



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0014025
(43) 공개일자 2022년02월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/24 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)
A61P 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/24 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0093573
(22) 출원일자 2020년07월28일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
김지후
세종특별자치시 갈매로 479, 103동 1704호 (어진동, 한뜰마을1단지)
이경선
서울특별시 강남구 영동대로 22, 804동 909호 (일원동, 디에이치자이개포)
(72) 발명자
이경선
서울특별시 강남구 영동대로 22, 804동 909호 (일원동, 디에이치자이개포)
김지후
세종특별자치시 갈매로 479, 103동 1704호 (어진동, 한뜰마을1단지)

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **나파모스타트 메실레이트와 텍사메타손 또는 그 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 나파모스타트 메실레이트와 텍사메타손 또는 그 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물에 관한 것으로, 일 양상에 따른 조성물은, 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)에 대한 예방 또는 치료 효과가 있는 항바이러스 약학적 조성물로, 두 성분을 병용 투여함으로써 단독 투여에 비하여 상승된 코로나 바이러스 감염증의 예방 및 치료 효과를 나타낼 수 있으며, 각 약물의 과량 투여 또는 장기 투여에 의해 유발될 수 있는 부작용을 경감시킬 수 있는 효과가 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 31/14 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(1) 유효 성분으로서, 나파모스타트(nafamostat), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머; 및

(2) 유효 성분으로서, 텍사메타손(Dexamethasone), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머;

를 포함하는 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)에 대한 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 나파모스타트의 약제학적으로 허용가능한 염은, 나파모스타트 메실레이트염인, 약학적 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 텍사메타손의 약제학적으로 허용가능한 염은, 텍사메타손 모노소듐 포스페이트염, 텍사메타손 디소듐 포스페이트염 또는 텍사메타손 아세트산염인, 약학적 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 (1) 및 (2)는 10 : 1 ~ 1 : 10의 중량 비율로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 코로나 바이러스가 숙주세포에 들어갈 때 ACE2(angiotensin-converting enzyme 2)와 결합하는 것을 돕는 TMPRSS2 (transmembrane protease serine subtype 2) 효소 단백질을 분해함으로써, 항바이러스 활성을 나타내는 것인, 약학적 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 경구 또는 비경구 제형인, 약학적 조성물.

청구항 7

(1) 유효 성분으로서, 나파모스타트(nafamostat), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머; 및

(2) 유효 성분으로서, 텍사메타손(Dexamethasone), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머;를 혼합하는 단계를 포함하는,

코로나 바이러스 감염증(COVID-19)에 대한 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물의 제조방법.

청구항 8

청구항 1의 약학적 조성물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)을 예방 또는 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)을 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 나파모스타트 메실레이트와 텍사메타손 또는 그 염을 유효성분으로 포함하는 코로나 바이러스 감염증(COVID-19) 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

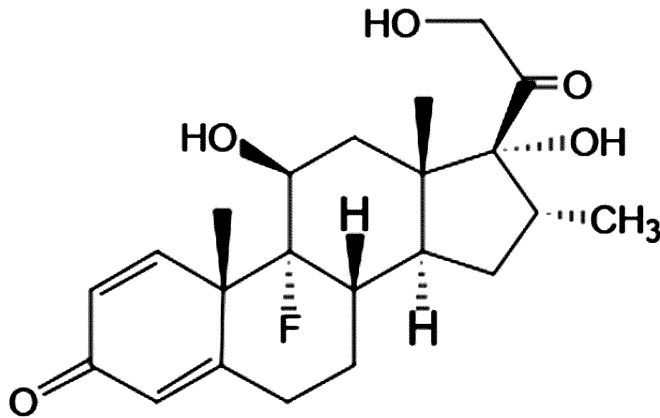
[0003] 나파모스타트 메실레이트(nafamostat mesilate: NM)는 중환자의 신장 기능을 대신하는 지속적 신대체요법(Continuous Renal replacement therapy, CRRT) 항 응고제로 사용되는 약물로, 최근에는 혈액 투석 환자의 수술 전, 후 출혈 또는 저혈소판 환자에도 사용되고 있다.

[0004] 나파모스타트 메실레이트는 세린 프로테아제 저해제로서, 반감기가 5~8분으로 매우 짧고, 분자량이 539.6 Da로 낮아서 체외 순환을 통해 신체로부터 쉽게 배출될 수 있다는 특징이 있으며, 혈액응고인자 IX, X, XIIa 및 VIIa에 작용하여 항 응고 효과를 나타내므로 혈전증 치료제 또는 항 응고제로 광범위하게 사용되고 있다(Shuji Mori et al. J. Pharmacol. Sci. 92:420-423, 2003).

[0005] 나파모스타트 메실레이트는 현재까지 주사용 제제에만 개발되어 시판되고 있으며, 사용 직전에 용매에 용해시켜 정맥 내로 투여하는 방식으로 사용되고 있다. 그러나 이같은 정맥 투여 방식은 사용 전 용해 과정 또는 투여 과정에 있어 오염 또는 감염의 위험이 있을 수 있고, 속효성 효과를 얻고자 하는 경우에 적합한 방식인 바, 최근 보고되고 있거나 향후 밝혀질 수 있는 나파모스타트의 새로운 적응증에 사용하기 위한 다양한 투여 제형 개발의 필요성이 있다.

