

유력 치료제 후보물질 ‘렘데시비르’ 특허기술 사례 분석

<유기화학심사과>

□ 배경

- 전 세계 코로나19의 ‘팬데믹(세계적 대유행)’ 상황에서 국내외 연구자들은 코로나19 치료제와 백신 개발 착수하고 있으나, 치료제의 개발에는 막대한 예산과 기간이 필요함.
*기초연구, 임상시험[1상(수개월~1년), 2상(1~2년), 3상(3~5년)], 허가제조 판매까지 10~15년 소요되고, 조 단위의 연구개발비가 소요됨
- 코로나19 치료제 개발에 있어 기존 약물 또는 임상단계에 있는 항바이러스를 코로나19 치료제로 용도변경하는 개발전략이 필요함.
- 그 개발전략의 일환으로, 코로나19 치료제의 가장 유력한 후보물질로 평가받는 화합물들 중 하나가 미국 길리어드사이언스사에서 에볼라 치료제로 개발(임상 3상 완료)하고 있는 ‘렘데시비르(Remdesivir)’라는 화합물임.

□ 주요 특허기술

- 현재, 코로나 19 치료제 후보군들로는 대표적으로 하기 [표 1]에서 정리된 바와 같이 7개 정도의 항바이러스 제제가 임상시험을 진행하고 있음.
- 미국 길리어드사이언스사의 ‘렘데시비르’는 에볼라 종식시킬 수 있는 강력한 치료제 후보물질로 촉망받았으나, 2018년 신약개발 마지막 단계인 임상 3상까지 진입에서 효과부족으로 폐기됨.
- 코로나19 대유행으로 이미 안정성이 검증된 데다 코로나바이러스 종류에 효과가 있다는 연구 결과가 다시 보고됨(Wang, M. et al., Cell Research, 2020, vol. 30, pp. 269-271, Li, G. et al. Nature Reviews Drug Discovery, 2020, vol. 19(3), pp. 149-150)
- 위 연구결과에 따르면, 코로나19 Vero E6 셀라인에서 렘데시비르 $EC_{50} = 0.77 \mu M$; $CC_{50} > 100 \mu M$; $SI > 129.87$; 클로로퀸

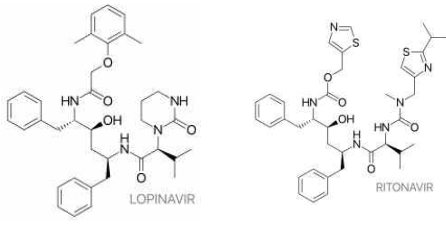
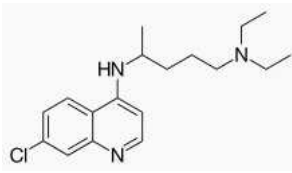
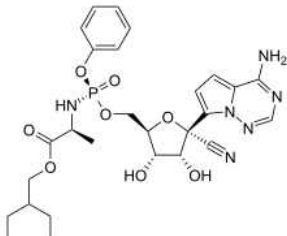
(chloroquine) EC50 = 1.13 μ M; CC50 > 100 μ M, SI > 88.50))의 효과를 보이고 있어, 렘데시비르와 클로로퀸이 in vitro에서 우수한 코로나 19 항바이러스제로 개발 가능성을 입증함.

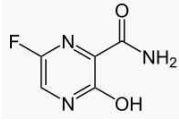
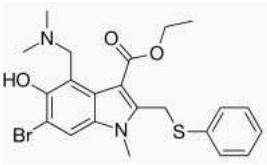
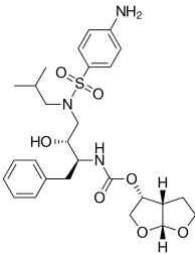
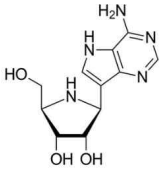
○ 클로로퀸의 경우 1949.10.31.에 FDA에서 승인된 약물로서 70여년동안 그 안정성이 확보되었으며, 특허분쟁은 없음.

