

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2022년 1월 6일 (06.01.2022)



WIPO PCT



(10) 국제공개번호

WO 2022/005204 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 31/5377 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
A61K 31/506 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) C12Q 1/6883 (2018.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2021/008269

(22) 국제출원일: 2021년 6월 30일 (30.06.2021)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2020-0081073 2020년 7월 1일 (01.07.2020) KR

(71) 출원인: 한국화학연구원 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) [KR/KR];
34114 대전시 유성구 가정로 141 (장동), Daejeon (KR).

(72) 발명자: 김성준 (KIM, Seong Jun); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 신혜진 (SHIN, Hye Jin); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 김천생 (KIM, Chonsaeng); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 구근본 (KU, Keunbon); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 김해수 (KIM, Hae Soo); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 윤건영 (YOON, Gun Young); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 안대균 (AHN, Dae Gyun); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 김균도 (KIM, Kyun Do); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 김범태 (KIM, Bum Tae); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 권영찬 (KWON, Young Chan); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 이선희 (LEE, Sun Hee); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 황인수 (HWANG, In Su); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 정지욱 (JEONG, Gi Uk); 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR).

(74) 대리인: 특허법인 주원 (B&IP-JOOWON PATENT AND LAW FIRM); 06050 서울시 강남구 언주로 711, 건설회관 9층 (논현동), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

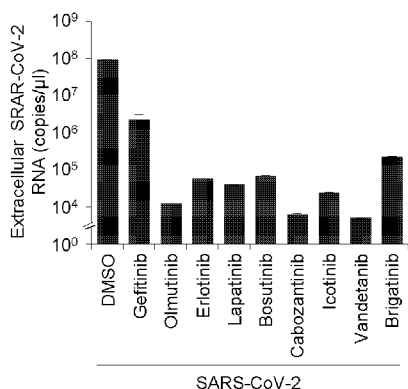
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: ANTIVIRAL COMPOSITION CONTAINING EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITOR AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 상피세포 성장인자 수용체 억제제를 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to the development of antiviral composition containing an epidermal growth factor receptor inhibitor as an active ingredient. HEK293T cells are treated with drugs by using a library of drugs conventionally used as epidermal growth factor receptor inhibitors, and are then infected with SARS-CoV-2, so that medicinal efficacy is evaluated by analyzing the extracellular SRAR-CoV-2 RNA copy number and nucleocapsid proteins, which measure the amount of viral reduction in the infected cells. Therefore, nine epidermal growth factor receptor inhibitors that are effective for the treatment of SARS-CoV-2 have been found.

(57) 요약서: 본 발명은 상피세포 성장인자 수용체 억제제를 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 조성물의 개발에 관한 것이다. 기존에 상피세포 성장인자 수용체 억제제로 사용되고 있는 약물 라이브러리를 사용하여 HEK293T 세포에 약물을 처리한 뒤 SARS-CoV-2를 감염시켜 감염된 세포에 바이러스가 얼마나 줄어드는지를 측정하는 세포의 SARS-CoV-2 RNA 카피 수 및 뉴클레오키프 단백질을 분석하여 약효를 평가하였다. 이를 통해 SARS-CoV-2의 치료에 효과가 있는 9종의 상피세포 성장인자 수용체 억제제를 발견하였다.

WO 2022/005204 A1

명세서

발명의 명칭: 상피세포 성장인자 수용체 억제제를 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 상피세포 성장인자 수용체 억제제(epidermal growth factor receptor inhibitor; EGFR inhibitor)를 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 2019년 12월 31일 중국 후베이성 우한에서 원인을 알 수 없는 호흡기 폐렴사례가 WHO에 처음 보고 되었다. 이후 사람과 사람 사이의 전파를 통해 지역사회 감염을 넘어 전 세계로 급속히 퍼져나가고 있다. 이 바이러스는 코로나바이러스중 하나이며 기존의 알려진 SARS 코로나바이러스와는 유전적으로 상이한 신종임이 밝혀졌다. 2020년 2월 13일 기준으로 보고된 바에 의하면 확진자는 6만명 이상이고 치사율은 2.2%를 나타내고 있다. WHO는 2020년 3월 11일 까지 한국을 포함하여 100개 이상의 국가에서 유행하고 있는 2019년형 코로나바이러스 감염증(COVID-19)을 세계적 대유행으로 선포하였다.
- [3] 코로나바이러스는 외피에 Spike (S) 단백질이 전자 현미경 상에서 왕관 모양을 나타내는 특징이 있는 양성 단일 가닥(+ssRNA) 바이러스로 60-140 nm의 크기의 원형 혹은 타원형 바이러스로 알려져 있다. 코로나비리데의 하위군은 Orthocoronavirinae로 이는 alphaCoV, betaCoV, deltaCoV와 gammaCov의 4가지 속으로 분류된다. 그중 alphaCoV, betaCoV만 포유동물에 감염되며 deltaCoV와 gammaCov는 조류와 일부 포유동물에 감염된다. 지금까지 인간을 감염시킬 수 있는 코로나바이러스는 7종류가 알려져 있다. 이들 중 betaCoV에 속하는 SARS-CoV와 MERS-CoV는 급성 호흡기 증상을 특징으로 하는 심각한 호흡기 전염병을 유발한다. SARS-CoV 및 MERS-CoV와 관련한 사망률은 각각 최대 10%와 35%이다. COVID-19 발생 초기 우한의 비정형 폐렴 환자로부터 분리된 유전체 서열은 bat SARS-like-CoVZXC21과 뉴클레오타이드 상동성이 89%, SARS-CoV와의 상동성은 82%인 것으로 분석되었으며, 같은 betaCoV에 속하는 것으로 밝혀져, 사스-코로나바이러스-2 (SARS-CoV-2)로 명명되었다. 최근 COVID-19 치료제 개발 연구가 급속히 증가하고 있으나 현재까지 치료제로 승인된 약물이 없다.
- [4] 신종 사스-코로나바이러스-2는 약 3만개의 염기쌍으로 이루어진 단일가닥의 양성 RNA 게놈을 가진 바이러스이다. 바이러스 표면이 외피로 둘러 쌓여 있는 바이러스이다. 일반적인 코비드-19 환자의 경우 체온상승, 기침, 그리고 가슴 통증과 같은 비교적 심하지 않은 증상을 보이지만, 일부 환자에서는 호흡곤란 및 폐렴과 같은 심각한 질환으로 발전되어 사망에 이르게 된다. 현재까지 승인된

치료제나 백신은 보고되지 않은 상황으로 증상을 완화시키는 대중 요법으로 환자를 치료하고 있다. 따라서 시급하게 치료용 약물의 개발이 필요한 상황이다. 약물 재창출 (Drug Repositioning)은 안전성과 임상 적용 가능성이 높은 FDA 승인 약물들을 이용하여 적용증이 다른 새로운 약물을 개발하는 방법이다. 잘 알려진 약물성과 많은 임상시험을 거친 약물을 이용하여 빠르게 약물을 개발할 수 있는 장점이 있다. FDA 승인 약물들을 이용하여 신종 사스-코로나바이러스-2 감염을 억제하는 약물을 스크리닝 하고, 이를 통해서 신속하게 치료제로 개발할 수 있을 것이다.

