



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0027987  
(43) 공개일자 2014년03월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/122 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)  
A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)  
A61K 31/426 (2006.01) A61K 31/4465 (2006.01)  
A61P 31/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7029788

(22) 출원일자(국제) 2012년04월10일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2013년11월08일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/056467

(87) 국제공개번호 WO 2012/136851

국제공개일자 2012년10월11일

(30) 우선권주장

11305410.0 2011년04월08일  
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

인제림 (앵스머뮈 나씨오날 드 라 쌍떼 에 드 라  
호쉴르슈 메디칼)

프랑스공화국, 에프-75013 빠리, 뤼 드 퐁비악  
101

위니베르시테 끌로드 베르나르 리옹 I

프랑스, 빌레르반느 세텍스 에프-69622, 43 볼리  
바르 뒤 11 노방브르 1918

(72) 발명자

로도, 땡쎡

프랑스공화국, 에프-69007 리옹 세텍스 아브뉴 장  
조레스, 321, 이뮤니떼 앙팩썬옹 박씨나썬옹, 바  
띠망 도미리옹, 쌍뜨르 당팩썬오로지, 인썬 위  
851

드 샤쎄, 브누와

프랑스공화국, 에프-69007 리옹 세텍스 아브뉴 장  
조레스, 321, 이뮤니떼 앙팩썬옹 박씨나썬옹, 바  
띠망 도미리옹, 쌍뜨르 당팩썬오로지, 인썬 위  
851

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인오리진

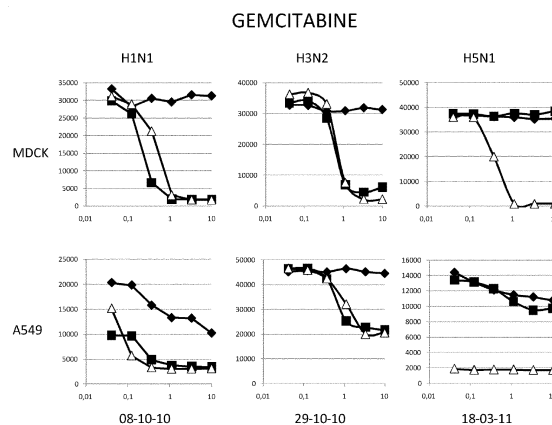
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 인플루엔자 바이러스 복제를 억제하는 방법 및 약학조성물

(57) 요약

본 발명은 인플루엔자 바이러스 복제를 억제하는 방법 및 약학조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 켈시타빈, 오바토클렉스 메실레이트, 도세탁셀, HA-14, 알스터파울론, GSK3B 억제제 VIII, GSK3B 억제제 XV, 인디루빈 3'-모녹심, 환원형 L 글루타티온, 플루오시놀론 아세토나이드, 티로피반, 토포테칸 염산염, 클로파라빈, 빈블라스틴, 메나디온 크리스탈린, 및 이들의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군에서 선택되는 대상체의 인플루엔자 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물에 관한 것이다.

대표도



(72) 발명자

**앙드레, 파트리스**

프랑스공화국, 에프-69007 리옹 세텍스 아브뉴 장 조레스, 321, 이뮤니떼 앙팩씨옹 박씨나씨옹, 바띠망 도미리옹, 쌍뜨르 당팩씨오로지, 인썸 위 851

**메이니엘-시클랭, 로렌스**

프랑스공화국, 에프-69007 리옹 세텍스 아브뉴 장 조레스, 321, 이뮤니떼 앙팩씨옹 박씨나씨옹, 바띠망 도미리옹, 쌍뜨르 당팩씨오로지, 인썸 위 851

**오블랑-제스, 안느**

프랑스공화국, 에프-69007 리옹 아브뉴 장 조레스, 321, 이뮤니떼 앙팩씨옹 박씨나씨옹, 바띠망 도미리옹, 쌍뜨르 당팩씨오로지, 인썸 위 851

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

대상체의 인플루엔자 감염을 치료하는 방법으로서, 오바토클렉스 메실레이트, 켄시타빈, 도세탁셀, HA-14, 알스 터파울론, GSK3B 억제제 VIII, GSK3B 억제제 XV, 인디루빈 3'-모녹심, 환원형 L 글루타티온, 플루오시놀론 아세 토나이드, 티로피반, 토포테칸 염산염, 클로파라빈, 빈블라스틴, 메나디온 크리스탈린, 및 이들의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 유효량으로 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 대상체는 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화합물은 뉴라미니다제 억제제, M2 억제제, RNA 폴리머라제 억제제, 인터페론, 인플루엔자 백신, 인플루엔 자 항원성 폴리펩티드 및 인플루엔자 항원성 폴리펩티드에 대한 중화 항체로 이루어진 군에서 선택된 적합한 부 가 치료제와 병용하여 상기 대상체에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 4

오바토클렉스 메실레이트, 켄시타빈, 도세탁셀, HA-14, 알스 터파울론, GSK3B 억제제 VIII, GSK3B 억제제 XV, 인 디루빈 3'-모녹심, 환원형 L 글루타티온, 플루오시놀론 아세토나이드, 티로피반, 토포테칸 염산염, 클로파라빈, 빈블라스틴, 메나디온 크리스탈린, 및 이들의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군에서 선택된 화합물을 포함하는, 대상체의 인플루엔자 감염 치료용 약학조성물.

### 청구항 5

제4항에 있어서,

기도에 투여되는 것을 특징으로 하는 약학조성물.

## 명 세 서

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 인플루엔자 바이러스 복제를 억제하는 방법 및 약학조성물에 관한 것이다.

### 배 경 기 술

[0002] 인플루엔자 바이러스는 세상에 가장 흔하게 존재하는 바이러스 중에 하나이고, 인간 및 가축 모두에 영향을 준 다. 인플루엔자는 유의미한 경제적 부담, 질병률(morbidity) 뿐만 아니라 사망률(mortality)을 야기한다.

[0003] 인플루엔자 바이러스는 직경이 약 125 nm인 입자 크기를 갖는 RNA 외피(enveloped) 바이러스이다. 이는 기본적인 지질 이중막 구조 및 외부 당단백질(glycoprotein)을 갖는 바이러스 외피에 의해 둘러싸인, 핵단백질(nucleoprotein)과 연관된 리보핵산(RNA)의 코어 또는 내부 뉴클레오캡시드(internal nucleocapsid)로 구성된다. 바이러스 외피의 내막은 대부분 매트릭스 단백질로 구성되고, 외막은 주로 숙주유래 지질 물질(host-derived lipid material)로 구성된다. 인플루엔자 바이러스는 입자의 표면에서 10 내지 12 nm 길이의 스파이크 형태로 나타나는 당단백질 뉴라미니다제(neuraminidase: NA) 및 헤마글루티닌(haemagglutinin: HA)의 두 표면 항원(surface antigen)을 포함한다. 인플루엔자 아형(subtype)의 항원특이성을 결정하는 것은 이들 표면단백질, 특히 헤마글루티닌이다. 바이러스주(virus strain)는 근원 숙주종(host species of origin), 지리적 위치 및 격리기간(year of isolation), 시리얼 번호에 따라 구분되고, 인플루엔자 A에 있어서는 HA 및 NA 아형의 혈청특 성에 의해 구분된다. 16가지의 HA 아형(H1-H16) 및 9가지의 NA 아형(N1-N9)이 인플루엔자 A 바이러스에 대해 식

별되었다. 모든 HA 및 NA 아형 바이러스가 물새로부터 회수되었으나, 3가지의 HA 아형(H1, H2 및 H3), 및 2가지의 NA 아형(N1 및 N2)만이 1918년 이래의 인간 군에서 안정적인 계대(lineage)를 구축하였다. 한 가지의 HA 아형 및 한 가지의 NA 아형만이 인플루엔자 B 바이러스에 대해 인식되었다.

[0004] 인플루엔자 A 바이러스는 계속적으로 항원 가변성(antigenic variability)을 발전시키고 이를 거친다. 바이러스성 RNA 폴리머라제에 의한 유효한 교정의 부족은 표면 당단백질에서 아미노산 치환을 야기할 수 있는 높은 비율의 전사오류를 야기한다. 이는 "항원소변이(antigenic drift)"라는 용어로 불린다. 세그먼트화 바이러스 게놈(segmented viral genome)은 제2형 항원변이(antigenic variation)를 가능하게 한다. 두 가지의 인플루엔자 바이러스가 동시에 숙주세포를 감염시키면, 유전자 재배열(genetic reassortment), 소위 "항원대변이(antigenic shift)"가 새로운 표면 또는 내부 단백질을 갖는 신규 바이러스를 생성할 수 있다. 이들 항원변화(antigenic change) '소변이' 및 '대변이' 모두는 예측할 수 없고, 결국 새로운 인플루엔자주의 출현을 야기하고, 이는 바이러스가 면역시스템을 탈출하게 하여 거의 매년 널리 알려진 전염병을 유발한다는 점에서 면역학적으로 극적인 영향을 갖는다. 두 유전자 변형(genetic modification)은 모두 인간의 유행병(pandemic)에 책임이 있는 새로운 바이러스 변이체를 유발하였다.

[0005] 인플루엔자 바이러스는 거의 매년 전염병을 유발하고, A형 또는 B형 바이러스에 대해 6주의 기간에 걸쳐 40% 만 큼 높은 감염률을 갖는다. 인플루엔자 감염은 경미한 상부 호흡기 감염을 통한 준임상적 감염에서부터 중증의 바이러스성 폐렴에 이르기까지 다양한 질병 상태를 유발한다. 통상적인 인플루엔자 전염병은 입원기간 및 사망률의 증가에 의해 입증된 바와 같이 폐렴 및 하부 호흡기 질환의 발병률을 증가시킨다. 질병의 중증도는 주로 숙주의 나이, 숙주의 면역상태 및 감염부위에 의해 결정된다.

[0006] 65세 이상의 노인은 특히 취약하며, 선진국에서 인플루엔자에 관련된 모든 사망 중 80-90%에 해당된다. 또한, 근원적인 만성질환을 갖는 사람은 이와 같은 합병증을 겪을 확률이 매우 높다. 또한, 영유아는 심한 질병을 겪을 수 있다. 따라서, 이들 군은 특히 보호되어야 할 필요가 있다. 또한, 이들 '위험'군 외에, 보건당국은 노인과 접촉하는 건강한 성인도 예방접종을 할 것을 권유하고 있다.

[0007] 인플루엔자에 대한 최신치료방법은 예방접종, 및 항바이러스성 의약에 의한 화학적 예방(chemoprophylaxis)을 포함한다. 인플루엔자 백신에 의한 인플루엔자에 대한 예방접종은 종종 유아 및 노인과 같은 고위험군 또는 천식, 당뇨 또는 심장 질환을 갖는 사람에 대해 권유된다. 그러나, 예방접종을 한 경우에도 여전히 인플루엔자에 걸릴 수 있다. 백신은 소수의 특이적 인플루엔자주에 대해 매 시즌 다시 제형화되지만, 그 시즌에 세계의 사람들을 활성적으로 감염시키는 모든 주(strain)를 포함할 수는 없다. 계절성 전염병을 다루는데 필요한 수백만 투여량을 제형화하고 제조하는 데에 약 6개월이 걸리고; 가끔, 새롭거나 간과한 주가 그 기간 동안 널리 퍼져 예방접종을 하였음에도 불구하고 사람들을 감염시킨다(2003-2004 인플루엔자 시즌에 H3N2 푸젠성(Fujian) 독감이 그런 바와 같음). 또한, 백신이 효과를 갖기 위해서는 약 2주가 걸리기 때문에, 예방접종 바로 전에 감염되고 백신이 예방해야 했던 바로 그 주에 의해 병에 걸리는 것이 가능하다. 더욱이, 이들 인플루엔자 백신의 효능은 가변적이다. 바이러스의 높은 돌연변이율 때문에, 특정 인플루엔자 백신은 단 몇년만 보호를 제공한다. 인플루엔자 바이러스는 시간에 따라 빠르게 변하고, 다른 주가 널리 퍼질 수 있기 때문에, 어떠한 연도에 대해 제형화된 백신이 다음 연도에는 유효하지 않을 수 있다.

[0008] 또한, 항바이러스성 약물(예를 들어, 뉴라미니다제 억제제 또는 M2 억제제)이 인플루엔자를 치료하기 위해 사용될 수 있으나, 바이러스는 표준 항바이러스성 약물에 대해 내성을 발달시킬 수 있다. 따라서, 바이러스 역가(viral titer)에 대해 감소된 민감성을 갖는 약물과 같이, 인플루엔자 감염을 치료하는 약물에 대한 필요가 여전히 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 인플루엔자 바이러스 복제를 억제하는 방법 및 약학조성물에 관한 것이다.

