

코로나 바이러스 폐렴에 대항하는 특허정보 연구보고1)

중국 국가지식산권국
코로나19 치료 특허 정보 분석과제팀
2020년 2월 14일

본 보고서는 중국 국가지식산권국의 연구 결과를
번역한 것으로 상업적 용도의 사용을 금지합니다.

1) 원문: 《抗击新型冠状病毒肺炎专利信息研报》
출처: <http://www.sipo.gov.cn/zscqgz/1145991.htm>

머 리 말

COVID-19(코로나바이러스감염증-19) 대응 퇴치 단계로 접어든 현재, 중공중앙정치국 상무위원회 주최로 개최된 회의에서는 ‘바이러스 퇴치는 과학기술적인 바탕과 떼려야 뗄 수 없으며 과학 연구 역량을 강화해야한다’는 의견이 제시되었다. 전염병을 퇴치하는 데 있어 과학기술 바탕이 무엇보다 중요하며 과학기술 수준을 높여야만 국민들의 생명 안전을 보장할 수 있는 골든타임을 확보할 수 있을 뿐만 아니라 바이러스 퇴치를 위한 전사회적 믿음과 의지를 견고하게 할 수 있다. 그간 연구인력 규모를 확대하여 가장 빠른 시간 내에 과학연구에 참여하도록 하고 각자의 연구 특성을 바탕으로 연구에 적극 참여하도록 함으로써 과학적인 바이러스 퇴치와 질병 치료에 크게 기여하였다.

시진핑 총서기의 주요 지시와 당 중앙위원회 및 국무원의 정책 결정을 성실하게 이행하고 전염병 퇴치를 위한 과학기술 발전 지원 및 관련 데이터 공개·공유를 위해 국가지식산권국은 전염병 특허 정보 공유 플랫폼을 마련하고 국내외 특허 관련 기술정보 7,000여 항목을 선별하였다. 기술유형에는 치료용약, 예방용약, 검사 진단, 의료기기, 의료보호, 의료 소독, 의료용 폐기물 처리, 폐수 처리, 컴퓨터 지원 등 9개 분야가 포함되며 이는 연구인력 기술 난제 해결을 위한 데이터를 지원하는 역할을 한다.

전염병 퇴치를 위한 과학기술 연구가 점점 심화됨에 따라 다양한 채널에서 가치 있는 후보 약물물질을 발견할 필요가 있다. 따라서 국가지식산권국은 최근 연구의 주요 방향성 및 핵심 기술을 바탕으로 특허 정보를 발굴하고 보다 많은 잠재 치료약물을 선별해 궁극적으로 과학연구에 참고 할 수 있는 자료를 지원하고자 한다. 본 보고서는 국가위생건강위원회가 최근 발표한 ‘COVID-19 진료방안(제5판)’을 중심으로 치료용약, 예방용약, 바이러스 검진 등 세 가지 내용에 대한 특허 정보를 체계적으로 정리한 것으로 기존 시판 약물의 새로운 적응증(약물 재창출), 이미 임상단계에 접어든 연구 중 신약, 체외 테스트 등에 대한 효능 입증 더불어 백신 연구개발 및 신속한 바이러스 검진 방법, 검진기기를 분석하고 합성의약품, 바이오 의약품, 백신, 검진 방법, 검진기기 등 다섯 개 분야를 소개하였으며 연구방향을 제안하였다. 연구자들의 연구 능력 향상에 도움이 되어 연구개발 과정이 가속화되기를 기대한다.

시간과 능력의 한계로 인해 보고서 내용상 오류가 있을 수 있으며 잘못된 부분에 대해서는 아낌없는 비판과 조언을 바란다.

목 차

I. 기본정보.....	1
1) 주요 분야 특허출원 현황.....	1
2) 코로나 바이러스 활성 억제 화합물 관련 특허출원 현황.....	1
3) 코로나 바이러스 백신 특허출원 현황.....	3
4) 진단 및 검사 특허출원 분석.....	5
5) 주요 기술 분석.....	6
II. COVID-19 치료용 합성의약품 주요 특허 정보.....	9
1) 기존 의약품의 신규 적응증.....	9
2) 임상 실험 단계에서 연구 중인 화학 합성의약품.....	14
3) 체외시험 실시 후 임상시험 예정인 화학 합성의약품.....	20
III. COVID-19 치료용 바이오 의약품 주요 특허 정보.....	25
1) 사이토카인 의약품.....	25
2) 항체.....	26
3) 사이토카인 발작 치료제.....	27
4) RNA 인터페론.....	29
IV. COVID-19 예방 백신 주요 특허 정보.....	31
1) 코로나 바이러스 종류, 백신 기술 분류 및 면역 표현.....	31
2) 불활화 백신.....	32
3) 핵산 백신.....	33
V. 코로나 바이러스 검사 방법.....	34
1) 면역학 검사법.....	34
2) 핵산 검사법.....	35
VI. COVID-2019 검사 기기.....	37
1) 소형 집적화 PCR 분석기.....	37
2) 마이크로 유체 PCR 분석기.....	37
3) 자동화 PCR 검사 시스템.....	38
VII. 시사점.....	40
1) 합성 의약품.....	40
2) 바이오 의약품.....	40
3) 백신.....	41
4) 바이러스 검사 기술.....	41

I. 기본정보

COVID-19 특허 정보 공유 플랫폼을 활용해 가장 먼저 산업체인 중업스트림에 해당되는 분야에 대한 통계 분석을 실시하였다.

