



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월24일

(11) 등록번호 10-2628781

(24) 등록일자 2024년01월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/731 (2006.01) A61K 33/14 (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01) A61P 11/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0043 (2013.01)
A61K 31/047 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7004269

(22) 출원일자(국제) 2016년07월12일

심사청구일자 2021년05월21일

(85) 번역문제출일자 2018년02월12일

(65) 공개번호 10-2018-0054570

(43) 공개일자 2018년05월24일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/066565

(87) 국제공개번호 WO 2017/009351

국제공개일자 2017년01월19일

(30) 우선권주장

15176670.6 2015년07월14일
유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

US20080241271 A1

(73) 특허권자

마리노메드 바이오테크 아게

오스트리아, 비엔나 1210, 게바우드

에이치에이/3/에스티지.3, 베테리나르플라츠 1

(72) 발명자

그라쑈어, 안드레아스

오스트리아 1210 빈 요셉 플란도르퍼슈트라쎄 20

프리술-그라쑈어, 예바

오스트리아 1210 빈 요셉 플란도르퍼슈트라쎄 20

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 항바이러스 활성을 갖는 코막힘 차단해제 조성물

(57) 요약

본 발명은 코막힘 차단해제 활성을 갖는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 상기 조성물은 임의로 이온 삼투압 조정제와 배합된 비-이온성 삼투압 조정제의 고삼투압 수용액을 포함함을 특징으로 하고, 여기서, 상기 조성물은 활성 항바이러스 성분으로서 항바이러스 유효량으로 이오타-카라기난 및/또는 카파-카라기난을 추가로 포함하되, 단, 사용 준비된 제형내의 상기 조성물은 1.5% w/v 이하의 이온 삼투압 조정제를 함유한다. 상기 조성물은 코막힘을 차단해제하기 위해 그리고 상부 호흡기도의 다수의 바이러스 감염의 예방학적 또는 치료학적 중재를 위해 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/731 (2013.01)

A61K 33/14 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 9/0004 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

A61K 9/12 (2013.01)

A61P 11/02 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

보텐타이흐, 안젤리카

오스트리아 1180 빈 쇼펜하우어슈트라쎈 47/7

쿨러, 크리스티안

오스트리아 2201 세이링/게라스도르프 가르텐가스

20

모로쿠티-쿠르츠, 마르티나

오스트리아 1130 빈 요셉 슈스터 가스 37

명세서

청구범위

청구항 1

코막힘 차단해제 (stuffy nose deblocking) 및 상부 호흡기도의 바이러스 감염에 대한 항바이러스 활성을 갖는 약제학적 조성물로서, 상기 조성물이 이온 삼투압 조정제와 배합된 비-이온 삼투압 조정제의 고삼투압성 수용액, 및 활성 항바이러스 성분으로서 카라기난 성분을 포함함을 특징으로 하고,

상기 상부 호흡기도의 바이러스 감염은, 인간 리노바이러스, 인간 코로나바이러스, 파라믹소바이러스과 (paramyxoviridae)의 구성원, 메타뉴모바이러스 및 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus), 오르토믹소바이러스과(ortho-myxoviridae)의 구성원, 및 아데노바이러스 아류형 B에 의해 유발되는 감염들로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

상기 고삼투압성 수용액은 4.0 내지 8.0의 범위내 pH 값으로 조정된 비강에 상용할 수 있는 완충제를 포함하고;

상기 고삼투압성 수용액은 EDTA를 최대 2mg/ml의 농도로 포함하고;

상기 이온 삼투압 조정제는 염화나트륨, 염화칼슘, 및 염화나트륨과 염화칼슘의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

상기 비-이온 삼투압 조정제는 모노사카라이드, 디사카라이드, 올리고사카라이드, 및 글리세롤, 에리트리톨, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 크실리톨, 트레이톨 및 말티톨로 이루어진 그룹으로부터 선택된 저분자량 폴리올로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

상기 고삼투압성 수용액은 상기 이온성 삼투압 조정제를 총 조성물의 0.1 내지 1.5% w/v의 농도로, 그리고 상기 비-이온성 삼투압 조정제를 총 조성물의 1 내지 15% w/v의 농도로 포함하며;

상기 이온 삼투압 조정제 및 비-이온 삼투압 조정제의 농도는 500 내지 1000 mOsm/kg의 삼투압물 값으로 조정되고;

상기 카라기난 성분은 유일한 활성 항바이러스 성분인면서 그리고 이오타-카라기난, 카파-카라기난, 및 이오타-카라기난과 카파-카라기난의 혼합물로부터 선택되고;

상기 카라기난 성분의 농도는 사용 준비된 제제(ready-for-use formulation)의 0.05% 내지 1% w/v (g/L) 범위 내인, 약제학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 고삼투압성 수용액은 EDTA를 1 ~ 2mg/ml의 농도로 포함하고, 상기 삼투압 조정제의 농도는 650 내지 900 mOsm/kg의 삼투압물 값으로 조정되고, 그리고 상기 카라기난 성분의 농도는 사용 준비된 제제의 0.1% 내지 0.3% w/v 범위내인, 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 모노- 및 디사카라이드가 글루코스, 프럭토스, 슈크로스 및 만노스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 고삼투압성 수용액이 pH 조정제, 보존제, 항산화제, 습윤제(humectant), 완화제, 보습제(moisturizer) 및 향제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 생리학적으로 허용되는 첨가제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 고삼투압성 수용액이 총 조성물의 5 내지 10% w/v의 농도로 상기 비-이온성 삼투압 조정제를 포함하는, 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 고삼투압성 수용액이 총 조성물의 0.5 내지 1.2% w/v의 농도로 상기 이온성 삼투압 조정제를 포함하는, 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 약제로서 사용하기 위한, 조성물.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 코막힘 차단해제제(deblocking agent)로서 사용하기 위한, 조성물.