- [5] 특히, 상피세포 성장인자 수용체와 관련된 폐질환 및 신종 사스-코로나바이러스-2 감염증은 유사한 임상적 증상을 나타내고 있으므로, 본 연구자들은 기존에 FDA 승인 상피세포 성장인자 수용체 억제제 약물들을 이용하여 신종 사스-코로나바이러스-2 감염을 억제하는 약물을 스크리닝하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명자들은 기존에 상피세포 성장인자 수용체 억제제로 알려진 약물들을 대상으로 사스-코로나바이러스-2에 대한 효과를 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

기술적 해결방법

- [7] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib) 및 브리가티닙(Brigatinib)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 포함하는 항바이러스용 조성물을 제공한다.
- [8] 또한, 본 발명은 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib) 및 브리가티닙(Brigatinib)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 포함하는 바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [9] 또 다른 예로, 본 발명은 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib) 및 브리가티닙(Brigatinib)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 포함하는 바이러스 감염증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [10] 또 다른 예로, 본 발명은 스크리닝 대상 약물을 HEK293T 세포에 투여하는 단계;
- [11] 사스-코로나바이러스-2를 감염시키는 단계;
- [12] 사스-코로나바이러스-2의 N2 유전자에 대한 RNA 또는 단백질 양을 측정하는

단계; 및

- [13] 대조군으로 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib) 및 브리가티닙(Brigatinib)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 처리하는 단계;를 포함하는 사스-코로나바이러스-2 억제 약물을 스크리닝 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [14] 본 발명에 따라서 선별된 약물들은 신종 사스-코로나바이러스-2에 대해 우수한 항바이러스 효과를 나타내고, 안전성과 임상 적용 가능성이 높아서 신종 사스-코로나바이러스-2 감염증에 대한 치료제를 개발하는데 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [15] 도 1은 본 발명의 일 구현 예에 따른 상피세포 성장인자 억제제의 사스-코로나바이러스-2 감염 억제 효과를 나타낸 것이다. HEK293T 세포에 1의 감염다중도(multiplicity of infection; MOI)에서 사스-코로나바이러스-2를 감염시켰다. 감염후 4시간에 신선한 DMEM 배지로 5회 세척하였고, 각 상피세포 성장인자 억제제(10 μ M)를 44시간 동안 처리하였다. 사스-코로나바이러스-2를 감염시킨 세포에서 분리한 전체 세포의 RNA는 사스-코로나바이러스-2 N2 유전자에 특이적인 PCR 프라이머를 사용하여 사스-코로나바이러스-2 RNA 수준을 분석하였다.
- [16] 도 2는 본 발명의 일 구현 예에 따른 상피세포 성장인자 억제제의 사스-코로나바이러스-2 감염 억제 효과를 나타낸 것이다. HEK293T 세포에 1의 감염다중도(multiplicity of infection; MOI)에서 사스-코로나바이러스-2를 감염시켰다. 감염후 4시간에 신선한 DMEM 배지로 5회 세척하였고, 각 상피세포 성장인자 억제제(10 μ M)를 44시간 동안 처리하였다. 사스-코로나바이러스-2를 감염시킨 세포의 용해물(whole cell lysate)을 분석하기 위하여 사스-코로나바이러스-2 N2 단백질(NP) 특이적인 항체를 사용하였다. 그래프는 NP 발현 수준을 ImageJ 정량으로 나타낸 것이다.
- [17] 도 3은 본 발명의 일 구현 예에 따른 반데타닙(vandetanib)의 사스-코로나바이러스-2에 대한 효과를 나타낸 것이다. a는 반데타닙 처리 후 2일에 사스-코로나바이러스-2가 감염된 세포의 활성을 나타낸 것이고, b는 반데타닙의 사스-코로나바이러스-2 감염에 대한 용량의존적인 항바이러스 효과를 나타낸 것이며, c는 반데타닙을 사후처리한 경우의 효과를 나타낸 것이고, d는 사스-코로나바이러스-2가 감염된 생쥐모델의 계획을 나타낸 것이며, e는 사스-코로나바이러스-2가 감염된 생쥐에서 분리한 폐 조직의 세포내 사스-코로나바이러스-2 RNA 수준을 나타낸 것이고, f는 렘데시비르를 조합한 경우 상승적인 사스-코로나바이러스-2 억제효과를 나타낸 것이다.

- [18] 도 4는 본 발명의 일 구현 예에 따른 반데타닙(vandetanib)의 사스-코로나바이러스-2 변이주에 대한 효과를 나타낸 것이다. a-b는 사스-코로나바이러스-2 RNA 수준을 나타낸 것이고, c-e는 병소형성단위분석(focus forming unit assay) 결과를 나타낸 것이다.
- 발명의 실시를 위한 형태**
- [19] 이하, 본 발명의 바람직한 구현예에 대하여 상세히 설명한다. 또한, 하기의 설명에서는 구체적인 구성요소 등과 같은 많은 특정 사항들이 도시되어 있는데, 이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐 이러한 특정 사항들 없이도 본 발명이 실시될 수 있음은 이 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게는 자명하다 할 것이다. 그리고, 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 혹은 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.
- [20] 본 발명에서 용어, "예방"이라 함은 질환의 원인으로부터 발생을 억제하거나 지연시키는 것을 의미한다.
- [21] 본 명세서에서, "치료"라 함은 완전히 치유하지 않아도 증상의 진전 및/또는 악화를 억제하여 손상의 진행을 멈추거나, 또는 증상의 일부 혹은 전부를 개선하여 치유의 방향으로 유도하는 것을 의미한다.
- [22] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib) 및 브리가티닙(Brigatinib)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 포함하는 항바이러스용 조성물을 제공한다.
- [23] 또한, 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib) 및 브리가티닙(Brigatinib)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 포함하는 바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [24] 본 발명의 일 구현예에 따른 게피티닙(Gefitinib, 상품명 Iressa)는 특정 유방암, 폐암 및 다른 암에 사용되는 약물이다. 상피세포 성장인자 수용체가 과발현되어 있거나 돌연변이된 암에 효과적이다.
- [25] 올무티닙(Olmutinib)은 상피세포 성장인자 수용체 억제제로 비소세포성 폐암에 대한 효과가 알려져 있다. 특히 T790M 돌연변이가 발생한 상피세포 성장인자 수용체를 포함하고 있는 비소세포성 폐암에 대한 2차 치료제로 승인되었고, C797S 돌연변이에는 내성이 있는 것으로 알려져 있다.
- [26] 에를로티닙(Erlotinib, 상품명 Tarceva)은 비소세포성 폐암 및 췌장암 치료제로 사용되고 있다. 특히 엑손 19 결실 또는 엑손 21 치환(L858R) 돌연변이를 가지고

있는 상피세포 성장인자 수용체를 포함하고 있는 비소세포성 폐암에 대한 치료용도가 알려져 있다.

- [27] 라파티닙(Lapatinib, 상품명 Tykerb 또는 Tyverb)은 유방암 및 기타 고형암 치료용 경구용 약물로 알려져 있다. Her2/neu 및 상피세포 성장인자 수용체에 대한 2중 키나아제 억제제이다. Her-2 양성 유방암에서 조합 치료요법에 포함된다.
- [28] 보수티닙(Bosutinib, 상품명 Bosulif)은 저분자 BCR-ABL 및 Src 티로신 키나아제 억제제로 알려져 있고, 만성 골수성 백혈병 치료제로 사용된다.
- [29] 카보잔티닙(Cabozantinib, 상품명 Cabometyx 및 Cometriq)은 갑상선 수질암(medullary thyroid cancer) 치료제 및 신장세포암의 2차 치료제로 사용되고 있다. 타이로신 키나아제인 c-Met 및 VEGFR2(vascular endothelial growth factor receptor 2), AXL과 RET을 억제하는 기전이 알려져 있다.
- [30] 이코티닙(Icotinib, 상품명 Conmana)은 고도로 선택적인 1세대 상피세포 성장인자 수용체 타이로신 키나아제 억제제이다. 상피세포 성장인자 수용체 돌연변이를 갖고 있는 비소세포성 폐암의 환자에서 1차 단독 치료물질로 승인되어 사용중이다.
- [31] 반데타닙(Vandetanib, 상품명 Caprelsa)은 갑상선에서 발생하는 특정암에 사용되는 항암제이다. VEGFR2(vascular endothelial growth factor receptor), 상피세포 성장인자 수용체 및 RET 타이로신 키나아제를 포함하는 다수 세포 수용체에 작용하는 억제제로 알려져 있다.
- [32] 브리가티닙(Brigatinib, 상품명 Alunbrig)은 저분자 표적 항암제이다. anaplastic lymphoma kinase (ALK) 및 상피세포 성장인자 수용체에 대한 억제 기전이 알려져 있다. 세툽시맙(Cetuximab) 또는 파니투무맙(Panitumumab)과 같은 EGFR 항체를 브리가티닙과 병용할 경우 EGFR C797S과 같이 오시메르티닙(Osimertinib)에 의해 발생하는 내성 극복을 위해 사용될 수 있다.
- [33] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따른 약학 조성물에서, 상기 바이러스는 코로나바이러스에서 선택되는 것이고, 사스-코로나바이러스-2, 사스 또는 메르스인 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.
- [34] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따른 약학 조성물에서, 상기 바이러스 감염증은 독감, 감기, 인후염, 기관지염, 또는 폐렴을 포함하는 것일 수 있으나, 바이러스 감염으로 인해 발생하는 질환이라면 이에 제한되지 않는다.
- [35] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따른 약학 조성물에서, 상기 조성물은 바이러스 감염에 효과가 있는 추가 성분을 포함할 수 있고, 추가성분은 화합물, 천연물을 포함하는 바이러스 감염에 효과가 공지된 모든 성분을 포함할 수 있다.
- [36] 본 발명의 조성물은 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [37] 본 발명의 약학 조성물은 질환의 예방 및 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 약물 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수