○ ‘렘데시비르’ 美 CDC 임상시험 첫 논문이 발표됨: 임상결과에 따르면 3~4주 지나 모두 상태 호전됐지만 치료중 간수치 증가·구토·위 마비 등의 부작용이 발견됨* \Rightarrow 안정성과 효능에 대한 추가적인 임상필요

*출처: 서울경제, <https://www.sedaily.com/NewsView/1Z08X4CK30>, 2020-03-18

[표 1]

약물명	화합물 구조	치료현황	비고
칼레트라 (에이즈 치료제, 임상 시험 중)		-로피나비르(200mg)와 리토나비르(50mg) 복합제제(상품명: 칼레트라) -중증환자에게 가장 많이 쓰임 -바이러스가 증식할 때 필요한 효소 -억제 성분을 합성, 임신부 투여 가능	대한감염학회 first 치료제로 권고
클로로퀸 (말라리아 치료제, 임상 시험 중)		-페렴 치료효과 뛰어남 -코로나19 억제에 필요한 적정량 및 부작용 확인 중. -세포수용체의 당화(glycosylation)를 저해	1. 대한감염학회 second 치료제로 권고, 2. 관련 특허: US2653940 등
렘데시비르 (에볼라바이러스 치료제, 임상 2상 종료)		- 호흡곤란과 폐렴증상이 있는 환자가 하루 만에 호전된 사례가 보고됨 - 임상 2상까지 마쳤지만, 현재 승인 나지 않음. - 최근 미국 내 첫번째 감염환자에게서 치료효과를 나타냄 - 우한에서 3상 임상시험 중 (연구기간 2/3~4/27) - 늦어도 5월쯤 결과 나올 것 - 핵산 작용제(nucleotide analogue) 약물로 바이러스 RNA에 결합해 바이러스의 복	현재 유력한 치료제 후보물질 중 하나임

		제를 막는 기전	
아비간 (신 중 플루 치료제, 임 상시험 중)		-성분명: 파비피라비르 (Favipiravir, 일본 토야마화학 개발) -중국이 코로나19 치료용으로 최초 승인하고 대량생산 중 -광동성에서 감염자 70명 대상 으로 임상시험 진행 중. -중간 결과까지 치료효과 확인 되었으며, 부작용 또한 적은 적 으로 나타남.	
아르비들 (독감 치료 제, 임상시 험 돌입)		-중국 의료계가 주목하는 약품 -중국 국가위생건강위원회 연구팀이 코로나 19 억제효과 인정 -생산원가 매우 저렴(170원/정)	아르비들 단일 요법과 병용요 법 및 칼레트라, 클로로퀸 등 다 른 항바이러스 치료제와의 병 용투여 임상 진 행
다루나비르 (J & J 의 HIV 치료 제, 임상시 험 돌입)		-상품명: 프레지스타 성분명:	
갈리데시비르(에볼라, 지카 바이 러스 치료 제, 임상시 험 돌입)		-렘데시비르와 비슷한 기전의 약물 -광범위한 스펙트럼을 갖는 항바이 러스제	

*출처: Coronavirus treatment: Vaccines/drugs in the pipeline for Covid-19 by Praveen Duddu on 28 Feb. 2020; 동아 사이언스: 전 세계 코로나19 치료제·백신 개발 어디까지 왔나, 01 Mar. 2020; 메디게이트뉴스 14 Mar. 2020; 위키피디아(<https://en.wikipedia.org/wiki/>) 등