청구항 9

청구항 7에 있어서, 상부 호흡기도의 바이러스 감염의 예방학적 또는 치료학적 치료에서 항바이러스 제제로서 사용하기 위한, 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 파라믹소바이러스과(paramyxoviridae)는 파라인플루엔자 바이러스이고, 그리고 오르토믹소바이러스과(ortho-myxoviridae)는 인플루엔자 A 및 B 바이러스인, 조성물.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 국소 투여를 위해 조정되는, 조성물.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 비강 분무제로서 제조되는, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 생리학 및 면역학 분야에 속하는 것이고 코막힘 (nasal congestion), 호흡 바이러스 감염 및 알레르기 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 꽃가루 또는 다른 알레르겐에 의해 유발된 알레르기 반응 뿐만 아니라 호흡기도의 바이러스 감염은 상이한 유발제에 대한 면역학적 반응을 유도한다. 2개의 징후에서, 광범위한 실체는 유사한 증상을 유발할 수 있다. 호흡기도의 바이러스 감염은 인간 리노바이러스 (100개 초과)의 혈청형)의 패밀리로부터 150개 초과)의 상이한 바이러스, 인간 코로나 바이러스, 파라믹소바이러스과(paramyxoviridae)의 구성원, 예를 들어, 파라인플루엔자 바이러스 (1-4), 메타뉴모바이러스, 호흡기 세포융합(respiratory syncytial) 바이러스, 오르토믹소바이러스과(orthomyxoviridae)의 구성원, 예를 들어, 인플루엔자 (A, B, C), 보카바이러스 등에 의해 유발된다. 비강에서 알레르기 반응은 특정 꽃가루 또는 유사한 일시적 알레르겐으로 인해 계절성일 수 있거나 집먼지진드기, 고양이, 개, 다른 애완동물 등으로부터 유래된 항원에 대한 알레르기로 인해 영구적일 수 있다.

[0003] 호흡기 바이러스 감염 및 알레르기에서 주요 증상은 막힘 (blocked)과 콧물이다. 고삼투압 비강 분무를 통상적으로 사용하여 상기 코막힘의 원인과는 무관하게 일시적 코막힘을 감소시킨다. 세포 격실에 상대적인 비강 분무의 높은 삼투압으로 인해, 액체는 세포로부터 외부로 흡입되게 하여 부종을 감소시킨다. 고삼투압 용액 및 카라기난의 배합은 증가된 삼투압으로 인한 항부종 활성 및 카라기난의 공지된 항바이러스 효능으로 인한 항바이러스 활성을 나타낸다. 이오타-카라기난 및 이오타- 와 카파-카라기난의 배합은 당업계에서 시험관내, 생체내 및

또한 예를 들어, 제W02008/067982호 및 제W02009/027057호에 보고된 바와 같이 일반 감기, 감기형 질환 및 인플루엔자를 앓는 인간에서 임상 시험에서 호흡기 바이러스의 복제를 감소시키는 것으로 나타났다. 카라기난 비강 분무는 상부 호흡기도의 바이러스 감염에 대해 효과적이기 위해 수일 동안 반복적 적용을 요구한다. 반면, 전형적인 고삼투압 용액의 적용은 차단된 코의 부어오른 점막 상에 즉각적인 수축 효과를 갖는다.

[0004] 따라서, 즉각적으로 작용하는 코막힘 차단해제제 (stuffy nose deblocking agent) 및 항바이러스 및/또는 항알레르기의 효과적 화합물의 이득을 결합한 약제학적 조성물을 제공하는 것은 이로울 것이다.

[0005] 본원에 기재된 제제는 이후에 보다 상세하게 제시된 바와 같은 이들 이득을 성공적으로 결합한다. 특히, 새롭게 개발된 제형은 모든 이의 관련된 이득과 함께 항바이러스 치료로서 작용하고 추가로 막힌 코에 즉각적인 효과를 나타낸다. 비강에서 알레르기 반응을 앓는 환자의 경우에, 새롭게 개발된 제형은 이의 항바이러스 활성으로 인해 추가의 경감을 제공한다. 호흡기 바이러스 감염은 기존의 알레르기 질환의 상당한 악화를 유발할 수 있는 것으로 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 고초열(hay fever)을 앓는 환자는 이들이 호흡기도의 재발성 바이러스 감염에 걸리는 경우 알레르기 전식을 발병할 증가된 위험을 갖는다는 것이 의학적 지식으로 받아들여 지고 있다.

[0006] 비강 분무에서 카라기난의 사용은 당업계에 공지되어 있다. 특히, 이오타- 및 카파-카라기난은 매우 잘 견디면서 람다-카라기난과 같지 않게 이들은 임의의 염증 과정을 촉진시키지 않는다. 추가로, 카라기난은 약제, 화장품 및 식품 산업에서 부형제 및 증점제로서 광범위하게 사용된다.

발명의 내용

[0007] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "고삼투압"은 생리학적, 즉, 0.9중량%의 염화나트륨 용액에 의해 생성된 것 보다 높은 삼투압을 나타내는 임의의 용액을 언급한다.