[0007] 텍사메타손(1-Dehydro-16 α -methyl-9 α -fluorohydrocortisone; Dexamethasone; C₂₂H₂₉FO₅)은 하기 화학식 3으로 표시되는 공지의 화합물로서, 당질 코르티코스테로이드(corticosteroid) 약물의 일종이다. 텍사메타손은 종래 널리 사용되었던 프레드니솔론(prednisolone)의 유도체로서 류마티스질환, 피부질환, 심한 알레르기, 천식, 만성폐쇄성폐질환과 같은 다양한 질병을 치료하는 데 사용되며, 수술, 방사선 치료, 항암 화학 치료 후 발생하는 메스꺼움과 구토 예방에 효과적이다. 또한, 나트륨과 수분의 저류 작용이 거의 없고, 항염증 작용이 코르티손(cortisone)의 약 35배, 프레드니솔론의 약 6배, 트리암시놀론(triamcinolone)의 약 5배 강력하여 적은 용량으로도 우수한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.

[0009] [화학식 3]



[0010]

[0011] 텍사메타손은 백색에 가까운 무취의 결정성 분말로 경구투여 후, 위장관에서 쉽게 흡수된다. 트랜스코르틴 (transcortin) 및 알부민은 당질 코르티코스테로이드와 결합하는 혈장 단백질이다. 상기 두 단백질과 결합하지 않고 자유형으로 남아있는 부분들이 생물학적 활성을 나타내며, 텍사메타손과 혈장 단백질의 결합은 대부분의 다른 코르티코스테로이드보다 적게 일어난다. 따라서 텍사메타손의 고용량 및 장기 복용은 자유형의 비율을 증가시켜 독성과 부작용을 증가시킨다. 텍사메타손은 경구투여 후, 1시간 내에 최고 혈장 농도에 도달하고, 반감

[0012] 기는 약 36-54시간으로 생체 이용률은 약 80-90%이다. 음식과 함께 복용하여도 흡수량을 감소시키지 않으나 흡수 시간은 약간 지연되는 것으로 알려져 있다. 텍사메타손은 유기용매에 잘 녹고, 물에는 상대적으로 잘 녹지 않는 특성을 가지고 있으나 저용량 약물로 용해도는 약물작용에 있어 문제되지 않는다. 텍사메타손은 흡수 후 분포 용적이 2 L/kg으로 보고된 바 있고, 간에서 약간 대사되며 24시간 이내에 뇨로 최대 65%까지 배설된다. 텍사메타손은 현재 적응증에 따라 주사제, 점안제, 정제 형태로 개발되어 시판되고 있으며, 정제의 경우 0.5-8 mg 을 연령 및 증상에 따라 1일 1-4회 분할 투여하도록 권장된다. 적응증이 항암 화학 치료 후 메스꺼움과 구토일 경우, 투여권장용량은 4-20 mg이다.

[0014] 최근 나파모스타트가 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19)의 감염을 억제하는 항바이러스 효능이 있음이 보고 되고, 이에 따른 국내외에서 나파모스타트 관련 COVID-19 임상연구가 진행 중이다.

[0015] 구체적으로, Markus Hoffmann 등은 SARS-CoV-2가 숙주 세포에 들어갈 때 ACE2와 SARS-CoV-2의 결합을 돕기 위해 TMPRSS2의 참여가 필요하다는 논문을 발표했다(Hoffmann et al., Cell 181, 271?280 April 16, 2020). 또한, Meehyun Ko 등은 SARS-CoV-2 세포배양 실험을 통해 분석한 결과, 나파모스타트가 약 3000여종의 약물 중 코로나19에 대한 가장 강력한 항바이러스 효능을 가졌고, 바이러스 감염의 50%를 억제하는 약물의 농도(IC50) 수치만으로 단순 비교하면 나파모스타트의 IC50 수치가 렘데시비르와 비교 시 600배(2.2nm vs. 1.3µm) 우수한 수준임을 보고하였다(Meehyun Ko, bioRxiv, May 12, 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.090035>).

[0017] 이에, 본 출원의 발명자들은 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19)에 효율적인 예방 또는 치료 효과를 나타내고, 장기 복용 시에도 부작용 없이 안전하게 사용할 수 있도록 하기 위하여, 나파모스타트 메실레이트와 텍사메타손 또는 그 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 제조하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] 본 발명의 목적은 (1) 유효 성분으로서, 나파모스타트(nafamostat), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토포머; 및 (2) 유효 성분으로서, 텍사메타손(Dexamethasone), 이의 약제학적으로 허용

가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머;를 포함하는 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)에 대한 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명의 또다른 목적은 (1) 유효 성분으로서, 나파모스타트(nafamostat), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머; 및 (2) 유효 성분으로서, 덱사메타손(Dexamethasone), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머;를 혼합하여 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)에 대한 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.

