



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월11일
(11) 등록번호 10-2706114
(24) 등록일자 2024년09월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/195 (2006.01) A61K 31/197 (2024.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/195 (2013.01)
A61K 31/197 (2024.01)

(21) 출원번호 10-2020-7008860

(22) 출원일자(국제) 2018년08월09일
심사청구일자 2021년08월03일

(85) 번역문제출일자 2020년03월26일

(65) 공개번호 10-2020-0052310

(43) 공개일자 2020년05월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/046023

(87) 국제공개번호 WO 2019/045989
국제공개일자 2019년03월07일

(30) 우선권주장
62/550,656 2017년08월27일 미국(US)
62/664,555 2018년04월30일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
US20120082677 A1*
WO2004032915 A1*
Journal of Clinical Microbiology, 42(12),
5861-5865, 2004.
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
안티-바이럴 테크놀로지스, 엘엘씨
미국, 텍사스 7509-3522, 델러스, 스톤게이트 로
드 5526

(72) 발명자
머독, 프랭크
미국, 텍사스 7509-3522, 델러스, 스톤게이트 로
드 5526
머독, 로니
미국, 텍사스 7509-3522, 델러스, 스톤게이트 로
드 5526
스테워드, 더블유., 폴
미국, 텍사스 7509-3522, 델러스, 스톤게이트 로
드 5526

(74) 대리인
특허법인정진

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **합성 라이신 유사체 및 모방체의 항바이러스 용도를 위한 방법 및 조성물**

(57) 요약

일회성 또는 재발성 바이러스 발발(outbreak)을 치료하거나 예방하거나 감소시키거나, 만성 바이러스 감염의 발달 또는 성장을 억제하거나, 바이러스 감염을 예방하거나 치료하는 방법으로서, 이러한 방법은 합성 라이신 유사체 또는 모방체를 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 합성 라이신 유사체 또는 모방체는 바이러스가 복제하거나 확산하는 데 필요한 아미노산 또는 다른 생물학적 제제와 길항하거나 경쟁한다. 추가로, 일회성 또는 재발성 바이러스 발발을 치료하거나 예방하거나 감소시키거나, 만성 바이러스 감염의 발달 또는 성장을 억제하거나, 바이러스 감염을 예방하거나 치료하기 위한 조성물로서, 이러한 조성물은 합성 라이신 유사체 또는 모방체를 포함하고, 이러한 합성 라이신 유사체 또는 모방체는 바이러스가 복제하거나 확산하는 데 필요한 아미노산 또는 다른 생물학적 제제와 길항하거나 경쟁한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 31/16 (2018.01)

A61P 31/20 (2018.01)

A61P 31/22 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

국소적 사용에 의해 바이러스 감염을 치료하기 위한 조성물로서,

상기 조성물은 합성 라이신 유사체, 유도체 또는 모방체를 포함하고, 상기 합성 라이신 유사체, 유도체 또는 모방체는 적어도 10% w/v 농도의 트라넥사민산이고,

상기 합성 라이신 유사체, 유도체 또는 모방체는 유일한 항바이러스제이고,

상기 바이러스 감염은 인플루엔자 바이러스에 의해 야기되는 것인, 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

제21항에 있어서, 상기 조성물은 향상된 국소 투여, 향상된 피부 침투, 또는 연장된 방출을 위한 점도를 제공하는 성분을 포함하는, 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

제21항에 있어서, 상기 합성 라이신 유사체, 유도체 또는 모방체는 면봉, 비내 미스트, 흡입 또는 구강 세척액에 의해 투여되는, 조성물.

청구항 30

제21항에 있어서, 상기 합성 라이신 유사체, 유도체 또는 모방체는 기계적 장치에 의해, 영구적 또는 재흡수성 물질을 통해, 또는 합성 라이신 유사체, 유도체 또는 모방체가 시간-방출 방식으로 전달되는 비히클에 의해 투여되는, 조성물.

청구항 31

제21항에 있어서, 상기 합성 라이신 유사체, 유도체 또는 모방체는 경피 패치를 통해 투여되는, 조성물.

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

제21항에 있어서, 상기 조성물은 신속한 전신 침투 또는 연장된 방출을 제공하는 성분을 포함하는, 조성물.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 특허 출원은 2017년 8월 27일에 출원된 미국 가특허 출원 62/550,656 및 2018년 4월 30일에 출원된 미국 가특허 출원 62/664,555로부터 우선권을 주장하고, 이들의 전체 개시내용을 참조에 의해 포함한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 라이신 유사체 및 모방체, 보다 특히 비제한적으로, 합성 라이신 유사체 및 모방체의 항바이러스 용도를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 1형 단순 헤르페스 바이러스(HSV-1) 및 2형 단순 헤르페스 바이러스(HSV-2)는 인간 집단에서 매우 흔한 바이러스로서, 다양한 추정치는 세계 인구 중 80% 이하가 HSV-1의 보균자임을 나타낸다. 유사하게는, 미국 질병 통제 예방 센터는 미국에서 출생한 40세 이상의 사람들 중 대략 99.5%가 야생형 수두-대상포진 바이러스(VZV; varicella-zoster virus)로 감염된 적이 있다고 추정한다. HSV-1, HSV-2 및 VZV 외에도, 대략 3670만명의 사람들이 현재 인간 면역결핍 바이러스(HIV)를 가진 채 살아가고 있다고 추정한다. 세계적으로 많은 사람들이 HSV-1, HSV-2, VZV 및 HIV로 고통받고 있긴 하지만, 감기 및 인플루엔자 바이러스가 훨씬 더 두드러지고, 바이러스 감염에 취약한 다양한 연령군 또는 사람들에게 중증의 또는 생명을 위협하는 효과를 가질 수 있다. 치료를 위한 하나의 접근법은 항바이러스 의약의 사용이지만, 몇몇 항바이러스 의약들은 HSV-1, HSV-2, VZV, HIV, 또는 감기 및 인플루엔자 바이러스의 치료, 예방 및 억제에서 제한된 효능 없음(no efficacy)을 나타낸다.

선행특허문헌으로는 WO 2004/032915 A (2004.4.22.) 및 US 2012/0082677 A (2012.4.5.)를 들 수 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0006] 일회성 또는 재발성 바이러스 발발을 치료하거나 예방하거나 감소시키거나, 만성 바이러스 감염의 발달 또는 성장을 억제하거나, 바이러스 감염을 예방하거나
- [0007] 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 합성 라이신 유사체 또는 모방체를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 합성 라이신 유사체 또는 모방체는 바이러스가 복제하거나 확산하는 데 필요한 아미노산 또는 다른 생물학적 제제와 길항하거나 경쟁한다.
- [0008] 일회성 또는 재발성 바이러스 발발을 치료하거나, 예방하거나 감소시키기 위한, 만성 바이러스 감염의 발달 또는 성장을 억제하기 위한, 또는 바이러스 감염을 예방하거나 치료하기 위한 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 합성 라이신 유사체 또는 모방체를 포함하고, 여기서, 상기 합성 라이신 유사체 또는 모방체는 바이러스가 복제하거나 확산하는 데 필요한 아미노산 또는 다른 생물학적 제제와 길항하거나 경쟁한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0009] 인체에서 만성적으로 잔존하고 재발성 발발을 나타내는 바이러스의 예는, 인간 집단에서 매우 흔한 바이러스인 1형 단순 헤르페스 바이러스(HSV-1) 및 2형 단순 헤르페스 바이러스(HSV-2)이다. HSV-1은 보통 입술 발진(cold sore) 또는 재발성 입술 헤르페스(RHL)와 연관이 있으나, HSV-2가 또한 관여할 수 있다. HSV-2는 보통 생식기 헤르페스와 연관이 있으나, 마찬가지로 HSV-1이 또한 관여할 수 있다. HSV-1이 더 흔하며, 다양한 추정치는 세계 인구 중 80% 이하가 이의 고도로 전염적인 성질로 인해 HSV-1 바이러스를 보유하고 있고 세계 인구 중 40%가 규칙적으로 재발하는 RHL 발발을 갖고 있음을 나타낸다. 전형적으로, 발발이 일어날 때까지 사람이 헤르페스 바이러스를 보유하고 있다는 어떠한 징후도 없으며, 상기 발발은 RHL의 경우 흔히 입술 또는 입 근처의 영역에 영향을 준다. 가시적인 발발은, 염증이 생기게 되고 잠재적으로는 좋지 못하고 통증이 있는 발진 형태를 취할 수 있다. 바이러스의 발발 경과 및 이의 연관된 가시적인 병변은 보통 의학적 치료 없이 대략 2 내지 4주에 걸쳐 인체의 자연 치유 과정을 통해 완전히 해결된다.
- [0010] 이들 발발의 중증도를 약화시키고 기간을 단축시키고자 설계된 현재의 치료는 주로 항바이러스 약물, 예컨대 경구 치료인 VALTREX[®] 및 연고인 ABREVA[®]로 구성된다. 이들 치료는 다소 효과적인 것으로 나타났으나, 흔히 발진은 심지어 발발의 제1 징후에 관하여 사용된 경우에도 2주까지 여전히 가시적이고 증상적(symptomatic)이다. 재발에 관하여, 중증도 또는 치유 시간과는 대조적으로, 2016 Cochrane Review는 경구 항바이러스 의약으로부터 제한된 임상적 이득 및 국소 항바이러스 의약 또는 임의의 다른 치료에 대한 효능 없음 또는 미확인 효능을 밝혀냈다.
- [0011] 조사는 각각의 다양한 아미노산이 배지로부터 배제되었을 때 바이러스 성장이 측정된 시험을 기반으로, 히스티딘 및 아르기닌이 해당 순서로, HSV-1 바이러스가 복제하는 데 필요한 11개 아미노산 중 가장 중요한 2개라고 나타내었다. 더욱이, 라이신은 바이러스 복제에 필요하지 않았고, 사실상 바이러스 성장에 저해 효과를 나타내었다. 다른 조사에서, 신체에서 아르기닌과 비교하여 라이신의 우세(preponderance)를 증가시키는 것은 바이러스의 복제를 억제한다고 나타났다. 따라서, 아르기닌-풍부 식품을 감소시키고 라이신-풍부 식품을 증가시키기 위해 식이요법을 변화시킴으로써, 예를 들어 라이신 보충제를 섭취함으로써 또는 라이신을 함유하는 크림 또는 연고를 투여함으로써, 입술 발진 발발의 중증도 및 기간이 감소될 것이다. 더욱이, 식이요법 또는 보충제에서 장기간 변화는 HSV-1 발발의 발생률을 감소시킬 것이다. 따라서, 여러 가지 라이신 영양 보충제 제품이 시장에 나와 있다. 그러나, 1975년부터 1987년까지 대부분 이중 맹검이며, 위약-대조 병행 또는 교차 연구인 5 가지 연구가 경구 라이신을 이용한 보충에서 수행되었다. 연구들 중 3 가지는 라이신을 이용한 장기간 일일 보충이 발발의 중증도 및 재발을 감소시켰음을 밝혀낸 한편, 1 가지는 이것이 재발만 감소시켰음을 밝혀내었고, 1 가지는 중증도 또는 재발에 대해 어떠한 이득도 없었음을 밝혀내었다. 현재, 의사가 권고하는 1차 치료는 전형적으로 발발의 징후에 대한 경구 및 국소 항바이러스 의약이다.
- [0012] 더욱이, 라이신을 함유하는 다수의 국소 크림 및 연고들, 예컨대 SUPERLYSINE+[™] 입술 발진 치료가 있으며, 이는 통증 완화를 제공하며 작열감(burning) 및 가려움을 중단시키는 것을 돕고 감염된 영역을 보습시킴으로써 치유 시간을 전반으로 단축시키는 것을 촉진한다. 그러나, 이 제품에서, 활성 성분은 메탄올이고, 아미노산 L-라이신은 다양한 식물계 추출물, 비타민 및 아연 옥사이드와 함께 불활성 성분으로서 열거된다. 또한, 치유 시간이 절

반으로 단축되더라도, 대상체는 발발의 1 내지 2주 동안 여전히 고통을 받을 수 있다. 이 제품을 지지하는 임상 연구는, 30명의 대상체들 중 대략 절반이 4일째를 통해 치유되지 않았고 30명의 대상체 모두 치료되기 위해서는 11일이 필요하였음을 보여주었다.

- [0013] HSV-1의 공통성으로 인해, 추가의 조사는 신체에서 HSV-1의 상호작용을 식별하고 보다 양호하게 이해하여 치료를 용이하게 하고 재발생을 저해하기 위해 수행되었다. 시험관내 시험은 상기에서 간략하게 고찰된 바와 같이, HSV-1이 아미노산 영양 요구를 가지며, 이때, 라이신, 히스티딘 및 아르기닌이 특히 헤르페스 바이러스 복제에서 중추적인 역할을 함을 보여준다. 그러나, 히스티딘 결핍은 뚜렷한 세포변성 효과를 유발하지 않아서 이는 추가로 연구되지 않았고, 후속 조사는 세포독성 없이 바이러스 저해를 달성하기 위해 아르기닌을 길항시키는 데 초점을 두었다.
- [0014] HSV-1의 배양물에 아르기닌을 첨가하는 것은 최적 HSV-1 바이러스 성장 수준을 유지시킨 것으로 실증되었고, 나아가 HSV-1이 증식을 위해 아르기닌에 의존한다는 것이 실증되었다. 연구는, HSV-1이 배양 배지에서 아르기닌 없이는 성장하지 않음을 보고한다. 아르기닌-결핍 배지에서, HSV-1은 저해된 비리온 합성을 보여주었으며, 단백질 합성의 양이 감소하였고, 세포질로부터 핵으로의 바이러스 펩타이드 수송이 저해되었다. 이는, 번식 (reproduction)을 위한 아르기닌-의존성에 의존함으로써, 치료와 재발생 예방 둘 모두를 증강시키는 유망한 결과를 보여준다.
- [0015] 연구는, 아르기닌-결핍 배지에서, HSV-1의 외피 폴리펩타이드 (II)가 세포질로부터 핵으로 매우 느리게 수송됨을 보여주었다. 폴리펩타이드 (VII)은 합성을 위한 아르기닌-의존적 아르기닌-풍부 단백질이다. 아르기닌 없이, 대부분의 바이러스 구조 단백질, 특히 바이러스 캡시드 폴리펩타이드 II는 세포질에 남게 된다. 또한, 핵에서 HSV-1-DNA는 비코딩되고 복제할 수 없게 된다. 세포질에 잔존한 바이러스 단백질은 신속하게 분해된다.
- [0016] 다양한 연구들은, 아르기닌이 HSV-1 성장을 지지하고 라이신이 시험관내에서 아르기닌의 이러한 작용을 길항시킴을 확증하기 위해 수행되었다. 라이신의 작용은 다인성(multifactorial)인 것으로 보인다. 하나의 기전은 숙주 진핵 세포의 DNA 주변의 히스톤 층에 관여하는 것으로 보인다. 5 가지의 상이한 유형의 히스톤들이 식별되었고, DNA 복제 동안에만 합성되며, 이때, 라이신-풍부 히스톤은 중기 및 간기 동안 염색질의 DNA 원섬유를 가교시켜, 염색질을 보다 촘촘하게 만들고 따라서 인간 염색체의 구조적 온전성을 유지시킨다. HSV-1의 DNA 뉴클레오사이드 조성물은 더 높은 비의 아르기닌 : 라이신을 함유하고, 감염된 세포는 더 높은 아르기닌 : 라이신 비의 단백질을 합성한다. HSV-1은 구아닌(G)-함유 코돈을 빈번하게 사용하는 반면, 인간 숙주 세포는 시토신(C)-구아닌을 덜 빈번하게 사용한다. 6개의 아르기닌 코돈 및 단지 2개의 라이신 코돈이 존재한다. 하나의 뉴클레오타이드의 단순 이동(shift)은 아르기닌을 생성한다. 이는 감염된 숙주 세포의 번역 장치에서 꽤 신속하게 일어날 수 있다. 라이신-풍부, 숙주-세포 단백질은 바이러스 DNA에 의해 변경되고, 새로운 아르기닌, tRNA 합성, 아르기닌-풍부 단백질이 생성된다.
- [0017] 조사는, 라이신이 또한, 아르기닌의 항대사물질 및 유사체인 것으로 보이게 하며, 세뇨관에서 재흡수에 대해 경쟁하고, 증가된 아르기닌 배출을 초래하며, 장벽을 가로지르는 수송에 대해 경쟁하고, 아르기닌 유도체로서 작용하며, 아르기닌의 분해를 초래하고, 수송계로 들어감으로써 조직 세포 내 아르기닌의 세포내 함량을 저하시킴으로써 아르기닌을 길항시키는 것으로 보인다고 나타낸다.
- [0018] 시험관내 시험 외에도 몇몇 임상 연구들이 수행되었으며, 이들 연구는, 적절한 용량 및 올바른 조건(예를 들어 소모되는 아르기닌-함유 식품의 양을 조절함)으로 섭취 시, 연장된 기간 동안 경구 섭취된 라이신이 입술 발진 발발의 재발을 성공적으로 감소시켰음을 나타내었다. 그러나, 이러한 라인의 조사는 종료되었으며, 아마도 천연 라이신의 계속된 소모가 원치 않는 부작용을 가질 것이라는 염려 때문이다. 따라서, 헤르페스 바이러스에 관하여 라이신의 항바이러스 효과를 모방하거나 천연 라이신의 효과를 증강시키기 위해, 국소 전달되는 라이신 유사체 또는 모방체를 포함한 합성(인공) 라이신 유사체 또는 모방체를 사용하는 것은 유익할 수 있었으며, 따라서 이들은 감소된 전신 영향과 함께, 관련 조직에 직접적으로 영향을 준다.
- [0019] 상기 상술된 바와 같이, 경구 및 국소 라이신 치료는 제한된 이득을 갖는 것으로 보였고, 경구 및 국소 항바이러스 약물의 1차적인, 의사-지도 치료는 또한, HSV-1 발발의 중증도, 기간 및 재발을 감소시키는 데 있어서 제한된 효능을 보여주었다. 그러나, 상기 조사 및 연구의 측면에서, HSV-1의 발발의 중증도 및 기간을 보다 유익하게 감소시키는 항바이러스제의 치료적 치료는 유익한 것으로 입증될 것이다. 더욱이, 상기 상술되어 기재된 다양한 연구들에서 수득된 정보의 도움으로, HSV-1 발발의 재발을 피하기 위해 항바이러스제의 연장된 또는 예방적 사용은 추가로 유익한 것으로 입증될 것이다.