[0008] 비강 분무의 고삼투압 용액은 일반적으로, 3중량% 이하의 농도로 염화나트륨을 함유한다. 카라기난은 이들이 이들의 중합체 2차 구조물을 무작위 구조물로부터 나선 병렬 구조물로 변화시킬 수 있다는 점에서 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘 이온과 같은 다양한 양이온의 존재에 응답하는 것으로 밝혀졌다. 구조물에서의 이러한 변화는 카라기난 중합체를 함유하는 수용액의 점도 및 인간 리노바이러스와 같은 특정 바이러스에 대한 중합체의 활성 둘다에 영향을 미친다. 추가로 보다 높은 양이온성 염 농도가 보다 점성의 용액을 유도하고 HRV1a 및 HRV8 감염의 치료에서 이오타-카라기난의 실질적으로 증가된 IC₅₀ 값에 의해 입증된 바와 같이, 특히 인간 리노바이러스에 대한 카라기난의 항바이러스 활성을 상당히 상실시키는 것으로 인지되었다. 유사하게, 인간 코로나바이러스 OC43의 억제를 위해 요구되는 최소 억제 농도는 동일 삼투압 제제에 상대적으로 염화나트륨의 고삼투압 농도를 함유하는 카라기난 제제에서 10배까지 증가되는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 카라기난과 함께 고삼투압 염화나트륨 용액을 포함하는 항바이러스 활성 코 차단해제 제제 (nose deblocking preparation)를 제공하기 위한 시도가 실패할 가망이 높은 것으로 결론지을 수 있다.

[0009] 본 발명에 이르러 놀랍게도, 카라기난 및 특히 이오타-카라기난 또는 이오타- 및 카파-카라기난의 배합은 항바이러스 효능과 충혈 완화 활성 (decongestant activity)을 조합하기 위해 신규 약제학적 조성물로 제형화될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0010] 본원에 사용된 바와 같은 "충혈 완화 활성"은 예를 들어, 알레르기 또는 바이러스 손상과 같은 코의 이러한 일시적 막힘의 원인과는 상관 없이 일시적으로 막힌 코막힘의 부분적 또는 완전한 차단해제를 유도하는 본원에 언급된 신규 제제의 임의의 활성에 대한 것이다.

[0011] 상기 문제에 대한 해결책은 소르비톨, 만니톨 또는 글루코스와 같은, 이후 비이온성 "삼투압물농도 제공자"로 불리우는 비이온성 삼투압물농도 조정제가 총체적으로 또는 부분적으로 카라기난 기반 코-차단해제 제제에서 이전에 적용된 이온 삼투압물농도 제공자, 전형적으로 염화나트륨을 대체할 수 있다는 관찰로부터 유래되었다. 이것은 본 발명에 이르러, 이오타 및/또는 카파 카라기난이 0.9% w/v 미만의 농도, 예를 들어, 0.5% w/v에서 유일한 삼투압물농도 제공자로서 염화나트륨을 포함하는 저삼투압 카라기난 용액에 상응하는 수준에서 코 차단해제 제제에 항바이러스적으로 효과적인 상태로 있다는 실험적 증거에 의해 확인되었다. 상기 목표는 알칼리 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 염화나트륨과 같은 어떠한 양이온성 공급원을 포함하지 않거나, 대안적으로 이후에 제시된 바와 같이 의도하는 목적을 위해 최종 용액이 충분히 고삼투압이 되도록 하기에 적합한 양으로 모노-, 디- 및 올리고사카라이드의 그룹으로부터 선택되는 단쇄 당과 함께 및/또는 당 알콜, 즉 소르비톨과 같은 폴리올과 함께 상기 염의 약간 고삼투압, 동일 삼투압 또는 저삼투압 농도를 포함하는 고삼투압 용액 중에 카라기

난 성분을 제공함에 의해 성취된다.

[0012] 상기 결과를 요약하면, 바람직한 이오타 및 카파 카라기난의 항바이러스 성질이 염화나트륨과 같은 통상적으로 사용되는 삼투압물농도 증진 염을 단쇄 당 또는 폴리올 성분과 같은 비-이온성 삼투압물농도 또는 삼투압물농도 조정제로 대체함에 의해 고삼투압 코 차단해제 제제에서 보유될 수 있다는 명백한 증거를 얻었다. 신규한 제제와는 반대로, 유일하게 하나의 삼투압물농도 조정제로서 NaCl을 포함하는 고삼투압 카라기난 제제, 예를 들어, 이후 보여진 바와 같이 2.3% 또는 2.6% w/v NaCl을 포함하는 카라기난 제제는 이들이 고점성이고 멸균 여과가 상기 제제에 대해 불가능하다는 큰 단점을 갖고 있다.

[0013] 본 고삼투압 조성물의 성분들의 상대적 농도가 [%]로 나타낸 경우, 이들은 달리 명백히 진술되지 않는 경우, 부피당 중량(weight by volume; w/v) %를, 예를 들어, 리터 당 그램 %를 언급하는 것으로서 이해된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 놀랍게도, 0.5% NaCl 및 7% 내지 10% 소르비톨과 함께 카라기난 성분, 전형적으로, 이오타- 및/또는 카파 카라기난을 포함하는 고삼투압 수용액은 점도가 낮고 상기 용액의 멸균 여과가 가능하다. 상기 용액은 또한 완충제 및 EDTA와 함께 pH 안정화될 수 있다. 따라서, 본 발명의 목적은 고삼투압 용액 중에서 카라기난, 바람직하게 모노-, 디-, 트리- 및 올리고사카라이드 및 폴리올의 그룹으로부터 선택되는 비이온성 삼투압물농도 조정제를 포함하는 수용액 중에 이오타-카라기난 및/또는 카파-카라기난을 포함하고 임의로 추가로 저삼투압, 동일 삼투압 또는 약간의 고삼투압 농도에서 예를 들어, 염화나트륨 또는 염화칼륨과 같은 이온 삼투압물농도 제공자를 포함하는 약제학적 제제를 제공하는 것이다. 본원에서 언급되는 고삼투압 제제는 충혈 완화 (decongestant), 즉, 인간 리노바이러스, 인간 코로나바이러스, 파라믹소바이러스과의 구성원, 오르토믹소바이러스과의 구성원, 아데노비리과의 구성원 및 다른 호흡기 바이러스에 의해 흔히 유발되는 것들을 포함하는, 호흡기 바이러스 감염의 예방학적 또는 치료학적 치료에 유용한 코 차단해제, 점막 수축 활성 및 추가로 전달 항바이러스 활성을 갖는 약물로서 유용하다.