1) 주요 분야 특허출원 현황

그림 1-1에서 볼 수 있듯이 바이러스 퇴치 산업체인에서는 합성의약품 분야의 특허출원이 980건으로 가장 많고, 중약(中藥) 분야 508건, 바이오 의약품 326건, 진단 및 검사 301건, 백신 192건으로 나타나는 등 항바이러스 치료약이 핵심 내용이다.

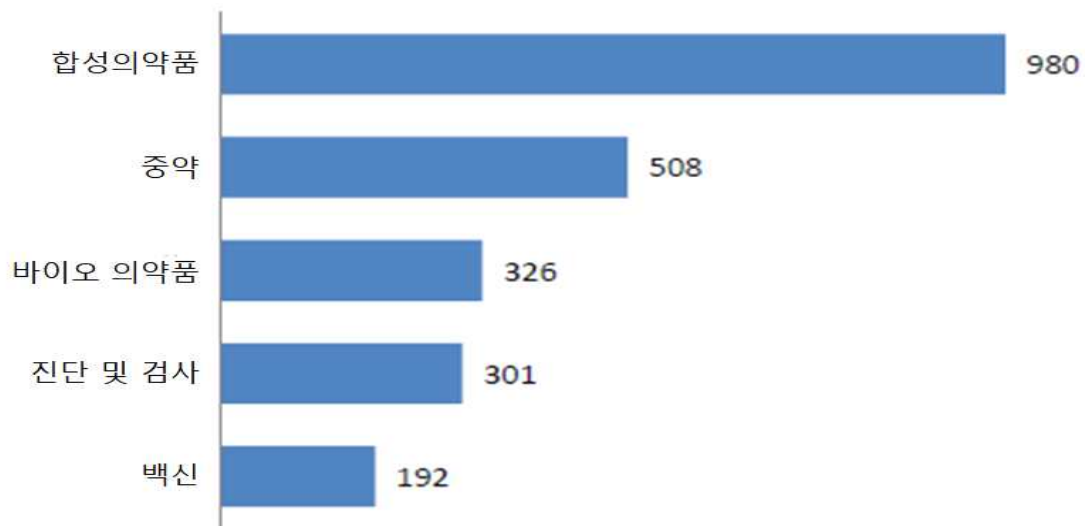


그림 1-1 주요 분야별 특허 건수

2) 코로나 바이러스 활성 억제 화합물 관련 특허출원 현황

오늘날 COVID-19를 비롯하여 2003년에 발생한 사스(SARS), 2012년에 발생한 메르스(MERS)까지 모든 질병의 근원은 ‘코로나 바이러스’였다. 그림 1-2에서 볼 수 있듯이 코로나 바이러스 활성 억제 합성의약품과 관련된 특허출원 규모는 2003년 사스, 2009년 신종플루(H1N1), 2012년 중동발 메르스, 2015년 한국을 강타한 메르스 발생 당시 모두 정비례 관계를 보였다. 또한 이러한 합성의약품 특허 출원 내용 중 의약품 화학구조 변경 연구와 관련된 건수는 전체의 65.3%를 차지하는 한편 **기존 화합물 또는 의약품 배합에 대한 코로나 바이러스 억제 효능 개발은 26.7%를** 단일 중약 추출물 또는 중약 방제 추출물 연구는 8.0%를 차지하고 있다. 급작스럽게 확산된 전염병에 신속 대응하고자 기존의 의약품을 코로나 바이러스 감염 치료에 사용하였고 ‘기존의

약을 새롭게 적용한' 혁신적인 사고는 과학기술 발전 전반에 영향을 주고 있다.