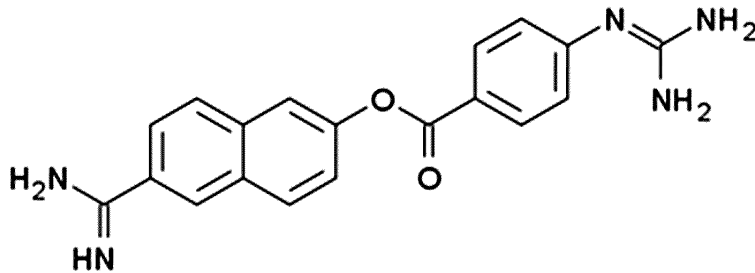
[0021] 본 발명의 다른 목적은 상기 본 발명에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0023] 본 발명의 일 양상은 (1) 유효 성분으로서, 나파모스타트(nafamostat), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머; 및 (2) 유효 성분으로서, 덱사메타손(Dexamethasone), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머를 포함하는 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)에 대한 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[0025] 본 명세서에서 사용되는 용어, “나파모스타트(nafamostat)”는 “6-[아미노(이미노)메틸]-2-나프틸 4-{[아미노(이미노)메틸]아미노}벤조에이트”로, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0026] [화학식 1]



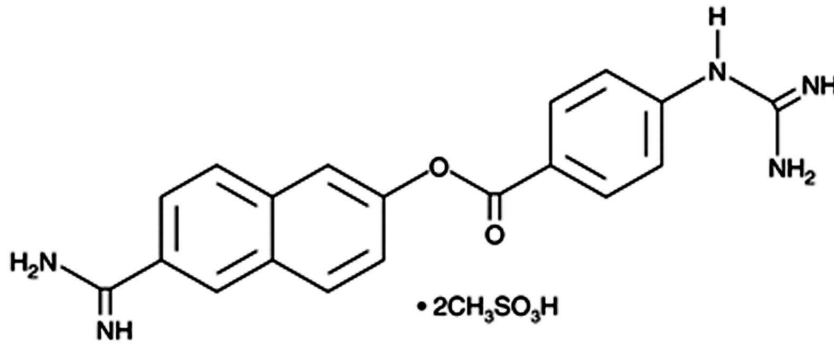
[0027] 상기 나파모스타트는 상업적으로 판매되는 것 또는 직접 합성한 것일 수 있다.

[0029] 본 명세서에서 사용되는 용어, “약제학적으로 허용가능한 염”은, 약학 분야에서 사용되는 통상의 산 부가염, 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 설펡산, 인산 또는 질산과 같은 무기산으로부터 유도된 염 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 시트르산, 말레산, 말론산, 메탄술폰산, 타르타르산, 말산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 옥살산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 상기 염은 통상의 금속 염 형태, 예를 들면 리튬, 소듐, 칼륨, 마그네슘, 또는 칼슘과 같은 금속으로부터 유도된 염을 포함한다. 상기 산 부가염 또는 금속 염은 통상의 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0030] 예를 들어, 상기 나파모스타트의 약제학적으로 허용가능한 염은 나파모스타트 메실레이트(nafamostat mesilate)염일 수 있다.

[0031] 상기 나파모스타트 메실레이트염은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0032] [화학식 2]



[0033]

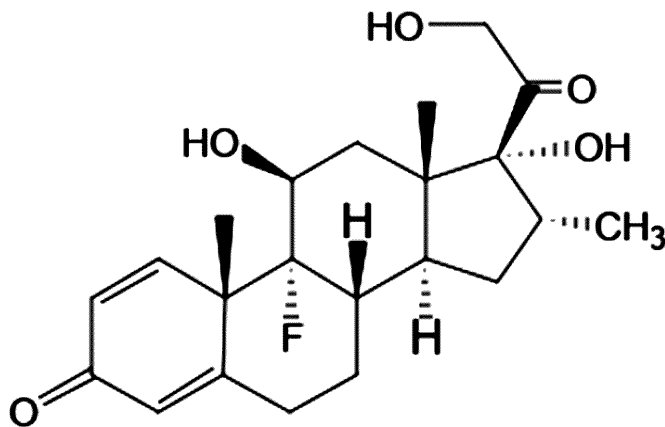
[0034] 본 명세서에서 용어, "입체 이성질체"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 광학적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있고, 구체적으로, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 기하이성질체, 또는 형상이성질체일 수 있다.

[0035] 본 명세서에서 사용되는 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들일 수 있고, 예를 들어, 상기 용매화물은 수화물일 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 사용되는 용어, "토토머(tautomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구성원자들의 연결방식이 다른 구조이성질체의 한 종류로서, 예를 들어, 케토-에놀(keto- eno) 구조처럼 계속 양쪽 이성질체 사이를 왕복하며 그 구조가 변화하는 것을 의미할 수 있다.