[0015] 본 발명의 하나의 구현예에서, 비강의 일시적 막힘을 감소시키도록 주로 디자인된 약제학적 조성물이 제공된다.

[0016] 본원에서 언급되는 바와 같은 "비강 막힘"은 일시적 성질이고 바이러스 또는 세균에 의한 비강에서 감염 결과일 수 있거나 일반적으로 특정 알레르겐에 대한 개체 신체의 알레르기 반응으로 인한 것일 수 있다.

[0017] 본원에 사용된 바와 같은 "호흡기 바이러스 감염"은 호흡기도, 특히 질환의 국제 분류 버전 10 (ICD-10)의 코드 그룹 J00에 의해 정의된 바와 같이 바이러스에 의해 유발되는, 상부 호흡기도의 감염을 언급한다.

[0018] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료학적 치료"는 코막힘 및/또는 호흡기 바이러스 감염의 임상적 과정을 변형시키기 위해 적용되는 본원에 언급된 고삼투압 제제를 사용한 임의의 치료학적 중재를 의미하고, 상기 방식에서 콧물, 막힌 코, 인두염, 재채기, 한기, 두통, 근육통, 감기 등과 같은 임상적 증상은 중재가 없는 경우 보다 덜 중증이거나; 상기 방식에서 상기 임상적 증상은 단기간 동안 지속하거나; 상기 방식에서 상기 기간은 상기 증상을 갖는 감염된 개체가 감염성 제제가 또 다른 개체로 전파될 수 있는 기간이 단축되거나; 상기 방식에서 질환의 재발, 즉, 증상이 없는 기간에 이어서 증상이 있는 기간이 덜 흔하게 일어나거나; 상기 방식에서 상기 효과의 임의의 조합이 수득될 수 있다.

[0019] 또한, 본 발명과 관련하여, 용어 "예방학적 치료"는 이를 필요로 하거나 호흡기도 감염을 획득하는 증가된 위험을 갖는 개체에게 적용되는 본원에 언급된 고삼투압 제제를 사용한 임의의 중재를 의미하고, 여기서, 상기 중재는 바이러스 감염 개시 전에 수행되고 전형적으로 어떠한 바이러스 감염도 일어나지 않거나 바이러스 감염의 어떠한 임상적 관련 증상도 즉, 상기 예방학적 치료의 부재하에 호흡기 바이러스 감염을 유발하기에 충분한 감염성 바이러스 제제의 양으로의 후속적 노출시 건강한 개체에서 일어나지 않는 효과를 갖는다.

[0020] 용어 "예방학적 치료"는 또한 호흡기도 감염의 개시 전 중재를 포함하고 단지 부분적 효과를 전달하는 본원에 언급된 고삼투압 제제를 사용함을 포함하고, 여기서, 코의 예방학적 치료에도 불구하고, 호흡기 바이러스 감염을 나타내지만 예방학적 치료가 없는 경우 보다 덜 중증인 증상을 갖거나 지연된 개시를 보여주거나 조기 해결되는 증상을 갖는다.

[0021] 따라서, 이오타 및/또는 카파 카라기난을 포함하는 본원에 언급된 고삼투압 코-차단해제 조성물은 또한 인간 리노바이러스, 인간 코로나바이러스, 파라믹소바이러스과의 구성원, 예를 들어, 파라인플루엔자 바이러스, 메타뉴모바이러스 또는 호흡기 세포융합 바이러스, 오르토믹소바이러스과의 구성원, 예를 들어, 인플루엔자 바이러스 또는 아데노바이러스 아류형 B (ICD-10 코드 J09 및 J10)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 바이러스를 사용한

감염에 의해 유발되는 호흡기도 질환에 대해 활성이다. 상기 유발된 질환은 일반적으로 보통 감기, 감기형 질환 또는 인플루엔자로서 언급된다.

