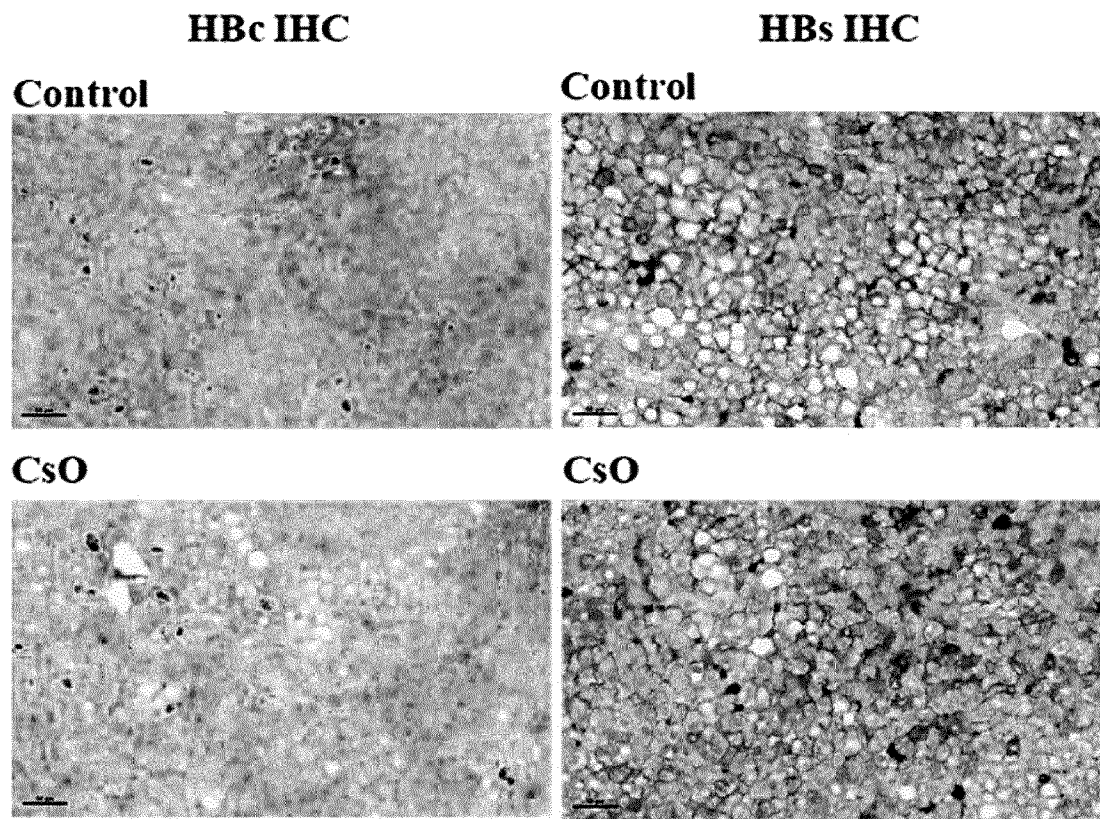
[도5e]



[도5f]



[도6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/006216

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/12(2006.01); A61P 31/20(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 38/12(2006.01); A61K 31/352(2006.01); A61K 31/675(2006.01); A61K 38/00(2006.01); A61K 38/13(2006.01); A61P 37/06(2006.01); C07K 7/66(2006.01); G01N 33/576(2006.01); G01N 33/68(2006.01)

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) & keywords: B형 간염(hepatitis B virus (HBV)), 시클로스포린(cyclosporine), 신독성(nephrotoxicity), 면역억제제(immune inhibitor)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014-0066497 A1 (IMMUGEN PHARMACEUTICALS, INC.) 06 March 2014 (2014-03-06) See claim 1; and paragraphs [0263], [0264] and [0275].	1-4
Y	JP 2005-325061 A (NIPPON RIKAGAKU YAKUHIIN KK) 24 November 2005 (2005-11-24) See claim 1; and paragraphs [0002] and [0052].	1-4
A	WO 2018-106928 A1 (CONTRAVIR PHARMACEUTICALS, INC.) 14 June 2018 (2018-06-14) See claims 1-27.	1-4
A	CN 102023218 A (FUDAN UNIVERSITY) 20 April 2011 (2011-04-20) See claims 1-6.	1-4
A	WO 2008-127613 A1 (SCYNEXIS, INC.) 23 October 2008 (2008-10-23) See claims 1-18.	1-4



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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

“T” 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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 August 2023

Date of mailing of the international search report

07 August 2023

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/006216

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed.
 - b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/006216