[0038] 본 명세서에서 사용되는 용어, "덱사메타손(Dexamethasone)"은 "1-Dehydro-16 α-methyl-9 α-fluorohydrocortisone"로, 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0039] [화학식 3]



[0040]

[0041] 상기 덱사메타손은 상업적으로 판매되는 것 또는 직접 합성한 것일 수 있다.

[0042] 상기 덱사메타손에 대한 '약제학적으로 허용가능한 염', '입체 이성질체', '용매화물' 또는 '토토머'의 정의는 상기 나과모스타트에서 정의한 바와 동일하다.

[0043] 예를 들어, 상기 덱사메타손의 약제학적으로 허용가능한 염은 덱사메타손 모노소듐 포스페이트 염, 덱사메타손 디소듐 포스페이트 염 또는 덱사메타손 아세트산 염일 수 있다.

[0045] 본 명세서에서 사용되는 용어, "유효 성분" 또는 "약제학적 유효량"은 질환, 장애, 상태 또는 병태, 또는 그의

하나 이상의 증상의 경감, 진행 억제 또는 예방에 충분한 본원에서 제공되는 발명을 실시하는 과정에서 이용되는 조성물의 임의의 양을 의미할 수 있다. 상기 유효량(또는 투여량)은 일당 0.0001 mg 내지 10,000 mg, 0.001 mg 내지 1,000 mg, 0.01 mg 내지 1,000 mg, 0.01 mg 내지 500 mg, 0.01 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 1,000 mg, 0.1 mg 내지 500 mg, 0.1 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 50 mg, 0.1 mg 내지 25 mg, 1 mg 내지 1,000 mg, 1 mg 내지 500 mg, 1 mg 내지 100 mg, 1 mg 내지 50 mg, 1 mg 내지 25 mg, 5 mg 내지 1,000 mg, 5 mg 내지 500 mg, 5 mg 내지 100 mg, 5 mg 내지 50 mg, 5 mg 내지 25 mg, 10 mg 내지 1,000 mg, 10 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 50 mg, 또는 10 mg 내지 25 mg일 수 있다.

[0047] 상기 나파모스타트, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머는 조성물 총 중량에 대하여 0.001 중량% 내지 95 중량%, 예를 들면, 0.01 중량% 내지 80 중량%, 0.01 중량% 내지 60 중량%, 0.01 중량% 내지 40 중량%, 0.01 중량% 내지 30 중량%, 0.01 중량% 내지 20 중량%, 0.01 중량% 내지 10 중량%, 0.01 중량% 내지 5 중량%, 0.05 중량% 내지 60 중량%, 0.05 중량% 내지 40 중량%, 0.05 중량% 내지 30 중량%, 0.05 중량% 내지 20 중량%, 0.05 중량% 내지 10 중량%, 0.05 중량% 내지 5 중량%, 0.1 중량% 내지 60 중량%, 0.1 중량% 내지 40 중량%, 0.1 중량% 내지 30 중량%, 0.1 중량% 내지 20 중량%, 0.1 중량% 내지 10 중량%, 또는 0.1 중량% 내지 5 중량%로 포함될 수 있다.

[0048] 상기 나파모스타트, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머는 조성물에 20 내지 250 mg으로 포함될 수 있고, 예를 들어, 20, 30, 50, 75, 100, 150, 200 또는 250 mg으로 포함될 수 있다.

[0049] 상기 나파모스타트, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머는 상기 조성물 내에서 입자 크기가 1 내지 250 마이크로, 1 내지 100 마이크로, 또는 1 내지 10 마이크로로 포함되는 것일 수 있다.

[0051] 상기 텍사메타손, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머는 조성물 총 중량에 대하여 0.001 중량% 내지 95 중량%, 예를 들면, 0.01 중량% 내지 80 중량%, 0.01 중량% 내지 60 중량%, 0.01 중량% 내지 40 중량%, 0.01 중량% 내지 30 중량%, 0.01 중량% 내지 20 중량%, 0.01 중량% 내지 10 중량%, 0.01 중량% 내지 5 중량%, 0.05 중량% 내지 60 중량%, 0.05 중량% 내지 40 중량%, 0.05 중량% 내지 30 중량%, 0.05 중량% 내지 20 중량%, 0.05 중량% 내지 10 중량%, 0.05 중량% 내지 5 중량%, 0.1 중량% 내지 60 중량%, 0.1 중량% 내지 40 중량%, 0.1 중량% 내지 30 중량%, 0.1 중량% 내지 20 중량%, 0.1 중량% 내지 10 중량%, 또는 0.1 중량% 내지 5 중량%로 포함될 수 있다.

[0052] 상기 텍사메타손, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머는 조성물에 20 내지 250 mg으로 포함될 수 있고, 예를 들어, 20, 30, 50, 75, 100, 150, 200 또는 250 mg으로 포함될 수 있다.

[0053] 상기 텍사메타손, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머는 상기 조성물 내에서 입자 크기가 1 내지 250 마이크로, 1 내지 100 마이크로, 또는 1 내지 10 마이크로로 포함되는 것일 수 있다.