- [0022] 본원에서 바람직한 구현예에서, 코막힘을 차단해제하기 위해 및 호흡기 바이러스 감염을 동시에 치료하기 위해 개발된 고삼투압 약제학적 조성물은 구체적으로 비강으로 국소 투여를 위해 채택된다.
- [0023] 고삼투압 약제학적 조성물은 인간 개체에서 호흡기 바이러스 감염 발병 전 또는 이후 적용될 수 있다. 바이러스 감염의 발병 후 적용되는 경우에도, 이것은 여전히 호흡기 바이러스 감염의 후기 합병증을 예방하거나 적어도 완화시킬 수 있다. 상기 합병증은 당업계에 공지되어 있고 세균에 의한 2차 감염 및 알레르기 또는 COPD와 같은 기존의 질환의 악화와 관련된 합병증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0024] 본원에 언급된 고삼투압 조성물은 전형적으로 활성 항바이러스 성분으로서 또는 이 경우에서와 같이 사용 준비된 제제의 0.05% 내지 1% w/v (g/L), 바람직하게 0.1 내지 0.5% w/v, 및 가장 바람직하게 0.1 내지 0.3% w/v의 농도에서 유일한 활성 항바이러스 성분으로서 카라기난 성분, 바람직하게 이오타-카라기난 또는 이오타- 및 카파-카라기난의 배합물을 함유한다. 이의 삼투압농도는 300mOsm 초과와 같, 바람직하게 500mOsm 내지 1000mOsm 범위 내의 값, 가장 바람직하게 650 내지 900mOsm의 값으로 조정된다. 상기 조성물은 이온성 삼투압농도 제공자로서 1.5% 초과와 같은 염화나트륨, 바람직하게 1.2% 이하의 염화나트륨, 가장 바람직하게 0.9% 이하 및 흔히 0.9% w/v 미만의 염화나트륨을 함유하지 않는다.
- [0025] 용어 "약간의 고삼투압"이 이온성 삼투압농도 제공자와 관련하여 본원에 사용되는 경우, 0.9% 내지 1.5% w/v의 염화나트륨 농도, 또는 등가량, 즉, 등물량, 또 다른 이온 삼투압농도 제공자의 농도를 언급하는 것으로서 이해된다.
- [0026] 삼투압농도의 조정은 저분자량 당 및 저분자량 다가 알콜 ("폴리올") 중 적어도 하나를, 전형적으로 본원에 기재된 바와 같은 카라기난 성분을 포함하는 생리학적으로 허용되는 수용액에 첨가함에 의해 성취된다. 적합한 당은 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 올리고사카라이드의 그룹으로부터 및 전형적으로 글루코스, 프럭토스, 만노스 및 슈크로스로부터 선택될 수 있다. 적합한 다가 알콜, 전형적으로 3 내지 12개 탄소원자의 골격을 갖는 단쇄 당 알콜은 글리세롤, 에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 크실리톨, 트레이톨, 이노시톨 및 말티톨의 그룹으로부터 선택될 수 있다. 삼투압농도 조정제인 소르비톨, 만니톨, 또는 글루코스는 전형적으로 0.5% 내지 20% w/v, 바람직하게 2% 내지 15% w/v, 가장 바람직하게 3% 내지 10% w/v, 즉, 리터 당그램의 농도로 사용된다.
- [0027] 본원에서 언급되는 국소적으로 투여가능한 비강내 조성물은 3.5 내지 8.0의 범위내, 일반적으로 약 4.0 내지 약 8.0의 범위내 pH 값을 가질 수 있다. 이들은 저장 동안에 pH 변화를 차단하는 하나 이상의 비강에 상용할 수 있는 pH 조정제 또는 완충액 시스템을 포함할 수 있다. 상기 pH 조정제는 붕산, 붕산나트륨, 시트르산칼륨, 시트르산, 중탄산나트륨, 및 Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 , 및 이의 혼합물과 같은 다양한 무기 인산 완충액을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 임의의 상기 pH-조정제에 의해 도입된 최소 이온 강도는 본 발명의 근본을 방해하지 않는다. 완충액 시스템으로부터 포스페이트 이온과 칼슘의 침전을 예방하기 위해, EDTA는 2mg/ml의 농도로 첨가될 수 있다. 추가로, 오일 또는 추출물에 의해 유칼립투스, 캠퍼, 멘톨, 페퍼민트 또는 이의 유사체와 같은 향제가 당업계에 공지된 농도로 생성물에 첨가될 수 있다.
- [0028] 또한, 본원에 언급된 국소 비강내 제형은 하나 이상의 비강내 상용성 계면활성제를 포함할 수 있다. 상기 계면활성제는 비강 점막의 표면에 제형의 확산을 촉진시키고 비이온성 또는 음이온성일 수 있다. 예시적 비이온 계면활성제는 티록사폴, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 폴리에톡실화된 피마자유, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 계면활성제, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 프로필렌 글리콜 스테아레이트, 하이드록시알킬포스포네이트, 라우르산 또는 팔미트산 에스테르 및 에테르, 트리에탄올 아민 올레이트를 포함하는 그룹으로부터 선택될 수 있거나 이전의 제제의 배합물로부터 선택될 수 있다. 여전히 추가의 적합한 계면활성제는 당업자에게 공지되어 있다. 계면활성제는 전형적으로 조성물의 0.02 % (w/v) 내지 0.1% (w/v)의 농도로 존재할 수 있다.
- [0029] 다양한 구현예에서, 본 발명의 국소 비강내 제제는 미생물 성장을 억제하고 저장 수명을 연장하기 위해 하나 이상의 보존제를 함유할 수 있다. 예시적 보존제는 이나트륨 에테데이트 (EDTA) 및 칼륨 소르베이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 보존제의 양은 전형적으로 총 조성물의 약 0.02% (w/v) 미만이다. EDTA는 2mg/ml 이하로 첨가될 수 있다.
- [0030] 상기 언급된 성분에 추가로, 다양한 추가의 또는 대안적 성분은 본 발명의 약제학적 조성물에 존재할 수 있는 것으로 고려되고, 상기 조성물의 추가의 또는 대안적 성분은 비타민 E 또는 이의 시판되는 유도체, 예를 들어,

토코페롤, 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트 (TPGS), 아스코르브산 또는 나트륨 메타비설피트와 같은 항산화제를 포함한다.

[0031] 본원에 약제학적 조성물은 전형적으로 비강으로 국소 투여를 위한 멸균 형태로 제공되고 바람직하게 이를 필요로 하는 개체에 의한 자가 투여를 위해 조정된다. 하나의 구현예에서, 상기 제제는 입자-부재 비강 분무제이다. 다른 적합한 갈렌 제형은 비강내 허용되는 면봉, 및 임의로 분무 또는 에어로졸로서 코에 적용될 수 있는 연고 및 겔을 포함한다.