[0010] 특히, 본 발명은 감염된 세포에서 인플루엔자 바이러스의 복제능력을 억제하는 방법으로서, 상기 감염된 세포를 겜시타빈(Gemcitabine), 오바토클락스 메실레이트(Obatoclax Mesylate), 도세탁셀(Docetaxel), HA-14, 알스터 파울론(Alsterpaullone), GSK3B 억제제 VIII(GSK3B inhibitor VIII), GSK3B 억제제 XV(GSK3B inhibitor XV), 인디루빈 3'-모녹심(Indirubin 3'-monoxime), 환원형 L 글루타티온(L glutathione reduced), 플루오시놀론 아세토나이드(Fluocinolone acetonide), 티로피반(Tirofiban), 토폠테칸 염산염(Topotecan hydrochloride), 클로

파라빈(Clofarabine), 빈블라스틴(Vinblastine), 메나디온 크리스탈린(Menadione Crystalline), 및 이들의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0011]

또한, 본 발명은 대상체의 인플루엔자 감염을 치료하는 데 사용하기 위한, 쯔시타빈, 오바토클렉스 메실레이트, 도세탁셀, HA-14, 알스터파울론, GSK3B 억제제 VIII, GSK3B 억제제 XV, 인디루빈 3'-모녹심, 환원형 L 글루타티온, 플루오시놀론 아세트나이드, 티로피반, 토포테칸 염산염, 클로파라빈, 빈블라스틴, 메나디온 크리스탈린, 및 이들의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물에 관한 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0012]

본 발명자는 이제 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하고, 인플루엔자 감염을 치료하는 약물로서 사용될 수 있는 여러 화합물을 동정하였다. 상기 화합물은 표 1에 기재되어있고, 그 자체는 당업자에 공지되었다:

표 1

[0013]

명칭	FDA 상태	IUPAC 명칭
알스터파울론	미승인	14-니트로-8,18-디아자테트라시클로[9.7.0.0 <sup>2,7</sup> .0 <sup>4,12,17</sup> ]옥타데카-1(11),2(7),3,5,12(17),13,15-헵타엔-9-온
빈블라스틴	승인	메틸(1R,9R,10S,11R,12R,19R)-11-(아세틸옥시)-12-에틸-4-[(13S,15S,17S)-17-에틸-17-히드록시-13-(메톡시카르보닐)-1,11-디아자테트라시클로[13.3.1.0 <sup>4,12</sup> .0 <sup>5,10</sup> ]노나데카-4(12),5(10),6,8-테트라엔-13-일]-10-히드록시-5-메톡시-8-메틸-8,16-디아자헵타시클로[10.6.1.0 <sup>1,9</sup> .0 <sup>2,7</sup> .0 <sup>16,19</sup> ]노나데카-2(7),3,5,13-테트라엔-10-카르복실레이트
메나디온 크리스탈린	승인	2-메틸-1,4-디히드로나프탈렌-1,4-디온
GSK 억제제 VIII	미승인	N-(4-메톡시벤질)-N'-(5-니트로-1,3-티아졸-2-일)우레아
쯔시타빈	승인	4-아미노-1-[(2R,4R,5R)-3,3-디플루오로-4-히드록시-5-(히드록시메틸)옥솔란-2-일]-1,2-디히드로피리미딘-2-온
GSK-3 억제제 XV	미승인	피리도카르바졸로-시클로헵타디에닐 루테늄 복합체, 라세미 혼합물
도세탁셀	승인	(1S,2S,3R,4S,7R,9S,10S,12R,15S)-4-(아세틸옥시)-15-{[(2R,3S)-3-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-2-히드록시-3-페닐프로파노일]옥시}-1,9,12-트리히드록시-10,14,17,17-테트라메틸-11-옥소-6-옥사테트라시클로[11.3.1.0 <sup>3,10</sup> .0 <sup>4,7</sup> ]헵타데카-13-엔-2-일 벤조에이트
오바토클렉스 메실레이트 (GX15-07)	미승인	(2E)-2-[(5E)-5-[(3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸리덴]-4-메톡시피롤-2-일리덴]인돌; 메탄술폰산
인디루빈 3'-모녹심	미승인	3-[(3E)-3-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인돌-2-일리덴]-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온
플루오시놀론 아세트나이드	승인	(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-히드록시-8-(2-히드록시아세틸)-6,6,9,13-테트라메틸-5,7-디옥사헵타시클로[10.8.0.0 <sup>2,9</sup> .0 <sup>4,8</sup> .0 <sup>13,18</sup> ]이코사-14,17-디엔-16-온
환원형 L 글루타티온	승인	(2S)-2-아미노-4-[(1R)-1-[(카르복시메틸)카르바모일]-2-설파닐에틸]카르바모일부탄산
티로피반	승인	(2S)-2-(부탄-1-술폰아미도)-3-{4-[4-(피페리딘-4-일)부톡시]페닐}프로판산
HA-14	미승인	에틸[2-아미노-6-브로모-4-(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸)]-4H-크로멘-3-카르복실레이트
토포테칸 염산염	승인	(19S)-8-[(디메틸아미노)메틸]-19-에틸-7,19-디히드록시-17-옥사-3,13-디아자헵타시클로[11.8.0.0 <sup>2,11</sup> .0 <sup>4,9</sup> .0 <sup>15,20</sup> ]헥사코사-1(21),2,4(9),5,7,10,15(20)-헵타엔-14,18-디온
클로파라빈	승인	(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)옥솔란-3-올

[0014]

이에 따라, 본 발명은 감염된 세포에서 인플루엔자 바이러스의 복제능력을 억제하는 방법으로서, 상기 감염된 세포를 쯔시타빈, 오바토클렉스 메실레이트, 도세탁셀, HA-14, 알스터파울론, GSK3B 억제제 VIII, GSK3B 억제제 XV, 인디루빈 3'-모녹심, 환원형 L 글루타티온, 플루오시놀론 아세트나이드, 티로피반, 토포테칸 염산염, 클로파라빈, 빈블라스틴, 메나디온 크리스탈린, 및 이들의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

- [0015] 여기서 바이러스 표현형(viral phenotype)에 대해 사용되는 "복제능력을 억제한다"는 용어는 상기 화합물이 존재하지 않는 상태에서 성장한 바이러스에 비하여, 상기 화합물이 존재하는 상태에서 더 낮은 역가(titer)로 바이러스가 성장하는 것을 의미한다. 일 구현예에서, 상기 화합물의 존재는 인간세포에서 인플루엔자 바이러스가 복제하는 능력을, 상기 화합물이 존재하지 않는 상태에서 성장한 상기 인플루엔자 바이러스에 비하여, 약 10% 이상, 또는 약 20% 이상, 또는 약 30% 이상, 또는 약 40% 이상, 또는 약 50% 이상, 또는 약 60% 이상, 또는 약 70% 이상, 또는 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상, 또는 약 100% 이상, 또는 약 200% 이상, 또는 약 300% 이상, 또는 약 400% 이상, 또는 약 500% 이상 억제한다.
- [0016] 본 발명에 따르면, 상기 감염된 세포는 조류 및 포유류 세포를 포함하는 감염된 진핵 세포이다. 바람직하게는, 상기 감염된 세포는 포유류 세포이다. 통상적으로 상기 포유류 세포는 인간, 고양이, 소, 말, 양, 돼지, 염소 및 토끼를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0017] 또한, 본 발명은 대상체의 인플루엔자 감염을 치료하는 데 사용하기 위한, 젬시타빈, 오바토클렉스 메실레이트, 도세탁셀, HA-14, 알스터파울론, GSK3B 억제제 VIII, GSK3B 억제제 XV, 인디루빈 3'-모노심, 환원형 L 글루타티온, 플루오시놀론 아세토나이드, 티로피반, 토포테칸 염산염, 클로파라빈, 빈블라스틴, 메나디온 크리스탈린, 및 이들의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물에 관한 것이다.
- [0018] 여기서 사용되는 "인플루엔자 감염"이라는 용어는 해당 분야의 일반적인 의미를 갖고, 인플루엔자 바이러스 감염에 의한 발생한 질병을 지칭한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 인플루엔자 감염은 인플루엔자 바이러스 A 또는 B에 관련된다. 본 발명의 일부 구현예에서, 인플루엔자 감염은 인플루엔자 바이러스 A에 관련된다. 본 발명의 일부 구체적인 구현예에서, 인플루엔자 감염은 인플루엔자 바이러스 A, 즉 H1N1, H2N2, H3N2 또는 H5N1에 의해 발생한다.
- [0019] 대상체는 인간 또는 인플루엔자 감염에 민감한 다른 동물(예를 들어, 조류 및 포유류)일 수 있다(예를 들어, 고양이 및 개와 같은 가정동물(domestic animal); 및 말, 돼지, 닭 등과 같은 가축 및 농장동물(farm animal)). 통상적으로, 상기 대상체는 비영장류(예를 들어, 낙타, 당나귀, 얼룩말, 소, 돼지, 말, 염소, 양, 고양이, 개, 쥐 및 생쥐) 및 영장류(예를 들어, 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함하는 포유류이다. 구체적인 구현예에서, 대상체는 인간이 아닌 동물이다. 일부 구현예에서, 대상체는 농장동물 또는 애완동물이다. 다른 구현예에서, 대상체는 인간 유아이다. 다른 구현예에서, 대상체는 인간 성인이다. 다른 구현예에서, 대상체는 노인 인간이다. 다른 구현예에서, 대상체는 인간 조산아이다.
- [0020] 예를 들어, 치료학적 치료(therapeutic treatment)는 본 발명의 하나 이상의 화합물의 투여에 따른 인플루엔자 감염의 진행, 중증도 및/또는 기간의 감소 또는 완화, 인플루엔자 감염의 하나 이상의 증상(구체적으로, 하나 이상의 뚜렷한 증상)의 완화를 포함한다. 구체적인 구현예에서, 치료학적 치료는 인플루엔자 감염의 측정가능한 하나 이상의 신체적 파라미터를 포함한다. 다른 구현예에서, 치료학적 치료는 예를 들어 뚜렷한 증상의 안정에 의해 신체적으로, 또는 예를 들어 신체적 파라미터의 안정에 의해 생리학적으로, 또는 둘 모두로 인플루엔자 감염의 진행을 억제하는 것을 포함한다. 항바이러스 약물은 이미 인플루엔자를 갖는 사람을 치료하여 증상의 중증도를 감소시키고, 사람들이 아픈 일수를 감소시키는 데 사용될 수 있다.
- [0021] 구체적인 구현예에서, 본 발명의 화합물은 예방학적 치료(prophylactic treatment)에 사용될 수 있다. 여기서 사용되는 "예방학적 사용(prophylactic use)" 및 "예방학적 치료"라는 용어는 질병을 치료 또는 치유하는 것보다 예방하는 것이 목적인 모든 의료 또는 공공위생 절차를 지칭한다. 여기서 사용되는 "예방하다(prevent)", "예방(prevention)" 및 "예방하는(preventing)"이라는 용어는 질병에 걸린 대상체 가까이에 있었거나 가까이 있을 수 있는 아프지 않은 대상체가 특정 상태를 얻거나 특정 상태로 발전할 위험의 감소, 또는 상기 상태의 재발의 감소 또는 억제를 지칭한다.
- [0022] 여기서, 예방학적 사용은 발병이 감지된 상황에, 중한 인플루엔자 합병증의 높은 위험이 있는 사람이 서로 가깝게 살고 있는 장소에서 전염 또는 감염의 확산을 예방하기 위한 사용을 포함한다(예를 들어, 병동, 탁아소, 감옥, 양로원 등). 또한, 이는 인플루엔자로부터의 보호를 필요로 하지만, 예방접종 후에 보호를 못하거나(예를 들어, 약한 면역시스템 때문에), 백신을 구할 수 없거나, 또는 부작용에 의해 백신을 받을 수 없는 인구예의 사용을 포함한다. 또한, 이는 예방접종 후 2주 동안 백신은 여전히 유효하지 않기 때문에 이와 같은 기간예의 사용을 포함한다. 또한, 예방학적 사용은 인플루엔자에 의해 아프지 않은 사람 또는 합병증에 대한 높은 위험이 있는 것으로 여겨지지 않는 사람이 인플루엔자에 의해 감염되고 그와 가까이 있는 고위험자(예를 들어, 의료계 종사자(healthcare workers), 양로원 종사자 등)로 전염시킬 위험을 감소시키기 위해 치료하는 것을 포함할 수



있다.