- [0020] HSV-1 발발의 치료 및 재발생의 억제 외에도, 라이신 및 이의 유사체 또는 유도체는 다른 바이러스 감염, 예를 들어 무엇보다도 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인플루엔자 바이러스 및 감기 바이러스에 대한 예방적 용도에 유익한 것으로 입증될 수 있다. HIV는 인체에서 만성적으로 잔존하고 발발을 나타내지는 않지만 그보다는 시간이 지남에 따라 중증의 유해 결과와 함께 발달하는 바이러스의 일례이다. HIV 바이러스의 진행중인 복제는 결국 면역계를 파괴하여, 신체를 다른 생명-위협 질병에 취약하게 한다. 조사는, 헤르페스 바이러스와는 달리, HIV는 복제를 위해 라이신을 필요로 하고, 라이신이 HIV로 감염된 환자의 혈액 혈장에 첨가된 경우 바이러스의 복제가 신속하게 증가되었음을 나타낸다. 다른 한편, 아르기닌이 첨가되었을 때, 어떠한 효과도 없었다. 합성 라이신 유사체 또는 모방체는 천연 라이신의 활성화와 경쟁함으로써(차단함으로써) HIV의 복제를 저해하는 데 이용될 수 있고, 하기 기재된 시험관내 시험은 이러한 효과를 입증시키는 것으로 보인다고 고려된다.
- [0021] 더욱이, 감염을 피하기 위한 항바이러스제의 연장된 또는 예방적 용도는 유익할 것이고, 예를 들어 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스를 포함할 수 있을 것이며, 감염에의 노출에 대해 강화된 위험에 있는 대상체, 예컨대 교사 또는 여행자, 및 감염으로부터 중증 결과의 더 큰 위험에 있는 개체, 예컨대 노인 또는 유아에게 특히 유리할 수 있을 것이다. 천연 의약 산업의 문헌은, 보충제 라이신이 인플루엔자 및 감기 바이러스를 치료하고 피하는 데 유익하다고 나타낸다. 이와 같이, 감염을 치료하기 위한 항바이러스제의 사용은 또한, 유익한 것으로 입증될 것이고, 예를 들어 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스의 치료를 포함할 수 있을 것이다.
- [0022] 상기의 측면에서, 합성 라이신 유사체 또는 모방체는 헤르페스 바이러스와 같은 바이러스의 치료에 유익할 것이며, 헤르페스 바이러스와 같은 바이러스의 발발의 재발을 저해하고, HIV와 같은 바이러스의 발달을 저해하며, 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스와 같은 바이러스에 의한 감염을 피하거나 치료하는 데 유익할 것이며, 이때, 라이신 유사체 또는 모방체는 바이러스 복제에 필요한 다른 아미노산을 길항시키는 데 있어서 라이신의 효과를 모방하고 증강시키거나, 천연 라이신이 바이러스 복제에 필요한 경우 이러한 천연 라이신과 경쟁하고 이를 차단한다. 또한, 항바이러스 합성 라이신 유사체 또는 모방체가 아미노산, 모든 단백질들의 기본적인 빌딩 블록(building block) 및 소정의 다른 대사 활성의 근본적인 수준에서 작용하기 때문에, 특정 단백질 또는 이의 작용에 작용하는 통상의 항바이러스 약물보다 바이러스 내성(예를 들어 작용제의 활성 주변의(around) 돌연변이)에 취약할 가능성이 훨씬 더 작다.
- [0023] 본원의 현재 개시내용은, 소정의 바이러스가 복제하는 데 필요한 아미노산을 길항시키기 위해, 또는 바이러스가 복제하는 데 천연 라이신이 필요한 경우 이러한 천연 라이신과 경쟁하기 위해 라이신의 합성 유사체 또는 모방체의 약리학을 이용하고자 한다. 본 개시내용은 합성 라이신 유사체 또는 모방체를 사용하여, 헤르페스 바이러스 발발의 중증도 및 기간을 최소화하고, 빈번하게 전파되는 소정의 바이러스, 예컨대 감기 및 인플루엔자 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스에 의한 감염을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 포함한다. 더욱이, 본 개시내용은, 입술 발진 및 생식기 헤르페스 발발에 관여하여 인체에서 만성적으로 잔존하는 바이러스, 예컨대 HSV-1 및 HSV-2 바이러스를 예방 또는 발생률을 감소시키며, 인체에서 만성적으로 잔존하며 시간이 지남에 따라 점점 더 부정적인 결과와 함께 계속 복제하고 발달하는 바이러스, 예컨대 HIV의 발달 및 성장을 저해하고, 빈번하게 전파되는 소정의 바이러스, 예컨대 감기 및 인플루엔자 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스에 의한 감염의 예방을 위한 합성 라이신 유사체 또는 모방체의 예방적 용도를 위한 방법 및 조성물을 포함한다.
- [0024] 아미노산 라이신이 소정의 바이러스의 복제에 중요하고 보충제 라이신이 소정의 바이러스의 복제에 필요한 다른 아미노산의 활성을 길항시키거나 차단할 수 있다는 연구 및 조사, 뿐만 아니라 어떻게 합성 라이신 유사체 또는 모방체가 일부 경우에 천연 라이신을 흉내내고 다른 경우에 천연 라이신과 경쟁할 수 있는지의 지식을 기반으로, 본 개시내용은 바이러스 복제를 저해하고 이로써 HSV-1 및 HSV-2와 같은 소정의 바이러스의 재발성 발발의 발생률을 감소시키며, HIV와 같은 다른 만성 바이러스의 발달을 억제하고, 소정의 바이러스, 예컨대 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스에 의한 감염을 피하기 위해 합성 라이신 유사체 또는 모방체를 만성적으로 또는 예방적으로 사용하기 위한 방법 및 조성물을 포함한다.
- [0025] 일부 구현예에서, 합성 라이신 유사체는 트라넥사민산일 수 있다. 다양한 구현예에서, 합성 라이신 유사체는 입실론-아미노카프로산(EACA)일 수 있다. 다른 구현예에서, 라이신의 기능을 흉내내거나 모방하는 라이신-모방체, 예를 들어 AZD 6564, 또는 임의의 다른 화합물인 상이한 작용제들은, 합성 라이신 유사체, 예컨대 트라넥사민산과 동일한 방식으로 바이러스 발발을 치료하거나 예방하거나 감소시키거나 만성 바이러스 감염의 발달 또는 성장을 억제하거나 바이러스 감염을 예방하거나 치료함으로써 이용될 수 있다.
- [0026] 하기에서 보다 상세히 기재되는 실험실 시험은, 적어도 하나의 합성 라이신 유사체, 트라넥사민산이 HSV-1 및

HSV-2의 복제를 억제하는 데 효과적임을 나타낸다. 또한, 하기에서 더 상세히 기재되는 바와 같이, 실험실 시험은, HIV로 감염된 세포에 트라넥사민산을 첨가하는 것이 바이러스의 복제를 저해하였음을 나타낸다. 따라서, 이 바이러스의 경우, 트라넥사민산은 천연 라이신과 분명히 경쟁하며, 즉, 트라넥사민산은 바이러스 복제 기전에 의한 라이신의 통상적인 용도로부터 상기 라이신을 차단하며, 이는 트라넥사민산의 항피브린용해(antifibrinolytic) 효과와 유사하며, 상기 항피브린용해 효과에서 트라넥사민산은 플라스미노겐 상의 통상적인 결합 위치를 점유함으로써 천연 라이신과 경쟁하고 이로써 플라스미노겐이 플라스민으로 전환되지 못하게 한다.

[0027] 추가로, 실험실 시험은 트라넥사민산이 인플루엔자 A 바이러스(H3N2)의 복제를 저해하는 데 효과적임을 나타내며, 이는 트라넥사민산의 별개의 항바이러스 성능을 실증한다. 더욱이, 추가의 실험실 시험은, 3개의 염기성 아미노산(라이신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 이들의 유사체 또는 모방체) 중 과량의 하나가 다른 2개의 활성을 방해할 것이고, 이들 중 2개의 과량의 조합이 세번째 아미노산에 대해 동일한 효과를 가질 것이며 나아가 세포독성 없이 상기 조합의 더 큰 용량을 가능하게 할 것임을 나타낸다. 하기에서 보다 상세히 고찰될 바와 같이, 세포독성 바로 아래의 수준에서 아르기닌 및 트라넥사민산의 첨가는 헤르페스 바이러스에서 최고 수준의 바이러스 저해를 제공하는 반면, 동일한 양의 트라넥사민산 단독의 첨가는 실질적으로 적은 저해를 생성하였고, 동일한 양의 아르기닌 단독의 첨가는 바이러스 복제를 증가시켰다.

[0028] 연구는 라이신이 아르기닌을 길항함을 보여주긴 하였지만, 이전의 조사는, 히스티딘이 헤르페스 복제에 관여하는 중요한 아미노산임을 나타내었다. 이 조사 및 관찰된 실험실 결과에 기반하여, 3개의 염기성 아미노산 중 하나의 염기성(비-산성) 아미노산 또는 이의 유사체나 모방체의 과잉이 다른 2개의 염기성 아미노산들을 길항할 것으로 고려된다. 더욱이, 2개의 염기성 아미노산들 또는 이들의 유사체나 모방체들의 과잉이 세번째 염기성 아미노산을 길항할 것으로 추가로 고려된다. 하기 고찰된 실험실 결과는, 트라넥사민산이 아르기닌 및 히스티딘을 길항하는 한편, 충분한 양으로 주어진다면 아르기닌과 함께 트라넥사민산이 히스티딘을 길항하고 히스티딘과 함께 트라넥사민산이 아르기닌을 길항함을 나타낸다.

[0029] 하기에서 상세히 고찰된 실험실 시험 및 상기 제시된 연구 및 조사에 기반하여, 본 개시내용의 목적은 헤르페스 바이러스 발발의 중증도 및 기간을 최소화하는 방법 및 조성물을 제공하는 것이다. 본 개시내용에 따르면, 치료적으로 안전하고 효과적인 양의 합성 라이신 유사체 또는 모방체는, 발발의 제1 징후가 주지되자마자 감염된 영역에서 이용 가능하게 되고 이러한 발발이 적합하게 진정되었을 때까지, 예를 들어 1 내지 14일 동안 계속된다.

[0030] 본 개시내용의 또 다른 목적은, 바이러스 발발, 예컨대 RHL(입술 발진)의 발생의 예방을 위한 방법 및 조성물을 제공하는 것이다. 본 개시내용에 따르면, 치료적으로 안전하고 효과적인 양의 합성 라이신 유사체 또는 모방체는 예방적 용도에 이용 가능하게 되며 재발성 기준으로 투여될 수 있다.

[0031] 치료적 용도와 예방적 용도 둘 모두는 작용제의 전신 투여, 예를 들어 경구로 실시될 수 있을 뿐만 아니라 효과적인 농도 및 요법으로 국소 형태로 적용될 수도 있을 것으로 고려된다. 본 개시내용의 특정 변이(variation)에서, 합성 라이신 유도체는 트라넥사민산을 포함하며, 이는 구체적으로는 아르기닌 및 히스티딘을 길항하고 HSV-1 및 HSV-2 바이러스의 복제를 억제하는 것으로 나타났다. 본 개시내용의 또 다른 변이에서, 합성 라이신 유도체는 아르기닌과 함께 트라넥사민산을 포함하며, 이는 히스티딘을 길항하고 HSV-1 및 HSV-2 바이러스의 복제를 억제하는 것으로 나타났다. 일부 구현예에서, 조성물, 및 이의 사용 방법은 재발성 바이러스 발발, 예컨대 헤르페스 바이러스의 치료, 예방 또는 감소를 위해, 만성 바이러스 감염, 예컨대 HIV의 발달 또는 성장의 억제를 위해, 또는 바이러스 감염, 예컨대 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스의 예방 또는 치료를 위해 하나 이상의 아미노산과 함께 합성 라이신 유사체 또는 모방체를 포함할 수 있다.

[0032] 추가로, 합성 라이신 유사체 및 모방체는 신체에서 만성적으로 잔존하고 시간이 지남에 따라 계속해서 발달하는 바이러스, 예컨대 HIV의 복제를 저해하기 위해 이용될 수 있는 것으로 고려된다. 이와 같이, 본 개시내용의 또 다른 목적은, 예방적 용도를 위해 이용 가능하게 될 수 있는 치료적으로 안전하고 효과적인 양의 합성 라이신 유사체 또는 모방체를 제공하며, 재발성 기준으로 투여되고, HIV 바이러스의 복제 및 발달을 억제하는 것이다. HSV-1 및 HSV-2를 저해하는 기전이 다양하게 되더라도, HSV-1 및 HSV-2가 복제를 위해 필요로 하는 아르기닌 및 히스티딘을 길항하기 보다는, 어떻게 트라넥사민산이 플라스미노겐이 플라스민으로 활성화되는 것을 못하게 하는지와 유사하게(예를 들어 플라스미노겐 상의 라이신 결합 부위를 점유함으로써) 트라넥사민산은 HIV가 복제하는 데 필요한 천연 라이신과 경쟁하고 이를 대체하는 것으로 고려된다.

[0033] 합성 라이신 유사체 또는 모방체는, 작용제를 예를 들어 감염에의 증가된 노출을 갖거나 감염으로 인한 중증의 결과의 증가된 위험에 있는 개체에게 투여함으로써 소정의 바이러스, 예컨대 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스에 의한 감염의 중증도를 피하거나 감소시키는 데 이용될 수 있는 것으로 추가로 고

려된다. 추가로, 합성 라이신 유사체 또는 모방체는 소정의 바이러스, 예컨대 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스에 의한 감염을 치료하는 데 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 합성 라이신 유사체 또는 모방체의 이들 용도는 모두 적절한 경우 다른 항바이러스 치료약과 함께 사용될 수 있을 것으로 이해된다.

[0034] 더욱이, 합성 라이신 유사체 또는 모방체에 의한 헤르페스 바이러스와 같은 바이러스에 대한 저해 성질로 인해, 합성 라이신 유사체 또는 모방체는 알츠하이머병의 예방, 이의 진행에서 저하, 및 가능한 치료에서 용이하게 하는 데 사용될 수 있을 것으로(또는 다른 치료와 함께 사용될 수 있을 것으로) 추가로 생각된다. 최근의 연구는, 2 가지의 매우 보편적인 헤르페스 바이러스가 알츠하이머병에 관여하는 유전자의 거동에 영향을 줄 수 시사한다. 증거는 뇌가 바이러스 또는 다른 세균에 대해 그 자신을 공격적으로 방어함을 시사하고, 실험은 점착성 베타-아밀로이드가 세균을 포식함으로써 이들 침범하는 세균을 포착함을 보여주며, 이는 플라크가 형성되기 시작하는 이유이다. 알츠하이머병의 특질 중 하나는 뇌에서 뉴런들 사이에서 아밀로이드 플라크의 축적이다. 아밀로이드는 신체가 통상적으로 생성하는 단백질 단편에 대한 일반적인 용어이다. 베타 아밀로이드는 아밀로이드 전구체 단백질로부터 절단된(snipped) 단백질 단편이다. 건강한 뇌에서, 이들 단백질 단편은 분해되고 없어지지만, 알츠하이머병에서 상기 단편은 축적되어 경질의 불용성 플라크를 형성한다. 특정 실험에서, 헤르페스, 이 경우에는 인간 헤르페스바이러스 6A(HHV6a) 및 인간 헤르페스바이러스 7(HHV7)가 격감하는 분자의 부재 하에 아밀로이드 플라크가 보다 쉽게 형성되는 것으로 실증되었다. 이는, 알츠하이머병과 바이러스의 연관성이 존재함을 나타낸다. 더욱이, HHV6 및 입술 발진-야기 헤르페스 바이러스는 아밀로이드 플라크 형성을 촉발하거나 접종할 수 있는 것으로 여겨진다. 이와 같이, 재발성 헤르페스 발발의 치료 및 억제를 위한 본원에 제시된 방법 및 조성물은 알츠하이머병의 잠재적인 예방 또는 치료로서 또는 이의 진행을 늦추기 위해 유익한 것으로 입증될 수 있을 것이다. 합성 라이신 유사체 또는 모방체의 이들 용도는 적절한 경우 알츠하이머병의 다른 요법 및 치료와 함께 사용될 수 있을 것으로 이해된다.