있다.

- [38] 본 발명의 약학 조성물은, 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화될 수 있으며, 산제, 정제, 캡슐제, 주사제 및 액제가 보다 바람직하다. 이러한 제제화는 약제학 분야에서 통상적으로 행하여지는 방법으로 수행될 수 있으며, Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.
- [39] 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 및 광물유 등을 포함한다.
- [40] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 추가로 사용하여 조제될 수 있다.
- [41] 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.
- [42] 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁액, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween), 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [43] 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서 본 발명의 조성물은 1 일 0.01 내지 99.9 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 99 중량%로 포함될 수 있다. 일일 투여량은 약 0.1 내지 1,000 mg/kg으로, 바람직하게는 100~300 mg/kg일 수 있다.
- [44] 추가적으로, 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib),

반데타닙(Vandetanib) 및 브리가티닙(Brigatinib)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 포함하는 바이러스 감염증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

- [45] 상기 식품 조성물로는 예를 들어, 각종 일반식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제 등이 있다.
- [46] 또한, 상기 성분은 질환의 예방 효과를 목적으로 식품 또는 음료에 첨가될 수 있다. 이때, 식품 또는 음료 중의 상기 성분의 양은 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100 g을 기준으로 0.02 내지 5 g, 바람직하게는 0.3 내지 1 g의 비율로 가할 수 있다.
- [47] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 성분을 함유하는 것 외에 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며, 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등의 추가 성분을 함유할 수 있다. 상술한 천연탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토오스, 수크로오스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 솔비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제인 타우마틴, 스테비아 추출물, 예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등; 및 합성 향미제, 예를 들어 사카린, 아스파르탐 등을 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 g당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다. 상기 외에 본 발명의 성분은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 및 천연 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 성분은 천연 과일 주스, 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이때, 첨가제의 비율은 그다지 중요하지는 않지만 본 발명의 성분 100 중량부 당 0.01 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [48] 또한, 본 발명의 목적을 달성하기 위하여,
- [49] 본 발명은 스크리닝 대상 약물을 HEK293T 세포에 투여하는 단계;
- [50] 사스-코로나바이러스-2를 감염시키는 단계;
- [51] 사스-코로나바이러스-2의 N2 유전자에 대한 RNA 또는 단백질 양을 측정하는 단계; 및 대조군으로 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib) 및 브리가티닙(Brigatinib)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 처리하는 단계;를 포함하는 사스-코로나바이러스-2 억제 약물을 스크리닝 방법을 제공한다.

- [52] 약물의 스크리닝에 있어, 렘데시비르(Remdesivir) 약물을 대조군으로 사용하여 약물의 효과를 비교하나, 이 분야에 사스-코로나바이러스-2 억제 약물로 알려져 있는 약물은 모두 사용할 수 있고, 이에 제한되지 않는다.
- [53] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 상세하게 후술되어있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.
- [54] <실시예 1> 세포 배양 및 바이러스
- [55] 사람 태아 신장 293 세포주(Human embryonic kidney 293 cells; HEK293)는 고포도당 DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium; Gibco)에 10% 우태아 혈청(fetal bovine serum; Hyclone)을 첨가한 배지에서 배양하였다. 사스-코로나바이러스-2는 아프리카 녹색 원숭이 신장세포주인 Vero E6 세포에 감염시켜 준비하였다. 사스-코로나바이러스-2 감염은 생물안전 3등급 실험실(Biosafety Level 3; BSL3)에서 1의 감염다중도(multiplicity of infection; MOI)에서 수행하였다. 모든 세포주는 5% 37°C CO₂ 가습 배양기에서 배양되었다. 본 발명에서 사용된 사스-코로나바이러스-2는 질병관리청(Korean Centers for Disease Control and Prevention)에서 제공받아 사용하였고, 하기 표 1과 같다.
- [56] [표1]

Virus	Clade		NCCP* number	Cell line for virus propagation	Virus stock Concentration* *
SARS-CoV-2	S		43326	Vero E6	1x10 ⁶ pfu/ml
	V		43342		5x10 ⁵ pfu/ml
	G		43343		1x10 ⁶ pfu/ml
	GR		43344		1x10 ⁶ pfu/ml
	GH		43345		1x10 ⁶ pfu/ml
	GR	UK Variant (B.1.1.7)	43381		1x10 ⁷ pfu/ml
	GH	SA Variant (B.1.351)	43382		1x10 ⁷ pfu/ml

[57] *NCCP: National Culture collection for Pathogens, National Institute of Health, South Korea

[58] <실시예 2> 시약 및 항체

[59] FDA(The US Food and Drug Administration) 승인된 EGFR 억제제로 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib) 및 브리가티닙(Brigatinib)은 한국화학연구원(KRICT) 내 한국 화합물은행(Korean Chemical Bank)에서 제공받았다.

[60] 본 연구에 사용된 1차 항체는 다음과 같다: mouse monoclonal anti- β -actin (Cell Signaling); rabbit monoclonal anti-SARS-CoV2 nucleoprotein (Sino biological). 웨스턴블롯분석(Western blot analysis)을 위한 2차 항체는 HRP-conjugated anti-mouse IgG (Invitrogen)와 HRP-conjugated anti-rabbit IgG (Invitrogen)을 사용하였다.

[61] <실시예 3> 실시간 정량 RT-PCR(realtime qRT-PCR)

[62] 배양 상청액(supernatants)로부터 획득한 세포외 바이러스 RNA는 QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen)으로 분리하였다. 세포외 사스-코로나바이러스-2 RNA의 카피 수는 One Step PrimeScript III RT-PCR Kit (Takara)를 사용하여 실시간 정량 PCT로 측정하였다. RT-PCR에 사용된 프라이머 세트는 다음과 같다.

[63] 2019-nCoV_N2 forward, 5'-TTA CAA ACA TTG GCC GCA AA;

[64] N2 reverse 5'-GCG CGA CAT TCC GAA GAA;

[65] N2 probe 5'-FAM-ACA ATT TGC CCC CAG CGC TTC AG-BHQ1;

[66] β -actin forward, 5'- ACAGAGCCTCGCCTTTG;

[67] β -actin reverse, 5'-CCTTGACATGCCGGAG,

[68] β -actin probe; 5'-/56-FAM/TCATCCATG/ZEN/GTGAGCTGGCGG/3IABkFQ

[69] 실시간 정량 PCR은 QuantStudio3 Real-Time PCR System (Applied Biosystems)을 사용하여 수행하였다.