[0055] 상기 나파모스타트, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머, 및 상기 텍사메타손, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머는 10 : 1 ~ 1 : 10의 중량 비율로 포함되는 것이 바람직하고, 3 : 1 ~ 1 : 3의 중량 비율로 포함되는 것이 더욱 바람직하다.

[0057] 본 명세서에서 사용되는 용어, “코로나 바이러스 감염증(Coronavirus disease 2019: COVID-19)”은 코로나 바이러스, 정식 명칭은 사스 코로나 바이러스-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2), 감염에 의한 질환으로 발열, 기침, 피로, 호흡곤란, 후각 상실 및 미각 상실 등을 증상으로 하는 질환을 의미한다.

[0058] 상기 조성물은 코로나 바이러스가 숙주세포에 들어갈 때 ACE2와 결합하는 것을 돕는 TMPRSS2 효소 단백질을 분해함으로써, 항바이러스 활성을 나타내는 것일 수 있다.

- [0060] 상기 약학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 적합한 형태로 제형화 될 수 있으며, 부형제 또는 희석제를 추가로 함유할 수 있다. 상기 담체로는 모든 종류의 용매, 분산매질, 수중유 또는 유중수 에멀전, 수성 조성물, 리포솜, 마이크로비드 및 마이크로솜이 포함된다.
- [0061] 상기 약제학적으로 허용되는 담체로는 예컨대, 경구 투여용 담체 또는 비경구 투여용 담체를 추가로 포함할 수 있다. 경구 투여용 담체는 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 포함할 수 있다. 아울러, 경구투여용으로 사용되는 다양한 약물전달물질을 포함할 수 있다. 또한, 비경구 투여용 담체는 물, 적합한 오일, 식염수, 수성 글루코오스 및 글리콜 등을 포함할 수 있으며, 안정화제 및 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 안정화제로는 아황산수소나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 항산화제가 있다. 적합한 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸-또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올이 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유효제, 현탁제 등을 추가로 포함할 수 있다. 그 밖의 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 다음의 문헌에 기재되어 있는 것을 참고로 할 수 있다 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995).
- [0062] 본 발명의 약학적 조성물은 인간을 비롯한 포유동물에 어떠한 방법으로도 투여할 수 있다. 예를 들면, 경구 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 비경구적인 투여방법으로는 이에 한정되지는 않으나, 정맥내, 근육내, 등맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장내 투여될 수 있다.
- [0063] 본 발명의 약학적 조성물은 상술한 바와 같은 투여 경로에 따라 경구 투여용 또는 비경구 투여용 제제로 제형화할 수 있다. 경구 투여용 제제의 경우에 본 발명의 조성물은 분말, 과립, 정제, 환제, 당의정제, 캡슐제, 액제, 겔제, 시럽제, 슬러리제, 현탁액 등으로 당업계에 공지된 방법을 이용하여 제형화될 수 있다. 예를 들어, 경구용 제제는 활성성분을 고체 부형제와 배합한 다음 이를 분쇄하고 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물로 가공함으로써 정제 또는 당의정제를 수득할 수 있다. 적합한 부형제의 예로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨 및 말티톨 등을 포함하는 당류와 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분 및 감자 전분 등을 포함하는 전분류, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 등을 포함하는 셀룰로오스류, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 충전제가 포함될 수 있다. 또한, 경우에 따라 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 나트륨 알기네이트 등을 붕해제로 첨가할 수 있다. 나아가, 본 발명의 약학적 조성물은 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유효제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다. 비경구 투여용 제제의 경우에는 주사제, 크림제, 로션제, 외용연고제, 오일제, 보습제, 겔제, 에어로졸 및 비강흡입제의 형태로 당업계에 공지된 방법으로 제형화할 수 있다. 이들 제형은 모든 제약 화학에 일반적으로 공지된 처방서인 문헌(Remington's Pharmaceutical Science, 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995)에 기재되어 있다.
- [0064] 본 발명의 조성물의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량(multiple dose)으로 장기간 투여되는 분할 치료 방법(fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 투여량은 제제화 방법, 투여 경로 및 치료 횟수뿐만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설율등 다양한 요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정되는 것이므로, 이러한 점을 고려할 때 당 분야의 통상적인 지식을 가진 자라면 본 발명의 조성물의 적절한 유효 투여량을 결정할 수 있을 것이다.
- [0065] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지 아니한다.
- [0067] 본 발명의 다른 양상은 (1) 유효 성분으로서, 나파모스타트(nafamostat), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머; (2) 유효 성분으로서, 텍사메타손(Dexamethasone), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머; (3) 하나 이상의 희석제; (4) 하나 이상의 활주제(Glidant); 및 (5) 하나 이상의 붕해제를 포함하는 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)에 대한 예방 또는 치료를 위한 경구용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0068] 상기 경구용 약학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 추가로 포함할 수 있다. 상기 희석제는 미결정셀룰로오스, 락토즈, 전호화전분, 만니톨, 및 인산이칼슘으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다. 상기 담체는 부형제, 붕해제, 결합제, 활택제, 활주제(Glidant) 또는 그 조합일 수 있다. 상기 부형제는 미결정셀룰로오스, 유당, 저치환도 히드록시셀룰로오스, 또는 그 조합일 수 있다. 상기 붕해제는