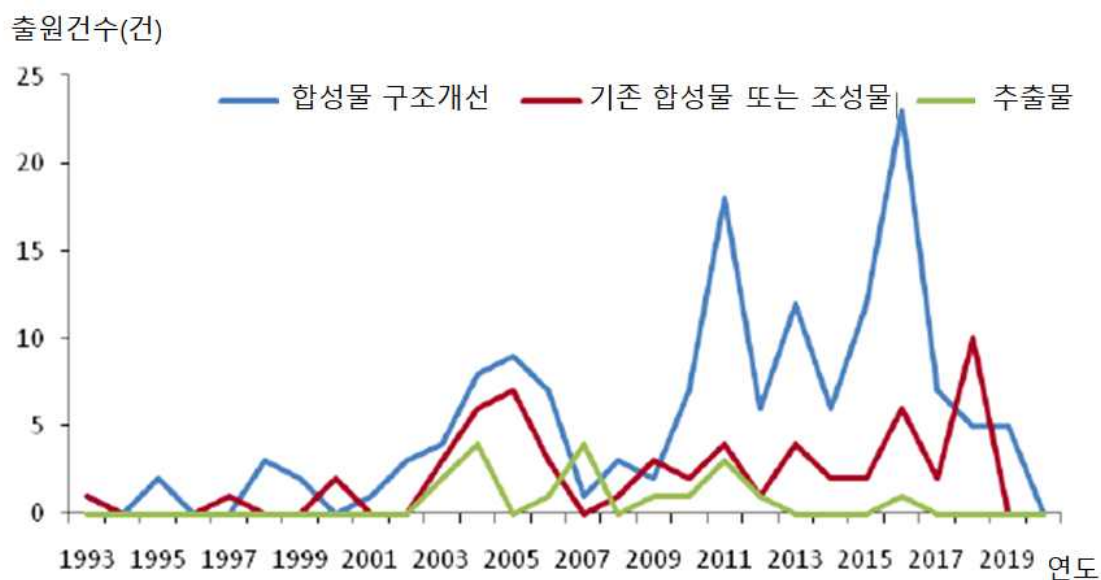


그림 1-2 코로나 바이러스 감염 활성 억제 화합물 특허출원 유형 및 추세

길리어드 사이언스(Gilead Sciences)사가 해당 분야의 주요 출원인이며 주요 연구 분야로는 인체 면역 결핍 바이러스(HIV)/에이즈, 간장질환 등이 있다. 항바이러스 연구 분야에 풍부한 경험이 있으며 대표 상품으로는 테노포비르(Tenofovir, B형간염 항바이러스제), 아데포비어 디피복실(Adefovir Dipivoxil)과 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(Tenofovir disoproxil fumarate)(항HIV제), 소포스부비르(Sofosbuvir, C형간염 항바이러스제) 등이 있다. 그림 1-3에서 나타나듯 길리어드 사이언스사는 RNA 항바이러스 분야에서 뉴클레오시드 RNA 중합효소 억제제에 대한 특허 출원을 진행하였으며 특히 코로나 바이러스 감염 치료 효과에 주목하였다.