- [0023] 통상적으로, 본 발명의 화합물은 대상체에 유효량으로 투여된다. 여기서, "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 끌어내기 충분한 양을 지칭한다. 본 발명에서, 원하는 생물학적 반응은 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하는 것, 인플루엔자 바이러스의 양을 억제하는 것, 인플루엔자 바이러스 감염의 중증도, 기간, 진행 또는 발병(onset)을 감소 또는 완화시키는 것, 인플루엔자 바이러스 감염의 진행을 예방하는 것, 인플루엔자 바이러스 감염에 관련된 증상의 재발, 발전, 발병 또는 진행을 예방하는 것, 또는 인플루엔자 감염에 대해 사용되는 다른 치료의 예방학적 또는 치료적 효과를 강화 또는 발전시키는 것이다. 대상체에 투여되는 화합물의 정확한 양은 투여의 방법, 감염의 종류 및 중증도, 및 대상체의 특성, 예를 들어 일반적인 건강상태, 나이, 성별, 체중 및 약물에 대한 내성에 의존한다. 당업자는 이들 및 다른 요소에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 다른 항바이러스제와 투여되는 경우에, 예를 들어 다른 항인플루엔자 약제와 공동투여되는 경우에, 두번째 제제의 "유효량"은 사용된 약물의 종류에 의존할 것이다. 적합한 투여량은 승인된 제제에 대해 알려져 있고, 대상체의 상태, 치료되는 상태의 종류, 여기에 기재된 사용되는 화합물의 양에 따라 조절될 수 있다. 양이 명확히 나타나지 않은 경우에, 유효량은 추정되어야 한다. 예를 들어, 여기에 기재된 화합물은 대상체에 치료학적 또는 예방학적 치료를 위해 약 0.01 내지 100 mg/kg 체중/일의 투여범위로 투여될 수 있다.
- [0024] 일반적으로, 투여용법(dosage regimen)은 치료되는 장애(disorder) 및 장애의 중증도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성; 대상체의 나이, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식습관; 투여 시간; 대상체의 신장 및 간 기능; 및 사용된 특정 화합물 또는 이의 염; 치료의 기간; 사용된 특정 화합물과 병용하여 또는 동시에 사용된 약물, 및 의료분야에 잘 알려진 유사 요소에 따라 선택될 수 있다. 당업자는 질병의 진행을 치료, 예방, 억제(완전히 또는 부분적으로) 또는 저지하는데 필요한 여기에 기재된 화합물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.
- [0025] 여기에 기재된 화합물의 투여량은 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 50 mg/kg 체중/일, 약 0.1 내지 약 50 mg/kg 체중/일, 또는 약 1 내지 약 25 mg/kg 체중/일이다. 하루 당 총량은 한번에, 또는 하루에 두 번(예를 들어, 12시간 마다), 하루에 세 번(예를 들어, 8시간 마다), 또는 하루에 네 번(예를 들어, 6시간 마다)과 같이 여러 번에 걸쳐 투여될 수 있다.
- [0026] 치료학적 치료를 위해, 여기에 기재된 화합물은 증상(예를 들어, 비출혈(nasal congestion), 인후통(sore throat), 기침, 통증, 피로, 두통, 및 오한/식은땀)의 발병 후 예를 들어, 48시간 내(또는 40 시간 내, 또는 2 일 미만, 또는 1.5일 미만, 또는 24시간 내)에 대상체에 투여될 수 있다.
- [0027] 공동체 발병(community outbreak) 동안 예방학적 치료를 위해, 여기에 기재된 화합물은 대상체에 예를 들어 최초 케이스의 증상의 발병 2일 내에 대상체에 투여될 수 있고, 적합한 기간, 예를 들어, 7일, 10일, 14일, 20일, 28일, 35일, 42일 등 동안 계속될 수 있다.
- [0028] 본 발명에서 다양한 종류의 투여 방법이 사용될 수 있으며, 이들은 하기에 기재된다.
- [0029] 구체적인 구현예에서, 본 발명의 화합물은 적합한 부가 치료제, 예를 들어 항바이러스제 또는 백신과 병용하여 사용된다. "병용요법(combination therapy)"이 사용되는 경우, 유효량은 화합물의 첫번째 양 및 적합한 부가 치료제(예를 들어, 항바이러스제 또는 백신)의 두번째 양을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0030] 여기서, "병용하여(in combination)" 또는 "공동투여(co-administration)"라는 용어는 하나 이상의 치료제(예를 들어, 하나 이상의 예방제(prophylactic agent) 및/또는 치료제)의 사용을 지칭하는 것으로 상호교환하여 사용될 수 있다. 상기 용어의 사용은 치료제(예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)가 대상체에 투여되는 순서를 제한하지 않는다.
- [0031] 공동투여는 예를 들어 고정된 비율의 첫번째 및 두번째 양을 갖는 캡슐 또는 정제와 같은 단일 약학조성물에 의한 것과 같이 필수적으로 동시적인 방법에 의해, 또는 각각에 대해 복수의 독립된 캡슐 또는 정제에 의해 공동투여되는 화합물들의 첫번째 및 두번째 양의 투여를 포함한다. 또한, 이와 같은 공동투여는 각 화합물을 두가지 순서 모두에 의해 순차적으로 사용하는 것도 포함한다.
- [0032] 본 발명의 화합물과 함께 공동투여될 수 있는 구체적인 예는 뉴라미니다제 억제제를 포함한다. 뉴라미니다제 억제제의 예는 오셀타미비르(oseltamivir), 오셀타미비르 카르복실레이트(GS4071; 예를 들어 [Eisenberg et al., Antimicrob Agents Chemother. (1997) 41:1949-52] 참조), 자나미비르(zanamivir), 페라미비르(peramivir)(RWJ-27021; BXC-1812, BioCryst), 2,3-디데히드로-2-데옥시-N-아세틸뉴라민산(DANA), 2-데옥시-2,3-데히드로-N-트리플루오로아세틸뉴라민산(FANA), A-322278, 및 A-315675(미국특허 제6,455,571호 참조,

[Maring et al, and Kati et al., Antimicrob Agents Chemother. (2002) 46:1014-21])을 포함한다.

- [0033] 본 발명의 화합물과 공동투여될 수 있는 구체적인 예는 M2 억제제를 포함한다. M2 억제제의 예는 아만타딘(1-아미노-아다만탄), 리만타딘(1-(1-아미노에틸)아다만탄), 스피로[시클로프로판-1,2'-아다만탄]-2-아민, 스피로[피롤리딘-2,2'-아다만탄], 스피로[피페리딘-2,2'-아다만탄], 2-(2-아다만틸)피페리딘, 3-(2-아다만틸)피롤리딘, 2-(1-아다만틸)피페리딘, 2-(1-아다만틸)피롤리딘, 및 2-(1-아다만틸)-2-메틸-피롤리딘과 같은 아미노아다만탄 화합물; 및 M2-특이적 모노클로날 항체(예를 들어, US 20050170334; 및 [Zebedee and Lamb, J. Virol. (1988) 62:2762-72] 참조)를 포함한다.
- [0034] 본 발명의 화합물과 공동투여될 수 있는 구체적인 예는 RNA 폴리머라제 억제제를 포함한다. 여기서, RNA 폴리머라제 억제제라는 용어는 바이러스성 RNA 폴리머라제 복합체 또는 이의 서브유닛(즉, PB1, PB2 및 PA) 중 하나의 폴리머라제, 프로테아제, 및/또는 엔도뉴클레아제 활성을 억제하는 항바이러스제를 지칭한다. 예시적인 RNA 폴리머라제 억제제는 리바비린, 비라미딘, 6-플루오로-3-히드록시-2-피라진카복사미드(T-705), 2'-데옥시-2'-플루오로구아노신, 피라조퓨린, 3-데아자구아닌, 카보딘(carbodine)(예를 들어, [Shannon et al., Antimicrob Agents Chemother. (1981) 20:769-76] 참조), 및 시클로페넨닐 시토신(cyclophenenyl cytosine)(예를 들어, [Shigeta et al., Antimicrob Agents Chemother. (1988) 32:906-11] 참조); 및 엔도뉴클레아제 억제제 플루티미드(flutimide)(예를 들어, [Tomassini et al., Antimicrob Agents Chemother. (1996) 40:1189-93] 참조)와 같은 항바이러스성 뉴클레오시드 유사체를 포함한다.
- [0035] 본 발명의 화합물과 함께 공동투여될 수 있는 구체적인 예는 인플루엔자-특이적 간섭 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 인플루엔자-특이적 간섭 올리고뉴클레오티드의 예는 siRNA(예를 들어 [Zhou et al., Antiviral Res. (2007) 76:186-93] 참조), 안티센스(antisense) 올리고뉴클레오티드, 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드, 리보자임(예를 들어, Draper의 미국 특허 제6,258,585호 참조), 모르폴리노(morpholino) 올리고머, 및 펩티드 핵산(예를 들어, [Schubert and Kurreck, Handb Exp Pharmacol. (2006) 173:261-87] 참조)을 포함한다.
- [0036] 본 발명의 화합물과 함께 공동투여될 수 있는 구체적인 예는 인터페론(interferon)을 포함한다. 여기서, "인터페론" 또는 "IFN"은 모든 종류의 IFN(I형 및 II형), 특히, IFN-알파, IFN-베타, INF-오메가 및 IFN-감마를 포함하여, 문헌에서 이와 같이 정의된 모든 분자를 포함한다. 여기서, 인터페론이라는 용어는 또한 이의 염, 관능적 유도체(functional derivative), 변이체(variant), 돌연변이 단백질(mutein), 융합 단백질, 유사체 및 활성 단편(active fragment)을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 인터페론은 인터페론-알파이다. 인터페론-알파는 재조합 인터페론-α2a(예를 들어, Hoffman-LaRoche, Nutley, N.J.에 의해 상용되는 ROFERON® 인터페론), 인터페론-α2b(예를 들어, Schering Corp., Kenilworth, N.J., USA에 의해 상용되는 Intron-A 인터페론), 콘센서스(consensus) 인터페론, 및 정제된 인터페론-α 제품을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0037] 일부 구현예에서, 여기에 기재된 화합물은 인플루엔자 백신과 함께 공동투여될 수 있다. 모든 종류의 인플루엔자 백신은 주로 3가 백신이다. 이들은 일반적으로 2개의 인플루엔자 A 바이러스주 및 1개의 인플루엔자 B 주로부터 유래된 항원을 포함한다. 대부분의 경우, 표준 0.5 ml의 주사가능 투여량은 각 주로부터의 헤마글루티닌(hemagglutinin) 항원 성분 15 ug을 일원방사면역확산법(single radial immunodiffusion: SRD)에 의해 측정하여 포함한다. 각 시즌에 인플루엔자 백신에 통합될 인플루엔자 바이러스주는 각 국가의 보건당국 및 백신 제조사와 협력하여 세계보건기구(World Health Organization)가 결정한다.
- [0038] 일부 구현예에서, 병용요법은 인플루엔자 항원성 폴리펩티드(예를 들어, 인플루엔자 헤마글루티닌 및 매트릭스 2 엑토도메인(ectodomain) 폴리펩티드)에 의한 능동 면역화(active immunization), 또는 인플루엔자 항원성 폴리펩티드에 대한 하나 이상의 중화 항체(neutralizing antibodies)(예를 들어, 인플루엔자 헤마글루티닌 및 매트릭스 2 엑토도메인 폴리펩티드에 대해 배양된 항체)에 의한 수동 면역화(passive immunization)를 포함한다.
- [0039] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 아쥘란트(adjuvant) 또는 수용체(vehicle)를 더 포함하는 약학조성물로 제형화될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명은 전술된 본 발명의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 아쥘란트 또는 수용체를 포함하는 약학조성물에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 아쥘란트 또는 수용체를 포함하는 약학조성물이다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 담체는 계획된 투여의 형태, 및 종래의 약학적 실시방법에 따라 적합하게 선택된 담체, 부형제 또는 약학 희석제를 포함한다.
- [0040] 약학적으로 허용가능한 담체는 화합물의 생물학적 활성을 과도하게 억제하지 않는 비활성 성분을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체는 생체적합성이어야 하고, 예를 들어 비독성, 비염증성, 비면역원성(non-



immunogenic)이거나, 대상체에 투여될 때 다른 원치않는 반응 또는 부작용이 없어야 한다. 표준 약학적 제형화 기법이 사용될 수 있다.

[0041] 여기서, 약학적으로 허용가능한 담체, 아쥘반트, 또는 수용체는 용매, 희석제, 또는 다른 액체 수용체, 분산 또는 현탁 아쥘반트, 표면 활성제, 등장성 제제, 증점제(thickening agent) 또는 유화제(emulsifying agent), 방부제, 고체결합제, 윤활제 등을 원하는 특정 투여 형태에 적합하게 전부 또는 일부 포함한다. [Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin(Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]은 약학적으로 허용가능한 조성물을 제형화하는데 사용되는 다양한 담체, 및 이를 제조하기 위한 공지된 기법을 개시한다. 원치않는 생물학적 효과를 나타내거나, 그렇지 않으면 약학적으로 허용가능한 조성물의 다른 성분과 유해하게 상호작용하는 것과 같이, 종래 담체 매질이 여기에 기재된 화합물과 적합하지 않은 범위를 제외하고, 이의 사용은 본 발명의 범위 내인 것으로 판단된다.