[70] <실시예 4> 웨스턴 블롯 분석(Western blot analysis)

[71] 웨스턴 블롯 분석을 위하여 변성된 단백질 샘플은 SDS loading buffer (50 mM Tris, pH 6.8, 2% SDS, 10% glycerol, 0.1M DTT, 0.05% bromophenol blue)에서 끓여서 준비하였다. 단백질은 SDS-PAGE에서 분리되었고, PVDF 멤브레인(Millipore, IPVH00010)으로 이동되었다. 멤브레인은 5% 탈지분유(skimmed milk)를 포함하는 PBS에 0.1% 트윈-20(tween-20)을 포함하는 PBS-T에서 블로킹하여 비특이적인 결합을 차단하였고, 해당 단백질에 대한 항체로 염색하였다. 멤브레인은 PBS-T로 3회 세척한 후 western ECL Femto kit (LPS Solution, FEMTO-100)를 사용하여 현상하였다. 이미지는 ImageQuant LAS 4000 (GE Healthcare)을 사용하여 캡처한 후 ImageJ 소프트웨어를 사용하여 단백질 발현 밀도를 정량하였다.

[72] <실시예 5> 세포 활성 분석(Cell viability assay)

[73] 세포 활성은 CellTiter-Glo assay (Promega)를 사용하여 Synergy H1 Microplate Reader (BioTek)에서 제조자의 지침에 따라 수행하였다. 전체 세포 수와 세포 활성은 haemocytometer와 trypan blue exclusion 방법으로 정량하였다.

[74] <실시예 6> 동물 실험(Animal experiment)

[75] 생쥐 실험은 한국화학연구원의 기관 동물실험 위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)에서 승인받았다(2020-8B-07-01). 9마리의 야생 C57BL/6 생쥐(15월령)를 3개의 그룹으로 나누어 ABSL-3 시설에 수용하였다. 각 그룹의 생쥐는 이소플루란(isoflurane)으로 안락사시켰고, 사스-코로나바이러스-2 (1x10⁵ pfu/head, clade S)를 비강내 경로로 각 생쥐에 감염시켰다. 생쥐는 구강 투여를 통해 대조군(vehicle) 또는 반데타닙(25 mg/kg per mouse)를 1일 1회 투여받았다. 모든 생쥐는 감염 후 4일에 추가적인 분석을 위하여 종료되었다. 생쥐의 폐 샘플은 PBS로 세척하여 사스-코로나바이러스-2 억제 시험을 위해 수거되었다. 폐로부터 얻은 조직 샘플은 차가운 인산염완충액(cold PBS)에서 FastPrep-24 호모게나이저(MP Biomedicals)를 5 사이클(20s on/ 20s off)로 분쇄되었다. 3회의 추가적인 냉동-해동 과정이 -80°C에서 수행되었고, 폐조직에서 바이러스 RNA와 단백질 측정을 위하여 세포 부산물을 13000 rpm에서 1분동안 원심분리하여 제거하였다.

[76] <실시예 7> 병소형성단위분석(Focus forming unit assay, FFU assay)

[77] 배양액에서 바이러스 감염을 측정하기 위하여 FFU 분석법을 사용하였다. Vero E6 세포를 96-well 플레이트에 분주하였다. 감염세포 배양액은 세포의 감염측정을 위해 사용되었고, 플레이트는 37°C에서 배양되었다. 8시간 후 세포는 PBS로 세척된 후 4% 파라포름알데히드로 고정하였고, 메탄올로 투과되었다. 사스-코로나바이러스-2 병소는 anti-SARS-CoV-2 (anti-ScoV2) N 항체에 이은 HRP-결합 goat-anti-rabbit IgG secondary 항체 및 TMB 기질(Promega)로 현상되었다. 플레이트는 어두운 환경의 실온에서 30분간 방치되었다. 플레이트를 세척하였고, 광학현미경 하에서 관찰하기 위해 건조하였다. 사스-코로나바이러스-2 양성 병소의 수는 스캔하여 각 웰에서 ImmunoSpot reader (CTL, Shaker Height, OH)를 사용하여 수를 측정하였다.

[78] <실시예 8> 통계 분석(Statistical analysis)

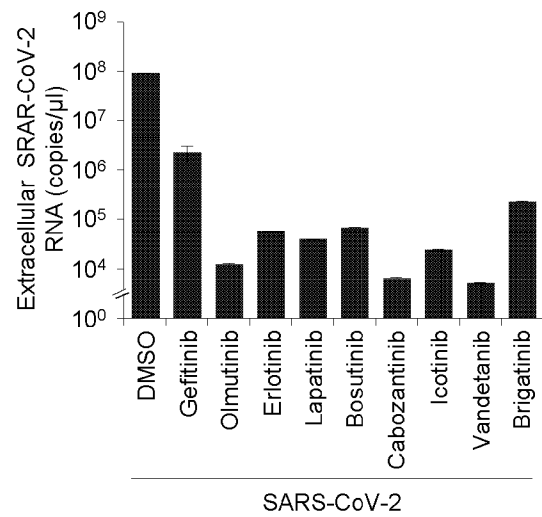
[79] 통계 분석은 unpaired Student's t-test와 one-way ANOVA를 사용하여 Graphpad Prism 8 (Graphpad, La Jolla, CA, USA)에서 분석하였다. P<0.05이면 통계적으로 유의한 수준으로 고려하였다.

청구범위

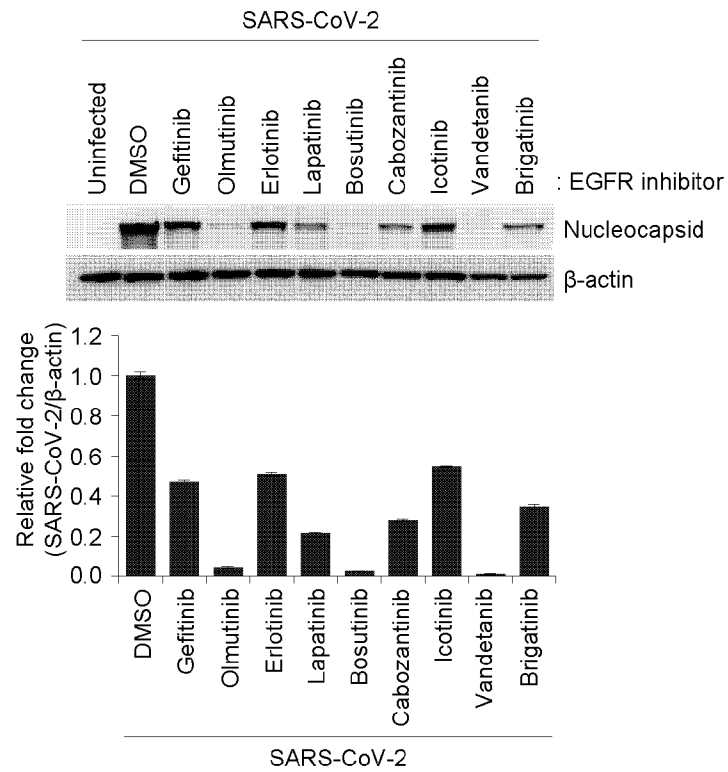
- [청구항 1] 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib) 및 브리가티닙(Brigatinib)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 포함하는 항바이러스용 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 바이러스는 코로나바이러스인 것을 특징으로 하는 항바이러스용 조성물.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 코로나바이러스는 사스-코로나바이러스-2, 사스 또는 메르스인 것을 특징으로 하는 항바이러스용 조성물.
- [청구항 4] 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib) 및 브리가티닙(Brigatinib)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 포함하는 바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 바이러스는 코로나바이러스인 것을 특징으로 하는 바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 코로나바이러스는 사스-코로나바이러스-2, 사스 또는 메르스인 것을 특징으로 하는 바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 7] 제4항에 있어서, 상기 바이러스 감염증은 독감, 감기, 인후염, 기관지염 또는 폐렴인 것을 특징으로 하는 바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 8] 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib) 및 브리가티닙(Brigatinib)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 포함하는 바이러스 감염증 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 바이러스는 코로나바이러스인 것을 특징으로 하는 바이러스 감염증 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 코로나바이러스는 사스-코로나바이러스-2, 사스 또는 메르스인 것을 특징으로 하는 바이러스 감염증 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 11] 제8항에 있어서, 상기 바이러스 감염증은 독감, 감기, 인후염, 기관지염 또는 폐렴인 것을 특징으로 하는 바이러스 감염증 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 12] 스크리닝 대상 약물을 HEK293T 세포에 투여하는 단계;