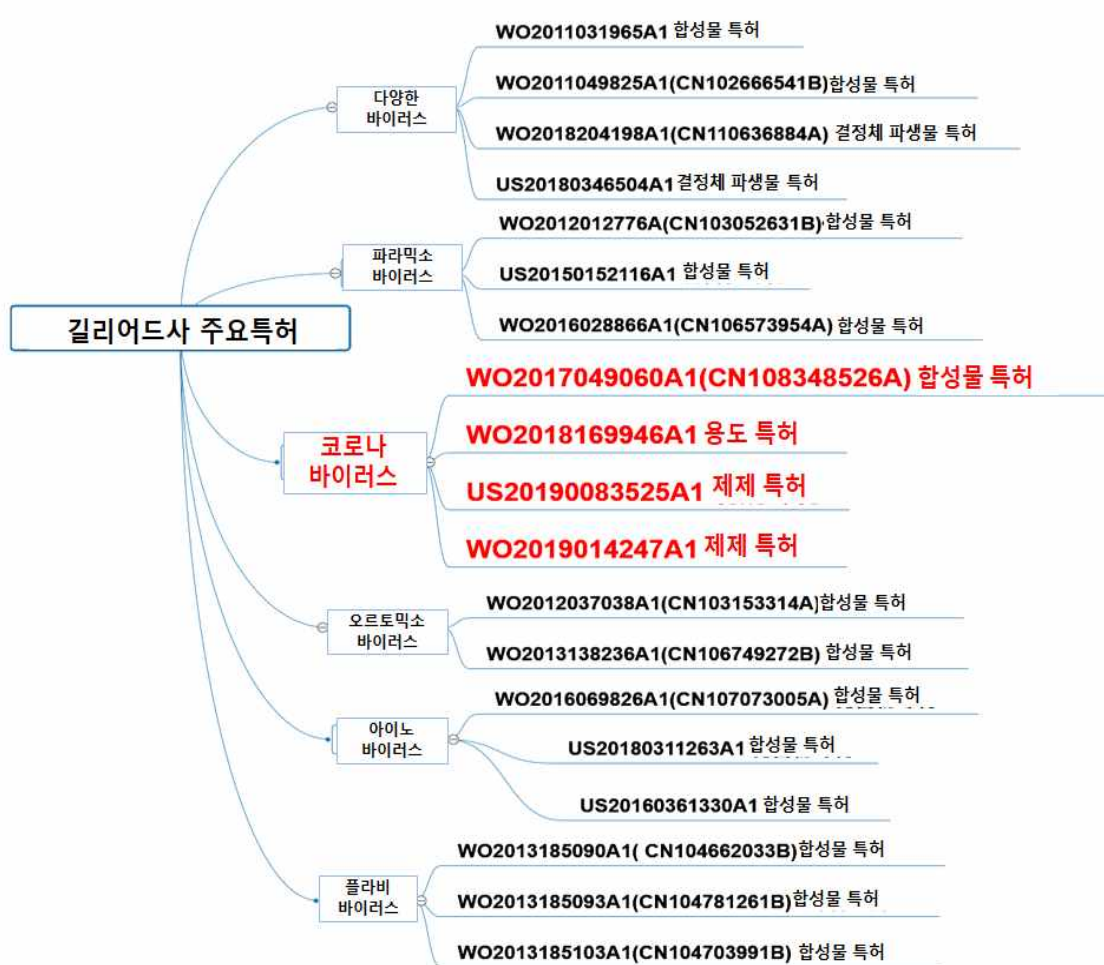


그림 1-3 길리어드 사이언스의 RNA 항바이러스 의약품 분야 특허 현황

3) 코로나 바이러스 백신 특허출원 현황

2003년부터 지금까지 국가약품감독관리국에서 발표한 코로나 바이러스 백신 대상 원리에 근거해볼 때 핵산백신, 아단위 백신(Subunit vaccine), 불활화 백신(inactivated vaccine), 약독백신(attenuated vaccine), 바이러스 유사입자(VLP) 이렇게 다섯 가지로 구분할 수 있다. 그림 1-4에서 나타나듯 아단위 백신 수량이 가장 많고 이는 현재 시점의 바이러스 백신 연구 이슈에도 부합한다. 바이러스 유형에 대한 약독백신의 조건이 까다로운데다 모든 바이러스가 약독백신에 적합하지 않아서 약독백신의 특허 건수는 상대적으로 적은 편이다.

신청 규모(건)

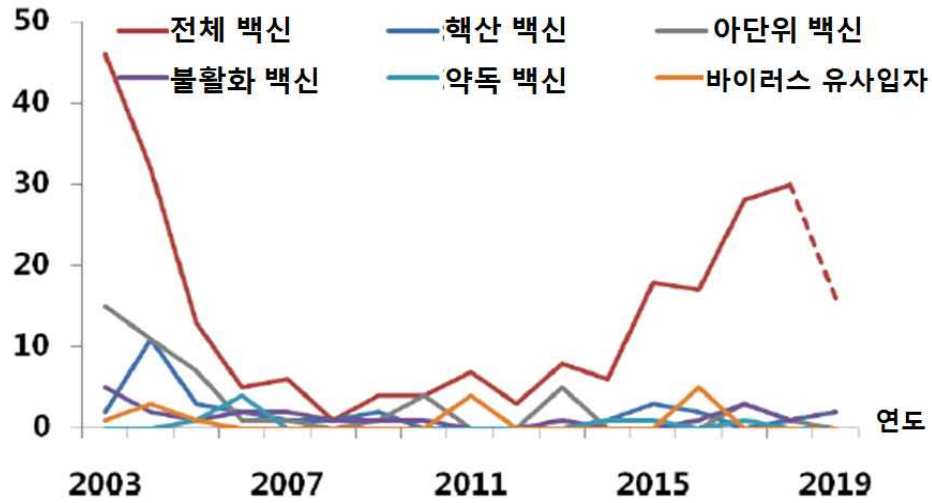


그림 1-4 코로나 바이러스 백신 특허출원 추세

그림 1-5에서 알 수 있듯이 현재 상황에서는 불활화 백신과 핵산 백신과 같이 기술이 어느 정도 성숙단계에 이른 백신을 주요 방향으로 삼아야 하며 mRNA 백신은 최신형 기술 발전이 기대되는 분야이다.