[0042] 약학적으로 허용가능한 담체로 작용할 수 있는 물질의 일부에는 이온교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질(예를 들어, 인간 혈청 알부민), 완충물질(예를 들어, 트윈 80, 포스페이트, 글리신, 소르빈산, 또는 소르빈산 칼륨), 포화 식물 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질(예를 들어, 황산 프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 또는 아연염), 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 양모지(wool fat), 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당류; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 셀룰로스 및 나트륨 카르복실메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 아세트산 셀룰로스와 같은 이의 유도체; 분말 트라가칸스(tragacanth); 몰트(malt); 젤라틴; 탈크; 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 콩기름과 같은 유류; 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천(agar); 수산화 마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 버퍼제; 알긴산; 발열원-무함유 물(pyrogen-free water); 등장성 식염수(isotonic saline); 링거액(Ringer's solution); 에틸 알코올, 및 포스페이트 버퍼액을 포함하지만 이에 제한되지는 않고, 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 호환가능한 다른 비독성 윤활제; 및 착색제, 이형제, 코팅제, 감미, 착향 및 방향제, 방부제, 및 항산화제가 제형자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0043] 여기에 기재된 조성물은 치료되는 감염의 중증도에 따라 경구적으로, 비경구적으로, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로(topically), 직장으로, 코로, 협측으로(buccally), 질로(vaginally), 또는 이식된 저장소(implanted reservoir)를 통해 투여될 수 있다. 여기서, "비경구적"이라는 용어는 피하, 정맥 내, 근육 내, 관절 내, 활액막 내, 흉골 내, 척추강 내, 간 내, 병소 내 및 두개 내 주사 또는 주입 기법을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 구체적으로는, 조성물은 경구적으로, 복강내로 또는 정맥 내로 투여된다.

[0044] 여기에 기재된 조성물의 살균된 주사가 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이와 같은 현탁액은 적합한 확산제 또는 습윤제, 및 현탁제(suspending agent)를 사용하여 해당 분야에 알려진 기법에 따라 제형화 될 수 있다. 또한, 살균된 주사가 가능한 조제물질(preparation)은 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이, 비경구적으로 허용되는 비독성 희석제 또는 용매 중의 살균된 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 수용체 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화 나트륨 용액이 있다. 또한, 살균된 고정유(fixed oil)가 종래에 용매 또는 현탁 매질로 사용된다. 이와 같은 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하여 모든 블랜드 고정유(bland fixed oil)가 사용될 수 있다. 올레산 및 이의 글리세리드 유도체와 같은 지방산은 특히 폴리옥시에틸화된 형태의 올리브유 또는 피마자유(castor oil)와 같은 약학적으로 허용가능한 천연 기름과 같이 주사가 가능한 약물의 제조에 유용하다. 또한, 이와 같은 유제(oil solution) 또는 현탁액은 카르복시메틸 셀룰로스 또는 유화액(emulsion) 및 현탁액을 포함하여 약학적으로 허용가능한 투여 형태의 제조에 흔히 사용되는 유사한 분산제와 같은 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제를 포함할 수 있다. 또한, 트윈(Tween), 스팬(Span)과 같은 흔히 사용되는 다른 계면활성제, 및 약학적으로 허용가능한 고체, 액체 또는 다른 투여형태의 제조에 흔히 사용되는 다른 유화제 또는 생물학적 이용성 개선제(bioavailability enhancer)가 제형화 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0045] 여기에 기재된 약학조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 수용액을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 경구적으로 허용가능한 투여 형태에 따라 경구적으로 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제가 또한 통상적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여에 유용한 희석제에는 락토스 및 건조 옥수수 전분이 포함된다. 수성 현탁액이 경구용으로 필요한 경우, 활성 성분이 유화제 및 현탁제와 조합된다. 필요한 경우, 감미제, 착향제

(flavoring agent) 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0046] 선택적으로, 여기에 기재된 약학조성물은 직장 내 투여를 위한 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서 고체이고, 직장 내 온도에서는 액체여서, 직장에서 녹아 약물을 방출하는 적합한 무자극성 부형제와 제제를 혼합시킴으로써 제조될 수 있다. 이와 같은 물질은, 코코아 버터, 벌꿀 왁스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0047] 또한, 여기에 기재된 약학조성물은 눈, 피부 또는 하부 장관의 질병을 포함하여, 특히 치료의 표적이 국소적용(topical application)에 의해 용이하게 접근가능한 영역 또는 기관을 포함하는 경우에 국소에 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형이 이들 각 영역 또는 기관에 대해 용이하게 제조된다.

[0048] 하부 장관에 대한 국소적용은 직장 좌약 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장약 제형으로 수행(effected)될 수 있다. 또한, 국부 경피흡수형 패치(topically-transdermal patch)가 사용될 수 있다.

[0049] 국소적용을 위해, 약학조성물은 하나 이상의 담체에 현탁 또는 용해된 활성성분을 포함하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소투여를 위한 담체는 광유, 액체 페트로라툼(petrolatum), 백색 페트로라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 선택적으로, 약학조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체에 현탁 또는 용해된 활성성분을 포함하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2 옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0050] 또한, 안과용으로, 약학조성물은 벤질알코올 클로라이드와 같은 방부제가 포함되거나 포함되지 않은 pH 조절된 등장성 살균식염수(sterile saline) 중의 미분화 현탁액, 또는 구체적으로는 pH 조절된 등장성 살균식염수 중의 용액으로 제형화될 수 있다. 선택적으로, 안과용으로, 약학조성물은 페트로라툼과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0051] 또한, 약학조성물은 기도(respiratory tract)에 투여될 수 있다. 기도는 인두(oropharynx) 및 후두(larynx)를 포함하는 상부 기도(upper airway)를 포함하고, 그 다음에 기관지(bronchus) 및 세기관지(bronchiolus)로 분기되는 기관(trachea)을 포함하는 하부 기도(lower airway)를 포함한다. 폐 전달 조성물은 환자에 의한 분산물의 흡입에 의해 전달될 수 있으며, 이에 따라 상기 분산물 내의 활성성분은 예를 들어 용이하게 폐포 지역을 통해 혈액 순환에 직접적으로 흡수될 수 있는 폐에 도달할 수 있다. 폐 전달은 분무화, 에어로졸화, 미셀화 및 건조 분말-기반 제형의 사용을 포함하여 다양한 방법으로 수행될 수 있고, 흡입에 의한 투여는 경구 및/또는 코를 통할 수 있다. 전달은 액체 분무기, 에어로졸-기반 흡입기, 및 건조 분말 분산 장치에 의해 수행될 수 있다. 계량 투여(Metered-dose) 장치가 바람직하다. 분무기 및 흡입기를 사용하는 이점 중의 하나는 장치가 자립적(self-contained)이기 때문에 오염의 가능성이 최소화된다는 것이다. 예를 들어, 건조 분말 분산 장치는 건조 분말로 용이하게 제형화될 수 있는 약물을 전달한다. 본 발명의 약학조성물은 동결건조 또는 분무건조된 분말 자체로 또는 적합한 분말 담체와 조합하여 안정적으로 저장될 수 있다. 흡입을 위한 본 발명의 약학조성물의 전달은 장치에 결합되면, 에어로졸 약제를 투여하는 동안 투여량 추적, 순응 모니터링(compliance monitoring) 및/또는 투여 촉발(dose triggering)을 가능하게 하는 타이머, 투여량 카운터(dose counter), 시간 측정 장치 또는 시간 표시기(time indicator)를 포함할 수 있는 투여 시기조절 구성(dosing timing element)에 의해 조절될 수 있다. 에어로졸 전달을 위한 약학 장치는 계량 투여 흡입기(metered dose inhaler: MDI), 건조 분말 흡입기(dry powder inhaler: DPI) 및 에어젯 분무기(air-jet nebulizer)를 포함한다.

[0052] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 화합물은 단위 투여 형태로 제형화될 수 있다. "단위 투여 형태(unit dosage form)"라는 용어는 치료를 받는 대상체를 위한 일원화된 투여량으로 적합한 물리적으로 개별적인 단위를 지칭하고, 각 단위는 원하는 치료효과를 나타내기 위해 계산하여 미리 결정된 양의 활성물질을, 선택적으로 적합한 약학적 담체와 공동으로 포함한다. 단위 투여 형태는 1일 1회 투여 또는 1일 다회 투여(예를 들어, 하루에 약 1 내지 4 또는 그 이상) 중 1회일 수 있다. 1일 다회 투여가 사용되는 경우, 단위 투여 형태는 각 투여량이 같거나 다를 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0053] 본 발명은 하기의 도면 및 실시예에 의해 더 설명될 것이다. 그러나, 이와 같은 도면 및 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

도 1: MDCK 또는 A549 세포가 겐시타빈(Gemcitabine)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)( $\blacksquare$ ) 또는 DMSO( $\blacklozenge$ )의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법(fluorometric assay)을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 2: MDCK 또는 A549 세포는 알스터파울론(Alsterpaullone)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)( $\blacksquare$ ) 또는 DMSO( $\blacklozenge$ )의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 3: MDCK 또는 A549 세포는 오바토클렉스 메실레이트(Obatoclax Mesylate)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)( $\blacksquare$ ) 또는 DMSO( $\blacklozenge$ )의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 4: MDCK 또는 A549 세포는 빈블라스틴(Vinblastine)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)( $\blacksquare$ ) 또는 DMSO( $\blacklozenge$ )의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 5: MDCK 또는 A549 세포는 메나디온 크리스탈린(Menadione Crystalline)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)( $\blacksquare$ ) 또는 DMSO( $\blacklozenge$ )의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 6: MDCK 또는 A549 세포는 GSK 억제제 VIII(GSK3B inhibitor VIII)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)( $\blacksquare$ ) 또는 DMSO( $\blacklozenge$ )의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 7: MDCK 또는 A549 세포는 GSK 억제제 XV(GSK3B inhibitor XV)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)( $\blacksquare$ ) 또는 DMSO( $\blacklozenge$ )의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 8: MDCK 또는 A549 세포는 도세탁셀(Docetaxel)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)( $\blacksquare$ ) 또는 DMSO( $\blacklozenge$ )의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 9: MDCK 또는 A549 세포는 인디루빈-3'-모녹심(Indirubin 3'-monoxime)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)( $\blacksquare$ ) 또는 DMSO( $\blacklozenge$ )의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 10: MDCK 또는 A549 세포는 플루오시놀론 아세토나이드(Fluocinolone acetonide)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)( $\blacksquare$ ) 또는 DMSO( $\blacklozenge$ )의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는

는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 11: MDCK 또는 A549 세포는 환원형 L 글루타티온(L glutathione reduced)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)(■) 또는 DMSO(◆)의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 12: MDCK 또는 A549 세포는 티로피반(Tirofiban)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)(■) 또는 DMSO(◆)의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 13: MDCK 또는 A549 세포는 HA-14( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)(■) 또는 DMSO(◆)의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 14: MDCK 또는 A549 세포는 토포테칸 염산염( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)(■) 또는 DMSO(◆)의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

도 15: MDCK 또는 A549 세포는 클로파라빈(Clofarabine)( $\Delta$ ), 아만타딘(항바이러스 분자 대조군)(■) 또는 DMSO(◆)의 농도를 증가시키면서 H1N1(각각 MOI 0.01 또는 MOI 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 또는 MOI 0.01)에 의한 감염 직전에 처리되었다. 감염 후 24시간 및 48시간에, 상등액이 채취되었고, 형광분석법을 사용하여 뉴라미니다제 활성을 검사하였다. 주어진 형광 곡선은 바이러스 복제에 대한 분자의 효과를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0054] **재료 및 방법**
- [0055] **세포 및 바이러스**
- [0056] A549 인간 폐 상피 세포주 및 Madin-Darby 개 신장 세포(ECACC)가 100U.ml 페니실린/스트렙토마이신(GibCo, 15140130) 및 10% 태아 송아지 혈청(PAN, 3302-P221126)이 보충된 DMEM 매질(GibCo, 41966052)에서, 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 배양되었다.
- [0057] 유행성 A/H1N1/뉴칼레도니아/P10, A/H3N2/와이오밍 및 A/H5N1/베트남 주가 FCS 없이 1  $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$  게질 트립신 TPCK(Sigma, T3053)이 보충된 DMEM 내의 MDCK 세포에서 증식되었다. 바이러스 저장액(virus stock)이 한천 오버레이 매질(agar overlay medium)을 사용하여 MDCK 세포 상에서 표준 플라크 분석법(standard plaque assay)에 의해 적정되었다.
- [0058] **분자**
- [0059] 모든 분자가 20mM 저장액 농도의 DMSO에 용해되었다.
- [0060] **바이러스 감염**
- [0061] 세포(MDCK 또는 A549)가 D-PBS 1X(GibCo, 14190)에 의해 2번 세척되었다. 분자는 지정된 농도로 첨가되었다. 그 후, MDCK 및 A549 세포는 0.2  $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$  트립신 TPCK이 보충된 DMEM(감염 매질)에서 H1N1(각각 MOI 0.01 및 0.1), H3N2(MOI 0.6) 또는 H5N1(각각 MOI 0.001 및 0.01)에 의해 감염되고, 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>의 감염 매질에서 24 시간 또는 48 시간 동안 배양되었다.