사스-코로나바이러스-2를 감염시키는 단계;
사스-코로나바이러스-2의 N2 유전자에 대한 RNA 또는 단백질 양을
측정하는 단계; 및
대조군으로 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib),
에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib),
카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib) 및
브리가티닙(Brigatinib)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을
처리하는 단계;를 포함하는 사스-코로나바이러스-2 억제 약물을
스크리닝 방법.

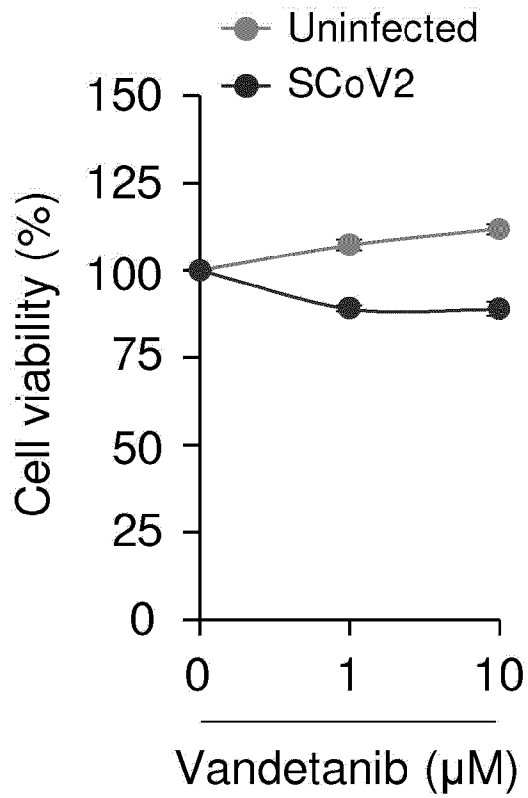
[도1]



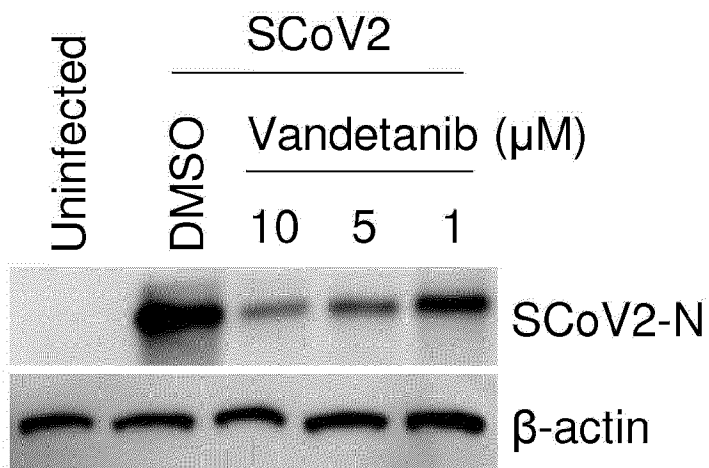
[도2]



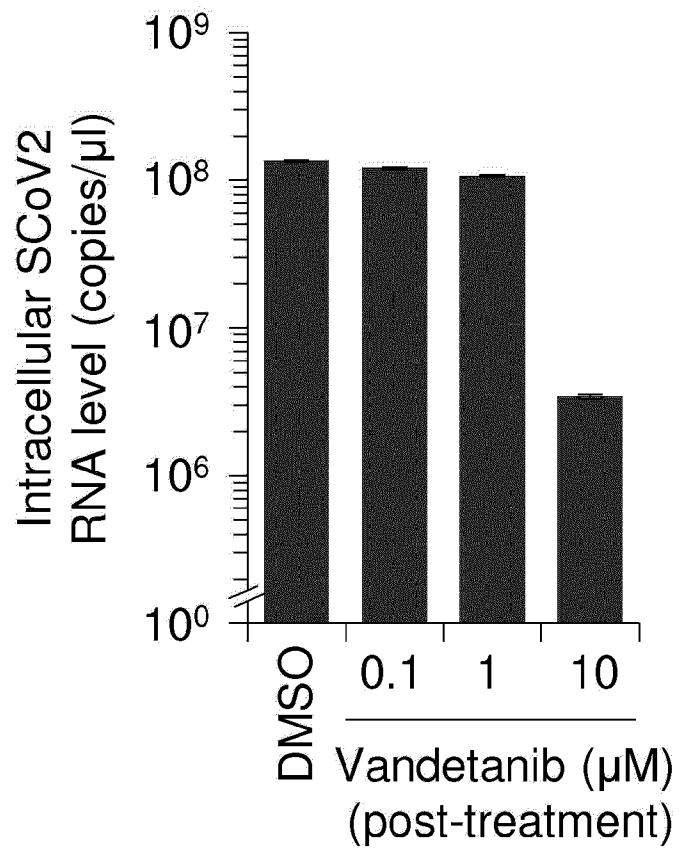
[도3a]



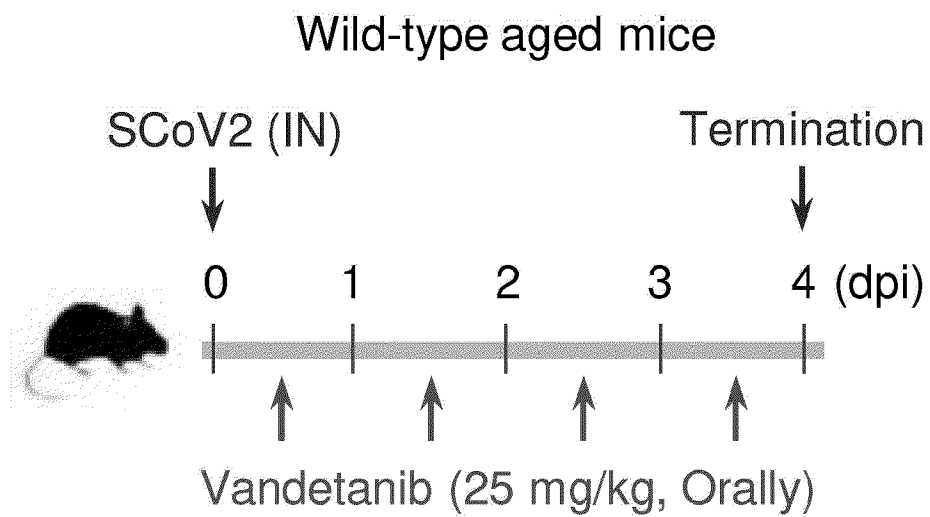
[도3b]