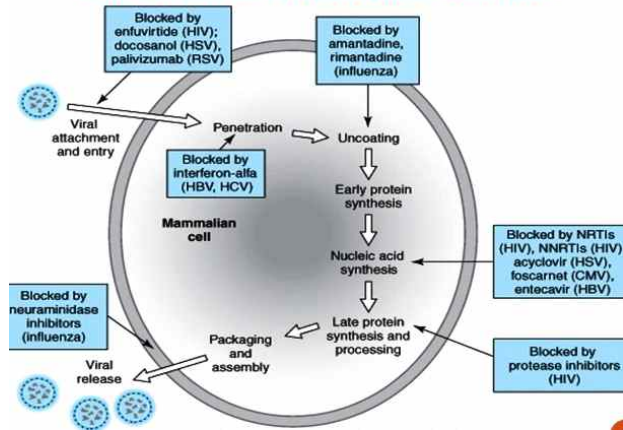
- 항바이러스제의 작용기전은 하기 [표 2]와 같이 대략 3가지의 기전이 있으며, 그 중 ‘렘데시비르’의 작용기전은 아데노신 유사체로서 초기 RNA 바이러스 체인에 삽입되어 핵산 합성을 조기 종결(premature termination)시킴으로서 약효 발현함.

[표 2]

항바이러스제 작용기전

치료제 원리

6. MECHANISM OF ANTIVIRAL AGENTS



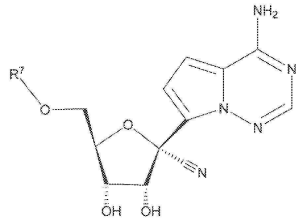
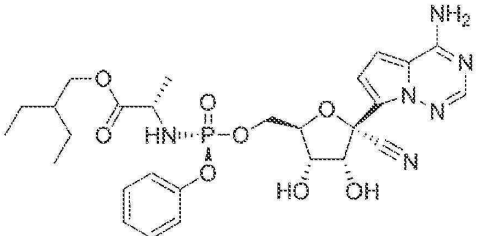
1. RNA 바이러스에 결합하여 바이러스 복제를 차단하는 기전, 핵산 대신에 핵산 유사체를 공급하여 복제된 바이러스가 제 기능을 못하게 함(ex, 렘데시비르(Remdesivir), 파비피라비르(Favipiravir), 갈리데시비르(Galidesivir), 리바비린(Ribavirin) 등).

2. HIV 바이러스가 복제할 때 필요에 맞게 단백질 사슬을 끊는 가위 역할을 하는 효소인 프로테아제(Protease)를 억제하는 기전(ex, 칼레트라)

3. 코로나바이러스의 돌기가 ACE 2와 결합하여 인체 내로 침입할 때 그 결합과정에서 당화(glycosylation)가 필요한데, 그 당화를 억제하는 기전(ex, 클로로퀸)

첨부

렘데시비르(Remdesivir) 특허 리스트

출원번호	10-2017-7014042(2017.05.24)	등록번호	10-1822348(2018.01.19.)			
특허권자* (국적)	길리아드 사이언시즈 (미국)					
기술분야	항바이러스 치료제(필로바이러스: ex, 에볼라(EBOV), 마르부르크(MARV) 바이러스 치료제)					
적용가능 업종	코로나 19(COVID-19) 치료제					
권리상태	권리 존속 * 위 업종에 즉시 적용 불가					
패밀리특허	WO 2016-069825 A1/WO 2016-069826 A1/WO 2016-069827 A1/US 09724360 B2/US 09949994 B2/US 10251898 B2/JP 06220484 B1/JP 06487547 B2/EP 3212174 A1/EP 3212174 B1/KR 10-1822348 등					
발명 명칭	필로비리다에 바이러스 감염을 치료하는 방법					
주요 도면	화학식 IV: 		렘데시비르(Code: GS-5734): 			
발명내용 요지	청구항 1: 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 청구항 2: 치료 유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 에볼라바이러스 감염 및 마르부르크 바이러스 감염으로부터 선택된 필로비리다에(<i>Filoviridae</i>) 감염을 치료하기 위한 제약 조성물.					
품목허가**	제품명	성분명	허가일	허가사항	제조사	약가(원)

* 특허권자가 존재하지 않는 경우 출원인을 기재

** 품목허가의 경우 의약품에 한하여 기재