[0035] 배양물에서 비감염된 세포에 통상적으로 필요한 아미노산에 의한 바이러스 저해는 드물지 않다. 예를 들어, 라이신은 또한, GD VII 마우스 뇌척수염 바이러스를 저해하는 것으로 나타났다. 글리신은, 글리신이 필수적인 아미노산인 원숭이 신장 세포에서 폴리오바이러스 복제를 저해하는 것으로 밝혀졌다. 유사하게는, 글루타민은 헤르페스 바이러스의 바이러스 복제를 계속하는 데 필요하지만, 소정의 조건 하에, 글루타민은 실제로 바이러스 수율의 감소를 초래하였다. 다른 조사는, 충분한 양으로 소정의 조건에서 아르기닌의 첨가가 HSV-1을 저해함을 밝혀내었다. 아르기닌은 또한, 인플루엔자 바이러스 A (H3N2) 및 1형 폴리오바이러스를 저해하였다. 이와 같이, 트라넥사민산, 또는 다른 합성 라이신 유사체 또는 모방체를 갖는 조성물에 아르기닌, 글루타민 또는 다른 아미노산의 첨가는 일회성 또는 재발성 바이러스 발발, 예컨대 헤르페스 바이러스의 치료, 예방 또는 감소, 만성 바이러스 감염, 예컨대 HIV의 발달 또는 성장의 억제, 또는 바이러스 감염, 예컨대 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스의 예방 또는 치료에 일조하는 것으로 여겨진다.

[0036] 이제, 본 개시내용의 보다 구체적인 구현예 및 이러한 구현예에 대한 지지를 제공하는 데이터를 참조로 할 것이다. 그러나, 하기 개시내용은 단지 예시적인 목적을 위한 것이고 청구된 주제의 범위를 임의의 방식으로 제한하려는 것이 아님을 주지해야 한다.

[0037] 본 개시내용의 일 구현예는 작용제/조성물의 약리학적 활성 및 가시적인 발발에 대한 이의 효과를 이용함으로써 신속한 치유 및 정상적인 미용적 외양으로의 복귀를 제공하는 합성 라이신 유사체 또는 모방체의 적용에 관한 것이다. 합성 라이신 유사체 또는 모방체는 단순 수용액, 불활성 부형제를 갖는 용액, 또는 비히클, 예컨대 겔, 크림 또는 로션과 조합된 형태일 수 있으며, 이는 선택적으로 다른 치료 성분을 함유할 수 있다. 예컨대 점성 용액, 또는 합성 라이신 유사체 또는 모방체 작용제를 지연시키거나 느리게/예측 가능하게 전달하도록 설계된 용액을 통해 취급 또는 치료 전달을 향상시키기 위한 추가의 구현예가 구상되고 당업자에 의해 알려질 것이다. 이러한 용액/조성물은 발발의 징후를 보여주고 있는 피부 영역에 직접적으로 투여될 수 있고, 적용하기 용이할 수 있고 영향을 받는 영역에 쉽게 적용될 것이다. 일부 구현예에서, 조성물은 바이러스 발발의 중증도 및 기간을 감소시키고 신속한 치유 과정을 촉진하기 위해 상기 발발의 제1 징후에서 작용제/조성물의 활성을 이용한다.

[0038] 소정의 구현예에서, 합성 라이신 유사체 또는 모방체 작용제 치료는 예를 들어 7일 동안 1일 당 4 그램 이하의 작용제의 전신 투여로 실시될 수 있을 것이지만, 신속한 활성 및 이득을 제공하기 위해 효과적인 농도 및 요법, 예를 들어 1일 당 2 내지 3회 적용되는 0.25 내지 5 mL 부피에서 3 내지 5% (w/v) 농도의 작용제의 국소 형태로 추가로 적용될 수 있을 것이다. 일부 구현예에서, 작용제의 농도는 예를 들어, 30% (w/v) 농도 이하일 수 있다. 다양한 구현예에서, 라이신 유사체 또는 모방체는 아르기닌 및 히스티딘을 길항하고 HSV-1 바이러스의 복제를 억제하며, 이것이 플라스미노겐과 결합하여 플라스민을 생성할 수 없기 때문에 영역에서 천연 라이신의 양을 유지할 수 있으며, 이는 그렇지 않으면 조직에 대한 외상과 연관되어 일어나고, 플라스민 및 다른 세린 프로테아

제의 형성을 차단함으로써 항염증 효과를 제공하고 콜라겐 및 콜라겐 기질(matrix)의 분해를 피한다.

- [0039] 나아가, 본 개시내용의 일 구현예는 작용제/조성물의 약리학적 활성을 이용함으로써 바이러스 발발의 예방을 제공하기 위한 합성 라이신 유사체 또는 모방체 작용제의 적용에 관한 것이다. 상기 작용제는 단순 수용액, 불활성 부형제를 갖는 용액, 또는 비히클, 예컨대 겔, 크림 또는 로션과 조합된 형태일 수 있으며, 이는 선택적으로 다른 치료 성분을 함유할 수 있다. 예컨대 점성 용액, 또는 합성 라이신 유사체 또는 모방체 작용제를 지연시키거나 예측 가능하게 전달하도록 설계된 용액을 통해 취급 및/또는 예방적 전달을 향상시키기 위한 추가의 구현예가 또한 예측되고 당업자에 의해 알려질 것이다. 이러한 용액 및/또는 조성물은 발발이 일어나는 것으로 알려졌던 피부 영역에 직접적으로 투여될 수 있고, 적용하기 용이할 수 있고 적용의 요망되는 영역에 쉽게 적용될 것이다. 일부 구현예에서, 상기 용액 및/또는 조성물은 3 내지 10% (w/v) 농도의 합성 라이신 유사체 또는 모방체, 또는 30% (w/v) 이하의 합성 라이신 유사체 또는 모방체일 수 있다.
- [0040] 일부 구현예에서, 조성물은 예를 들어 비제한적으로 일반 감기 및 인플루엔자 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스를 포함한 다른 바이러스에 의한 감염의 노출의 증가된 위험에 있는 사람, 또는 감염에 노출되었으나 아직까지는 감염의 증상을 나타내지 않는 사람, 또는 이러한 바이러스에 의한 감염이 생명-위협 사건을 나타낼 수 있을 사람에서 상기 바이러스에 의해 야기되는 감염 및 질병의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다. 이들 바이러스 중 몇몇은 목구멍의 뒤 및 비내 통로에 부착되므로, 일부 구현예에서, 조성물은 스프레이, 미스트, 에어로졸 및 구강 세척액 또는 면봉으로 닦여지는 용액 내로 제제화될 수 있고, 이는 비내 통로를 포함한 입, 코 및/또는 목구멍 영역에 적용될 수 있다. 일부 구현예에서, 용액 및/또는 조성물은 3 내지 10% (w/v) 농도의 합성 라이신 유사체 또는 모방체, 또는 30% (w/v) 이하의 합성 라이신 유사체 또는 모방체일 수 있다.
- [0041] 다른 구현예에서, 본원에 제시된 조성물은 바이러스 발발의 예방 또는 바이러스 감염의 발달의 억제에 이용될 수 있고, 장관(enteral) 및 비경구 방법, 예를 들어 알약, 정제, 캡슐 또는 주사를 통해 투여될 수 있다. 추가의 구현예에서, 조성물은 장기간 투여를 위해 주입되는 또는 이식되는 리포솜 전달 대포를 통해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 피부 접촉을 통해 약물을 투여하는 경피 패치 형태일 수 있다.
- [0042] 추가로, 본 개시내용의 일부 구현예는 라이신 유사체 또는 모방체와 아르기닌의 과량의 조합의 약리학적 활성을 이용함으로써, 바이러스 발발, 예컨대 헤르페스 바이러스의 치료 및 예방에 일조하며, 다른 만성 바이러스, 예컨대 HIV의 발달을 억제하고, 소정의 바이러스, 예를 들어 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스에 의한 감염을 피하거나 치료하기 위해 아르기닌과 조합된 합성 라이신 유사체 또는 모방체 작용제의 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 바이러스 복제에 필요한 단백질을 구축하는 데 필요한 다른 아미노산은 합성 라이신 유사체 또는 모방체의 항바이러스 성능을 향상시키기 위해 합성 라이신 유사체 또는 모방체, 예컨대 트라넥사민산과 함께 사용될 수 있다.
- [0043] 더욱이, 본 개시내용의 다양한 구현예들은 바이러스 발발, 예컨대 헤르페스 바이러스의 치료 및 예방, 다른 만성 바이러스, 예컨대 HIV의 발달의 억제를 위해, 그리고 소정의 바이러스, 예를 들어 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스에 의한 감염을 피하거나 치료하기 위해 하나 이상의 아미노산과 조합된 합성 라이신 유사체 또는 모방체 작용제, 예를 들어 라이신, 아르기닌 또는 히스티딘과 함께 합성 라이신 유사체, 예컨대 트라넥사민산의 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 다양한 구현예에서, 합성 라이신 유사체 또는 모방체는 바이러스 발발의 치료 및 예방, 다른 만성 바이러스, 예컨대 HIV의 발달의 억제를 위해, 그리고 소정의 바이러스, 예를 들어, 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스에 의한 감염을 피하거나 치료하기 위해 하나 이상의 합성 아미노산, 이의 유사체 또는 모방체와 함께 사용될 수 있다.
- [0044] 일부 구현예에서, 합성 라이신 유사체 또는 모방체는 바이러스 발발, 예컨대 헤르페스 바이러스의 치료 및 예방, 다른 만성 바이러스, 예컨대 HIV의 발달의 억제를 위해, 그리고 소정의 바이러스, 예를 들어, 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스에 의한 감염을 피하거나 치료하기 위해 하나 이상의 임의의 아미노산(예를 들어 지방족, 방향족, 산성, 염기성, 중성 또는 독특한 아미노산) 또는 이들의 조합과 조합될 수 있다.
- [0045] 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 재발성 바이러스 발발, 예컨대 헤르페스 바이러스의 치료, 예방 또는 감소를 위해, 만성 바이러스 감염, 예컨대 HIV의 발달의 억제를 위해, 또는 바이러스 감염, 예컨대 인플루엔자 및 감기 바이러스, 또는 다른 일시적인 바이러스의 예방 또는 치료를 위해 글루타민과 조합된 합성 라이신 유사체 또는 모방체 작용제의 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 조성물은 트라넥사민산 및 글루타민을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 조성물은 트라넥사민산, 글루타민, 및 하나 이상의 아미노산, 예컨대 라이신, 아르기닌 또는 히스티딘을 포함할 수 있다.

- [0046] 트라넥사민산의 항바이러스 활성
- [0047] 트라넥사민산의 항바이러스 활성, 즉, 바이러스 복제의 감소의 평가는 HSV-1, HSV-2, HIV, 및 인플루엔자 A 바이러스(H3N2)에 대해 수행되었다. 각각의 평가는 Log₁₀ 감소 및 상응하는 복제 감소 퍼센트를 결정하는 데 있어서 투입 바이러스 역가에 사용되는 투입 바이러스 대조군(트라넥사민산이 없음)과 함께 고(high) 및 저(low) 바이러스 접종물로 구성되었다.
- [0048] 추가로, 바이러스 감소 퍼센트에 대한 트라넥사민산과 L-아르기닌의 조합의 효과를 실증하고 트라넥사민산이 HSV-1 및 HSV-2 복제를 어떻게 저해하는지 식별하기 위해, 2% (w/v) 트라넥사민산, L-아르기닌(농도가 다양함), 및 2% (w/v) 트라넥사민산과 L-아르기닌(농도가 다양함)의 혼합물의 항바이러스 활성의 평가가 HSV-1 및 HSV-2에 대해 수행되었다. 각각의 평가는 복제 감소 퍼센트를 결정하는 데 있어서 투입 바이러스 역가에 사용되는 투입 바이러스 대조군(외인성 트라넥사민산 또는 L-아르기닌이 없음)으로 구성되었다.
- [0049] 하기에서 더 상세히 고찰될 바와 같이, 0.5% (w/v), 1.0% (w/v) 및 2.0% (w/v)에서 트라넥사민산은 HSV-1 및 HSV-2 복제 감소의 평가에 사용된 한편, 2.0% (w/v), 3.0% (w/v) 및 4.0% (w/v)에서 트라넥사민산은 2 가지 상이한 유형의 바이러스에 대한 세포 배지의 세포독성 한계에 기반하여 HIV 복제 감소의 평가에 사용되었다. 6% (w/v), 8% (w/v) 및 10% (w/v)에서 트라넥사민산은 H3N2 복제 감소의 평가에 사용되었다.
- [0050] 하기에서 더 상세히 예시될 바와 같이, HSV-1 및 HSV-2에 대하여 5,000 μM, 10,000 μM 및 25,000 μM에서 L-아르기닌이 평가되었고, HSV-1 및 HSV-2에 대하여 5,000 μM L-아르기닌과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산, 10,000 μM L-아르기닌과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산, 및 25,000 μM L-아르기닌과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산의 평가와 대조되어, HSV-1 및 HSV-2 복제를 저해하는 데 있어서 트라넥사민산의 작용의 기저 기전을 실증하고, 트라넥사민산과 L-아르기닌의 조합 혼합물을 이용한 바이러스 감소 퍼센트의 증가된 효과를 보여주었다.
- [0051] 하기에서 상세히 더 예시되는 바와 같이, 다양한 농도의 L-아르기닌, 다양한 농도의 L-히스티딘, 2% (w/v) 트라넥사민산과 다양한 농도의 L-아르기닌, 2% (w/v) 트라넥사민산과 다양한 농도의 L-히스티딘, 및 2% (w/v) 트라넥사민산과 다양한 농도의 L-아르기닌 및 L-히스티딘은 HSV-1에 대하여 평가되어, 충분한 양에서, 트라넥사민산이 아르기닌 및 히스티딘을 길항하는 한편, 트라넥사민산과 아르기닌의 혼합물은 히스티딘을 길항하고 트라넥사민산과 히스티딘의 혼합물은 아르기닌을 길항함을 입증하였다. 하기에 제시된 바와 같이 본질적으로, 트라넥사민산에 하나 이상의 아미노산을 첨가하면 항바이러스 활성의 효과를 유의하게 향상시킬 수 있다. 이러한 향상된 효과는 다른 아미노산을 길항하는(예를 들어 아르기닌과 조합되어 라이신으로서 작용하는 트라넥사민산은 히스티딘을 길항함) 아미노산의 과잉에 의해 달성된다.
- [0052] 1형 단순 헤르페스 바이러스(HSV-1)에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성
- [0053] 시험에 사용된 하기 제시된 각각의 시료들은 각각 3번 반복하였고, 저 및 고 바이러스 접종물에 대해 0% (w/v) 트라넥사민산을 투입 바이러스 대조군으로, 0.5% (w/v), 1.0% (w/v), 및 2.0% (w/v) 트라넥사민산으로 구성되었다. 각각의 시료에 대한 접촉 시간은 48 ± 8시간이었고, 감소 인자는 상호비교(correlating) 감소 퍼센트와 함께 Log₁₀ 감소 인자 결과를 나타내는 투입 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀) 및 배출(output) 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀)를 사용하여 생성하였다.
- [0054] 저 바이러스 접종물의 경우, HSV-1에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기와 같이 제조하였다: 0.25 mL의 바이러스 접종물(10^{6.26} TCID₅₀ 단위를 함유함)을 각각의 용량의 트라넥사민산 또는 투입 바이러스 대조군에 대한 3개 웰에 첨가하였다. 접종물을 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 상기 접종물을 제거하고, 웰을 PBS로 3회 세척하였다. 1.0 mL의 각각의 용량의 트라넥사민산(또는 투입 바이러스 대조군의 경우 DM)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 48 ± 8시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 상기 플레이트를 -60°C 내지 -90°C에서 밤새 냉동시키고, 해동하고, 각각의 웰의 내용물을 2,000 RPM에서 10분 동안 원심분리하였다. 각각의 웰로부터 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.
- [0055] 역가 결과는 하기 표 1에 도시되어 있으며, 저 바이러스 접종물에 대한 투입 바이러스 대조군 역가(Log₁₀TCID₅₀/mL)는 5.95 ± 0.10 내지 6.55 ± 0.10의 범위였으며, 이때, 평균은 6.26 ± 0.10이었고, 바이러스 스톱 역가 대조군은 2.30 ± 0.19의 역가를 가졌다. 하기 나타낸 바와 같은 역가 값(Log₁₀TCID₅₀/mL)을 갖는