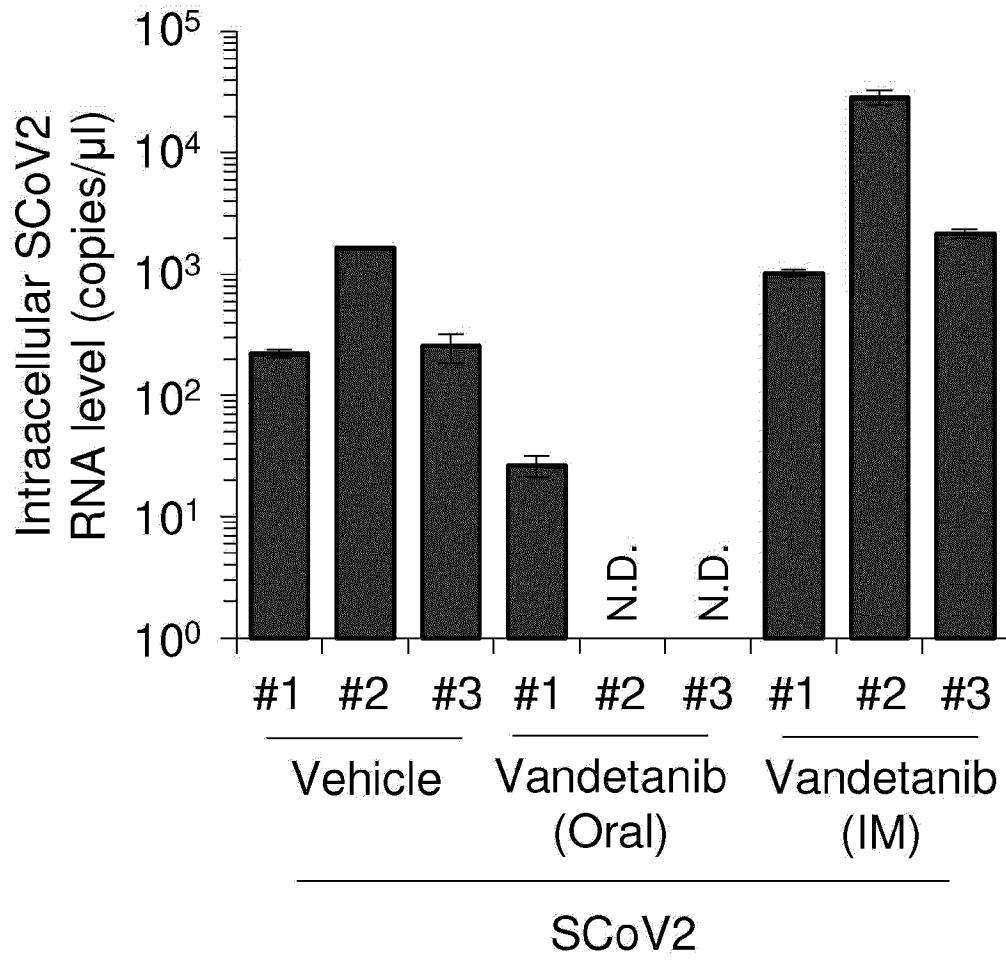
[도3c]



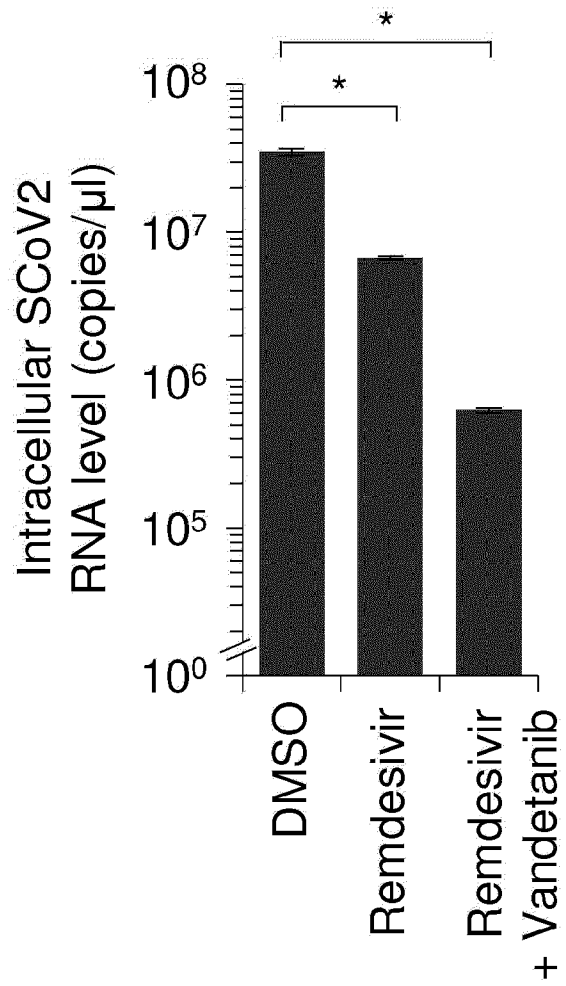
[도3d]

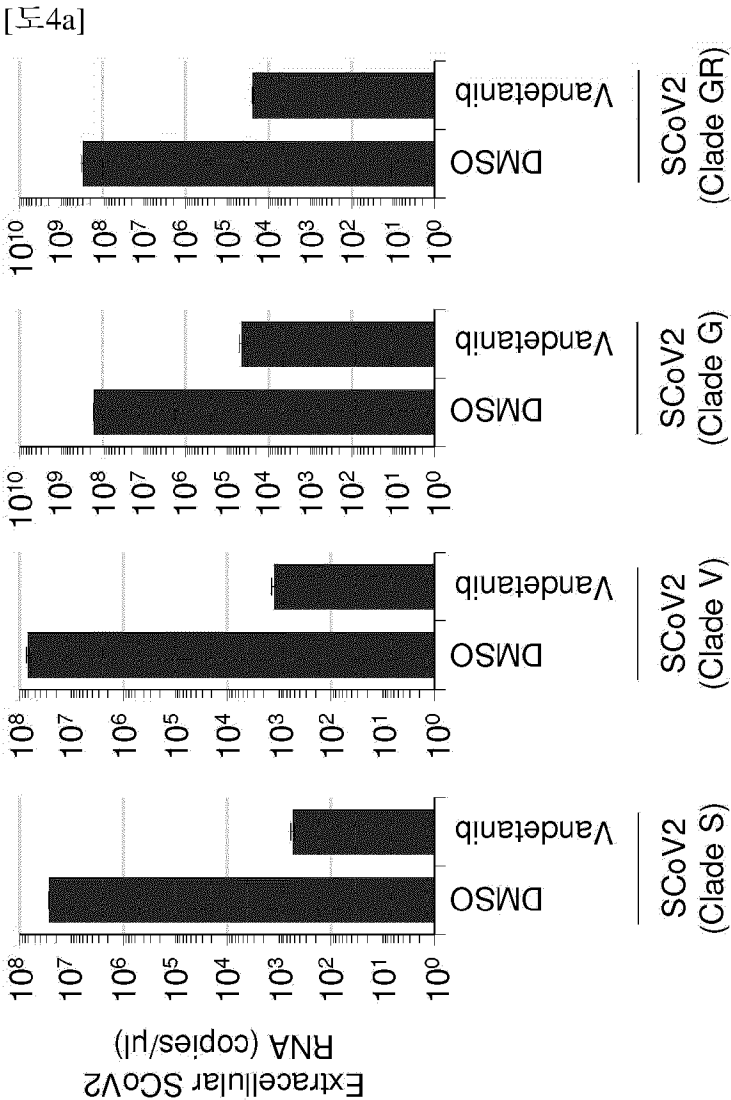


[도3e]