나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카멜로즈 나트륨 및 이들의 배합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다. 상기 봉해제는 조성물 중량 대비 2.5 중량% 내지 25 중량%로 조성물에 포함되는 것일 수 있다. 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 또는 그 조합일 수 있다. 상기 활택제는 스테아르산마그네슘, 이산화규소, 탈크, 또는 그 조합일 수 있다. 상기 활주제는 콜로이드성 이산화규소일 수 있다. 상기 활주제는 조성물 중량 대비 1 중량% 내지 10 중량%로 조성물에 포함되는 것일 수 있다. 상기 희석제 또는 담체, 예를 들어, 활주제 또는 봉해제는 그 입자 크기가 1 내지 250 마이크로, 1 내지 100 마이크로, 또는 1 내지 10 마이크로일 수 있다.

- [0069] 상기 경구용 약학적 조성물은 계면활성제를 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 계면활성제는 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머(Poloxamer) 188로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다. 상기 나트륨 라우릴 설페이트는 조성물 중량 대비 0.5 중량% 내지 1.5 중량%로 조성물에 포함되는 것일 수 있다.
- [0070] 상기 경구용 약학적 조성물은 윤활제(lubricant)를 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 윤활제는 스테아르산마그네슘 및 활석으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다. 상기 스테아르산마그네슘은 조성물 중량 대비 0.5 중량% 내지 1.5 중량%로 조성물에 포함되는 것일 수 있다.
- [0071] 상기 경구용 약학적 조성물은 10 내지 85%의 미결정셀룰로오스; 4%의 나트륨 전분 글리콜레이트; 0.5%의 스테아르산마그네슘; 2.5%의 콜로이드성 이산화규소; 1%의 나트륨 라우릴 설페이트; 및 25%의 크로스카멜로즈 나트륨을 더 포함하는 것일 수 있다.
- [0072] 상기 경구용 약학적 조성물은 10 내지 85%의 미결정셀룰로오스; 4%의 나트륨 전분 글리콜레이트; 0.5%의 스테아르산마그네슘; 2.5%의 콜로이드성 이산화규소; 및 25%의 크로스카멜로즈 나트륨을 더 포함하는 것일 수 있다.
- [0073] 상기 경구용 약학적 조성물은 10 내지 85%의 미결정셀룰로오스; 4%의 나트륨 전분 글리콜레이트; 0.5%의 스테아르산마그네슘; 및 2.5%의 콜로이드성 이산화규소를 더 포함하는 것일 수 있다.
- [0074] 상기 경구용 약학적 조성물은 경구 투여용 제형으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 상기 약학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 분산 제제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 또는 시럽제 등의 제형을 가지는 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 약학적 조성물은 정제, 캡슐제 또는 분산 제제의 제형을 가지는 것일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.
- [0075] 상기 경구용 약학적 조성물의 봉해 시간은 15분 이하일 수 있다. 상기 조성물의 용출율은 30분 이내에 80% 이상일 수 있다.
- [0077] 본 발명의 다른 양상은 (1) 유효 성분으로서, 나파모스타트(nafamostat), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머; 및 (2) 유효 성분으로서, 텍사메타손(Dexamethasone), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머;를 혼합하여 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)에 대한 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0078] 상기 약학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 적합한 형태로 제형화 될 수 있으며, 부형제 또는 희석제를 추가로 함유할 수 있다.
- [0079] 상기 약학적 조성물은 경구 또는 비경구적 투여용 제형으로 제형화될 수 있다.
- [0081] 본 발명의 다른 양상은 (1) 유효 성분으로서, 나파모스타트(nafamostat), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머; (2) 유효 성분으로서, 텍사메타손(Dexamethasone), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 용매화물 또는 토토머; (3) 하나 이상의 희석제; (4) 하나 이상의 활주제(Glidant); 및 (5) 하나 이상의 봉해제를 혼합하여 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)에 대한 예방 또는 치료를 위한 경구용 약학적 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0082] 상기 경구용 약학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 추가로 포함하여 제조할 수 있다.
- [0083] 상기 경구용 약학적 조성물은 경구 투여용 제형으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 상기 약제학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 분산 제제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 또는 시럽제 등의 제형으로 제조될 수

있다.