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2014-0066497	A1	06 March 2014	AU	2004-202466	A1	01 July 2004
				BR	0009200	A	26 December 2001
				CA	2367262	A1	28 September 2000
				CN	1377261	A	30 October 2002
				CN	1561990	A	12 January 2005
				CN	1939917	A	04 April 2007
				EP	1189603	A2	27 March 2002
				HU	0203437	A2	28 May 2003
				HU	0203437	A3	28 July 2003
				JP	2002-539246	A	19 November 2002
				US	2002-0037923	A1	28 March 2002
				US	2003-0158191	A1	21 August 2003
				US	2007-0179135	A1	02 August 2007
				US	2008-0108647	A1	08 May 2008
				US	2012-0122917	A1	17 May 2012
				US	2012-0289589	A1	15 November 2012
				US	6274635	B1	14 August 2001
				US	6566560	B2	20 May 2003
				US	7105685	B2	12 September 2006
				US	8586767	B2	19 November 2013
				US	9173867	B2	03 November 2015
				WO	00-56303	A2	28 September 2000
				WO	00-56303	A3	24 January 2002
				ZA	200107773	B	22 April 2003
JP	2005-325061	A	24 November 2005	None			
WO	2018-106928	A1	14 June 2018	None			
CN	102023218	A	20 April 2011	None			
WO	2008-127613	A1	23 October 2008	US	2008-255038	A1	16 October 2008

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 38/12(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 38/12(2006.01); A61K 31/352(2006.01); A61K 31/675(2006.01); A61K 38/00(2006.01); A61K 38/13(2006.01); A61P 37/06(2006.01); C07K 7/66(2006.01); G01N 33/576(2006.01); G01N 33/68(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: B형 간염(hepatitis B virus (HBV)), 시클로스포린(cyclosporine), 신독성(nephrotoxicity), 면역억제제(immune inhibitor)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	US 2014-0066497 A1 (IMMUGEN PHARMACEUTICALS, INC.) 2014.03.06 청구항 1; 단락 [0263], [0264], [0275]	1-4
Y	JP 2005-325061 A (NIPPON RIKAGAKU YAKUHHN KK) 2005.11.24 청구항 1; 단락 [0002], [0052]	1-4
A	WO 2018-106928 A1 (CONTRAVIR PHARMACEUTICALS, INC.) 2018.06.14 청구항 1-27	1-4
A	CN 102023218 A (FUDAN UNIVERSITY) 2011.04.20 청구항 1-6	1-4
A	WO 2008-127613 A1 (SCYNEXIS, INC.) 2008.10.23 청구항 1-18	1-4
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2023년08월07일(07.08.2023)		국제조사보고서 발송일 2023년08월07일(07.08.2023)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

제1기제란 핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

1. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열과 관련하여, 국제조사는 다음에 기초하여 수행되었습니다.
 - a. ☒ 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록
 - b. ☐ 국제조사를 목적으로 국제출원일 이후에 제출된 서열목록(규칙 13의3.1(a))

☐ 서열목록이 출원시 국제출원의 개시 범위를 넘지 않는다는 취지의 진술서를 첨부
2. ☐ 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열에 대해, 본 보고서는 WIPO 표준 ST.26을 준수하는 서열목록이 없이 유효한 조사를 할 수 있는 범위에서 작성되었습니다
3. 추가 의견:

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2014-0066497 A1	2014/03/06	AU 2004-202466 A1	2004/07/01
		BR 0009200 A	2001/12/26
		CA 2367262 A1	2000/09/28
		CN 1377261 A	2002/10/30
		CN 1561990 A	2005/01/12
		CN 1939917 A	2007/04/04
		EP 1189603 A2	2002/03/27
		HU 0203437 A2	2003/05/28
		HU 0203437 A3	2003/07/28
		JP 2002-539246 A	2002/11/19
		US 2002-0037923 A1	2002/03/28
		US 2003-0158191 A1	2003/08/21
		US 2007-0179135 A1	2007/08/02
		US 2008-0108647 A1	2008/05/08
		US 2012-0122917 A1	2012/05/17
		US 2012-0289589 A1	2012/11/15
		US 6274635 B1	2001/08/14
		US 6566560 B2	2003/05/20
		US 7105685 B2	2006/09/12
		US 8586767 B2	2013/11/19
		US 9173867 B2	2015/11/03
		WO 00-56303 A2	2000/09/28
		WO 00-56303 A3	2002/01/24
		ZA 200107773 B	2003/04/22
JP 2005-325061 A	2005/11/24	없음	
WO 2018-106928 A1	2018/06/14	없음	
CN 102023218 A	2011/04/20	없음	
WO 2008-127613 A1	2008/10/23	US 2008-255038 A1	2008/10/16