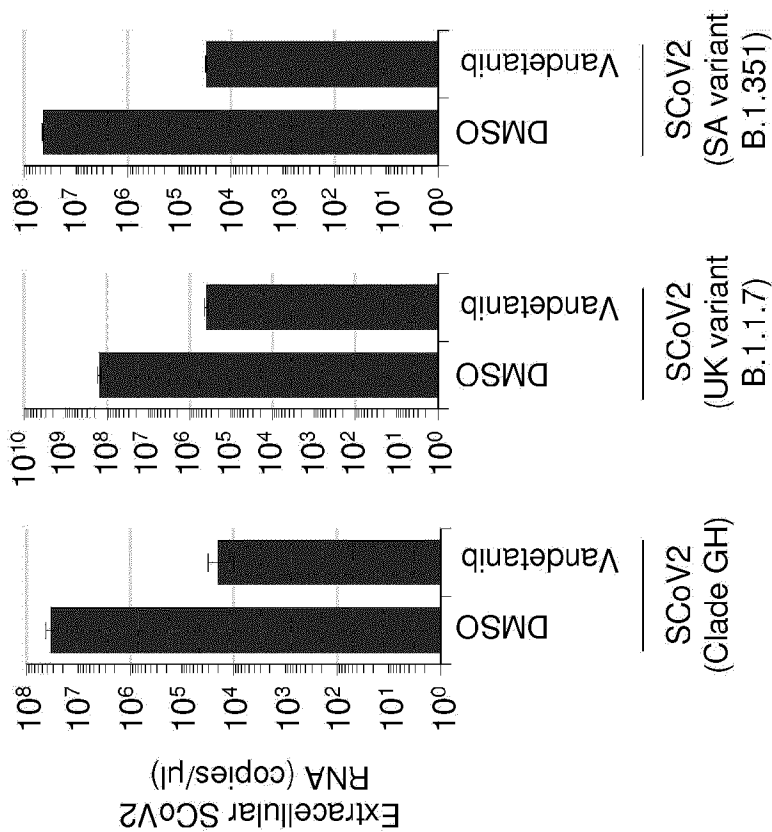


[도3f]

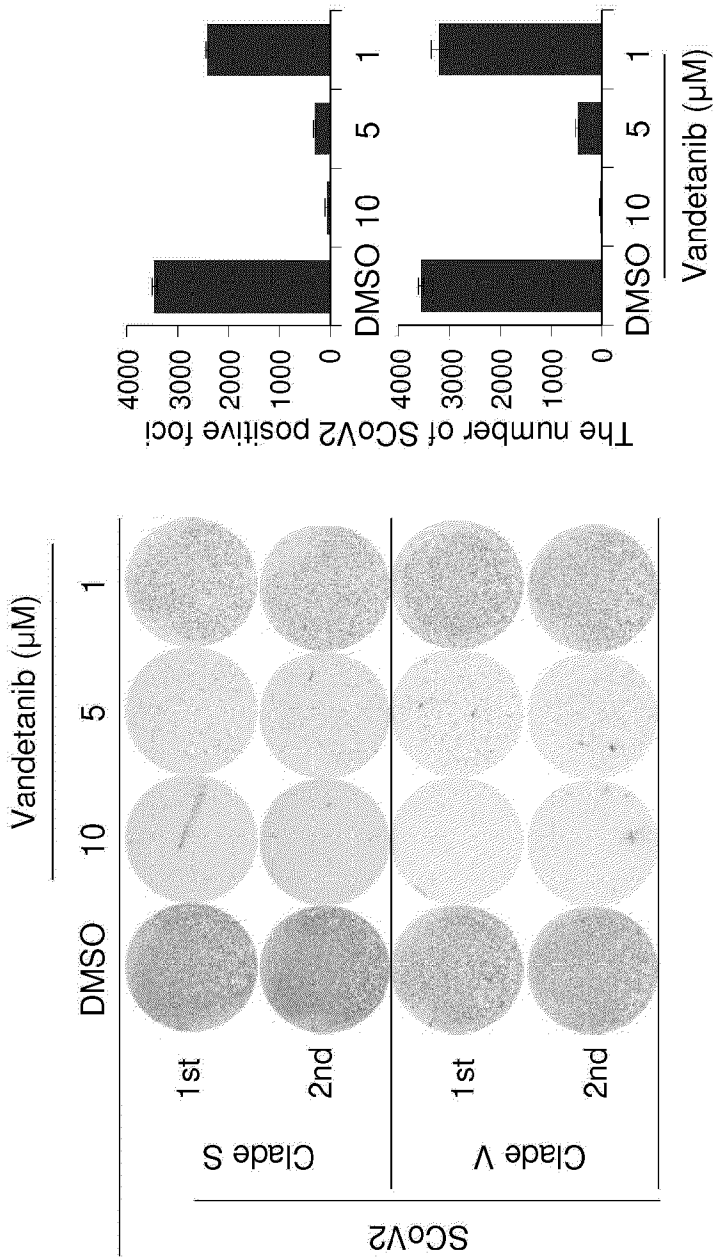




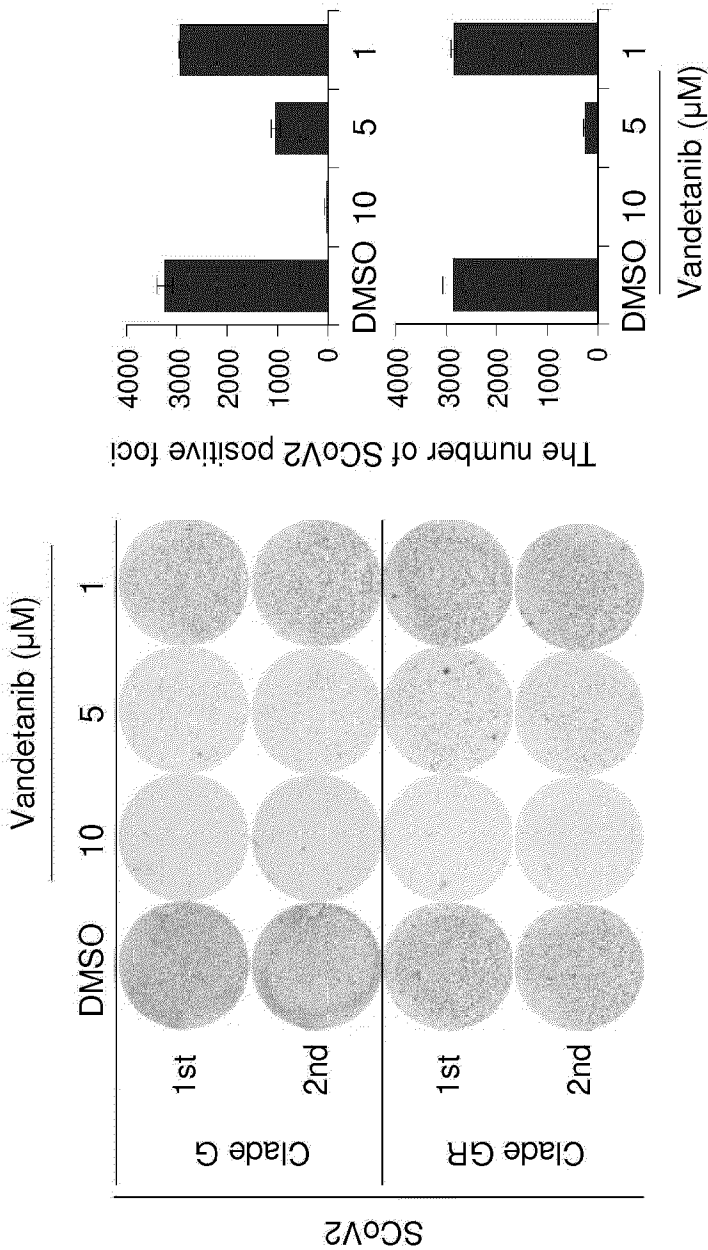
[도4b]