[0032] 실시예 1: 인간 리노바이러스 1a 및 8에 대한 카라기난의 IC₅₀ 값의 결정

[0033] HeLa 세포는 웰 당 5×10^3 세포의 세포 밀도로 96웰 플레이트에 씨딩하였고 4.5g/l 글루코스를 함유하는 표준 DMEM 조직 배양 배지 중에서 24시간 동안 배양하였다. 0 내지 150 μ g/ml의 다양한 농도에서, 연속 희석된 NaCl 및 소르비톨 (각각의 표에 대한 각각의 범례에 지적된 바와 같이)과 배합된 카라기난 중합체를 함유하는 바이러스 현탁액을 30분 동안 항온처리하였다. 세포는 시험 물질 및 웰 당 7×10^3 (HRV1a) 또는 5×10^4 (HRV8)의 감염 유닛을 함유하는 이들 바이러스 현탁액으로 감염시켰다. 감염 30분 후, 상기 바이러스 접종물은 제거되었고, 시험될 농도에서 카라기난 중합체, NaCl 염 및 소르비톨을 함유하는 바이러스-부재 감염 배지로 대체되었다. 상기 세포는 33°C에서 2 내지 3일 동안 항온처리하였다. 시험 샘플의 항바이러스 효능은 카라기난 중합체의 부재하의 대조군 감염의 90% 초과인 세포가 죽은 경우 세포 생존능을 결정함에 의해 평가되었다. 바이러스 감염 부재하에 세포의 동일하게 연속 희석된 시험 물질 (즉, 카라기난 성분 + 삼투압농도 조정제)로의 항온처리는 치료의 잠재적 독성을 모니터링하기 위해 수행되었다. IC₅₀ 값의 계산은 표준 피팅 소프트웨어 ExcelFit를 사용하여 수행하였다. 중합체 및 감염되지 않은 세포 상의 상이한 시험된 염 또는 소르비톨 농도의 어떠한 유의적 음성 효과가 검출되지 않았다.

표 1

	0.9% NaCl	2% NaCl	2.3% NaCl	2.6% NaCl
삼투압농도	295mOsm	670mOsm	776mOsm	872mOsm
HRV1a 억제	3.1-배*	14.5-배*	22.3-배*	33.7-배*
HRV8 억제	1.8-배 (ns)	3.6-배*	6.9-배*	7.5-배*

[0034]

[0035] [표 1]: 저삼투압 용액 (0.5% NaCl; 삼투압농도 = 174mOsm)과 비교하여 NaCl의 농도에 의존한 인간 리노바이러스의 2개의 유형에 대한 이오타 카라기난의 IC₅₀ 값의 증가; * = 0.5% 제형과 비교하여 IC₅₀ 값의 유의적 차이; ns = 0.5% 제형과 비교하여 비-유의적 차이.

[0036] 표 1에 보여지는 바와 같이, 인간 리노바이러스 복제의 억제는 이오타-카라기난 제제 중 NaCl 농도를 증가시킴에 의해 강하게 손상된다. 저삼투압 용액 (0.5% NaCl)을 동일 삼투압 (0.9%) 및 고삼투압 용액(2%, 2.3%, 및 2.6% NaCl)과 비교함에 의해 대략 34배 이하의 억제 효능에서 유의적 감소가 관찰된다.

[0037] 표 2에 나타난 바와 같이, 항바이러스 효능은 7% 소르비톨이 0.5% 또는 0.9% NaCl 용액에 첨가되어 원하는 만큼 증가된 삼투압농도의 용액을 성취하는 경우 유지된다.

표 2

	0.5% NaCl+ 7% 소르비톨	0.9% NaCl+ 7% 소르비톨	2.3% NaCl
삼투압농도	597mOsm	733mOsm	748mOsm
HRV1a 억제	1.2-배 (ns)	1.8-배 (ns)	33-배*
HRV8 억제	1.3-배 (ns)	1.6-배 (ns)	3.8-배*

[0038]

[0039] [표 2]: 저삼투압 용액 (0.5%; 삼투압농도 = 174mOsm)과 비교하여 인간 리노바이러스 1a 및 8에 대한 고삼투

압 용액 중 카라기난 블렌드 (이오타-카라기난/카파 카라기난 3:1 w/w)의 IC₅₀값의 증가; * = 0.5% 제형과 비교하여 IC₅₀값의 유의적 차이; ns = 0.5% 제형과 비교하여 비유의적 차이.

[0040] 안정한 pH를 갖는 제형을 성취하기 위해, 1mg/ml의 EDTA와 함께 0.5배 Mc-Ilvaine 완충액 (포스페이트 / 시트레이트 완충액)을 0.5% 또는 0.9% NaCl + 7% 또는 10% 소르비톨을 함유하는 카라기난 용액에 첨가하였다. 이들 용액의 pH, 삼투압농도 및 점도를 결정하였다.

[0041] 하기 표 3은 유일한 삼투압농도 조정제로서 2.3% NaCl을 함유하는 카라기난 제제와 비교하여 본 발명에 따라 제조된 카라기난 제제 (3:1 w/w의 비율에서 블렌드 이오타-카라기난/카파 카라기난)의 IC₅₀의 감소를 나타낸다. 표 3에 나타난 바와 같이, 0.5-배 Mc-Ilvaine 완충액 및 1mg/ml EDTA와 함께 0.5% 또는 0.9% NaCl, 7% 소르비톨을 포함하는 카라기난의 고삼투압 제형은 단지 2.3%의 NaCl을 갖는 카라기난의 제형 보다 우수하다. 소르비톨을 포함하는 용액의 삼투압농도 값은 충혈 완화 활성을 획득하기 위해 고삼투압 비강 분무제와 함께 통상적으로 적용되는 2.3% 식염수와 함께 수득된 값에 가깝다.