0.5% (w/v), 1.0% (w/v) 및 2.0% (w/v) 트라넥사민산의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 1

시료	바이러스 접종물	반복수	접촉 시간	역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
세포 생존능/배지 무균성 대조군	NA	NA	NA	바이러스는 검출되지 않았으며, 세포는 생존하였고; 배지는 무균상태임
바이러스 스톱 역가 대조군	낮음			2.30 ± 0.19
투입 바이러스 대조군 (0% 트라넥사민산)	낮음	1	48 ± 8 시간	6.55 ± 0.10
		2		6.01 ± 0.11
		3		5.95 ± 0.10
	투입 바이러스 대조군 (낮음) - 평균			6.26 ± 0.10
트라넥사민산 - 0.5%	낮음	1	48 ± 8 시간	5.83 ± 0.00
		2		5.24 ± 0.10
		3		5.54 ± 0.09
트라넥사민산 - 1.0%	낮음	1		5.65 ± 0.09
		2		4.58 ± 0.12
		3		4.34 ± 0.10
트라넥사민산 - 2.0%	낮음	1		4.76 ± 0.08
		2		3.69 ± 0.10
		3		4.04 ± 0.08

[0056]

[0057]

고 바이러스 접종물의 경우, HSV-1에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기와 같이 제조하였다: 0.25 mL의 바이러스 접종물(10^{6.46} TCID₅₀ 단위를 함유함)을 각각의 용량의 트라넥사민산 또는 투입 바이러스 대조군에 대한 3개 웰에 첨가하였다. 접종물을 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 상기 접종물을 제거하고, 웰을 PBS로 3회 세척하였다. 1.0 mL의 각각의 용량의 트라넥사민산(또는 투입 바이러스 대조군의 경우 DM)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 48 ± 8시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 상기 플레이트를 -60°C 내지 -90°C에서 밤새 냉동시키고, 해동하고, 각각의 웰의 내용물을 2,000 RPM에서 10분 동안 원심분리하였다. 각각의 웰로부터의 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.

[0058]

역가 결과는 하기 표 2에 도시되어 있으며, 고 바이러스 접종물에 대한 투입 바이러스 대조군 역가 (Log₁₀TCID₅₀/mL)는 6.37 ± 0.13 내지 6.55 ± 0.14의 범위였으며, 이때, 평균은 6.46 ± 0.13이었고, 바이러스 스톱 역가 대조군은 2.30 ± 0.19의 역가를 가졌다. 하기 나타난 바와 같은 역가 값(Log₁₀TCID₅₀/mL)을 갖는 0.5% (w/v), 1.0% (w/v) 및 2.0% (w/v) 트라넥사민산의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 2

시료	바이러스 접종물	반복수	접촉 시간	역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
세포 생존능/배지 무균성 대조군	NA	NA	NA	바이러스는 검출되지 않았으며, 세포는 생존하였고; 배지는 무균상태임
바이러스 스톱 역가 대조군	높음			2.30 ± 0.19
투입 바이러스 대조군 (0% 트라넥사민산)	높음	1	48 ± 8 시간	6.37 ± 0.13
		2		6.43 ± 0.12
		3		6.55 ± 0.14
	투입 바이러스 대조군 (높음) - 평균			6.46 ± 0.13
트라넥사민산 - 0.5%	높음	1	48 ± 8 시간	6.19 ± 0.08
		2		6.43 ± 0.13
		3		6.37 ± 0.11
트라넥사민산 - 1.0%	높음	1		6.43 ± 0.12
		2		6.61 ± 0.11
		3		6.43 ± 0.13
트라넥사민산 - 2.0%	높음	1		5.71 ± 0.12
		2		5.42 ± 0.06
		3		5.42 ± 0.06

[0059]

[0060]

감소 인자 결과는 하기 표 3에 제시되어 있으며, 이러한 표 3에서 투입 바이러스 대조군 평균은 투입 바이러스 역가로서 사용되었다. 표 3에서 알 수 있듯이, 감소 퍼센트는 저 바이러스 접종물에서 0.5% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 90.5%, 1.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 98.8%, 및 2.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 99.7%에서 피크를 이루었다. 데이터는, 저 바이러스 접종물에서 예상되는 바와 같이 트라넥사민산 퍼센트가 증가함에 따라 더 높은 감소 퍼센트를 보여주고, 고 바이러스 접종물에서 0.5% (w/v) 내지 2.0% (w/v)의 트라넥사민산 퍼센트에서 감소 퍼센트의 증가가 관찰되었다. 감소 퍼센트는 0.5% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 45.9%, 1.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 5.9%, 및 2.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 90.8%에서 피크를 이루었다. 특히 99% 초과 감소를 실증한 저 바이러스 접종물에서 나타난 바와 같이, 2.0% (w/v)의 트라넥사민산의 감소 퍼센트에 특히 주의를 기울여야 한다. 발발 전에, 바이러스 감염의 수준은 상대적으로 낮을 것이며, 따라서, 이 수준에서 트라넥사민산의 효과는 발발의 억제와 더 관련이 있다.

표 3

시험 물품	바이러스 접종물	반복수	접촉 시간	투입 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	배출 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	Log ₁₀ 감소	감소 (%)
트라넥사민산 - 0.5%	낮음	1	48 ± 8 시간	6.26	5.83	0.43	62.9
		2		6.26	5.24	1.02	90.5
		3		6.26	5.54	0.72	81.0
트라넥사민산 - 1.0%		1		6.26	5.65	0.61	75.5
		2		6.26	4.58	1.68	97.9
		3		6.26	4.34	1.92	98.8
트라넥사민산 - 2.0%		1		6.26	4.76	1.50	96.8
		2		6.26	3.69	2.57	99.7
		3		6.26	4.04	2.22	99.4
트라넥사민산 - 0.5%	높음	1	48 ± 8 시간	6.46	6.19	0.27	45.9
		2		6.46	6.43	0.03	5.9
		3		6.46	6.37	0.09	18.1
트라넥사민산 - 1.0%		1		6.46	6.43	0.03	5.9
		2		6.46	6.61	-0.15	감소하지 않음
		3		6.46	6.43	0.03	5.9
트라넥사민산 - 2.0%		1		6.46	5.71	0.75	82.1
		2		6.46	5.42	1.04	90.8
		3		6.46	5.42	1.04	90.8

[0061]

[0062]

2형 단순 헤르페스 바이러스(HSV-2)에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성

[0063]

시험에 사용된 하기 제시된 각각의 시료들은 각각 3번 반복하였고, 저 및 고 바이러스 접종물에 대해 0% (w/v) 트라넥사민산을 투입 바이러스 대조군으로, 0.5% (w/v), 1.0% (w/v), 및 2.0% (w/v) 트라넥사민산으로 구성되었다. 각각의 시료에 대한 접촉 시간은 48 ± 8시간이었고, 감소 인자는 상호비교(correlating) 감소 퍼센트와 함께 Log₁₀ 감소 인자 결과를 나타내는 투입 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀) 및 배출(output) 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀)를 사용하여 생성하였다.

[0064]

저 바이러스 접종물의 경우, HSV-2에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기와 같이 제조하였다: 0.25 mL의 바이러스 접종물(10^{2.1} TCID₅₀ 단위를 함유함)을 각각의 용량의 트라넥사민산 또는 투입 바이러스 대조군에 대한 3개 웰에 첨가하였다. 접종물을 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 상기 접종물을 제거하고, 웰을 PBS로 3회 세척하였다. 1.0 mL의 각각의 용량의 트라넥사민산(또는 투입 바이러스 대조군의 경우 DM)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 48 ± 8시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 상기 플레이트를 -60°C 내지 -90°C에서 6일 동안 냉동시키고, 해동하고, 각각의 웰의 내용물을 2,000 RPM에서 10분 동안 원심분리하였다. 각각의 웰로부터의 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.

[0065]

역가 결과는 하기 표 4에 도시되어 있으며, 저 바이러스 접종물에 대한 투입 바이러스 대조군 역가(Log₁₀TCID₅₀/mL)는 6.13 ± 0.09 내지 6.31 ± 0.08의 범위였으며, 이때, 평균은 6.22 ± 0.08이었고, 바이러스 스톱 역가 대조군은 2.68 ± 0.20의 역가를 가졌다. 하기 나타낸 바와 같은 역가 값(Log₁₀TCID₅₀/mL)을 갖는 0.5% (w/v), 1.0% (w/v) 및 2.0% (w/v) 트라넥사민산의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 4

시료	바이러스 접종물	반복수	접촉 시간	역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
세포 생존능/배지 무균성 대조군	NA	NA	NA	바이러스는 검출되지 않았으며, 세포는 생존하였고: 배지는 무균상태임
바이러스 스톱 역가 대조군	낮음			2.68 ± 0.20
투입 바이러스 대조군 (0% 트라넥사민산)	낮음	1	48 ± 8 시간	6.31 ± 0.08
		2		6.19 ± 0.08
		3		6.13 ± 0.09
	투입 바이러스 대조군 (낮음) - 평균		6.22 ± 0.08	
트라넥사민산 - 0.5%	낮음	1	48 ± 8 시간	5.54 ± 0.09
		2		5.77 ± 0.10
		3		5.71 ± 0.08
트라넥사민산 - 1.0%	낮음	1		5.89 ± 0.10
		2		5.60 ± 0.09
		3		5.83 ± 0.08
트라넥사민산 - 2.0%	낮음	1		4.76 ± 0.10
		2		4.34 ± 0.12
		3		4.40 ± 0.11

[0066]

[0067]

고 바이러스 접종물의 경우, HSV-2에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기와 같이 제조하였다: 0.25 mL의 바이러스 접종물($10^{3.8}$ TCID₅₀ 단위를 함유함)을 각각의 용량의 트라넥사민산 또는 투입 바이러스 대조군에 대한 3개 웰에 첨가하였다. 접종물을 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 상기 접종물을 제거하고, 웰을 PBS로 3회 세척하였다. 1.0 mL의 각각의 용량의 트라넥사민산(또는 투입 바이러스 대조군의 경우 DM)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 48 ± 8시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 상기 플레이트를 -60°C 내지 -90°C에서 6일 동안 냉동시키고, 해동하고, 각각의 웰의 내용물을 2,000 RPM에서 10분 동안 원심분리하였다. 각각의 웰로부터의 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.

[0068]

역가 결과는 하기 표 5에 도시되어 있으며, 고 바이러스 접종물에 대한 투입 바이러스 대조군 역가 (Log₁₀TCID₅₀/mL)는 7.74 ± 0.11 내지 7.92 ± 0.09의 범위였으며, 이때, 평균은 7.83 ± 0.09이었고, 바이러스 스톱 역가 대조군은 4.43 ± 0.18의 역가를 가졌다. 하기 나타낸 바와 같은 역가 값(Log₁₀TCID₅₀/mL)을 갖는 0.5% (w/v), 1.0% (w/v) 및 2.0% (w/v) 트라넥사민산의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 5

시료	바이러스 접종물	반복수	접촉 시간	역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
세포 생존능/배지 무균성 대조군	NA	NA	NA	바이러스는 검출되지 않았으며, 세포는 생존하였고; 배지는 무균상태임
바이러스 스톱 역가 대조군	높음			4.43 ± 0.18
투입 바이러스 대조군 (0% 트라넥사민산)	높음	1	48 ± 8 시간	7.80 ± 0.06
		2		7.92 ± 0.09
		3		7.74 ± 0.11
	투입 바이러스 대조군 (높음) - 평균		7.83 ± 0.09	
트라넥사민산 - 0.5%	높음	1	48 ± 8 시간	7.50 ± 0.09
		2		7.86 ± 0.10
		3		7.56 ± 0.09
트라넥사민산 - 1.0%	높음	1	48 ± 8 시간	7.62 ± 0.08
		2		7.44 ± 0.11
		3		7.38 ± 0.10
트라넥사민산 - 2.0%	높음	1	48 ± 8 시간	4.04 ± 0.08
		2		4.10 ± 0.09
		3		5.00 ± 0.10

[0069]

[0070]

감소 인자 결과는 하기 표 6에 제시되어 있으며, 이러한 표 6에서 투입 바이러스 대조군 평균은 투입 바이러스 역가로서 사용되었다. 표 6에서 알 수 있듯이, 감소 퍼센트는 저 바이러스 접종물에서 0.5% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 78.94%, 1.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 75.82%, 및 2.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 98.67%에서 피크를 이루었다. 데이터는, 저 바이러스 접종물에 대해 2.0% (w/v)의 트라넥사민산의 더 높은 감소 퍼센트를 보여주고, 고 바이러스 접종물에서 트라넥사민산 퍼센트가 증가함에 따라 감소 퍼센트의 일반적인 증가를 보여준다. 감소 퍼센트는 고 바이러스 접종물에서 0.5% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 52.85%, 1.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 64.24%, 및 2.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 99.98%에서 피크를 이루었다. 특히 98% 초과 감소가 실증된 저 바이러스 접종물과 고 바이러스 접종물 둘 모두에서 나타난 바와 같이, 2.0% (w/v)의 트라넥사민산의 감소 퍼센트에 특히 주의를 기울여야 한다.

표 6

시험 물품	바이러스 접종물	반복수	접촉 시간	투입 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	배출 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	Log ₁₀ 감소	감소 (%)
트라넥사민산 - 0.5%	낮음	1	48 ± 8 시간	6.22	5.54	0.68	78.94
		2		6.22	5.77	0.45	64.24
		3		6.22	5.71	0.51	68.85
트라넥사민산 - 1.0%		1		6.22	5.89	0.33	52.85
		2		6.22	5.60	0.62	75.82
		3		6.22	5.83	0.39	58.94
트라넥사민산 - 2.0%		1		6.22	4.76	1.46	96.51
		2		6.22	4.34	1.88	98.67
		3		6.22	4.40	1.82	98.47
트라넥사민산 - 0.5%	높음	1	48 ± 8 시간	7.83	7.50	0.33	52.85
		2		7.83	7.86	감소하지 않음	감소하지 않음
		3		7.83	7.56	0.27	45.87
트라넥사민산 - 1.0%		1		7.83	7.62	0.21	37.85
		2		7.83	7.44	0.39	58.94
		3		7.83	7.38	0.45	64.24
트라넥사민산 - 2.0%		1		7.83	4.04	3.79	99.98
		2		7.83	4.10	3.73	99.98
		3		7.83	5.00	2.83	99.85

[0071]

[0072]

1형 인간 면역결핍 바이러스(HIV-1)에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성

[0073]

시험에 사용된 하기 제시된 각각의 시료들은 각각 3번 반복하였고, 저 및 고 바이러스 접종물에 대해 0% (w/v) 트라넥사민산을 투입 바이러스 대조군으로, 2.0% (w/v), 3.0% (w/v), 및 4.0% (w/v) 트라넥사민산으로 구성되었다. 각각의 시료에 대한 접촉 시간은 48 ± 8시간이었고, 감소 인자는 상호비교(correlating) 감소 퍼센트와 함께 Log₁₀ 감소 인자 결과를 나타내는 투입 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀) 및 배출(output) 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀)를 사용하여 생성하였다.

[0074]

저 바이러스 접종물의 경우, HSV-1에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기와 같이 제조하였다: 0.5 mL의 바이러스 접종물(10^{2.0} TCID₅₀ 단위를 함유함)을 각각의 용량의 트라넥사민산 또는 투입 바이러스 대조군에 대한 3개 웰에 첨가하였다. 1.0 mL의 각각의 용량의 트라넥사민산(또는 투입 바이러스 대조군의 경우 DM)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 48 ± 8시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 상기 플레이트를 -60°C 내지 -90°C에서 1일 동안 냉동시키고, 해동하고, 각각의 웰의 내용물을 2,000 RPM에서 10분 동안 원심분리하였다. 각각의 웰로부터의 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.