[0062] 뉴라미니다제 활성에 의한 역가 측정

[0063] 인플루엔자 바이러스 뉴라미니다제는 투여량에 의존한 방식으로 이의 방사 파장을 조절함으로써 메틸-엠벨리페릴-N-아세틸뉴라민산(4-MUNANA, Sigma M8639)을 절단 할 수 있다.

[0064] 96-블랙 플레이트(black plate)(Corning, 3631)에서, 25 $\mu$ l의 감염 상등액이 칼슘 및 마그네슘을 함유하는 25 $\mu$ l의 D-PBS1X(GibCo, 14040) 및 50 $\mu$ l의 20  $\mu$ M 4-MUNANA 중에 희석되었다. 37℃에서 1시간의 배양 후에, 글리신 0.1M 25% 에탄올 pH 10.7 100 $\mu$ l이 첨가되었다. 측정은 TECAN 인피니트 M1000 장비에 의해 365nm의 여기 파장(excitation wavelength) 및 450nm의 방사 파장(emission wavelength)에서 수행되었다.

[0065] 결과

[0066] 모든 결과는 도 1 내지 도 15에 도시된다.

[0067] 참고문헌:

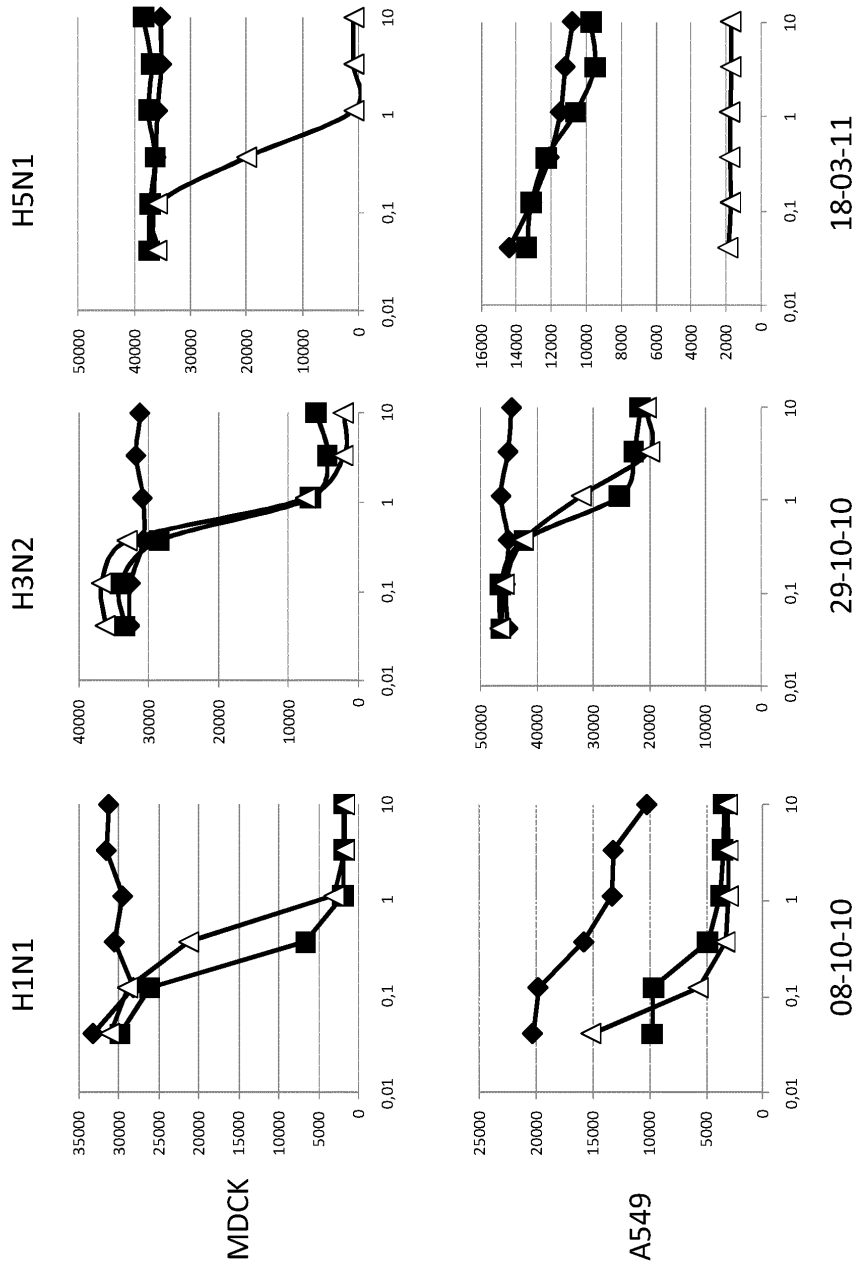
[0068] 본원에 걸쳐 다양한 참고문헌이 본 발명과 관련된 선행 기술을 개시한다. 이들 참고문헌의 개시내용은 본 발명의 기재내용에 참고용으로 삽입된다.