표 3

	0.5% NaCl + 7% 소르비톨	0.9% NaCl + 7% 소르비톨
삼투압농도	787mOsm	904mOsm
HRV1a 억제	153-배*	84.9-배*
HRV8 억제	6.7-배*	5.4-배*

[0042]

[표 3]: 2.3% NaCl 고삼투압 카라기난 용액 (삼투압농도 = 904mOsm)의 바이러스 억제 효능과 비교하여 인간 리노바이러스 8에 대한 완충 고삼투압 용액에서 카라기난 블렌드 (이오타-카라기난/카파 카라기난 3:1)의 IC₅₀값의 급격한 감소; * = 2.3% 식염수 제형과 비교하여 IC₅₀값의 유의적 감소.

[0044] 실시예 2: 인간 코로나바이러스 OC43 부착의 차단을 위한 이오타-카라기난의 최소 억제 농도를 결정하기 위한 과정 (적혈구응집반응 억제 검정)

[0045] 96웰 플레이트 상에서, hCoV OC43/웰의 2개의 적혈구응집반응 유닛은 시험 또는 대조군 샘플의 1/2-로그 희석 시리즈로 실온에서 10분 동안 배양하였다. 최종 검정 농도는 7% 소르비톨의 존재 또는 부재하에 수성 0.5, 0.9, 2.0, 2.3 또는 2.6% NaCl 용액 중 0.002 내지 3μg/ml의 이오타-카라기난이었다. 이어서, 치킨 RBC (chicken RBC)(PBS 중 1% v/v)의 현탁액을 각각의 웰에 첨가하여 4℃에서 1.5시간 동안 바이러스에 의해 적혈구 세포 (RBC)의 적혈구응집반응을 가능하게하였다. 검정 평가의 시점에서, 카라기난의 부재하에 대조군 RBC는 완전히 응집되는 반면, 적혈구응집반응은 샘플-특이적 농도 이하, 최소 억제 농도의 카라기난의 존재하에 억제되었다.

[0046] 표 4 및 5에 보여지는 바와 같이, 증가된 농도의 염화나트륨 (2%, 2.3%, 및 2.6%)을 함유하는 카라기난 제형은 인간 코로나바이러스 OC43의 적혈구로의 부착을 차단하는데 있어서 훨씬 덜 효과적이다. 염화나트륨의 소르비톨로의 대체는 상기 효과를 복귀시키고 0.5% 염화나트륨을 함유하는 저삼투압 카라기난 용액과 어떠한 유의적 차이가 검출되지 않는다.

표 4

	0.9% NaCl	2% NaCl	2.3 NaCl	2.6% NaCl
삼투압농도	295mOsm	670mOsm	776mOsm	872mOsm
hCV OC43	1-배 (ns)	10-배*	10-배*	10-배*

[0047]

[표 4]: 저삼투압 용액 (0.5%; 삼투압농도 = 174mOsm)과 비교하여 NaCl의 농도에 의존하여 인간 코로나바이러스 OC43에 대한 이오타-카라기난의 최소 억제 농도의 증가; * = 0.5% 제형과 비교하여 최소 억제 농도의 유의적 차이; ns = 0.5% 제형과 비교하여 비-유의적 차이.

표 5

	0.5% NaCl+ 7% 소르비톨	0.9% NaCl+ 7% 소르비톨	2.3% NaCl
삼투압물농도	597mOsm	733mOsm	748mOsm
hCV OC43	1-배 (ns)	1-배 (ns)	10-배*

[0049]

[표 5]: 저삼투압 용액 (0.5%; 삼투압물농도 = 174mOsm)과 비교하여 인간 코로나바이러스 OC43에 대한 고삼투압 용액 중 이오타-카라기난의 최소 억제 농도의 증가; * = 0.5% 제형과 비교하여 최소 억제 농도의 유의적 차이; ns = 0.5% 제형과 비교하여 비-유의적 차이.

[0051] 실시예 3: 카라기난을 함유하는 고삼투압 용액의 멸균 여과

[0052] 표 6에 요약된 바와 같이, 카라기난을 함유하는 고삼투압 용액의 멸균 여과는 고농도의 염화나트륨의 경우에 손상된다. 대안적 삼투압물농도 제공자로서 7% 또는 10% 소르비톨의 첨가는 일부 제제에서 유사한 효과를 갖고, 즉 이들 용액은 0.22 μ m 필터 시스템을 통해 멸균 여과될 수 없다. 대조적으로, 추가의 완충액 및 EDTA를 함유하는 모든 고삼투압 카라기난 제형은 0.22 μ m 필터를 통해 멸균 여과될 수 있다. 따라서, 적합한 완충제 + EDTA와 함께 염화나트륨과 같은 이온성 삼투압물농도 조정제의 부분적 또는 완전한 대체에서 소르비톨과 같은 비-이온성 삼투압물농도 조정제를 함유하는 카라기난 제형은, 코막힘을 차단해제시키는데 효과적이고 적어도 인간 리노바이러스에 대해 항바이러스적 활성으로 남아있는 멸균 용액으로서 제조될 수 있다.