[0075]

역가 결과는 하기 표 7에 도시되어 있으며, 저 바이러스 접종물에 대한 투입 바이러스 대조군 역가(Log₁₀TCID₅₀/mL)는 4.34 ± 0.10 내지 4.46 ± 0.10의 범위였으며, 이때, 평균은 4.40 ± 0.08이었고, 바이러스 스톱 역가 대조군은 2.30 ± 0.19의 역가를 가졌다. 하기 나타낸 바와 같은 역가 값(Log₁₀TCID₅₀/mL)을 갖는 2.0% (w/v), 3.0% (w/v) 및 4.0% (w/v) 트라넥사민산의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 7

시료	바이러스 접종물	반복수	집속 시간	역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
세포 생존능/배지 무균성 대조군	NA	NA	NA	바이러스는 검출되지 않았으며, 세포는 생존하였고; 배지는 무균상태임
바이러스 스톡 역가 대조군	낮음			2.30 ± 0.19
투입 바이러스 대조군 (0% 트라넥사민산)	낮음	1	48 ± 8 시간	4.34 ± 0.10
		2		4.40 ± 0.00
		3		4.46 ± 0.10
	투입 바이러스 대조군 (낮음) - 평균		4.40 ± 0.08	
트라넥사민산 - 2.0%	낮음	1	48 ± 8 시간	4.22 ± 0.09
		2		4.16 ± 0.09
		3		4.04 ± 0.08
트라넥사민산 - 3.0%	낮음	1		3.93 ± 0.00
		2		4.04 ± 0.10
		3		4.34 ± 0.10
트라넥사민산 - 4.0%	낮음	1		2.79 ± 0.09
		2		2.85 ± 0.08
		3		2.55 ± 0.06

[0076]

[0077]

고 바이러스 접종물의 경우, HSV-1에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기와 같이 제조하였다: 0.5 mL의 바이러스 접종물($10^{3.88}$ TCID₅₀ 단위를 함유함)을 각각의 용량의 트라넥사민산 또는 투입 바이러스 대조군에 대한 3개 웰에 첨가하였다. 1.0 mL의 각각의 용량의 트라넥사민산(또는 투입 바이러스 대조군의 경우 DM)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 $5 \pm 3\%$ CO₂와 함께 $36 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 48 ± 8 시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 상기 플레이트를 -60°C 내지 -90°C 에서 1일 동안 냉동시키고, 해동하고, 각각의 웰의 내용물을 2,000 RPM에서 10분 동안 원심분리하였다. 각각의 웰로부터의 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.

[0078]

역가 결과는 하기 표 8에 도시되어 있으며, 고 바이러스 접종물에 대한 투입 바이러스 대조군 역가 (Log₁₀TCID₅₀/mL)는 5.71 ± 0.10 내지 6.31 ± 0.08 의 범위였으며, 이때, 평균은 6.06 ± 0.09 이었고, 바이러스 스톡 역가 대조군은 4.18 ± 0.18 의 역가를 가졌다. 하기 나타낸 바와 같은 역가 값(Log₁₀TCID₅₀/mL)을 갖는 2.0% (w/v), 3.0% (w/v) 및 4.0% (w/v) 트라넥사민산의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 8

시료	바이러스 접종물	반복수	접촉 시간	역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
세포 생존능/배지 무균성 대조군	NA	NA	NA	바이러스는 검출되지 않았으며, 세포는 생존하였고; 배지는 무균상태임
바이러스 스톱 역가 대조군	높음			4.18 ± 0.18
투입 바이러스 대조군 (0% 트라넥사민산)	높음	1	48 ± 8 시간	5.71 ± 0.10
		2		5.95 ± 0.08
		3		6.31 ± 0.08
	투입 바이러스 대조군 (높음) - 평균		6.06 ± 0.09	
트라넥사민산 - 2.0%	높음	1	48 ± 8 시간	5.83 ± 0.00
		2		6.01 ± 0.09
		3		6.01 ± 0.11
트라넥사민산 - 3.0%	높음	1		5.83 ± 0.00
		2		5.71 ± 0.10
		3		6.01 ± 0.09
트라넥사민산 - 4.0%	높음	1		4.82 ± 0.10
		2		4.70 ± 0.09
		3		4.52 ± 0.08

[0079]

[0080]

감소 인자 결과는 하기 표 9에 제시되어 있으며, 이러한 표 9에서 투입 바이러스 대조군 평균은 투입 바이러스 역가로서 사용되었다. 표 9에서 알 수 있듯이, 감소 퍼센트는 저 바이러스 접종물에서 2.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 56.6%, 3.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 66.3%, 및 4.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 98.6%에서 피크를 이루었다. 데이터는, 저 바이러스 접종물에서 예상되는 바와 같이 트라넥사민산 퍼센트가 증가함에 따라 더 높은 감소 퍼센트를 보여주고, 고 바이러스 접종물에서 트라넥사민산 퍼센트가 증가함에 따라 감소 퍼센트의 증가를 보여준다. 감소 퍼센트는 2.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 41.1%, 3.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 55.3%, 및 4.0% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 97.1%에서 피크를 이루었다. 특히 95% 초과 감소를 실증한 저 바이러스 접종물과 고 바이러스 접종물 둘 모두에서 나타난 바와 같이, 4.0% (w/v)의 트라넥사민산의 감소 퍼센트에 특히 주의를 기울여야 한다.

표 9

시험 물질	바이러스 접종물	반복수	접촉 시간	투입 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	배출 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	Log ₁₀ 감소	감소 (%)
트라넥사민산 - 2.0%	낮음	1	48 ± 8 시간	4.40	4.22	0.18	34.3
		2		4.40	4.16	0.24	42.8
		3		4.40	4.04	0.36	56.6
트라넥사민산 - 3.0%		1		4.40	3.93	0.47	66.3
		2		4.40	4.04	0.36	56.6
		3		4.40	4.34	0.06	13.5
트라넥사민산 - 4.0%		1		4.40	2.79	1.61	97.6
		2		4.40	2.85	1.55	97.2
		3		4.40	2.55	1.85	98.6
트라넥사민산 - 2.0%	높음	1	48 ± 8 시간	6.06	5.83	0.23	41.1
		2		6.06	6.01	0.05	10.9
		3		6.06	6.01	0.05	10.9
트라넥사민산 - 3.0%		1		6.06	5.83	0.23	41.1
		2		6.06	5.71	0.35	55.3
		3		6.06	6.01	0.05	10.9
트라넥사민산 - 4.0%		1		6.06	4.82	1.24	94.2
		2		6.06	4.70	1.36	95.6
		3		6.06	4.52	1.54	97.1

[0081]

[0082]

[0083]

[0084]

[0085]

감염 시스템으로서 발육란을 사용한, 인플루엔자 A 바이러스(H3N2)에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성

시험에 사용된 하기 제시된 각각의 시료들은 각각 4번 반복하였고, 저 및 고 바이러스 접종물에 대해 0% (w/v) 트라넥사민산을 투입 바이러스 대조군으로, 6% (w/v), 8% (w/v) 및 10% (w/v) 트라넥사민산으로 구성되었다. 각각의 시료에 대한 접촉 시간은 72 ± 8시간이었고, 감소 인자는 상호비교(correlating) 감소 퍼센트와 함께 Log₁₀ 감소 인자 결과를 나타내는 투입 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀) 및 배출(output) 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀)를 사용하여 생성하였다.

저 바이러스 접종물의 경우, H3N2에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기와 같이 제조하였다: 0.2 mL의 트라넥사민산-바이러스 혼합물(10^{3.0} TCID₅₀/mL을 함유함)을 각각의 용량의 트라넥사민산 또는 투입 바이러스 대조군에 대한 4개의 발육된 계란(embryonated chicken eggs)을 첨가하였다. 달걀을 36 ± 2°C에서 72 ± 8시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 상기 달걀을 1°C 내지 10°C에서 밤새 놔두었다. 그 후에, 요막액을 수합하고, 검정할 때까지 -60°C 내지 -90°C에서 놔두고, 검정 시 시료를 해동시키고 2,000 RPM에서 15분 동안 원심분리하였다. 각각의 시료로부터의 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.

역가 결과는 하기 표 10에 도시되어 있으며, 저 바이러스 접종물에 대한 투입 바이러스 대조군 역가 (Log₁₀TCID₅₀/mL)는 7.00 ± 0.28 내지 8.00 ± 0.28의 범위였으며, 이때, 평균은 7.64 ± 0.27이었고, 바이러스 스톱 역가 대조군은 3.50 ± 0.00의 역가를 가졌다. 하기 나타낸 바와 같은 역가 값(Log₁₀TCID₅₀/mL)을 갖는 6% (w/v), 8% (w/v) 및 10% (w/v) 트라넥사민산의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 10

시료	바이러스 집중물	반복수	집중 시간	역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
세포 생존능/배지 무균성 대조군	NA	NA	NA	바이러스는 검출되지 않았으며, 세포는 생존하였고; 배지는 무균상태임
바이러스 스톱 역가 대조군	낮음			3.50 ± 0.00
투입 바이러스 대조군 (0% 트라넥사민산)	낮음	1	72 ± 8 시간	7.00 ± 0.28
		2		7.00 ± 0.28
		3		7.75 ± 0.25
		4		8.00 ± 0.28
	투입 바이러스 대조군 (낮음) - 평균			7.64 ± 0.27
6% 트라넥사민산	낮음	1	72 ± 8 시간	7.00 ± 0.28
		2		6.50 ± 0.00
		3		6.75 ± 0.25
		4		6.25 ± 0.25
8% 트라넥사민산	낮음	1	72 ± 8 시간	4.75 ± 0.25
		2		4.00 ± 0.28
		3		4.25 ± 0.25
		4		5.25 ± 0.25
10% 트라넥사민산	낮음	1	72 ± 8 시간	4.25 ± 0.25
		2		3.75 ± 0.25
		3		4.25 ± 0.37
		4		4.25 ± 0.25

[0086]

[0087]

고 바이러스 집중물의 경우, H3N2에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기과 같이 제조하였다: 0.2 mL의 트라넥사민산-바이러스 혼합물(10^{5.0} TCID₅₀/mL를 함유함)을 각각의 용량의 트라넥사민산 또는 투입 바이러스 대조군에 대한 4개의 발육된 계란에 첨가하였다. 달걀을 36 ± 2°C에서 72 ± 8시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 상기 달걀을 1°C 내지 10°C에서 밤새 놔두었다. 그 후에, 요막액을 수합하고, 검정할 때까지 -60°C 내지 -90°C에서 놔두고, 검정 시 시료를 해동시키고 2,000 RPM에서 15분 동안 원심분리하였다. 각각의 시료로부터의 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.

[0088]

역가 결과는 하기 표 11에 도시되어 있으며, 고 바이러스 집중물에 대한 투입 바이러스 대조군 역가 (Log₁₀TCID₅₀/mL)는 6.00 ± 0.28 내지 7.00 ± 0.28의 범위였으며, 이때, 평균은 6.74 ± 0.28이었고, 바이러스 스톱 역가 대조군은 5.50 ± 0.00의 역가를 가졌다. 하기 나타낸 바와 같은 역가 값(Log₁₀TCID₅₀/mL)을 갖는 6% (w/v), 8% (w/v) 및 10% (w/v) 트라넥사민산의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 11

시료	바이러스 접종물	반복주	집중 시간	역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
세포 생존능/배지 무균성 대조군	NA	NA	NA	바이러스는 검출되지 않았으며, 세포는 생존하였고; 배지는 무균상태임
바이러스 스톱 역가 대조군	높음			5.50 ± 0.00
투입 바이러스 대조군 (0% 트라넥사민산)	높음	1	72 ± 8 시간	6.00 ± 0.28
		2		6.00 ± 0.28
		3		7.00 ± 0.28
		4		7.00 ± 0.28
	투입 바이러스 대조군 (높음) - 평균			6.74 ± 0.28
6% 트라넥사민산	높음	1	72 ± 8 시간	6.75 ± 0.25
		2		6.75 ± 0.25
		3		7.00 ± 0.28
		4		6.50 ± 0.35
8% 트라넥사민산	높음	1		6.00 ± 0.28
		2		6.25 ± 0.25
		3		6.50 ± 0.00
		4		6.00 ± 0.28
10% 트라넥사민산	높음	1		4.00 ± 0.28
		2		4.25 ± 0.37
		3		5.50 ± 0.00
		4		4.50 ± 0.00

[0089]

[0090]

감소 인자 결과는 하기 표 12에 제시되어 있으며, 이러한 표 12에서 투입 바이러스 대조군 평균은 투입 바이러스 역가로서 사용되었고, 저 바이러스 접종물은 10^{3.0} TCID₅₀/mL이었고, 고 바이러스 접종물은 10^{5.0} TCID₅₀/mL이었다. 표 12에서 알 수 있듯이, 감소 퍼센트는 저 바이러스 접종물에서 6% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 95.96%, 8% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 99.98%, 및 10% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 99.99%에서 피크를 이루었다. 데이터는, 저 바이러스 접종물에서 예상되는 바와 같이 트라넥사민산 퍼센트가 증가함에 따라 더 높은 감소 퍼센트를 보여주고, 고 바이러스 접종물에서 트라넥사민산 퍼센트가 증가함에 따라 감소 퍼센트의 증가를 보여주는 하지만, 4번 반복 실험 중 3번은 6% (w/v) 트라넥사민산에서 어떠한 바이러스 감소도 보여주지 않았다. 감소 퍼센트는 6% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 42.50%, 8% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 81.82%, 및 10% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 99.82%에서 피크를 이루었다. 특히 저 바이러스 접종물과 고 바이러스 접종물 둘 모두에서 나타난 바와 같이, 99% 초과 감소가 실증되는 10% (w/v)의 트라넥사민산의 감소 퍼센트에 특히 주의를 기울여야 한다.

표 12

시험 물질	바이러스 접종물	반복수	접촉 시간	투입 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	배출 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	Log ₁₀ 감소	감소 (%)
6% 트라넥사민산	낮음	1	48 ± 8 시간	7.64	7.00	0.64	77.30
		2		7.64	6.50	1.14	92.82
		3		7.64	6.75	0.89	87.24
		4		7.64	6.25	1.39	95.96
8% 트라넥사민산		1		7.64	4.75	2.89	99.87
		2		7.64	4.00	3.64	99.98
		3		7.64	4.25	3.39	99.96
		4		7.64	5.25	2.39	99.60
10% 트라넥사민산		1		7.64	4.25	3.39	99.96
		2		7.64	3.75	3.89	99.99
		3		7.64	4.25	3.39	99.96
		4		7.64	4.25	3.39	99.96
6% 트라넥사민산	높음	1	48 ± 8 시간	6.74	6.75	-0.01	감소하지 않음
		2		6.74	6.75	-0.01	감소하지 않음
		3		6.74	7.00	-0.26	감소하지 않음
		4		6.74	6.50	0.24	42.50
8% 트라넥사민산		1		6.74	6.00	0.74	81.82
		2		6.74	6.25	0.49	67.67
		3		6.74	6.50	0.24	42.50
		4		6.74	6.00	0.74	81.82
10% 트라넥사민산		1		6.74	4.00	2.74	99.82
		2		6.74	4.25	2.49	99.68
		3		6.74	5.50	1.24	94.25
		4		6.74	4.50	2.24	99.43

[0091]

[0092]

1형 단순 헤르페스 바이러스(HSV-1)에 대한 트라넥사민산/L-아르기닌의 항바이러스 활성

[0093]

시험에 사용된 하기 제시된 각각의 시료들은 각각 3번 반복하였고, 각각 투입 바이러스 대조군(외인성 트라넥사민산 또는 L-아르기닌이 없음), 2% (w/v) 트라넥사민산, 5,000 μM L-아르기닌, 10,000 μM L-아르기닌, 25,000 μM L-아르기닌, 및 2% (w/v) 트라넥사민산과 5,000 μM L-아르기닌, 10,000 μM L-아르기닌 및 25,000 μM L-아르기닌의 혼합물로 구성되었다. L-아르기닌과 함께 트라넥사민산의 혼합물을, 이중 농도 값의 각각의 구성성분으로 제조하고 동일한 양의 각각의 구성성분으로 희석시켜, 상기 나타낸 바와 같은 최종 농도를 수득하였다. 각각의 시료에 대한 접촉 시간은 48 ± 8시간이었고, 감소 인자는 상호비교(correlating) 감소 퍼센트 또는 촉진 퍼센트와 함께 표시된 상응하는 Log₁₀ 역가 차이를 나타내는, 투입 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀) 및 배출 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀) 를 사용하여 생성하였다.

[0094]

HSV-1에 대한 트라넥사민산/L-아르기닌의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기와 같이 제조하였다: 0.25 mL의 바이러스 접종물(10^{3.0} TCID₅₀ 단위를 함유함)을 각각의 용량의 트라넥사민산, L-아르기닌, L-아르기닌과 함께 트라넥사민산, 또는 투입 바이러스 대조군에 대한 3개 웰에 첨가하였다. 1.0 mL의 각각의 용량의 트라넥사민산, L-아르기닌, L-아르기닌과 함께 트라넥사민산, 또는 DM(투입 바이러스 대조군에 대해)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 48 ± 8시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 상기 플레이트를 -60°C 내지 -90°C에서 1일 동안 냉동시키고, 해동하고, 각각의 웰의 내용물을 2,000 RPM에서 10분 동안 원심분리하였다. 각각의 웰로부터의 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.