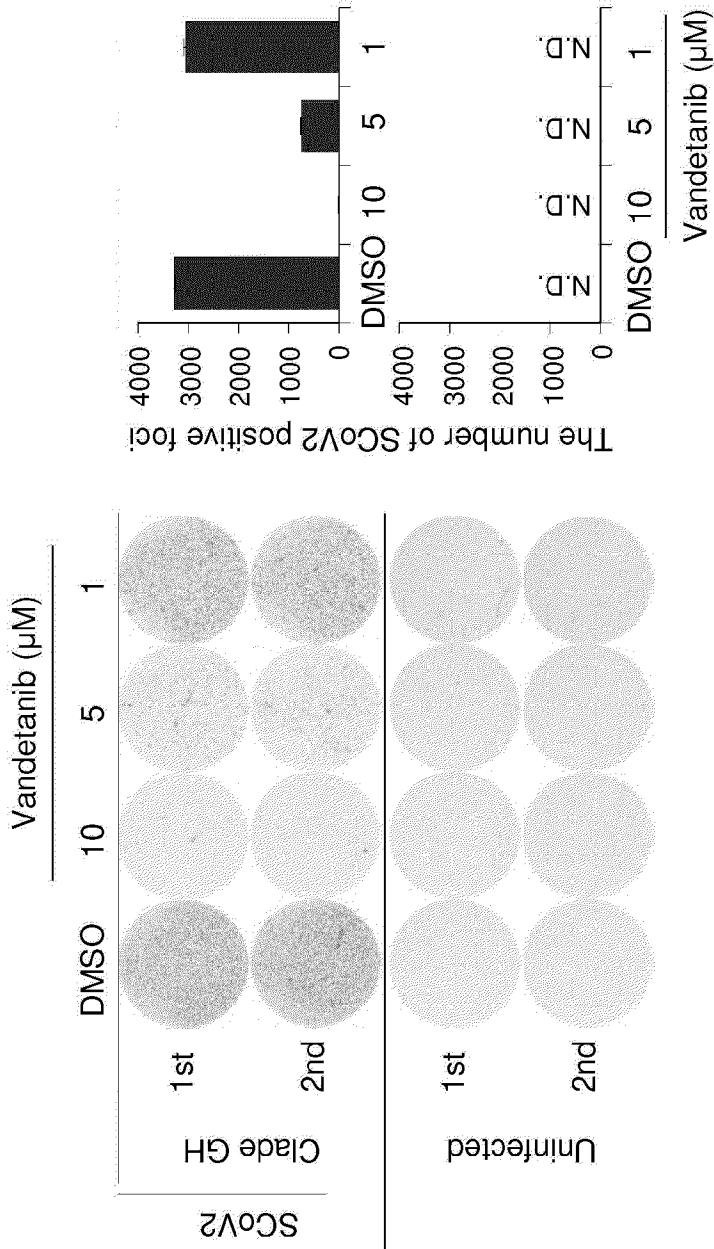
[도4c]



[도4d]



[도4e]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/008269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i; G01N 33/50(2006.01)i; C12Q 1/6883(2018.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/5377(2006.01); A61K 31/4178(2006.01); A61K 31/506(2006.01); A61K 31/517(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 상피세포 성장인자 수용체 억제제(epidermal growth factor receptor inhibitor, EGFR inhibitor), 코로나 바이러스(coronavirus), SARS-CoV-2, 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 만데타닙(Vandetanib), 브리가티닙(Brigatinib)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>HONDERMARCK, H. et al. The role of growth factor receptors in viral infections: An opportunity for drug repurposing against emerging viral diseases such as COVID-19?. FASEB BioAdvances. May 2020, vol. 2, no. 5, pp. 296-303. See abstract; table 1; figure 1; and pages 298-301.</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Retrieved from the Internet. GARCIA, G., Jr. et al. Antiviral drug screen of kinase inhibitors identifies cellular signaling pathways critical for SARS-CoV-2 replication. 25 June 2020. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.150326v1.full.pdf. See abstract; and pages 5-6.</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Retrieved from the Internet. KLANN, K. et al. Growth factor receptor signaling inhibition prevents SARS-CoV-2 replication. 19 May 2020. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.14.095661v2.full.pdf. See abstract; figure 3; and pages 4-6.</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	HONDERMARCK, H. et al. The role of growth factor receptors in viral infections: An opportunity for drug repurposing against emerging viral diseases such as COVID-19?. FASEB BioAdvances. May 2020, vol. 2, no. 5, pp. 296-303. See abstract; table 1; figure 1; and pages 298-301.	1-11	Y	Retrieved from the Internet. GARCIA, G., Jr. et al. Antiviral drug screen of kinase inhibitors identifies cellular signaling pathways critical for SARS-CoV-2 replication. 25 June 2020. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.150326v1.full.pdf . See abstract; and pages 5-6.	12	X	Retrieved from the Internet. KLANN, K. et al. Growth factor receptor signaling inhibition prevents SARS-CoV-2 replication. 19 May 2020. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.14.095661v2.full.pdf . See abstract; figure 3; and pages 4-6.	1-11
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	HONDERMARCK, H. et al. The role of growth factor receptors in viral infections: An opportunity for drug repurposing against emerging viral diseases such as COVID-19?. FASEB BioAdvances. May 2020, vol. 2, no. 5, pp. 296-303. See abstract; table 1; figure 1; and pages 298-301.	1-11												
Y	Retrieved from the Internet. GARCIA, G., Jr. et al. Antiviral drug screen of kinase inhibitors identifies cellular signaling pathways critical for SARS-CoV-2 replication. 25 June 2020. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.150326v1.full.pdf . See abstract; and pages 5-6.	12												
X	Retrieved from the Internet. KLANN, K. et al. Growth factor receptor signaling inhibition prevents SARS-CoV-2 replication. 19 May 2020. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.14.095661v2.full.pdf . See abstract; figure 3; and pages 4-6.	1-11												
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 13 October 2021		Date of mailing of the international search report 13 October 2021												
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/008269**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014-0127157 A1 (CANINO, E. et al.) 08 May 2014 (2014-05-08) See abstract; and claims 1-10.	1,4,8
A	KR 10-2017-0009276 A (IL YANG PHARM. CO., LTD.) 25 January 2017 (2017-01-25) See entire document.	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/008269

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2014-0127157	A1	08 May 2014	None			
KR	10-2017-0009276	A	25 January 2017	WO	2017-010835	A1	19 January 2017

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i; G01N 33/50(2006.01)i; C12Q 1/6883(2018.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/5377(2006.01); A61K 31/4178(2006.01); A61K 31/506(2006.01); A61K 31/517(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 상피세포 성장인자 수용체 억제제(epidermal growth factor receptor inhibitor, EGFR inhibitor), 코로나 바이러스(coronavirus), SARS-CoV-2, 게피티닙(Gefitinib), 올무티닙(Olmutinib), 에를로티닙(Erlotinib), 라파티닙(Lapatinib), 보수티닙(Bosutinib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 이코티닙(Icotinib), 반데타닙(Vandetanib), 브리가티닙(Brigatinib)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X Y	HONDERMARCK, H. 등, 'The role of growth factor receptors in viral infections: An opportunity for drug repurposing against emerging viral diseases such as COVID-19?', FASEB BioAdvances, 2020.05, 2권, 5호, 페이지 296-303 초록; 표 1; 도면 1; 페이지 298-301	1-11 12
Y	인터넷 자료, GARCIA JR., G. 등, 'Antiviral drug screen of kinase inhibitors identifies cellular signaling pathways critical for SARS-CoV-2 replication', 2020.06.25, https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.150326v1.full.pdf 초록; 페이지 5-6	12
X	인터넷 자료, KLANN, K. 등, 'Growth factor receptor signaling inhibition prevents SARS-CoV-2 replication', 2020.05.19, https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.14.095661v2.full.pdf 초록; 도면 3; 페이지 4-6	1-11
X	US 2014-0127157 A1 (CANINO, E. 등) 2014.05.08 요약; 청구항 1-10	1,4,8
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2021년10월13일(13.10.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년10월13일(13.10.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2017-0009276 A (일양약품주식회사) 2017.01.25 전체 문헌	1-12

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2014-0127157 A1	2014/05/08	없음	
KR 10-2017-0009276 A	2017/01/25	WO 2017-010835 A1	2017/01/19