코로나 바이러스 백신 기술발전 로드맵

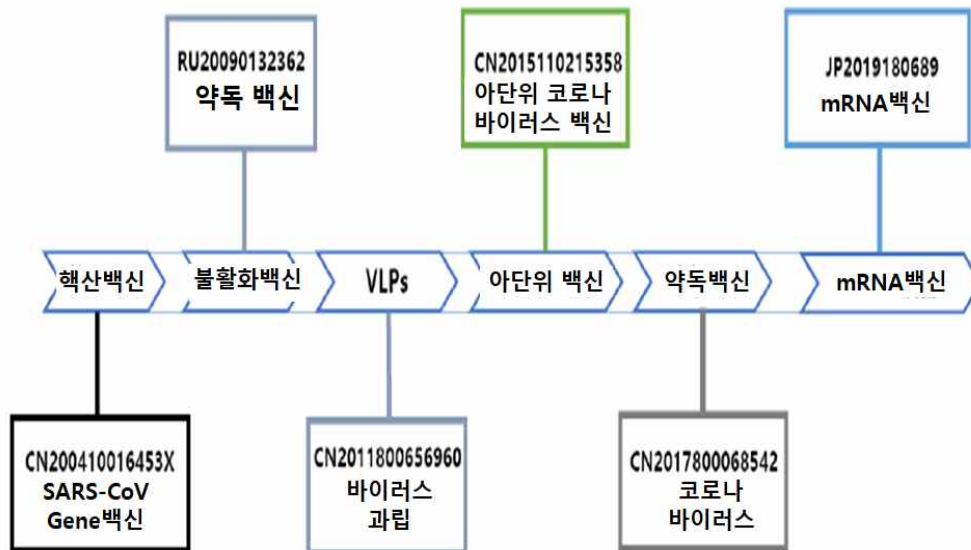


그림 1-5 코로나 바이러스 백신 기술 발전로드맵

4) 진단 및 검사 특허출원 분석

그림 1-6을 보면 2003년~2019년 코로나 바이러스 검사 및 진단 관련 특허출원 건수가 먼저 하락한 뒤 다시 상승한다는 사실을 알 수 있다. 사스 및 메르스 발생 당시 출원 건수가 현저하게 증가하였고 사태가 종료되자 출원 건수도 큰 폭으로 줄어들었다. 구체적인 분야별로 볼 때 핵산 검사 출원 건수가 단백질 검사 출원 건수보다 많았고 이는 단백질 검사 기술의 난이도가 더 높는데 비해 연구개발 속도는 느린 데 원인이 있다. 이번 COVID-19 퇴치 과정에서 중국약품감독관리국가 비준 통과시킨 7개 키트 모두 핵산 검사 키트였다는 사실이 이러한 연구개발 속도의 차이를 반영한다.

출원건수(건)

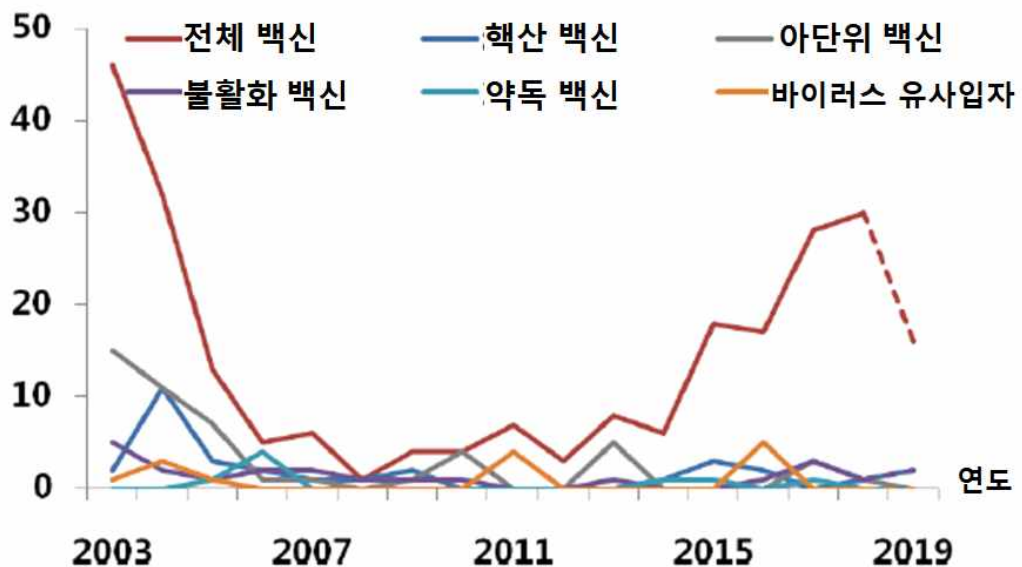


그림 1-6 진단 및 검사 특허출원 추세

그림 1-7은 핵산 검사 기술 발전 로드맵으로 임상에서는 코로나 바이러스로 인한 질병 진단에 대부분 핵산 검사를 사용하고 있으며 핵산 검사 방법에는 PCR, QF-PCR, RPA, LAMP, 유전자 칩과 신규 기술 등이 포함되고 대부분 PCR을 사용한다.



그림 1-7 핵산 검사 기술 발전 로드맵

5) 주요 기술 분석

중국의 COVID-19 퇴치 현장과 질병관리 부처 의약품 연구기관에서는 국내외에서 공개되고 임상 응용, 임상 시험 또는 임상전 연구 단계에 있는 다양한 약물을 대상으로 광범위한 선별 시험 작업을 진행하였으며 그간의 산업적, 기술적 연구와 COVID-19 퇴치를 위한 업스트림 산업체인 분류 표준과 최근 연구의 주요 방향성 및 핵심 기술을 동시에 고려하여 본 보고서의 기술 분류표를 작성하였다. 구체적인 사항은 표 1-1과 같으며 표에서 볼 수 있듯 ‘레벨 1’에는 COVID-19 치료용약, 예방용약, 검사 진단이 포함되고 ‘레벨 2’에는 합성의약품, 바이오 의약품, 백신, 검사방법 및 검사기기가 포함된다.

본 보고서는 국가위생건강위원회에서 최근 발표한 ‘COVID-19 진료방안(제5판)’을 중심으로 치료용약, 예방용약, 바이러스 검진 등 세 가지 내용에 대한 특허 정보를 체계적으로 정리한 것으로 기존 시판 약물의 새로운 적응증, 이미 임상단계에 접어든 연구 중 신약, 체외 테스트 등에 대한 효능 입증, 더불어 백신 연구개발 및 신속한 바이러스 검진 방법, 검진기기를

분석하고 합성의약품, 바이오 의약품, 백신, 검진 방법, 검진기기 등 다섯 가지 분야에 대한 연구방향을 제시하였다. 연구자들의 연구 능력 향상에 도움이 되어 연구개발이 가속화되기를 기대한다.