[0095]

역가 결과는 하기 표 13에 도시되어 있으며, 바이러스 접종물에 대한 투입 바이러스 대조군 역가(Log₁₀TCID₅₀/mL)는 6.25 ± 0.11 내지 6.55 ± 0.12의 범위였으며, 이때, 평균은 6.39 ± 0.10이었고, 바이러스

스톡 역가 대조군은 3.68 ± 0.20 의 역가를 가졌다. 하기 나타낸 바와 같은 역가 값($\text{Log}_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$)을 갖는 2% (w/v) 트라넥사민산, 5,000 μM L-아르기닌, 10,000 μM L-아르기닌, 25,000 μM L-아르기닌, 및 2% (w/v) 트라넥사민산과 5,000 μM L-아르기닌, 10,000 μM L-아르기닌 및 25,000 μM L-아르기닌의 혼합물의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 13

시료	반복수	집속 시간	역가 ($\text{Log}_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$)
세포 생존능/배지 무균성 대조군	NA	NA	바이러스는 검출되지 않았으며, 세포는 생존하였고; 배지는 무균상태임
바이러스 스톡 역가 대조군			3.68 ± 0.20
투입 바이러스 대조군 (외인성 트라넥사민산 또는 L-아르기닌이 없음)	1	48 ± 8 시간	6.31 ± 0.08
	2		6.55 ± 0.12
	3		6.25 ± 0.11
	투입 바이러스 대조군 - 평균		6.39 ± 0.10
2% 트라넥사민산 (TA)	1	48 ± 8 시간	5.24 ± 0.08
	2		5.30 ± 0.10
	3		5.12 ± 0.10
5,000 μM L-아르기닌	1	48 ± 8 시간	6.73 ± 0.06
	2		6.73 ± 0.06
	3		6.43 ± 0.12
10,000 μM L-아르기닌	1		7.21 ± 0.06
	2		7.09 ± 0.09
	3		7.15 ± 0.08
25,000 μM L-아르기닌	1		7.21 ± 0.06
	2		6.97 ± 0.09
	3		6.85 ± 0.06
2% TA + 5,000 μM L-아르기닌	1	48 ± 8 시간	5.71 ± 0.13
	2		5.48 ± 0.08
	3		5.71 ± 0.10
2% TA + 10,000 μM L-아르기닌	1		4.52 ± 0.12
	2		4.94 ± 0.10
	3		4.58 ± 0.09
2% TA + 25,000 μM L-아르기닌	1		2.61 ± 0.10
	2		2.43 ± 0.11
	3		3.21 ± 0.09

[0096]

[0097]

감소 인자 결과는 하기 표 14에 제시되어 있으며, 이러한 표 14에서 투입 바이러스 대조군 평균은 투입 바이러스 역가로서 사용되었다. 표 14에서 알 수 있듯이, 감소 퍼센트는 2% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 95%에서 피크를 이룬 한편, L-아르기닌(5,000 μM , 10,000 μM 및 25,000 μM)을 함유하는 시료는 어떠한 바이러스 감소도 보여주지 않았으며 그보다는 바이러스 축진을 보여주었다. 바이러스 축진은 5,000 μM L-아르기닌에 대해 54%, 10,000 μM L-아르기닌에 대해 85% 및 25,000 μM L-아르기닌에 대해 85%에서 피크를 이루었다. L-아르기닌과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산을 함유하는 시료는 바이러스 감소에서 L-아르기닌만 함유하는 시료와 비교하여 대조적인 결과를 실증하였다. 바이러스 감소는 5,000 μM L-아르기닌 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 88%, 10,000 μM L-아르기닌 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 99%, 및 25,000 μM L-아르기닌 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 99.99%에서 피크를 이루었다. 하기 제시된 데이터에서 실증된 바와 같이, 25,000 μM L-아르기닌 및 2% (w/v) 트라넥사민산은 99% 초과 바이러스 감소를 보여주었다.

표 14

시험 물품	반복수	접촉 시간	투입 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	배출 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	Log ₁₀ 역가 차이	바이러스 감소 (%)	바이러스 축진 (%)	
2% 트라넥사민산 (TA)	1	48 ± 8 시간	6.39	5.24	-1.15	93	NA	
	2		6.39	5.30	-1.09	92		
	3		6.39	5.12	-1.27	95		
5,000 μM L-아르기닌	1		6.39	6.73	0.34	NA	54	
	2		6.39	6.73	0.34		54	
	3		6.39	6.43	0.04		9	
10,000 μM L-아르기닌	1		6.39	7.21	0.82		85	
	2		6.39	7.09	0.70		80	
	3		6.39	7.15	0.76		83	
25,000 μM L-아르기닌	1		6.39	7.21	0.82		85	
	2		6.39	6.97	0.58		74	
	3		6.39	6.85	0.46		65	
2% TA + 5,000 μM L-아르기닌	1	48 ± 8 시간	6.39	5.71	-0.68		79	NA
	2		6.39	5.48	-0.91		88	
	3		6.39	5.71	-0.68		79	
2% TA + 10,000 μM L-아르기닌	1		6.39	4.52	-1.87	99		
	2		6.39	4.94	-1.45	96		
	3		6.39	4.58	-1.81	98		
2% TA + 25,000 μM L-아르기닌	1		6.39	2.61	-3.78	99.98		
	2		6.39	2.43	-3.96	99.99		
	3		6.39	3.21	-3.18	99.9		

[0098]

[0099]

2형 단순 헤르페스 바이러스(HSV-2)에 대한 트라넥사민산/L-아르기닌의 항바이러스 활성

[0100]

시험에 사용된 하기 제시된 각각의 시료들은 각각 3번 반복하였고, 각각 투입 바이러스 대조군(외인성 트라넥사민산 또는 L-아르기닌이 없음), 2% (w/v) 트라넥사민산, 5,000 μM L-아르기닌, 10,000 μM L-아르기닌, 25,000 μM L-아르기닌, 및 2% (w/v) 트라넥사민산과 5,000 μM L-아르기닌, 10,000 μM L-아르기닌 및 25,000 μM L-아르기닌의 혼합물로 구성되었다. L-아르기닌과 함께 트라넥사민산의 혼합물을, 이중 농도 값의 각각의 구성성분으로 제조하고 동일한 양의 각각의 구성성분으로 희석시켜, 상기 나타낸 바와 같은 최종 농도를 수득하였다. 각각의 시료에 대한 접촉 시간은 48 ± 8시간이었고, 감소 인자는 상호비교(correlating) 감소 퍼센트 또는 축진 퍼센트와 함께 표시된 상응하는 Log₁₀ 역가 차이를 나타내는, 투입 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀) 및 배출 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀) 를 사용하여 생성하였다.

[0101]

HSV-2에 대한 트라넥사민산/L-아르기닌의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기와 같이 제조하였다: 0.25 mL의 바이러스 접종물(10^{3.0} TCID₅₀ 단위를 함유함)을 각각의 용량의 트라넥사민산, L-아르기닌, L-아르기닌과 함께 트라넥사민산, 또는 투입 바이러스 대조군에 대한 3개 웰에 첨가하였다. 1.0 mL의 각각의 용량의 트라넥사민산, L-아르기닌, L-아르기닌과 함께 트라넥사민산, 또는 DM(투입 바이러스 대조군에 대해)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 48 ± 8시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 상기 플레이트를 -60°C 내지 -90°C에서 1일 동안 냉동시키고, 해동하고, 각각의 웰의 내용물을 2,000 RPM에서 10분 동안 원심분리하였다. 각각의 웰로부터의 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.

[0102]

역가 결과는 하기 표 15에 도시되어 있으며, 바이러스 접종물에 대한 투입 바이러스 대조군 역가 (Log₁₀TCID₅₀/mL)는 4.82 ± 0.11 내지 5.00 ± 0.13의 범위였으며, 이때, 평균은 4.93 ± 0.10이었고, 바이러스 스톱 역가 대조군은 3.18 ± 0.18의 역가를 가졌다. 하기 나타낸 바와 같은 역가 값(Log₁₀TCID₅₀/mL)을 갖는 2% (w/v)에서 트라넥사민산, 5,000 μM L-아르기닌, 10,000 μM L-아르기닌, 25,000 μM L-아르기닌, 및 2% (w/v) 트라넥사민산과 5,000 μM L-아르기닌, 10,000 μM L-아르기닌 및 25,000 μM L-아르기닌의 혼합물의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 15

시료	반복수	접촉 시간	역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
세포 생존능/배지 무균성 대조군	NA	NA	바이러스는 검출되지 않았으며, 세포는 생존하였고; 배지는 무균상태임
바이러스 스톱 역가 대조군			3.18 ± 0.18
투입 바이러스 대조군 (외인성 트라넥사민산 또는 L-아르기닌이 없음)	1	48 ± 8 시간	5.00 ± 0.13
	2		4.82 ± 0.11
	3		4.94 ± 0.06
	투입 바이러스 대조군 - 평균		4.93 ± 0.10
2% 트라넥사민산 (TA)	1	48 ± 8 시간	2.55 ± 0.10
	2		2.43 ± 0.10
	3		2.79 ± 0.12
5,000 μM L-아르기닌	1	48 ± 8 시간	5.54 ± 0.11
	2		5.18 ± 0.09
	3		4.76 ± 0.08
10,000 μM L-아르기닌	1		5.36 ± 0.11
	2		4.94 ± 0.06
	3		5.54 ± 0.09
25,000 μM L-아르기닌	1		4.94 ± 0.10
	2		4.46 ± 0.06
	3		4.94 ± 0.06
2% TA + 5,000 μM L-아르기닌	1	48 ± 8 시간	2.37 ± 0.10
	2		2.20 ± 0.09
	3		2.49 ± 0.13
2% TA + 10,000 μM L-아르기닌	1		2.08 ± 0.06
	2		2.14 ± 0.08
	3		2.20 ± 0.09
2% TA + 25,000 μM L-아르기닌	1		1.54 ± 0.00
	2		1.60 ± 0.06
	3		1.54 ± 0.00

[0103]

[0104]

감소 인자 결과는 하기 표 16에 제시되어 있으며, 이러한 표 16에서 투입 바이러스 대조군 평균은 투입 바이러스 역가로서 사용되었다. 표 16에서 알 수 있듯이, 감소 퍼센트는 2% (w/v)의 트라넥사민산에 대해 99.7%에서 피크를 이룬 한편, L-아르기닌(5,000 μM, 10,000 μM 및 25,000 μM)을 함유하는 시료는, 각각 32% 및 66%의 바이러스 감소를 보여준 5,000 μM L-아르기닌 시료의 실험 3 및 25,000 μM L-아르기닌 시료의 실험 2에서 주지된 것을 제외하고는 대체로 바이러스 축진을 보여주었다. 바이러스 축진은 5,000 μM L-아르기닌에 대해 76%, 10,000 μM L-아르기닌에 대해 76% 및 25,000 μM L-아르기닌에 대해 3%에서 피크를 이루었다. L-아르기닌과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산을 함유하는 시료는 바이러스 감소에서 L-아르기닌만 함유하는 시료와 비교하여 대조적인 결과를 실증하였다. 바이러스 감소는 5,000 μM L-아르기닌 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 99.8%, 10,000 μM L-아르기닌 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 99.9%, 및 25,000 μM L-아르기닌 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 99.96%에서 피크를 이루었다. 하기 제시된 데이터에서 실증된 바와 같이, L-아르기닌(5,000 μM, 10,000 μM 및 25,000 μM) 및 2% (w/v) 트라넥사민산은 99% 초과 바이러스 감소를 보여주었다.

표 16

시험 물품	반복수	접촉 시간	투입 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	배출 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	Log ₁₀ 역가 차이	바이러스 감소 (%)	바이러스 축진 (%)	
2% 트라넥사민산 (TA)	1	48 ± 8 시간	4.93	2.55	-2.38	99.6	NA	
	2		4.93	2.43	-2.50	99.7		
	3		4.93	2.79	-2.14	99.3		
5,000 μM L-아르기닌	1		4.93	5.54	0.61	NA	76	
	2		4.93	5.18	0.25	NA	44	
	3		4.93	4.76	-0.17	32	NA	
10,000 μM L-아르기닌	1		4.93	5.36	0.43	NA	63	
	2		4.93	4.94	0.01	NA	3	
	3		4.93	5.54	0.61	NA	76	
25,000 μM L-아르기닌	1		4.93	4.94	0.01	NA	3	
	2		4.93	4.46	-0.47	66	NA	
	3		4.93	4.94	0.01	NA	3	
2% TA + 5,000 μM L-아르기닌	1		48 ± 8 시간	4.93	2.37	-2.56	99.7	NA
	2			4.93	2.20	-2.73	99.8	
	3			4.93	2.49	-2.44	99.6	
2% TA + 10,000 μM L-아르기닌	1	4.93		2.08	-2.85	99.9		
	2	4.93		2.14	-2.79	99.8		
	3	4.93		2.20	-2.73	99.8		
2% TA + 25,000 μM L-아르기닌	1	4.93		1.54	-3.39	99.96		
	2	4.93		1.60	-3.33	99.95		
	3	4.93		1.54	-3.39	99.96		

[0105]

[0106]

[0107]

[0108]

[0109]

아르기닌 및 히스티딘을 사용한, 1형 단순 헤르페스 바이러스(HSV-1)에 대한 트라넥사민산의 항바이러스 활성

시험에 사용된 하기 제시된 각각의 시료들은 각각 3번 반복하였고, 각각 투입 바이러스 대조군(외인성 화합물이 없음), 2% (w/v) 트라넥사민산, 0.5 mM L-아르기닌, 2 mM L-아르기닌, 5 mM L-아르기닌, 및 2% (w/v) 트라넥사민산과 0.5 mM L-아르기닌, 2 mM L-아르기닌, 5 mM L-아르기닌의 혼합물로 구성되었다. L-아르기닌과 함께 트라넥사민산 혼합물을, 이중 농도 값의 각각의 구성성분으로 제조하고 동일한 양의 각각의 구성성분으로 희석시켜, 상기 나타낸 바와 같은 최종 농도를 수득하였다. 각각의 시료에 대한 접촉 시간은 48 ± 2시간이었고, Log₁₀ 역가 감소는 투입 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀) 및 배출 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀)를 사용하여 발생되었다.

HSV-1에 대한 트라넥사민산/L-아르기닌의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기와 같이 제조하였다: 0.25 mL의 바이러스 접종물(10^{3.0} TCID₅₀ 단위를 함유함)을 각각의 용량의 트라넥사민산, L-아르기닌, L-아르기닌과 함께 트라넥사민산, 또는 투입 바이러스 대조군에 대한 3개 웰에 첨가하였다. 1.0 mL의 각각의 용량의 트라넥사민산, L-아르기닌, L-아르기닌과 함께 트라넥사민산, 또는 DM(투입 바이러스 대조군에 대해)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 48 ± 2시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 상기 플레이트를 -60°C 내지 -90°C에서 냉동시키고, 해동하고, 각각의 웰의 내용물을 2,000 RPM에서 10분 동안 원심 분리하였다. 각각의 웰로부터의 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.