도면

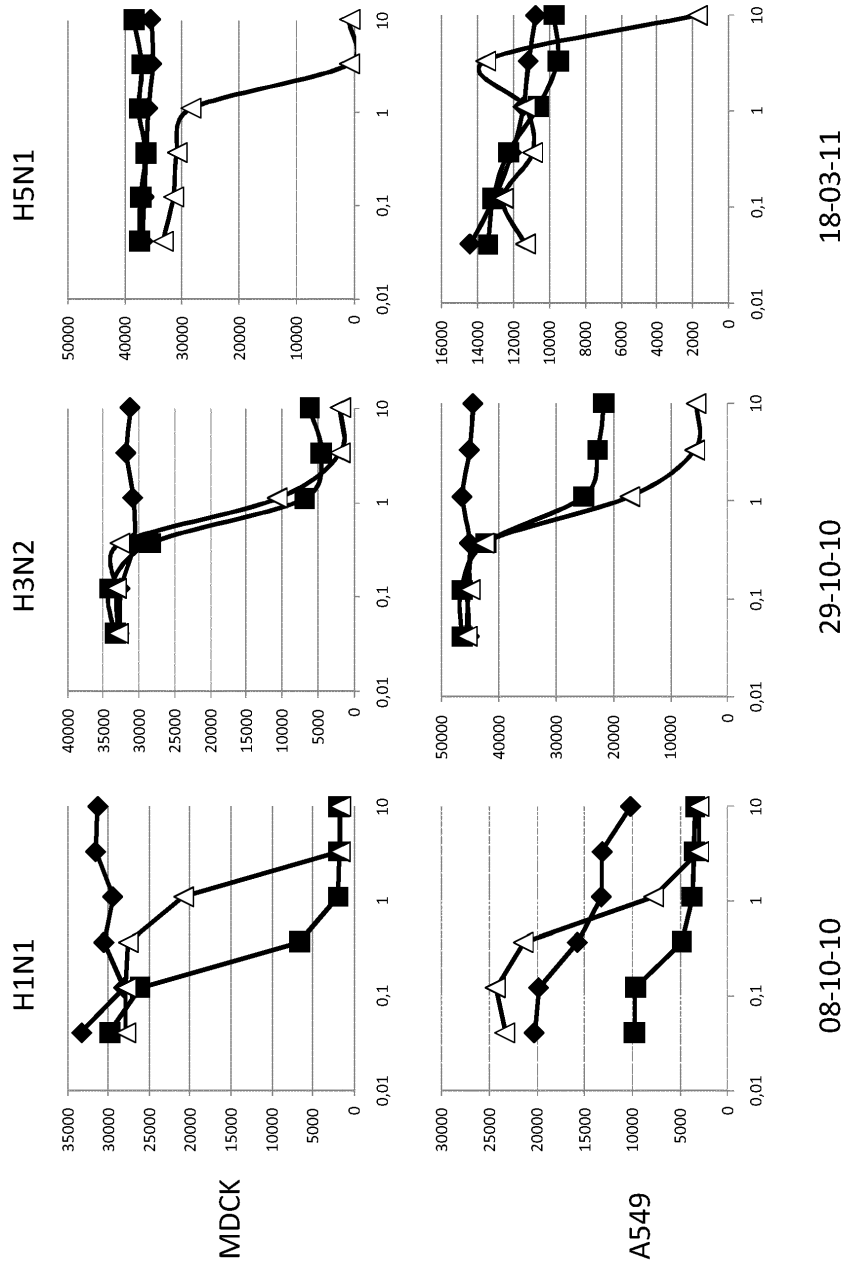
도면1

# GEMCITABINE



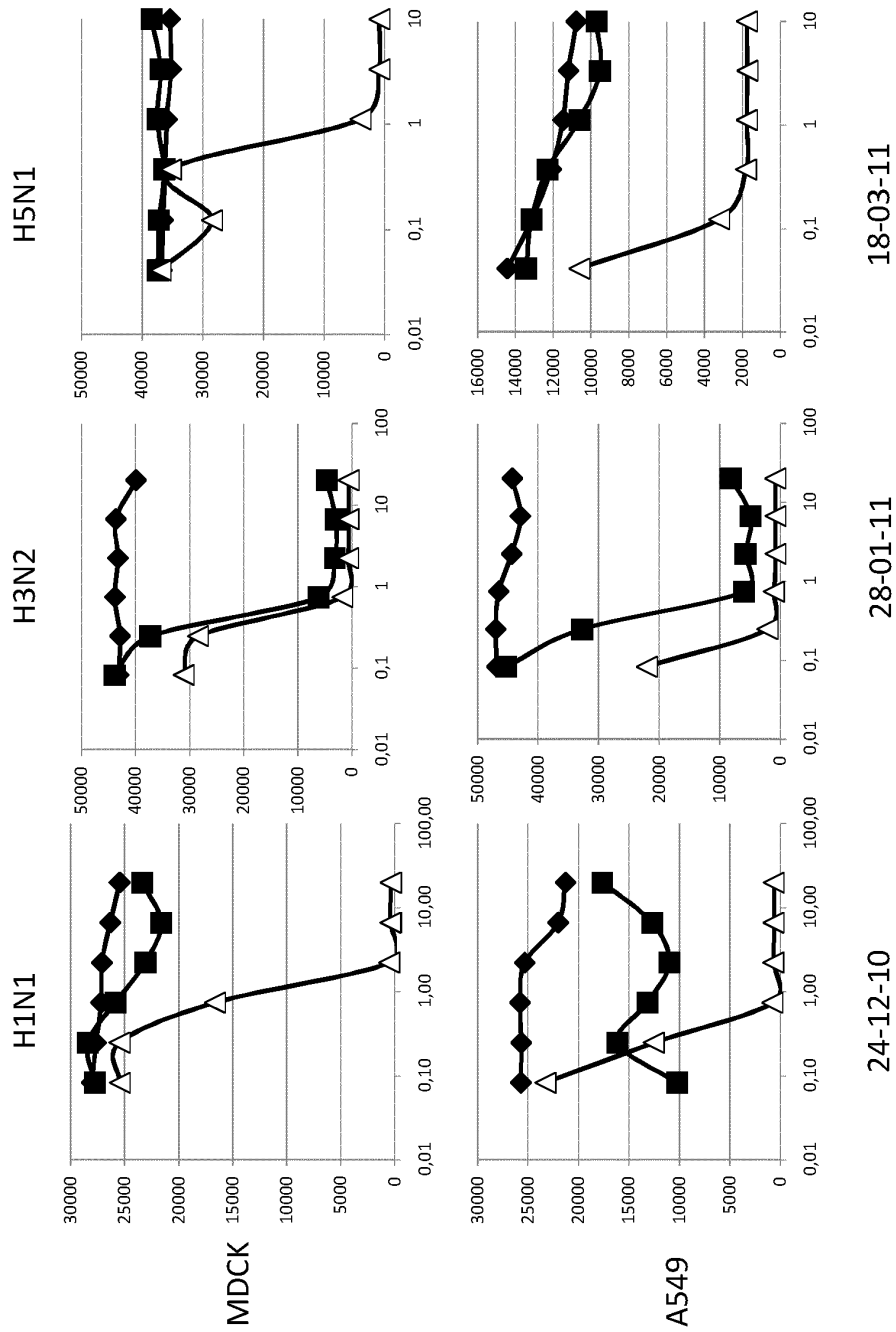
도면2

# ALSTERPAULLONE



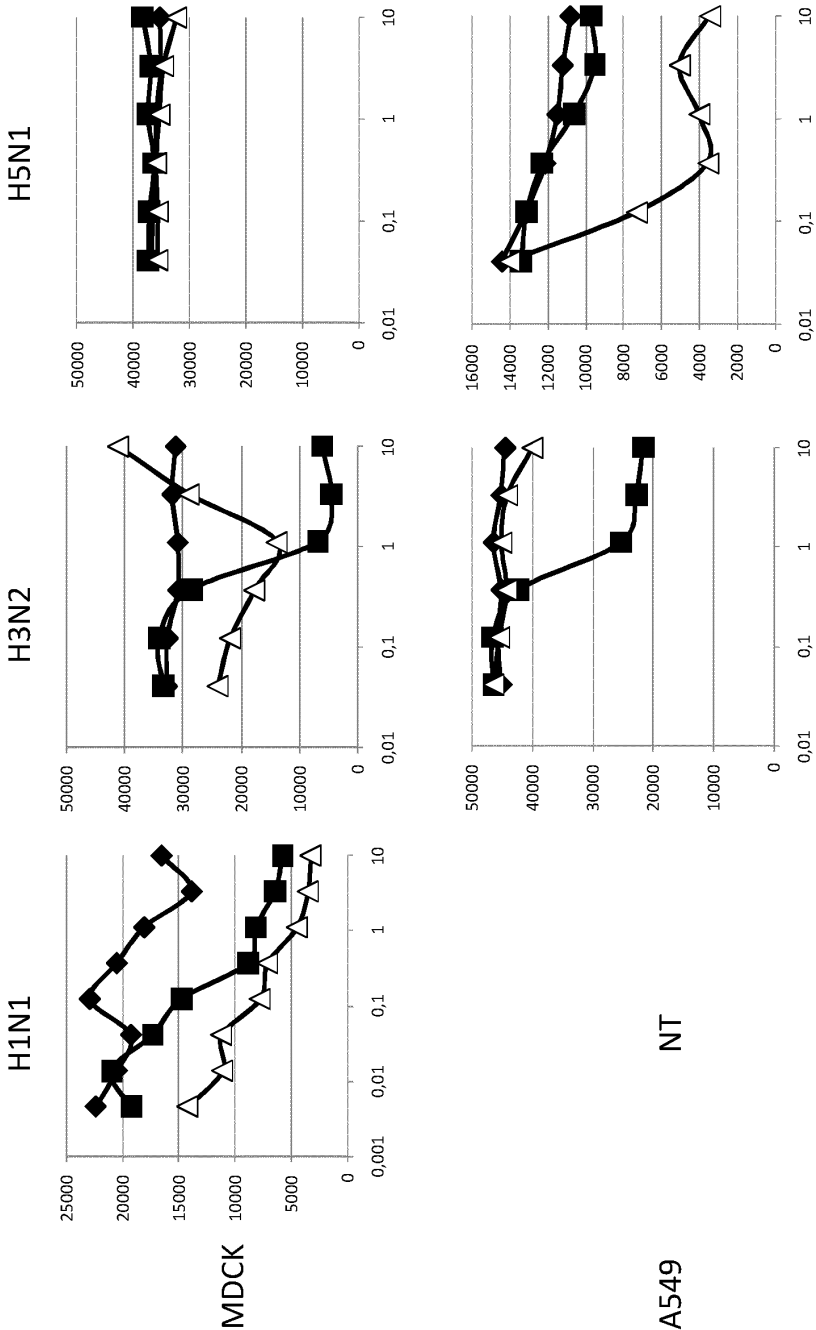
도면3

# OBATOCLAX MESYLATE



도면4

VINBLASTINE

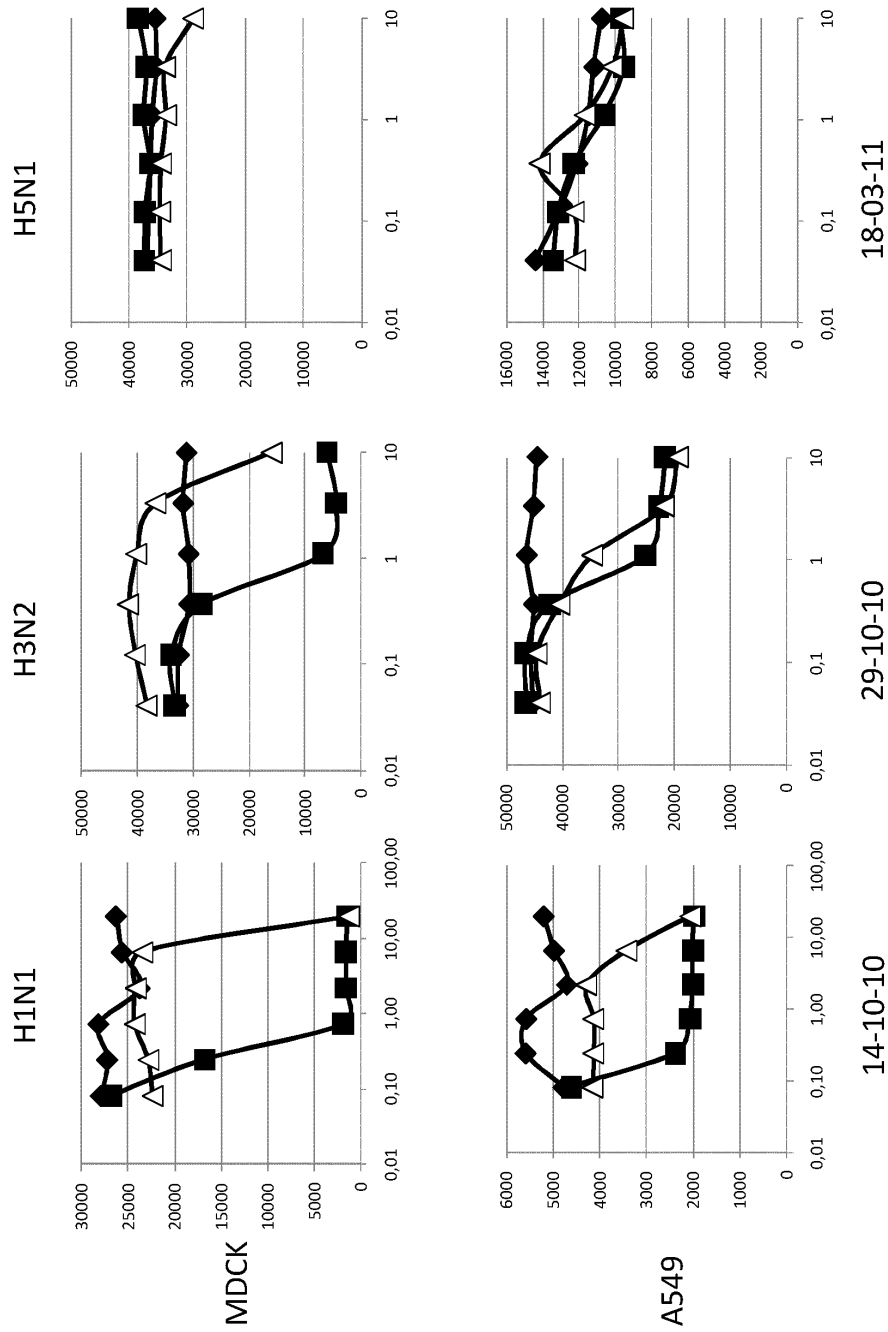


NT

A549

도면5

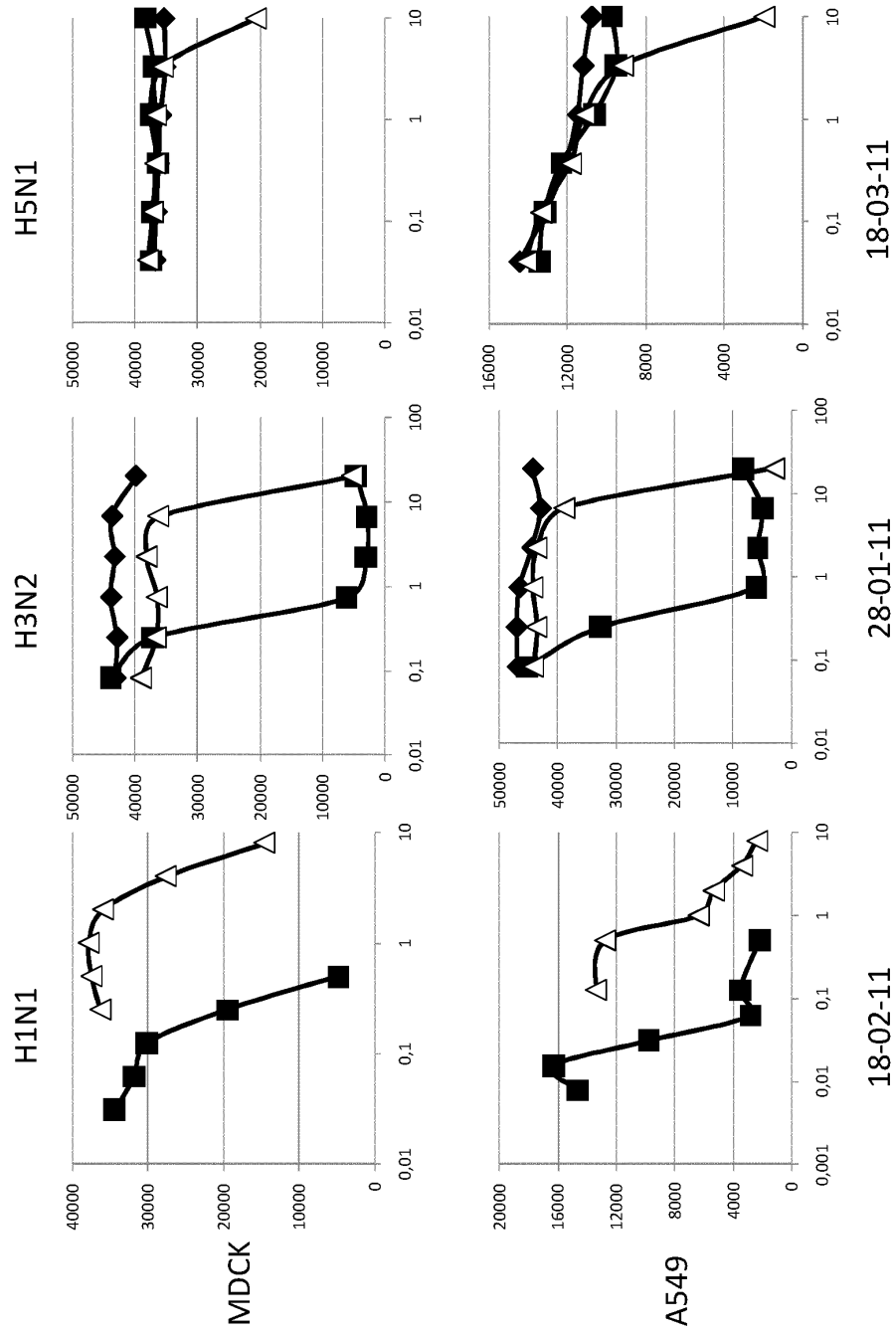