특허 데이터 출처는 더웬트 월드 특허 인덱스(DWPI), 중국 특허 초록 데이터베이스(CNABS), 중국 약물 특허 데이터베이스(CNMED), CAPlus 데이터베이스 및 COVID-19 퇴치 특허 정보 공유 플랫폼이며 검색 종료일은 2020년 2월 9일이고 직접 열람 방식을 통해 특허 분석 샘플을 선별하였다.

표 1-1 기술 분류표

Level 1	Level 2	Level 3	선별 약물	
COVID-19 치료용약	합성 의약품	기존 출시 약품의 신규 적응증	Xofluza, Favipiravir, Nitazoxanide, Darunavir, Arbidol, Chloroquine, Lopinavir/Ritonavir	
		임상 시험 연구 약품	Remdesivir, BCX4430, Pimodivir(VX-787)	
		체외 테스트 연구 약품	RNA 중합효소 억제제, 코로나 바이 러스 프로테아제(Mpro) 또는 S-단 백질 억제제, 코로나 바이러스 3CLpro(3C-like protease) 억제제	
	바이오 의약품	사이토카인 약품	인터페론	
		항체	S-단백질이 일부 펩타이드 또는 COVID-19 회복 환자의 PBMC를 사용한 파지항체라이브러리, 고중성 자속 선별 단일클론항체	
		RNA 간섭	-	
		염증인자 억제 치료제	Doxycycline, Ketotifen, Copaxone, PDE4억제제 Roflumilast, vesatolimod, IL-6/IL-6R 단일 항체	
	COVID-19 예방용약	백신	불활화 백신	-
			핵산백신	-
			재조합단백질 /아단위 백신	-
활성 바이러스			-	

		벡터 백신	
		약독백신	-
COVID-19	검사방법	-	-
검사 진단	검사기기	-	-

II. COVID-19 치료용 합성의약품 주요 특허 정보

COVID-19 (2019-nCoV)는 envelop 구조 RNA 바이러스에 속하며 따라서 이에 대한 합성의약품 선별 및 연구개발은 주로 RNA 절단과 envelop 절단이라는 두 가지 방향으로 추진되었다. 아래에서는 작용기전을 중심으로 크게 세 가지로 나누어 분석해보고자 한다. **첫 번째는 RNA 중합효소 억제제 약물이다.** RNA 중합효소 억제제는 모든 RNA 바이러스에 보편적인 항바이러스 기능을 가지고 있으며 RNA 중합효소 억제제(Ribavirin, Favipiravir 등)는 이미 임상치료에서도 광범위하게 활용되고 있어 이 또한 2019-nCoV 바이러스 임상 시험 대상에 포함되었다. **두 번째는 코로나 바이러스 표적 envelop 차단/억제제 약물이다.** 코로나 바이러스 Mpro 또는 3CLpro(3C-like proteinase), S-단백질(Spike protein), ACE2 수용체를 표적으로 하는 코로나바이러스 억제제를 분석한다. **세 번째는 near-source 바이러스 envelop 차단/억제제 약물이다.** 2019-nCoV 바이러스와 동일한 작용 표적인 ACE2 수용체를 가지는 기타 코로나 바이러스(SARS-CoV, HCoV-NL63), 중동 호흡기 증후군(MERS-CoV), 에볼라 바이러스(Ebola virus), 에이즈 바이러스(HIV) 등 near-source 바이러스를 대상으로 envelop 차단/억제제 약물 기전을 활용하여 내용을 분석한다.

또한 가독성과 활용 가치를 높이고 연구 인력들에게 보다 우수한 연구 방향을 제시해주기 위해 합성의약품의 주요 특허 정보를 이미 시판된 기존 의약품과 연구 중인 의약품으로 나누어 기록하였다.

1) 기존 의약품의 신규 적응증

‘약물 재창출’ 원칙을 활용하여 짧은 시간 내 유효약물을 발견하는 것이 주요 연구 방향 중 하나이다.

일반적으로 국가 위생및건강위원회에서 최근 발표한 ‘COVID-19 진료방안(제5판)’에서 언급된 임상약이 여기에 해당하며 Arbidol, Favipiravir, Chloroquine 등 ‘기존 의약품’ 또한 2019-nCoV 바이러스 퇴치를 위한 ‘예비군’에 포함되었다.

코로나 바이러스 관련 출시 의약품 특허 정보는 표2-1과 같으며 이와 관련하여 주목할 만한 특허 정보는 아래와 같다.