- [0085] 본 발명의 다른 양상은 상기 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 경구 또는 비경구로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [0086] 상기 약학적 조성물은 상기한 바와 같다.
- [0087] 상기 개체는 포유동물, 예를 들면, 사람, 소, 말, 돼지, 개, 양, 염소, 또는 고양이일 수 있다. 상기 개체는 코로나 바이러스 감염증의 예방 또는 치료를 필요로 하는 개체일 수 있다.
- [0088] 상기 투여는 상기 약제학적 조성물을 개체당 일당 0.0001 mg 내지 10,000 mg, 0.001 mg 내지 1,000 mg, 0.01 mg 내지 1,000 mg, 0.01 mg 내지 500 mg, 0.01 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 1,000 mg, 0.1 mg 내지 500 mg, 0.1 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 50 mg, 0.1 mg 내지 25 mg, 1 mg 내지 1,000 mg, 1 mg 내지 500 mg, 1 mg 내지 100 mg, 1 mg 내지 50 mg, 1 mg 내지 25 mg, 5 mg 내지 1,000 mg, 5 mg 내지 500 mg, 5 mg 내지 100 mg, 5 mg 내지 50 mg, 5 mg 내지 25 mg, 10 mg 내지 1,000 mg, 10 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 50 mg, 또는 10 mg 내지 25 mg으로 투여하는 것일 수 있다. 다만, 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성별, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있고, 당업자라면 이러한 요인들을 고려하여 투여량을 적절히 조절할 수 있다. 투여 횟수는 1일 1회 또는 임상적으로 용인 가능한 부작용의 범위 내에서 2회 이상이 가능하고, 투여 부위에 대해서도 1개소 또는 2개소 이상에 투여할 수 있으며, 매일 또는 2 내지 5일 간격으로 총 투여 일수는 한번 치료 시 1일에서 30일까지 투여될 수 있다. 필요한 경우, 적정 시기 이후에 동일한 치료를 반복할 수 있다. 인간 이외의 동물에 대해서도, kg당 인간과 동일한 투여량으로 하거나, 또는 예를 들면 목적의 동물과 인간과의 기관(심장 등)의 용적 비(예를 들면, 평균값) 등으로 상기의 투여량을 환산한 양을 투여할 수 있다.
- [0089] 상기 약학적 조성물은 코로나 바이러스 감염증을 효율적으로 예방 또는 치료하기 위해 다른 약물과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 다른 약물은 코로나 바이러스 감염증의 예방 또는 치료 효과가 있는 다른 약물일 수 있다. 상기 투여는 순차적, 동시적, 또는 개별적으로 개체에 투여되는 것일 수 있다.

발명의 효과

- [0091] 일 양상에 따른 조성물은, 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)에 대한 예방 또는 치료 효과가 있는 항바이러스 약학적 조성물로, 복용 편의성이 있고, 장기 복용 시에도 부작용 없이 안전하게 사용할 수 있다.
- [0092] 특히, 일 양상에 따른 조성물은, 나파모스타트를 단독으로 사용하는 경우에 비해 항바이러스 효능이 우수하고 안정성이 현저히 우수하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0094] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0096] 제제예 1. 캡슐제의 제조 (1)
- [0097] (i) 약 5.5 % w/w의 나파모스타트 메실레이트염;
- [0098] (ii) 약 5.5 % w/w의 텍사메타손 디소디움 포스페이트염;
- [0099] (iii) 약 82% w/w의 아비셀 PH 102;
- [0100] (iv) 약 2.5 % w/w의 콜로이드성 이산화규소;
- [0101] (v) 약 4 % w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트; 및
- [0102] (vi) 약 0.5 % w/w의 스테아르산마그네슘.

- [0103] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 후 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0105] 제제예 2. 캡슐제의 제조 (2)
- [0106] (i) 약 10.5 % w/w의 나파모스타트 메실레이트염;
- [0107] (ii) 약 10.5 % w/w의 텍사메타손 디소디움 포스페이트염;
- [0108] (iii) 약 72 % w/w의 아비셀 PH 112;
- [0109] (iv) 약 2.5 % w/w의 콜로이드성 이산화규소;
- [0110] (v) 약 4 % w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트; 및
- [0111] (vi) 약 0.5 % w/w의 스테아르산마그네슘.
- [0112] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 후 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0114] 제제예 3. 캡슐제의 제조 (3)
- [0115] (i) 약 16 % w/w의 나파모스타트 메실레이트염;
- [0116] (ii) 약 16 % w/w의 텍사메타손 디소디움 포스페이트염;
- [0117] (iii) 약 61 % w/w의 아비셀 PH 301;
- [0118] (iv) 약 2.5 % w/w의 콜로이드성 이산화규소;
- [0119] (v) 약 4 % w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트; 및
- [0120] (vi) 약 0.5 % w/w의 스테아르산마그네슘.
- [0121] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 후 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0123] 제제예 4. 캡슐제의 제조 (4)
- [0124] (i) 약 21 % w/w의 나파모스타트 메실레이트염;
- [0125] (ii) 약 21 % w/w의 텍사메타손 디소디움 포스페이트염;
- [0126] (iii) 약 51 % w/w의 아비셀 PH 301;
- [0127] (iv) 약 2.5 % w/w의 콜로이드성 이산화규소;
- [0128] (v) 약 4 % w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트; 및
- [0129] (vi) 약 0.5 % w/w의 스테아르산마그네슘.
- [0130] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 후 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0132] 제제예 5. 캡슐제의 제조 (5)
- [0133] (i) 약 5.5 % w/w의 나파모스타트 메실레이트염;
- [0134] (ii) 약 5.5 % w/w의 텍사메타손 디소디움 포스페이트염;
- [0135] (iii) 약 57 % w/w의 아비셀 PH 301;
- [0136] (iv) 약 2.5 % w/w의 콜로이드성 이산화규소;
- [0137] (v) 약 4 % w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트;
- [0138] (vi) 약 0.5 % w/w의 스테아르산마그네슘; 및