역가 결과는 하기 표 17에 도시되어 있으며, 바이러스 접종물에 대한 투입 바이러스 대조군 역가 (Log₁₀TCID₅₀/mL)는 8.34 ± 0.10 내지 8.64 ± 0.06의 범위였으며, 이때, 평균은 8.50 ± 0.09이었고, 바이러스 스톱 역가 대조군은 3.68 ± 0.20의 역가를 가졌다. 하기 나타낸 바와 같은 역가 값(Log₁₀TCID₅₀/mL)을 갖는 2% (w/v)에서 트라넥사민산, 0.5 mM L-아르기닌, 2 mM L-아르기닌, 5 mM L-아르기닌, 및 2% (w/v) 트라넥사민산과 0.5 mM L-아르기닌, 2 mM L-아르기닌, 5 mM L-아르기닌의 혼합물의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 17

시료	반복수	접촉 시간	역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
세포 생존능/배지 무균성 대조군	NA	NA	바이러스는 검출되지 않았으며, 세포는 생존하였고; 배지는 무균상태임
바이러스 스톱 역가 대조군			3.68 ± 0.20
투입 바이러스 대조군 (외인성 화합물이 없음)	1	48 ± 2 시간	8.34 ± 0.10
	2		8.46 ± 0.09
	3		8.64 ± 0.06
	투입 바이러스 대조군 - 평균		8.50 ± 0.09
2% 트라넥사민산 (TA)	1	48 ± 2 시간	7.15 ± 0.08
	2		7.21 ± 0.06
	3		7.27 ± 0.00
0.5 mM L-아르기닌	1		8.52 ± 0.09
	2		8.22 ± 0.11
	3		8.34 ± 0.11
2 mM L-아르기닌	1		8.46 ± 0.09
	2		8.46 ± 0.10
	3		8.64 ± 0.10
5 mM L-아르기닌	1		8.64 ± 0.06
	2		8.52 ± 0.10
	3		8.70 ± 0.00
2% TA + 0.5 mM L-아르기닌	1		7.74 ± 0.08
	2		7.62 ± 0.08
	3		7.68 ± 0.11
2% TA + 2 mM L-아르기닌	1		7.80 ± 0.06
	2		7.86 ± 0.08
	3		7.62 ± 0.08
2% TA + 5 mM L-아르기닌	1	7.09 ± 0.09	
	2	7.09 ± 0.09	
	3	7.03 ± 0.09	

[0110]

[0111]

시험에 사용된 하기 제시된 각각의 시료들은 각각 3번 반복하였고, 각각 0.5 mM L-히스티딘, 1 mM L-히스티딘, 5 mM L-히스티딘, 10 mM L-히스티딘, 25 mM L-히스티딘, 및 2% (w/v) 트라넥사민산과 0.01 mM L-히스티딘, 0.05 mM L-히스티딘, 0.1 mM L-히스티딘, 0.25 mM L-히스티딘 및 0.5 mM L-히스티딘의 혼합물로 구성되었다. L-히스티딘 혼합물과 함께 트라넥사민산을, 이중 농도 값의 각각의 구성성분으로 제조하고 동일한 양의 각각의 구성성분으로 희석시켜, 상기 나타낸 바와 같은 최종 농도를 획득하였다. 각각의 시료에 대한 접촉 시간은 48 ± 2시간이었고, Log₁₀ 역가 감소는 투입 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀) 및 배출 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀)를 사용하여 발생되었다.

[0112]

HSV-1에 대한 트라넥사민산/L-히스티딘의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기와 같이 제조하였다: 0.25 mL의 바이러스 접종물(10^{3.0} TCID₅₀ 단위를 함유함)을 각각의 용량의 L-히스티딘, 또는 L-히스티딘과 함께 트라넥사민산에 대한 3개 웰에 첨가하였다. 1.0 mL의 각각의 용량의 L-히스티딘, 또는 L-히스티딘과 함께 트라넥사민산을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 48 ± 2시간 동안 인큐베이션 하였다. 그 후에, 상기 플레이트를 -60°C 내지 -90°C에서 냉동시키고, 해동하고, 각각의 웰의 내용물을 2,000 RPM에서 10분 동안 원심분리하였다. 각각의 웰로부터의 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.

[0113]

역가 결과는 하기 표 18에 도시되어 있다. 하기 나타낸 바와 같은 역가 값(Log₁₀TCID₅₀/mL)을 갖는 0.5 mM L-히

스티딘, 1 mM L-히스티딘, 5 mM L-히스티딘, 10 mM L-히스티딘, 25 mM L-히스티딘, 및 2% (w/v) 트라넥사민산과 0.01 mM L-히스티딘, 0.05 mM L-히스티딘, 0.1 mM L-히스티딘, 0.25 mM L-히스티딘 및 0.5 mM L-히스티딘의 혼합물의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 18

시료	반복수	접촉 시간	역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
0.5 mM L-히스티딘	1	48 ± 2 시간	8.46 ± 0.09
	2		8.76 ± 0.06
	3		8.76 ± 0.10
1 mM L-히스티딘	1		8.40 ± 0.11
	2		8.76 ± 0.10
	3		8.70 ± 0.11
5 mM L-히스티딘	1		8.52 ± 0.10
	2		8.82 ± 0.08
	3		8.64 ± 0.06
10 mM L-히스티딘	1		8.70 ± 0.00
	2		8.64 ± 0.06
	3		8.64 ± 0.06
25 mM L-히스티딘	1		8.64 ± 0.10
	2		8.52 ± 0.12
	3		8.70 ± 0.00
2% TA + 0.01 mM L-히스티딘	1		6.91 ± 0.08
	2		6.73 ± 0.06
	3		6.97 ± 0.09
2% TA + 0.05 mM L-히스티딘	1		6.97 ± 0.09
	2		6.97 ± 0.09
	3		7.15 ± 0.08
2% TA + 0.1 mM L-히스티딘	1		7.03 ± 0.09
	2		7.15 ± 0.08
	3		6.97 ± 0.09
2% TA + 0.25 mM L-히스티딘	1	7.15 ± 0.08	
	2	6.97 ± 0.09	
	3	6.91 ± 0.08	
2% TA + 0.5 mM L-히스티딘	1	7.15 ± 0.08	
	2	6.61 ± 0.09	
	3	6.97 ± 0.09	

[0114]

[0115]

시험에 사용된 하기 제시된 각각의 시료들은 각각 3번 반복하였고, 각각 2% (w/v) 트라넥사민산과 0.5 mM L-아르기닌 및 0.5 mM L-히스티딘, 0.5 mM L-아르기닌 및 5 mM L-히스티딘, 0.5 mM L-아르기닌 및 10 mM L-히스티딘, 2 mM L-아르기닌 및 0.05 mM L-히스티딘, 2 mM L-아르기닌 및 0.5 mM L-히스티딘, 2 mM L-아르기닌 및 5 mM L-히스티딘, 5 mM L-아르기닌 및 0.05 mM L-히스티딘, 5 mM L-아르기닌 및 0.5 mM L-히스티딘, 및 5 mM L-아르기닌 및 5 mM L-히스티딘의 혼합물로 구성되었다. L-아르기닌 및 L-히스티딘과 함께 트라넥사민산 혼합물을, 삼중 농도 값의 각각의 구성성분으로 제조하고 동일한 양의 각각의 구성성분으로 희석시켜, 상기 나타낸 바와 같은 최종 농도를 수득하였다. 각각의 시료에 대한 접촉 시간은 48 ± 2시간이었고, Log₁₀ 역가 감소는 투입 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀) 및 배출 바이러스 역가(Log₁₀TCID₅₀)를 사용하여 발생되었다.

[0116]

HSV-1에 대한 L-아르기닌 및 L-히스티딘과 함께 트라넥사민산의 항바이러스 활성의 평가를 위한 조제물을 하기와 같이 제조하였다: 0.25 mL의 바이러스 접종물(10^{3.0} TCID₅₀ 단위를 함유함)을 각각의 용량의 L-아르기닌 및 L-히스티딘과 함께 트라넥사민산에 대한 3개 웰에 첨가하였다. 1.0 mL의 각각의 용량의 L-아르기닌 및 L-히스티딘과 함께 트라넥사민산을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5 ± 3% CO₂와 함께 36 ± 2°C에서 48 ± 2시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 상기 플레이트를 -60°C 내지 -90°C에서 냉동시키고, 해동하고, 각각의 웰의

내용물을 2,000 RPM에서 10분 동안 원심분리하였다. 각각의 웰로부터의 상층액을 수합하고, 감염성 바이러스에 대해 검정하였다.

[0117] 역가 결과는 하기 표 19에 도시되어 있다. 하기 나타낸 바와 같은 역가 값(Log₁₀TCID₅₀/mL)을 갖는 2% (w/v) 트라넥사민산과 0.5 mM L-아르기닌 및 0.5 mM L-히스티딘, 0.5 mM L-아르기닌 및 5 mM L-히스티딘, 0.5 mM L-아르기닌 및 10 mM L-히스티딘, 2 mM L-아르기닌 및 0.05 mM L-히스티딘, 2 mM L-아르기닌 및 0.5 mM L-히스티딘, 2 mM L-아르기닌 및 5 mM L-히스티딘, 5 mM L-아르기닌 및 0.05 mM L-히스티딘, 5 mM L-아르기닌 및 0.5 mM L-히스티딘, 및 5 mM L-아르기닌 및 5 mM L-히스티딘의 시료 양을 시험에 사용하였다.

표 19

시료	반복수	접촉 시간	역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
2% TA + 0.5 mM L-아르기닌 + 0.5 mM L-히스티딘	1	48 ± 2 시간	8.34 ± 0.08
	2		8.28 ± 0.06
	3		8.10 ± 0.08
2% TA + 0.5 mM L-아르기닌 + 5 mM L-히스티딘	1		7.92 ± 0.11
	2		7.50 ± 0.09
	3		7.68 ± 0.10
2% TA + 0.5 mM L-아르기닌 + 10 mM L-히스티딘	1		5.95 ± 0.10
	2		5.77 ± 0.10
	3		6.13 ± 0.09
2% TA + 2 mM L-아르기닌 + 0.05 mM L-히스티딘	1		7.56 ± 0.09
	2		7.86 ± 0.08
	3		8.10 ± 0.08
2% TA + 2 mM L-아르기닌 + 0.5 mM L-히스티딘	1		8.04 ± 0.09
	2		7.50 ± 0.09
	3		7.74 ± 0.00
2% TA + 2 mM L-아르기닌 + 5 mM L-히스티딘	1		6.67 ± 0.10
	2		7.38 ± 0.10
	3		7.56 ± 0.09
2% TA + 5 mM L-아르기닌 + 0.05 mM L-히스티딘	1		7.62 ± 0.08
	2		7.98 ± 0.09
	3		8.04 ± 0.09
2% TA + 5 mM L-아르기닌 + 0.5 mM L-히스티딘	1	7.92 ± 0.09	
	2	7.98 ± 0.09	
	3	7.74 ± 0.08	
2% TA + 5 mM L-아르기닌 + 5 mM L-히스티딘	1	6.91 ± 0.08	
	2	7.03 ± 0.09	
	3	6.91 ± 0.08	

[0118]

[0119] 2% (w/v) 트라넥사민산, 0.5 mM L-아르기닌, 2 mM L-아르기닌, 5 mM L-아르기닌, 및 2% (w/v) 트라넥사민산과 0.5 mM L-아르기닌, 2 mM L-아르기닌 및 5 mM L-아르기닌의 혼합물에 대한 결과적인 Log₁₀ 역가 감소는 하기 표 20에 제시되어 있으며, 하기 표 20에서 투입 바이러스 대조군 평균은 투입 바이러스 역가로서 사용되었다. 하기 제시된 바와 같이, Log₁₀ 역가 감소는 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 1.29, 0.5 mM L-아르기닌에 대해 0.28, 및 2 mM L-아르기닌에 대해 0.04에서 피크를 이룬 한편, 5 mM L-아르기닌은 어떠한 Log₁₀ 역가 감소도 보여주지 않았다. 나아가, Log₁₀ 역가 감소는 0.5 mM L-아르기닌 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 0.88, 2 mM L-아르기닌 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 0.88, 및 5 mM L-아르기닌 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 1.47에서 피크를 이루었다.

표 20

시료	반복 수	접촉 시간	투입 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	배출 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	Log ₁₀ 역가 감소
2% 트라넥사민산 (TA)	1	48 ± 2 시간	8.50	7.15	1.35
	2		8.50	7.21	1.29
	3		8.50	7.27	1.23
0.5 mM L-아르기닌	1		8.50	8.52	감소하지 않음
	2		8.50	8.22	0.28
	3		8.50	8.34	0.16
2 mM L-아르기닌	1		8.50	8.46	0.04
	2		8.50	8.46	0.04
	3		8.50	8.64	감소하지 않음
5 mM L-아르기닌	1		8.50	8.64	감소하지 않음
	2		8.50	8.52	감소하지 않음
	3		8.50	8.70	감소하지 않음
2% TA + 0.5 mM L-아르기닌	1		8.50	7.74	0.76
	2		8.50	7.62	0.88
	3		8.50	7.68	0.82
2% TA + 2 mM L-아르기닌	1		8.50	7.80	0.70
	2		8.50	7.86	0.64
	3		8.50	7.62	0.88
2% TA + 5 mM L-아르기닌	1	8.50	7.09	1.41	
	2	8.50	7.09	1.41	
	3	8.50	7.03	1.47	

[0120]

[0121]

0.5 mM L-히스티딘, 1 mM L-히스티딘, 5 mM L-히스티딘 및 10 mM L-히스티딘에 대한 결과적인 Log₁₀ 역가 감소는 하기 표 21에 제시되어 있으며, 하기 표 21에서 투입 바이러스 대조군 평균은 투입 바이러스 역가로서 사용되었다. 하기 제시된 바와 같이, L-히스티딘에 대한 Log₁₀ 역가 감소는 0.5 mM L-히스티딘에 대해 0.04, 및 1 mM L-히스티딘에 대해 0.10에서 피크를 이룬 한편, 잔존하는 시료는 어떠한 Log₁₀ 역가 감소도 보여주지 않았다.

표 21

시료	반복 수	접촉 시간	투입 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	배출 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	Log ₁₀ 역가 감소
0.5 mM L-히스티딘	1	48 ± 2 시간	8.50	8.46	0.04
	2		8.50	8.76	감소하지 않음
	3		8.50	8.76	감소하지 않음
1 mM L-히스티딘	1		8.50	8.40	0.10
	2		8.50	8.76	감소하지 않음
	3		8.50	8.70	감소하지 않음
5 mM L-히스티딘	1		8.50	8.52	감소하지 않음
	2		8.50	8.82	감소하지 않음
	3		8.50	8.64	감소하지 않음
10 mM L-히스티딘	1		8.50	8.70	감소하지 않음
	2		8.50	8.64	감소하지 않음
	3		8.50	8.64	감소하지 않음

[0122]

[0123]

0.01 mM L-히스티딘, 0.05 mM L-히스티딘, 0.1 mM L-히스티딘, 0.25 mM L-히스티딘 및 0.5 mM L-히스티딘과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산에 대한 결과적인 Log₁₀ 역가 감소는 하기 표 22에 제시되어 있으며, 하기 표 22에서 투입 바이러스 대조군 평균은 투입 바이러스 역가로서 사용되었다. 하기 제시된 바와 같이, Log₁₀ 역가 감소는 0.01 mM L-히스티딘 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 1.77, 0.05 mM L-히스티딘 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 1.53, 0.1 mM L-히스티딘 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 1.53, 0.25 mM L-히스티딘 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 1.59, 및 0.5 mM L-히스티딘 및 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 1.89에서 피크를 이루었다.

표 22

시료	반복수	접촉 시간	투입 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	배출 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	Log ₁₀ 역가 감소
2% TA + 0.01 mM L-히스티딘	1	48 ± 2 시간	8.50	6.91	1.59
	2		8.50	6.73	1.77
	3		8.50	6.97	1.53
2% TA + 0.05 mM L-히스티딘	1		8.50	6.97	1.53
	2		8.50	6.97	1.53
	3		8.50	7.15	1.35
2% TA + 0.1 mM L-히스티딘	1		8.50	7.03	1.47
	2		8.50	7.15	1.35
	3		8.50	6.97	1.53
2% TA + 0.25 mM L-히스티딘	1		8.50	7.15	1.35
	2		8.50	6.97	1.53
	3		8.50	6.91	1.59
2% TA + 0.5 mM L-히스티딘	1		8.50	7.15	1.35
	2		8.50	6.61	1.89
	3		8.50	6.97	1.53

[0124]

[0125]

0.5 mM L-아르기닌 및 0.5 mM L-히스티딘, 0.5 mM L-아르기닌 및 5 mM L-히스티딘, 0.5 mM L-아르기닌 및 10 mM L-히스티딘, 2 mM L-아르기닌 및 0.05 mM L-히스티딘, 2 mM L-아르기닌 및 0.5 mM L-히스티딘, 2 mM L-아르기닌 및 5 mM L-히스티딘, 5 mM L-아르기닌 및 0.05 mM L-히스티딘, 5 mM L-아르기닌 및 0.5 mM L-히스티딘, 및 5 mM L-아르기닌 및 5 mM L-히스티딘과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산에 대한 결과적인 Log₁₀ 역가 감소는 하기 표 23에 제시되어 있으며, 하기 표 23에서 투입 바이러스 대조군 평균은 투입 바이러스 역가로서 사용되었다. 하기 제시된 바와 같이, Log₁₀ 역가 감소는 0.5 mM L-아르기닌 및 0.5 mM L-히스티딘과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 0.40, 0.5 mM L-아르기닌 및 5 mM L-히스티딘과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 1.00, 0.5 mM L-아르기닌 및 10 mM L-히스티딘과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 2.73, 2 mM L-아르기닌 및 0.05 mM L-히스티딘과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 0.94, 2 mM L-아르기닌 및 0.5 mM L-히스티딘과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 1.00, 2 mM L-아르기닌 및 5 mM L-히스티딘과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 1.83, 5 mM L-아르기닌 및 0.05 mM L-히스티딘과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 0.88, 5 mM L-아르기닌 및 0.5 mM L-히스티딘과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 0.76, 및 5 mM L-아르기닌 및 5 mM L-히스티딘과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산에 대해 1.59에서 피크를 이루었다.