# MENADIONE CRYSTALLINE





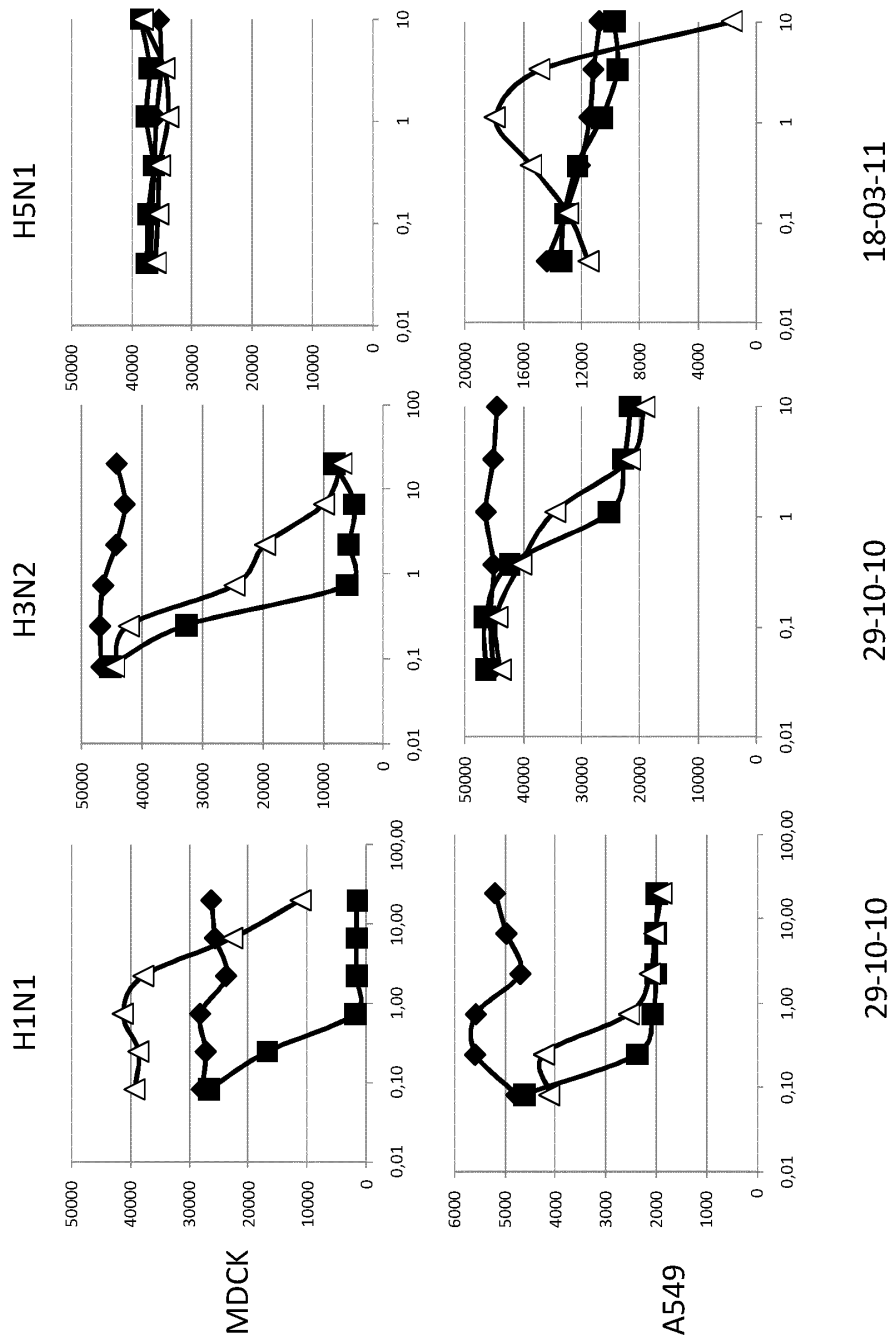
도면6

# GSK INHIBITOR VIII



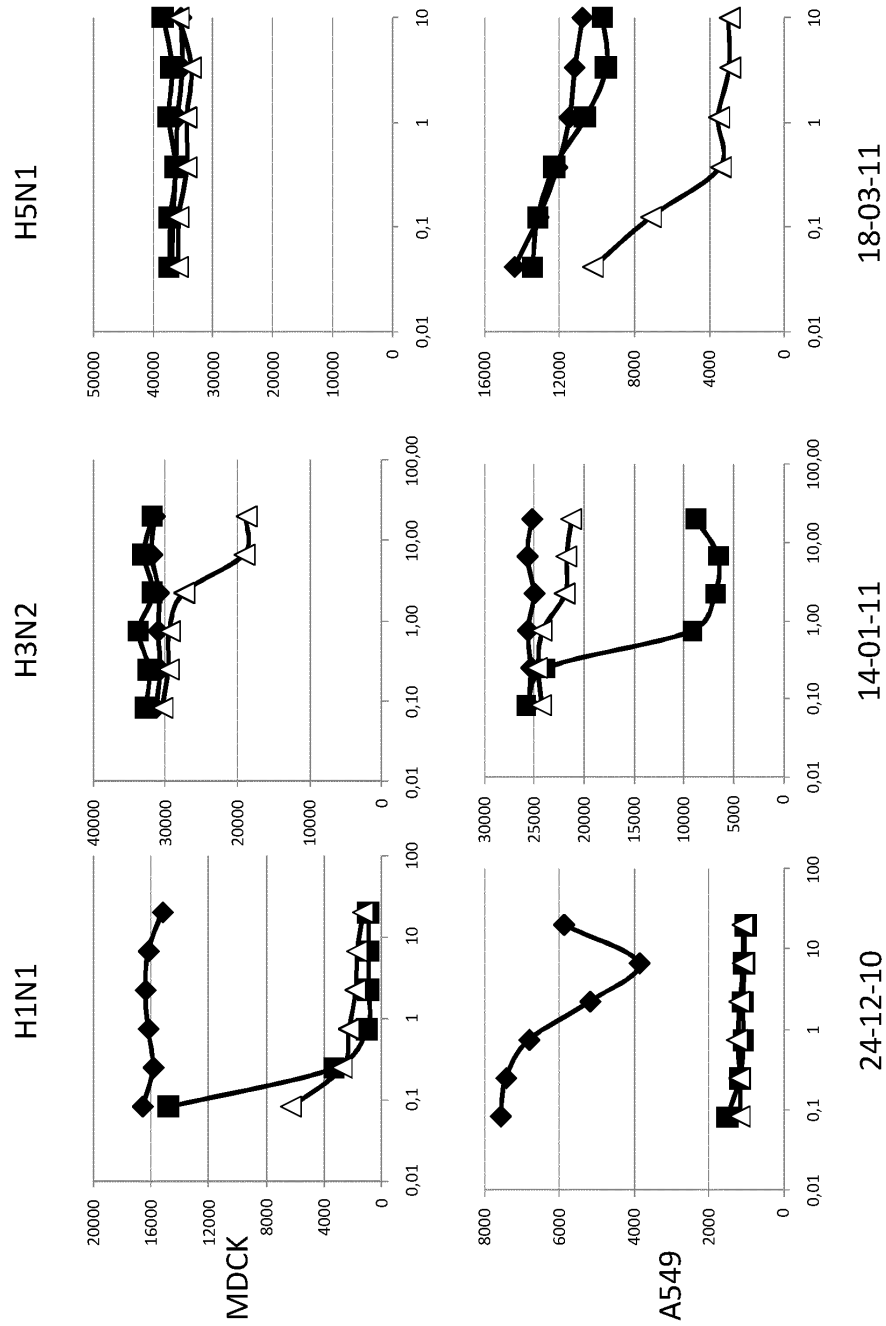
도면7

# GSK INHIBITOR XV



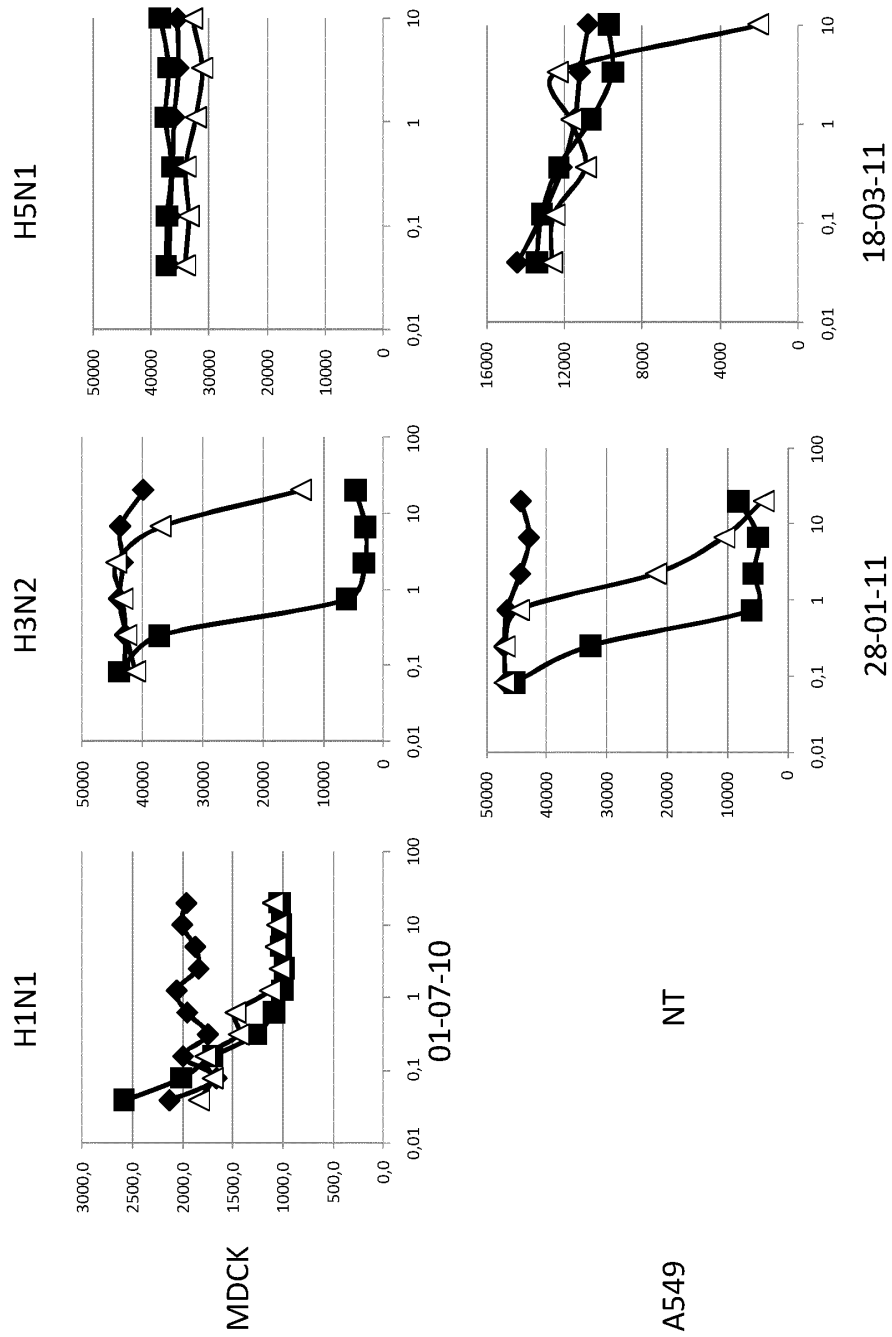
도면8

# DOCETAXEL



도면9

# INDIRUBIN-3'-MONOXIME



도면10

FLUOCINOLONE ACETONIDE

H5N1

NT

NT

H3N2

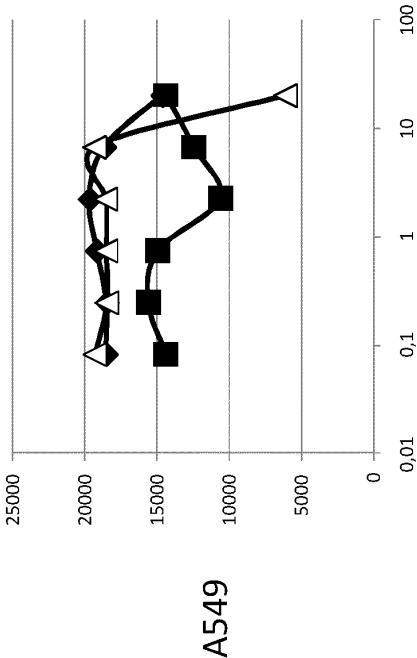
NT

NT