- [0139] (vii) 약 25 % w/w의 크로스카멜로즈 나트륨.
- [0140] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 후 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0142] 제제예 6. 캡슐제의 제조 (6)
- [0143] (i) 약 21.5 % w/w의 나파모스타트 메실레이트염;
- [0144] (ii) 약 21.5 % w/w의 텍사메타손 디소디움 포스페이트염;
- [0145] (iii) 약 24 % w/w의 아비셀 PH 301;
- [0146] (iv) 약 2.5 % w/w의 콜로이드성 이산화규소;
- [0147] (v) 약 4 % w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트;
- [0148] (vi) 약 0.5 % w/w의 스테아르산마그네슘;
- [0149] (vii) 약 25 % w/w 크로스카멜로즈 나트륨; 및
- [0150] (viii) 약 1 % w/w의 나트륨 라우릴 설페이트
- [0151] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 후 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0153] 제제예 7. 주사제의 제조 (1)
- [0154] (i) 약 1 % w/w의 나파모스타트 메실레이트염;
- [0155] (ii) 약 1 % w/w의 텍사메타손 디소디움 포스페이트염;
- [0156] (iii) 약 2.25 % w/w의 글리세린;
- [0157] (iv) 약 0.01 % w/w의 에데데이트 디소듐;
- [0158] (v) 약 0.026 % w/w의 메틸파라벤;
- [0159] (vi) 약 0.014 % w/w 프로필라라벤; 및
- [0160] (vii) 잔량의 주사용수
- [0161] 통상의 주사제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 후 용기에 충전하여 주사제를 제조하였다.
- [0163] 제제예 8. 주사제의 제조 (2)
- [0164] (i) 약 1.5 % w/w의 나파모스타트 메실레이트염;
- [0165] (ii) 약 0.5 % w/w의 텍사메타손 디소디움 포스페이트염;
- [0166] (iii) 약 2.25 % w/w의 글리세린;
- [0167] (iv) 약 0.01 % w/w의 에데데이트 디소듐;
- [0168] (v) 약 0.026 % w/w의 메틸파라벤;
- [0169] (vi) 약 0.014 % w/w 프로필라라벤; 및
- [0170] (vii) 잔량의 주사용수
- [0171] 통상의 주사제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 후 용기에 충전하여 주사제를 제조하였다.
- [0173] 제제예 9. 주사제의 제조 (3)
- [0174] (i) 약 2 % w/w의 나파모스타트 메실레이트염;

- [0175] (ii) 약 0.5 % w/w의 텍사메타손 디소듐 포스페이트염;
- [0176] (iii) 약 2.25 % w/w의 글리세린;
- [0177] (iv) 약 0.01 % w/w의 에테데이트 디소듐;
- [0178] (v) 약 0.026 % w/w의 메틸파라벤;
- [0179] (vi) 약 0.014 % w/w 프로필라라벤; 및
- [0180] (vii) 잔량의 주사용수
- [0181] 통상의 주사제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 후 용기에 충전하여 주사제를 제조하였다.

- [0183] 비교예 1.
- [0184] (i) 약 11 % w/w의 나파모스타트 메실레이트염;
- [0185] (ii) 약 82% w/w의 아비셀 PH 102;
- [0186] (iii) 약 2.5 % w/w의 콜로이드성 이산화규소;
- [0187] (iv) 약 4 % w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트; 및
- [0188] (v) 약 0.5 % w/w의 스테아르산마그네슘.
- [0189] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 후 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

- [0191] 비교예 2.
- [0192] (i) 약 11 % w/w의 나파모스타트 메실레이트염;
- [0193] (ii) 약 57 % w/w의 아비셀 PH 301;
- [0194] (iii) 약 2.5 % w/w의 콜로이드성 이산화규소;
- [0195] (iv) 약 4 % w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트;
- [0196] (v) 약 0.5 % w/w의 스테아르산마그네슘; 및
- [0197] (vi) 약 25 % w/w의 크로스카멜로즈 나트륨.
- [0198] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 후 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

- [0200] 실시예 1. 캡슐제의 유연물질 함량 확인시험
- [0201] 상기 제제에 1의 캡슐제를 대상으로 유연물질 함량 확인시험을 실시하였다.

표 1

[0202]	Initial	1개월 (실온)	1개월 (가속)	3개월 (실온)	3개월 (가속)
제제예1	0.28%	0.29%	0.78%	0.38%	1.25%
비교예1	0.36%	0.99%	3.78%	3.01%	4.86%
비교예2	0.40%	0.81%	3.92%	2.45%	5.23%

- [0204] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시 예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는

모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.