표2-1 코로나 바이러스 관련 기존 의약품 특허 정보

약물명	표적	적응증	특허수 (동족체 포함)	주요 특허	주요 출원인
-----	----	-----	-----------------	-------	-----------

Xofluza	RNA 중합 효소 억제제	항인플루엔 자 바이러스	10개	약물조성품(CN108697715 A, CN110494141A, WO2019098259 A1, WO2019208540 A1), 합성물일반식(CN1077093 21A), 화합물 및 결정체(CN109311911A), 제조방법(CN108440564A) , 중수소화 화합물(CN108440564A)	시오노기 제약 주식회사
Favipir avir	RNA 중합 효소 억제제	항A형 또는 B형 인플루엔자 바이러스 등	13개	합성물(CN1313768A), 화합물(CN178191A, CN1551777A, JP2004043371A, CN101809003A, CN103209966A, WO2013180149A), 결정체(CN107635976A), 제제(CN102348458A, WO2013180149A), 조성물(CN101610772A), 제조방법(CN103209967, CN103347884)	일본 토야마 주식회사, 일본 후지필름
Nitazox anide	엔도뉴 클레아 제 억제제	항기생충 (항인플루 엔자, 항C형간염 연구중)	1개	관련 합성물 및 방식 (WO2010151577A1)	Romac 실험실 유한회사
Daruna vir	HIV-1 단백질 효소 억제제	항HIV	4개	관련 합성물 및 방법 (CN110381960A, CN107922343A, CN103237546A, CN103402516A)	생명과학기 술회사, McMaster 대학, 오하이오주 국가혁신편 드
Arbidol	보편적 항바이 러스제	A형, B형 인플루엔자 바이러스로	7개	관련 합성물 및 화합물(CN1457777A, CN110381960A,	중국의학과 학원 약물연구소,

		인한 기관지 감염 치료		CN102786481A, CN102786462A), 용도(CN1552321A, CN1660807A, CN106074506A)	McMaster 대학
Chloroq uine	바이러스/세 균 융합에 필요한 엔도솜 pH 증가로 바이러스 감염 억제	학질	1개	관련 용도(CN1612735A)	로렌샤르 (劳伦夏鲁)

1. Xofluza

(1) CN107709321A에서는 항바이러스 효과를 가지는 화합물을 공개하였으며 실시예1 화합물 III-2, 바로 기존 의약품인 Xofluza이다. Cap-dependent endonuclease(CEN)의 활성 억제 및 세포변성효과(CPE) 억제 효과에 대한 전구약물 II-6 테스트 과정에서 III-2 Xofluza의 효과가 양호하게 나타났으며 유사한 구조를 가지는 기타 3개 화합물도 유사한 효과를 보였다. IV 실험 결과, 화합물 III-2 계열은 전체 클리어런스가 낮고 반감기가 길며 에임즈 테스트에서 음성을 보였다. 코로나 바이러스를 대상으로 실험이 진행되지는 않았지만 Cap-dependent endonuclease(CEN)에 대한 억제 효과가 뛰어나므로 이론적으로 볼 때 위 화합물은 바이러스에 광범위한 억제 효과를 가지고 있을 것이다.

(2) CN108440564A에서는 Xofluza와 유사한 중수소화 유도체를 공개하였다. 화합물 1A, 2A, 3A는 Cap-dependent endonuclease(CEN) 및 CPE에 대한 높은 억제 효과를 보이며 특히 화합물 1A와 화합물 3A의 CPE 억제 효과는 Xofluza의 두 배에 이른다. 1A와 3A의 심장 독성은 Xofluza보다 낮고 동물실험 결과 전구약물 1B와 3B 중간유효용량은 Xofluza보다 적은 것으로 나타났다. 이는 임상 용량이 적고 부작용도 낮다는 것을 의미한다.

2. Favipiravir

2016년 일본 토야마 주식회사가 Favipiravir 관련 중국 내 특허권을 저장 하이정약업주식회사(浙江海正药业股份有限公司)에 부여함으로써 본 기업이 Favipiravir를 포함하는 항인플루엔자 바이러스제 관련 중국 내 R&D, 제조, 판매를 담당하게 되었다. 그 중 주목할 만한 내용은 아래와 같다.

(1) CN99809897은 A형, B형, C형 인플루엔자 바이러스, 간염 바이러스, 로타 바이러스 등 바이러스에 억제 기능을 가진 N-Heterocyclic carboxyamide을 공개하였으며 이는 특히 인플루엔자 바이러스 활성 억제에 높은 효능을 보였다. 실시예8에서 공개된 화합물인 Favipiravir(이미 출시되어 독감 치료에 사용되는 임상 의약품) 농도가 100ug/ml일 때 항인플루엔자 바이러스 A/PR/8/34 억제률이 23%로 나타났다. 특허에는 코로나 바이러스가 언급되어있지 않고 코로나 바이러스를 대상으로 하는 테스트도 실시되지 않았다. 2020년 2월 4일 과학기술부 순옌룽(孙燕荣) 바이오 기술센터 부주임은 국가위생건강위원회가 발표한 테스트를 통해 2019-nCoV에 대한 Favipiravir의 체외 억제 효과가 양호하다는 사실을 확인하였다. 해당 특허 기술은 이미 2019년 8월 18일 만료되었으며 더 중시할 필요가 있다.