H1N1

NT

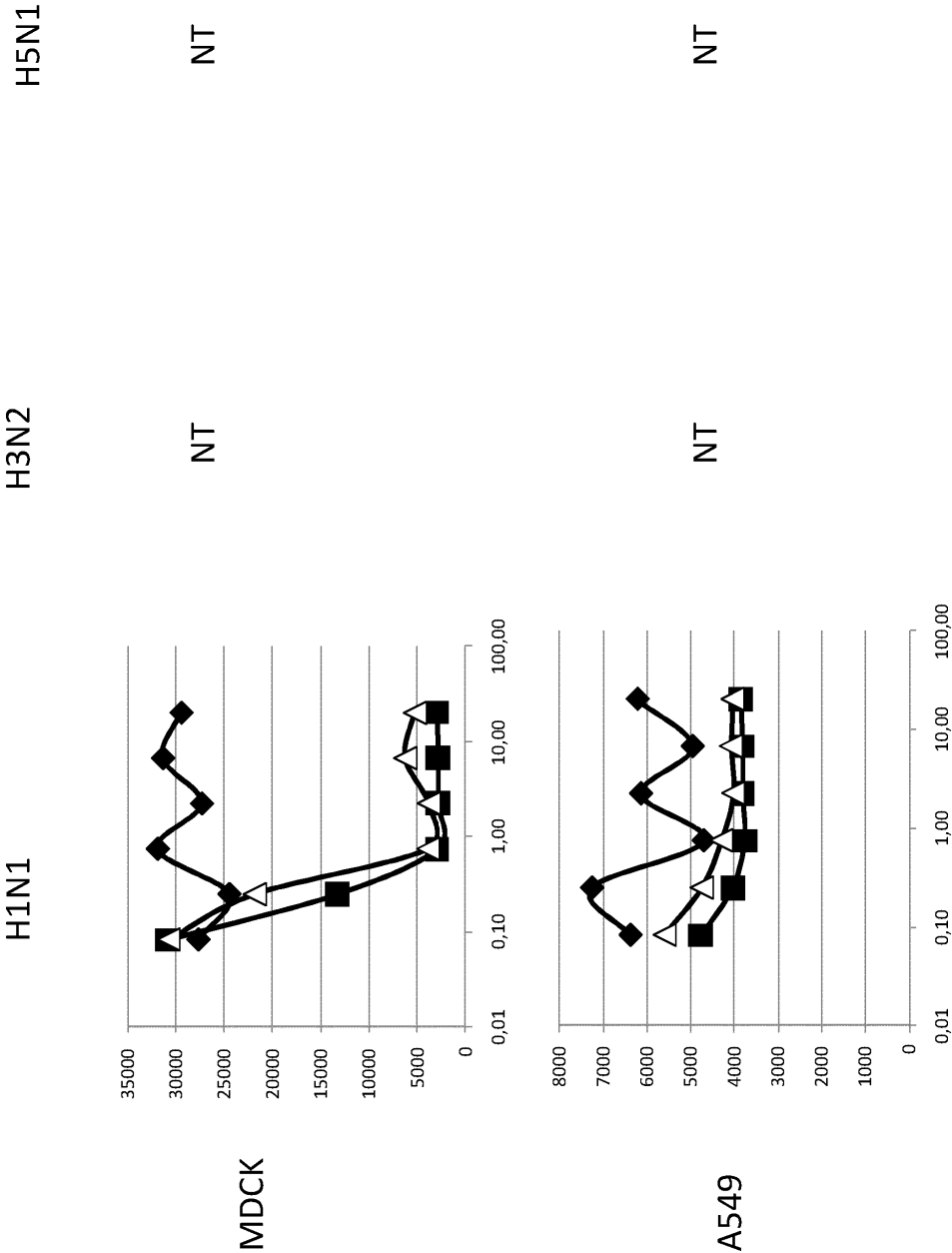
MDCK



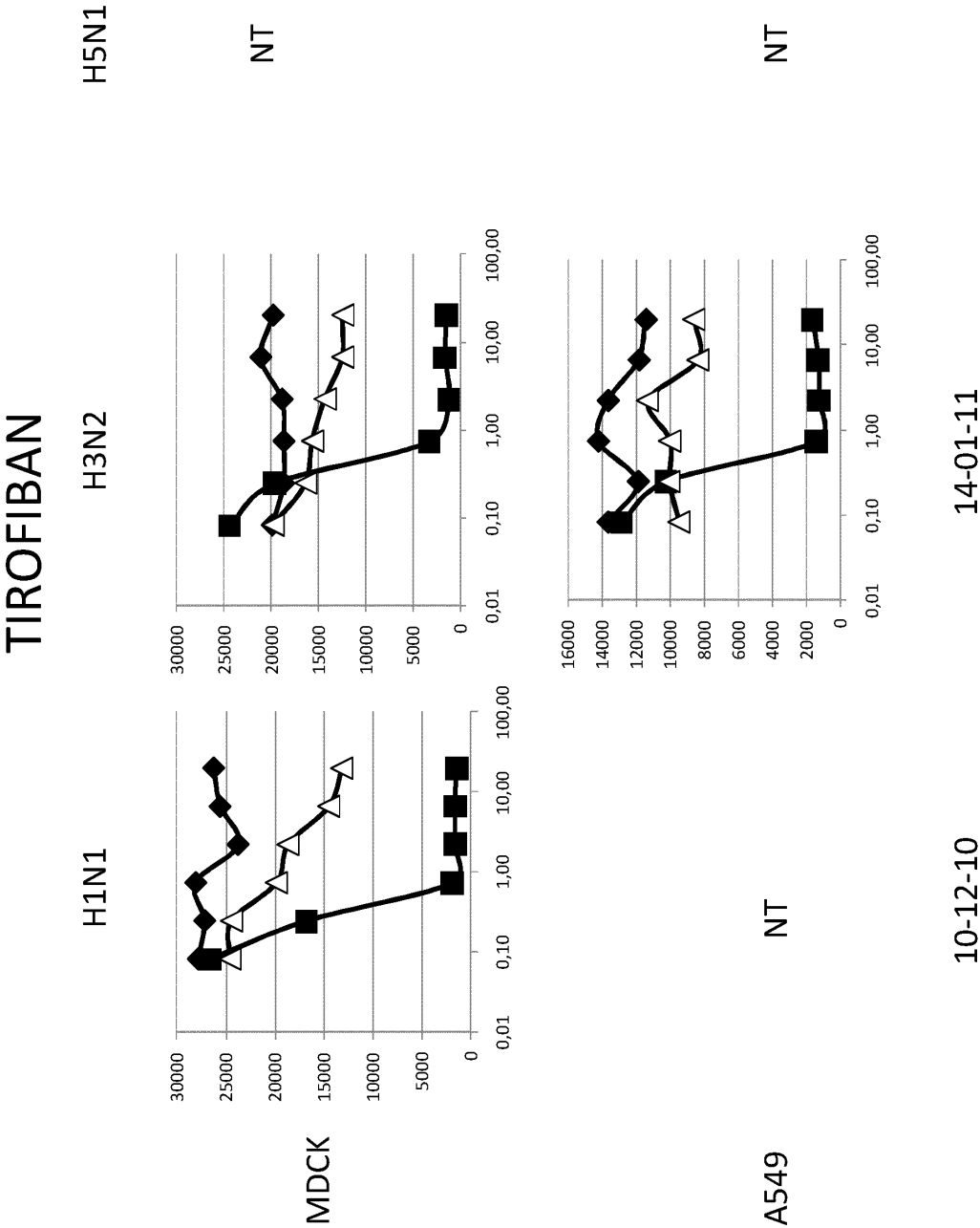


도면11

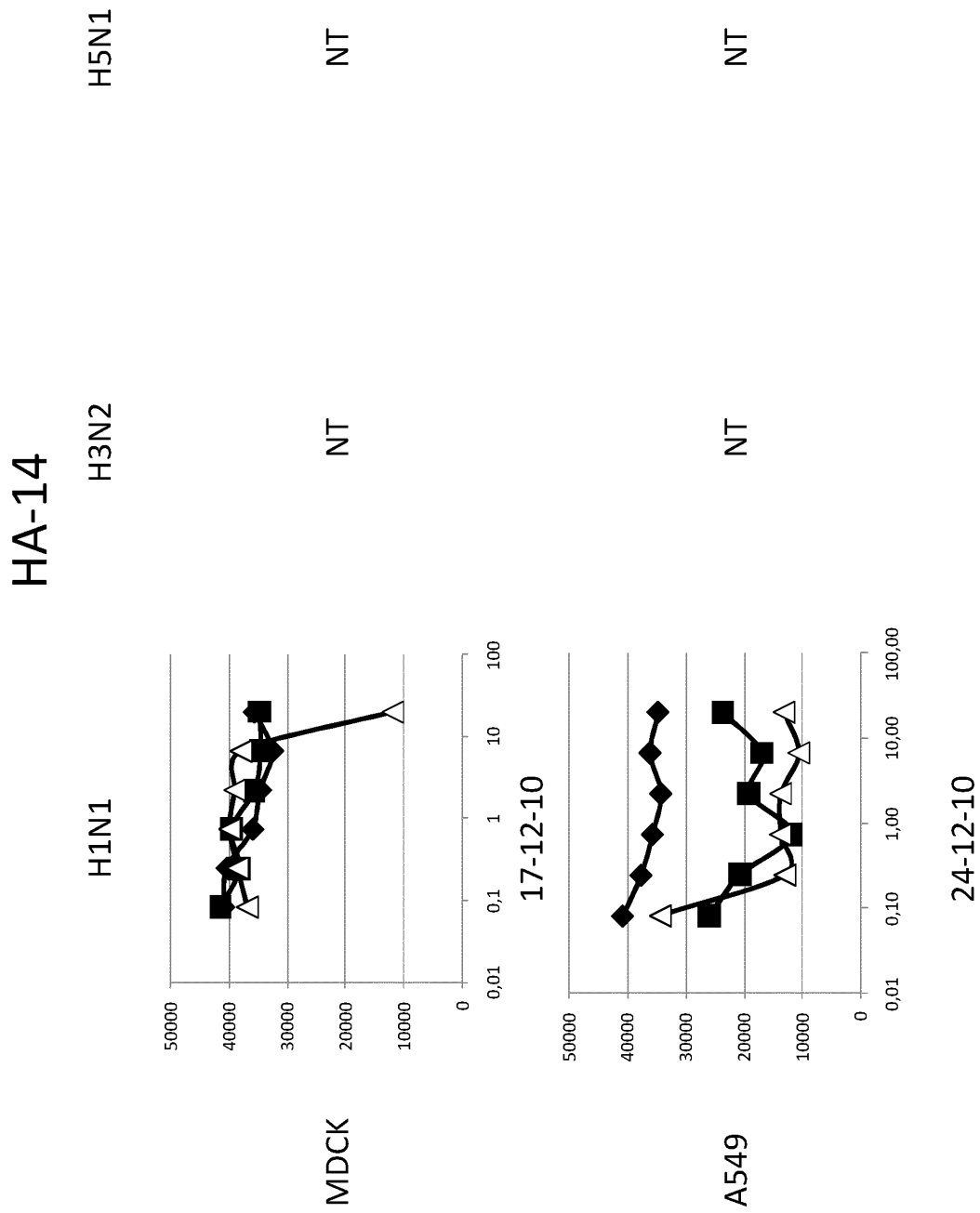
L-GLUTATHIONE REDUCED



도면12



도면13



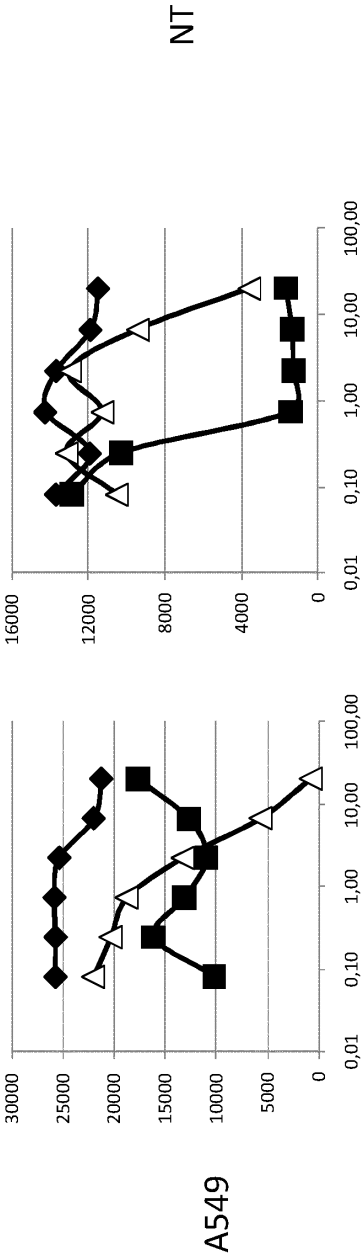
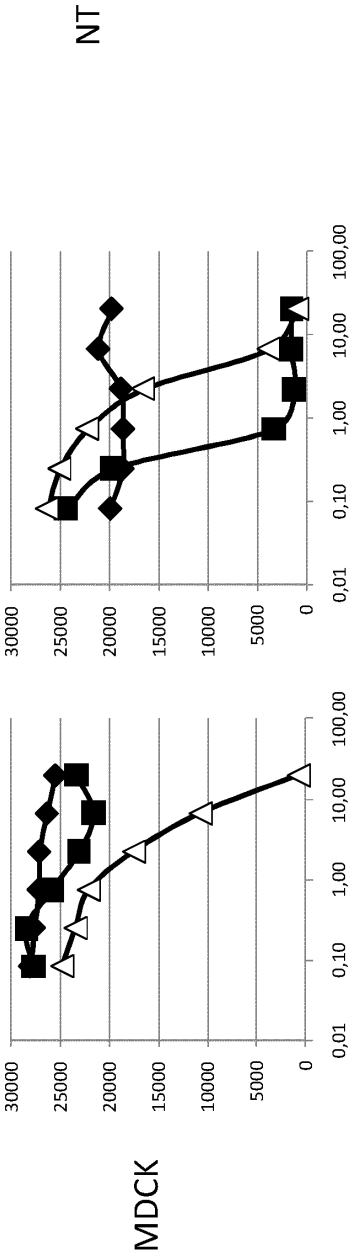
도면14

TOPOTECAN HYDROCHLORIDE

H5N1

H3N2

H1N1



도면15

# CLOFARABINE