표 23

시료	반복수	접촉 시간	투입 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	배출 바이러스 역가 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	Log ₁₀ 역가 감소
2% TA + 0.5 mM L-아르기닌 + 0.5 mM L-히스티딘	1	48 ± 2 시간	8.50	8.34	0.16
	2		8.50	8.28	0.22
	3		8.50	8.10	0.40
2% TA + 0.5 mM L-아르기닌 + 5 mM L-히스티딘	1		8.50	7.92	0.58
	2		8.50	7.50	1.00
	3		8.50	7.68	0.82
2% TA + 0.5 mM L-아르기닌 + 10 mM L-히스티딘	1		8.50	5.95	2.55
	2		8.50	5.77	2.73
	3		8.50	6.13	2.37
2% TA + 2 mM L-아르기닌 + 0.05 mM L-히스티딘	1		8.50	7.56	0.94
	2		8.50	7.86	0.64
	3		8.50	8.10	0.40
2% TA + 2 mM L-아르기닌 + 0.5 mM L-히스티딘	1		8.50	8.04	0.46
	2		8.50	7.50	1.00
	3		8.50	7.74	0.76
2% TA + 2 mM L-아르기닌 + 5 mM L-히스티딘	1		8.50	6.67	1.83
	2		8.50	7.38	1.12
	3		8.50	7.56	0.94
2% TA + 5 mM L-아르기닌 + 0.05 mM L-히스티딘	1		8.50	7.62	0.88
	2		8.50	7.98	0.52
	3		8.50	8.04	0.46
2% TA + 5 mM L-아르기닌 + 0.5 mM L-히스티딘	1		8.50	7.92	0.58
	2		8.50	7.98	0.52
	3		8.50	7.74	0.76
2% TA + 5 mM L-아르기닌 + 5 mM L-히스티딘	1		8.50	6.91	1.59
	2		8.50	7.03	1.47
	3		8.50	6.91	1.59

[0126]

[0127] 결과의 개요

[0128] 이전의 고찰에서 상기 제시된 바와 같이, 다양한 퍼센트의 트라넥사민산을 사용하여 HSV-1, HSV-2, HIV 및 H3N2에 대한 바이러스 복제 감소를 실증하였다. 일반적으로, 저 바이러스 접종물과 고 바이러스 접종물 둘 모두에서 HSV-1 및 HSV-2에 관하여, 2.0% (w/v)의 트라넥사민산은 최상의 결과를 보여주지만, 낮은 퍼센트의 트라넥사민산에서도 HSV-1은 높은 감소 퍼센트를 보여주었다. HIV에 관하여, 더 높은 퍼센트, 예를 들어 4.0% (w/v)에서 트라넥사민산은 저 바이러스 접종물과 고 바이러스 접종물 둘 모두에서 매우 양호한 결과를 보여주었다. H3N2에 관하여, 트라넥사민산 항바이러스 성능은 용량 의존적인 것으로 보이고 바이러스 부하(load)과 관련이 있었다. 예를 들어, 8% (w/v) 및 10% (w/v)에서 트라넥사민산은 낮은 바이러스 부하($10^{3.0}$ TCID₅₀/mL)에서 높은 감소 퍼센트를 보여주는 한편, 10% (w/v)에서 트라넥사민산은 높은 바이러스 부하($10^{5.0}$ TCID₅₀/mL)에서 높은 감소 퍼센트를 보여준다.

[0129] 더욱이, 이전의 고찰에서 실증된 바와 같이, 아르기닌의 첨가는 HSV-1 및 HSV-2에서 트라넥사민산의 항바이러스 성능을 유의하게 향상시킨다. HSV-1에 관하여, 데이터는, 2% (w/v) 트라넥사민산 단독의 경우 피크 95% 감소와는 대조적으로, 10,000 μM L-아르기닌과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산은 바이러스 감소 퍼센트를 99%까지 증가 시킴을 나타낸다. 나아가, 데이터는, 25,000 μM L-아르기닌과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산이 바이러스 감소 퍼

센트를 99.99%까지 증가시킴을 보여준다. HSV-2에 관하여, 데이터는, 5,000 μM , 10,000 μM 및 25,000 μM L-아르기닌과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산은 99% 초과 바이러스 감소를 실증함을 나타낸다.

- [0130] 아르기닌 및 트라넥사민산의 실험실 시험은, 아르기닌을 길항함으로써 HSV-1 및 HSV-2 복제를 저해하는 데 있어서 트라넥사민산의 작용 기전을 실증하도록 설계되었다. 다양한 양의 아르기닌이 트라넥사민산-처리된 세포에 첨가되어, 이것이 바이러스 복제를 감소시킬 것인지 알아보았다. 놀랍게도, 결과는, 아르기닌과 조합된 트라넥사민산은 적어도 더 높은 수준에서 트라넥사민산 단독보다 바이러스를 더 저해하였음을 나타내었다. 이들 결과는 추가 검토를 촉진하였다.
- [0131] 이전의 조사는, 히스티딘, 그 다음 아르기닌이 헤르페스 복체에 관여하는 중요한 아미노산인 것을 개시하지만, 이후의 연구는 히스티딘이 아니라 아르기닌을 길항하는 라이신에 초점을 두고 있다. 라이신, 아르기닌 및 히스티딘은 3개의 염기성(비-산성) 아미노산이고, 이들의 구조는 매우 유사하며, 이때 일부 사람들은 이들을 서로, 특히 라이신 및 아르기닌의 유사체로 여긴다.
- [0132] 상기 제시된 실험실 데이터에 기반하여, 3개의 염기성 아미노산들 중 하나의 염기성 아미노산의 과잉은 다른 2개의 염기성 아미노산들을 길항할 것으로 고려된다. 더욱이, 2개의 염기성 아미노산들의 과잉은 세번째 염기성 아미노산을 길항할 것으로 고려된다. 마찬가지로, 라이신을 대신하는 유사체 또는 모방체, 예컨대 트라넥사민산에 대해서도 동일하게 적용된다. 이전의 실험실 시험 및 연구에 기반하여, 충분한 양에서, 트라넥사민산은 아르기닌 및 히스티딘을 길항하는 한편, 아르기닌과 트라넥사민산의 혼합물은 히스티딘을 길항하고, 히스티딘과 트라넥사민산의 혼합물은 아르기닌을 길항하는 것으로 고려된다. 본질적으로, 트라넥사민산에 하나 이상의 아미노산의 첨가는 항바이러스 활성의 효과를 유의하게 향상시킬 수 있다. 이러한 향상된 효과는 다른 아미노산을 길항하는(예를 들어 아르기닌과 조합되어 라이신으로서 작용하는 트라넥사민산은 히스티딘을 길항) 아미노산의 과잉에 의해 달성된다.
- [0133] 세포 내부에서 아르기닌 및 히스티딘의 정상적인 생리학적 농도는 대략 0.1 내지 1 mM, 또는 대략 평균 0.5 mM이다. 헤르페스 바이러스는 효율적으로 복제하기 위해 대략 0.5 mM 아르기닌과 0.5 mM 히스티딘 둘 모두를 필요로 하고, 각각 0.5 mM에서 아르기닌 및 히스티딘은 서로 길항하지 않는다. 그러나, 상기 기재된 연구는, 2% (w/v) 트라넥사민산은 아르기닌과 히스티딘 둘 모두를 길항하여, 아르기닌 및 히스티딘의 효과적인 이용 가능한 농도를 각각 0.5 mM보다 훨씬 낮게 감소시킴을 예시한다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 아르기닌은 1차적인 또는 가장 직접적인 표적일 수 있을 것이며, 한편 히스티딘은 2차적인 또는 간접적인 표적일 수 있는 것으로 여겨진다.
- [0134] 상기 예시된 연구는, 0.5 mM 아르기닌을 다시 첨가하는 것이 아르기닌의 "차단 효과"를 완화시키는 것을 돕지만, 히스티딘은 여전히 회복되지 않으며, 따라서, 단지 부분적인 구제(rescue)가 존재함을 실증한다. 0.5 mM 히스티딘을 다시 첨가하는 것은, 직접적인 표적 아르기닌이 여전히 "차단되어" 있으므로 구제를 돕지 않는다. 그러나, 0.5 mM 아르기닌과 0.5 mM 히스티딘 둘 모두를 다시 첨가하는 것은 트라넥사민산의 작용을 완화시키고, 헤르페스 바이러스 복제를 거의 완전히 구제한다.
- [0135] 상기 연구에 기반하여, 10 mM 이상(예를 들어 생리학적 수준과 비교하여 과잉임)에서 아르기닌과 히스티딘 둘 모두가 서로 길항하기 시작한다는 지표(indication)가 제공된다. 이와 같이, 10 또는 25 mM 아르기닌과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산은 2% (w/v) 트라넥사민산 단독보다 더 높은 수준의 바이러스 저해를 보여줄 것으로 구상된다. 이는, 2% (w/v) 트라넥사민산 단독보다 더 높은 수준의 바이러스 저해를 보여주는 0.5 mM 아르기닌 및 10 mM 히스티딘 시료와 2% (w/v) 트라넥사민산의 혼합으로 인한 것이다. 수행된 연구에서, 10 mM 히스티딘과 함께 2% (w/v) 트라넥사민산은 세포독성으로 인해 평가될 수 없을 것임을 주지해야 한다. 나아가, 2 내지 5 mM에서 아르기닌 또는 히스티딘의 농도는 경계선 근처에 있을 수 있는데, 이들이 2% (w/v) 트라넥사민산을 능가하여 다소 구제 효과를 보여줄 수 있기 때문이다.
- [0136] 하나 이상의 아미노산과 조합된 트라넥사민산은 트라넥사민산의 항바이러스 효능을 증가시킬 수 있는 것으로 구상된다. 조합은 지방족 아미노산, 방향족 아미노산, 산성 아미노산, 염기성 아미노산, 중성 아미노산, 독특한 아미노산, 아미노산 유사체 또는 모방체와 함께 트라넥사민산, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있으나 이들로 한정되는 것은 아니다. 더욱이, 아미노산과 함께 트라넥사민산(또는 다른 합성 라이신 또는 모방체)의 다양한 조합은 독성 없이 조성물의 더 높은 용량을 가능하게 한다고 여겨진다.
- [0137] 이들 실험실 시험에 사용되는 트라넥사민산의 퍼센트는 사용되는 특정 세포 배지에 의해 제한되었음을 주지해야 한다. 예를 들어, 2% (w/v) 트라넥사민산은 세포독성 없이 HSV-1 및 HSV-2에 대해 사용될 수 있었던 트라넥사민

산의 최대 농도였고, 4% (w/v) 트라넥사민산은 HIV-1에 대해 사용될 수 있었던 최대 농도였다. 그러나, 상이한 생물학적 거동, 예를 들어 활성 대사를 나타내는 인체에서, 훨씬 더 높은 농도의 합성 라이신 유사체가 사용될 수 있다. 전형적인 국소 용법은 3 내지 10% (w/v) 농도의 범위이고, 연구는 30% (w/v) 이하의 농도가 안전하게 투여될 수 있음을 나타내었다. 따라서, 상기 기재된 실험실 시험은 이들 바이러스를 억제하는 데 있어서 트라넥사민산의 효과의 강한 증거를 제공하고, 임상 용도에서 심지어 더 높은 농도의 합성 라이신 작용체가 구상된다. 나아가, 아르기닌과 함께 트라넥사민산은 히스티딘을 길항함으로써 히스티딘의 활성을 방해할 수 있다고 상기에서 실증되었다. 이는 세포독성 없이 아르기닌과 함께 트라넥사민산의 더 큰 용량을 가능하게 할 수 있다.

[0138] 인간 대상체에서 치료적 및 예방적 용법

[0139] 상기 기재된 실험실 시험 외에도, 다양한 치료적 및 예방적 용도 연구들이 인간 대상체에 대해 수행되었고 기록되었다. 예를 들어, 치료 활성은 입술 위에서 또는 그 부근에서 입술 발진의 재발성 발발의 이력을 갖는 54세의 여성 대상체를 통해 예시된다. 이러한 경우, 대상체는 발발의 제1 징후, 이러한 경우, 붉은 흠(blemish)과 이것을 둘러싼 작은 백색 반점을 주지하였으며 이것과 연관된 열열함, 통증 및 민감도가 있었으며, 소량의, 대략 0.25 mL의 5% (w/v) 트라넥사민산 수용액을 단순 면봉을 통해 영역에 즉시 적용하였다. 이러한 실시를 36시간의 경과에 걸쳐 5회 반복하였고, 놀랍게도 해당 36시간의 기간 이내에 입술 발진은 작은 붉은 반점만 보이는 지점까지 치유되었고, 이는 이후에 곧 완전히 해결되었다. 이러한 활성은 전형적인 항바이러스 치료, 예컨대 ABREVA[®]를 사용한 경우에도 보통 대략 14일 동안 지속되는 대상체의 발발의 전형적인 기간의 뚜렷한 향상이었다. 5% (w/v) 농도의 트라넥사민산이 효과적인 것으로 입증된 한편, 예를 들어 1 내지 14일의 경과에 걸쳐 0.25 내지 5 mL의 증가분으로 전달되는 광범위한 농도 및 총 투여량, 예컨대 0.5 내지 30% (w/v)는 마찬가지로 유익한 것으로 입증될 수 있다.

[0140] 상기 언급된 치료 연구 외에도, 추가의 연구가 수행되었으며, 이 연구에서, 일반적으로 약 2주 동안 지속되는 재발성 입술 발진의 경험을 갖는 3명의 인간 대상체는 발발 시작 검출 시 3% (w/v) 트라넥사민산을 국소적으로 1일에 수회 적용하였고, 발발의 증상은 48시간 이내에 해결되었다. 더 큰 발발을 피하기 위해 보통 수일 동안 ABREVA[®]를 적용한, 재발성 입술 발진의 경험을 갖는 네번째 대상체는 발발의 개시를 느끼고 매우 작은 물집을 주지한 경우 10% (w/v) 트라넥사민산을 국소적으로 1회 적용하였고, 다음날 아침 상기 물집은 사라졌고 발발은 중단되었다. 더욱이, 대상체들 중 1명은 3 또는 10% (w/v) 트라넥사민산을 이들의 얼굴에 대략 1년 동안 매일 적용하였고, 3 내지 5회 발발의 이들의 통상적인 경험과 비교하여 해당 년 동안 단지 한번의 입술 발진 발발을 경험하였다.

[0141] 더욱이, 개체들이 감기 또는 인플루엔자 감염의 증상을 느낀 경우 6 내지 8시간마다 3% (w/v) 트라넥사민산 용액을 이들의 비내 통로 및 목구멍에 적용한 경우 이들 개체 및 증상이 대략 2주의 통상적인 기간보다는 36시간 내지 48시간 이내에 해결된 3 가지 상황이 존재하였다.

[0142] 본 개시내용의 다양한 구현예들이 첨부된 표에서 예시되고 상기 상세한 설명에서 기재되긴 하였지만, 본 개시내용은 본원에 개시된 구현예에 제한되지 않지만 본원에 제시된 바와 같은 개시내용의 사상으로부터 벗어나지 않으면서 수많은 재배열, 변형 및 치환을 할 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0143] 용어 "실질적으로"는 당업자가 이해하는 바와 같이 명시된 것을 본질적으로 전체는 아니지만 대부분인 것으로 정의된다. 임의의 개시된 구현예에서, 용어 "실질적으로," "대략," "일반적으로," 및 "약"은 명시된 것의 [퍼센트] 내와 치환될 수 있으며, 이때, 상기 퍼센트는 0.1, 1, 5 및 10 퍼센트를 포함한다.

[0144] 상기는 몇몇 구현예들의 특징을 서술하여, 당업자는 본 개시내용의 양태를 보다 양호하게 이해할 수 있다. 당업자는, 이들이 본원에 도입된 구현예의 동일한 목적을 수행하고/하거나 동일한 이점을 달성하기 위해 다른 방법 및 조성물을 설계하거나 변형시키기 위한 기본으로서 본 개시내용을 쉽게 이용할 수 있음을 이해해야 한다. 당업자는 또한, 이러한 동등한 구성이 본 개시내용의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고, 이들이 본 개시내용의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 본원에서 다양한 변화, 치환 및 변경을 할 수 있음을 실현해야 한다. 본 발명의 범위는 후속하는 청구항의 언어에 의해서만 결정되어야 한다. 청구항 내에서 용어 "포함하는"은, 청구항 내의 요소들의 언급된 목록이 열린 그룹이 되도록 "~을 적어도 포함하는"을 의미하고자 한다. 용어 단수형("a," "an,") 및 다른 단수형 용어는 구체적으로 배제되지 않는 한 이의 복수형을 포함하고자 한다.