표 6

제제 번호	이오타 카라기난 [%]	카파 카라기난 [%]	소르 비톨 [%]	NaCl [%]	McIlvaine + 1mg/ml EDTA pH 6.0 [x-배]	삼투압물 농도 [mOsmol / kg]	pH (RT)	가능한 멸균 여과
1	0.12	0.04	0	2.0	0	670	6.97	예
2	0.12	0.04	0	2.3	0	776	7.33	아니요
3	0.12	0.04	0	2.6	0	872	7.18	아니요
4	0.12	0.04	7	0.5	0.25	719	5.93	예
5	0.12	0.04	10	0.5	0.25	954	5.91	예
6	0.12	0.04	7	0.9	0.25	829	5.85	예
7	0.12	0.04	10	0.9	0.25	1090	5.83	예
8	0.12	0.04	7	0.5	0.5	787	5.98	예
9	0.12	0.04	7	0.9	0.5	904	5.91	예
10	0.12	0.04	0	2.3	0.25	829	5.70	예
11	0.12	0.04	0	2.3	0.5	904	5.80	예
12	0.12	0.04	7	0.5	0	597	6.64	아니요
13	0.12	0.04	7	0.9	0	733	6.61	아니요
14	0.12	0	7	0.5	0	595	6.46	예
15	0.12	0	7	0.9	0	706	6.76	예
16	0.12	0	7	0.5	0.25	670	5.94	예
17	0.12	0	10	0.5	0.25	877	5.93	예
18	0.12	0	7	0.9	0.25	801	5.86	예
19	0.12	0	10	0.9	0.25	1021	5.84	예
20	0.12	0	7	0.5	0.5	755	5.99	예
21	0.12	0	7	0.9	0.5	889	5.92	예

[0053]

[표 6]: 상이한 양의 염화나트륨, 소르비톨 및 상이한 양의 완충제 + EDTA를 함유하는 고삼투압 카라기난 제제의 요약. 제제의 삼투압물농도 및 pH를 결정하였다. 0.22 μ m 필터를 통한 멸균 여과를 위한 가능성을 시험하였다. 크실리톨 및 만니톨은 소르비톨로 대체되어 멸균 여과 및 치료학적 효능과 관련하여 상용성인 결과를 산출할 수 있다(데이터는 나타내지 않음).

[0055] 추가로, 유칼립투스 방향제는 향제로서 전형적으로 최종 조성물의 0.01 내지 0.05ml/L의 범위, 예를 들어, 0.02 내지 0.03ml/L (0.002 - 0.003% v/v)의 범위의 통상의 농도로 조성물에 첨가될 수 있다. 또한, 텍스판테놀은 습

윤제(humectant), 완화제 및/또는 보습제(moisturizer)로서 전형적으로 최종 조성물의 1 내지 5% v/v의 농도로 첨가될 수 있다. 텍스판테놀은 또한 피부의 수화를 개선시키고, 가려움증 및 염증을 감소시키고 상피 상처의 치유 속도를 가속화시키는 것으로 공지되어 있다.

[0056] 실시예 4: 항바이러스 활성 및 충혈 완화 비강 분무 제제.

[0057] 이오타-카라기난: 1.2mg/ml

[0058] 카파-카라기난: 0.4mg/ml

[0059] 소르비톨: 70mg/ml

[0060] NaCl: 5mg/ml

[0061] 0.5-배 Mc-Ilvaine 완충제

[0062] 1mg/ml EDTA

[0063] 삼투압농도: 787mOsm/L

[0064] 물 첨가 100%

[0065] 실시예 5: 항바이러스 활성 및 충혈 완화 비강 분무 제제

[0066] 이오타-카라기난: 1.2mg/ml

[0067] 카파-카라기난 0.4mg/ml

[0068] 소르비톨: 70mg/ml

[0069] NaCl: 9mg/ml

[0070] 0.5-배 Mc-Ilvaine 완충제

[0071] 1mg/ml EDTA

[0072] 삼투압농도: 904mOsm/L

[0073] 물 첨가 100%

[0074] 실시예 6: 항바이러스 활성 및 충혈 완화 비강 분무 제제

[0075] 이오타-카라기난: 1.2mg/ml

[0076] 카파-카라기난: 0.4mg/ml

[0077] 소르비톨: 100mg/ml

[0078] NaCl: 5mg/ml

[0079] 0.25-배 Mc-Ilvaine 완충제

[0080] 1mg/ml EDTA

[0081] 삼투압농도: 954mOsm/L

[0082] 물 첨가 100%

[0083] 실시예 7: 항바이러스 활성 및 충혈 완화 비강 분무 제제

[0084] 이오타-카라기난: 1.2mg/ml

[0085] 카파-카라기난: 0.4mg/ml

[0086] 소르비톨: 100mg/ml

[0087] NaCl: 9mg/ml

[0088] 0.5-배 Mc-Ilvaine 완충제

- [0089] 1mg/ml EDTA
- [0090] 삼투압농도: 1090mOsm/L
- [0091] 물 첨가 100%
- [0092] 실시예 4 내지 7에서, 소르비톨은 각각의 제제의 코 차단해제 및/또는 항바이러스 효능에서 유의적 차이를 유발하는 것 없이 부분적으로 또는 완전히 등몰 농도의 크실리톨 및/또는 만니톨로 대체될 수 있다 (데이터는 나타나지 않음).
- [0093] 실시예 8: 코 차단해제 효과
- [0094] 상부 호흡기도의 감기형 감염으로 인해 12시간 초과 동안 차단된 코를 보고하는 10명의 환자들은 실시예 4에 따라 제조된 제제 (표 6에서 제제 번호 8)로 치료하였다. 140 μ l의 제제를 표준 비강 분무 펌핑 장치를 사용하여 각각의 콧구멍에 적용하였다. 적용 후 2분 이내에, 지원자는 코막힘 증상의 개선을 보고하였고 5분 후 모든 지원자는 코를 통해 자유롭게 호흡할 수 있었다. 충혈 완화 효과는 1시간 초과 동안 지원자에 의해 지속적으로 느껴졌다. 지원자의 절반은 심지어 투여 후 4시간 때까지 증상의 지속적 경감을 보고하였다.