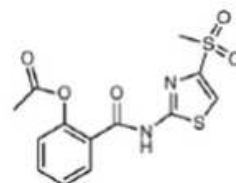
(2) CN0181067689에서 공개된 식 1, 식 23 화합물은 모두 뛰어난 바이러스 활성 억제 효과를 보인다. 그 중 항인플루엔자 바이러스 활성 테스트에서 실시예 I-2 화합물 농도가 10ug/ml일 때 억제률은 95%에 이르렀고, 화학식 23의 모든 화합물은 1ug/ml 농도에서 100%의 억제률을 보이며 뛰어난 항바이러스제를 입증하였다. 해당 특허에는 코로나 바이러스가 언급되어 있지 않으며 코로나 바이러스를 대상으로 하는 테스트도 진행되지 않았다.

(3) CN2002817259에서 공개된 식 1의 Nitazoxanide계 thiazolium 화합물에서는 바이러스 성장 억제 및/또는 바이러스 살균 역할이 뚜렷하게 나타난다. 사실상의 RNA 중합효소 억제제이며, 바이러스에는 인플루엔자 바이러스, RS 바이러스, 간염 바이러스, 로타 바이러스 등이 해당된다. 본 특허는 Favipiravir의 체내 바이러스 억제 작용 기전을 입증하였고, 실시예 32에서 100ug/ml 농도의 경우 인플루엔자 바이러스 A/PR/8/34에 대한 억제률은 100%였다. 해당 특허에는 코로나 바이러스가 언급되어 있지 않으며 코로나 바이러스를 대상으로 하는 테스트도 진행되지 않았다.

3. Nitazoxanide

CN108042535A는 A형 인플루엔자 바이러스 세포(PR8/MDCK)에 대한 실험

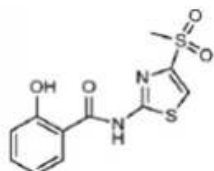
결과 분석 내용을 기재하였으며 화합물 27



의 경우

EC₅₀(μg/ml)은 0.1, EC₉₀(μg/ml)은 0.8, 독성 LD₅₀(MTT)>50, LD₅₀/ED₅₀>500,

화합물 28



의 EC₅₀(μg/ml)은 0.1, EC₉₀(μg/ml)은 0.7, 독성

LD₅₀(MTT)>50, LD₅₀/ED₅₀>50이었다. 본 특허에는 Nitazoxanide계 thiazolium 화합물이 기타 호흡기 바이러스(코로나 바이러스 포함)에 모두 활성을 가진다고 기재되어 있으며 각 데이터는 아래 표와 같다.

바이러스	EC ₅₀ (μg/ml)	CC ₅₀ (μg/ml)
파라 인플루엔자 바이러스	0.5	>50
코로나 바이러스	1.0	>50
아데노 바이러스	0.2	>50
호흡기 세포융합 바이러스	0.5	>50
라이노 바이러스	>10	>50

4. Darunavir

Darunavir와 관련된 중국 특허 출원건수는 총 4건으로 모두 Darunavir 함유 화합물이 코로나 바이러스 관련 질병 치료에 사용된다고 공개하였으며, 여기에는 기타 약물을 조합하여 만들어진 항바이러스 성분이 추가되어 있다. 그러나 해당 특허 출원 모두 Darunavir의 코로나 바이러스 치료 효능에 대한 구체적인 테스트 항목이 포함되어 있지 않아 현 시점에서 항코로나 바이러스 연구 참고 가치는 크지 않은 것으로 보인다.

5. Arbidol

(1) CN03131102.4 테스트를 통해 단결정수염산 Arbidol 농도가 1μg/ml, 10μg/ml일 때 Vero E6세포에 독성을 가지지 않는 사실을 입증하였고, Vero E6 세포 증식 및 세포 계대에 전혀 영향을 미치지 않으므로 항SARS 바이러스 효과를 가진다고 할 수 있다.

(2) CN03137142.6 Arbidol 약물 농도가 10μg/ml일 때 SARS 바이러스에

완벽한 억제 작용을 하였으며 해당 농도의 세포 형태 또한 정상 대조군과 동일하여 세포 독성이 없는 것으로 나타났다.

(3) CN201610421259.2 MDCK 세포병변 억제법 및 MTT법을 통해 염산Arbidol에 대한 약효 평가를 진행하여 염산 Arbidol이 중등 호흡기 증후군 코로나 바이러스의 감염 활성을 차단한다는 사실을 입증하였다.

Arbidol을 항코로나 바이러스에 사용한 중국 특허 출원 건수는 매우 적고 그마저도 SARS 코로나 바이러스 및 MERS 코로나 바이러스에 집중되어 있어 세포학 실험이 실시되었음에도 코로나 바이러스 치료 기전에 대한 연구나 분석이 진행된 특허는 없는 실정이다.

6. Chloroquine

CN1612735A에 따르면 Chloroquine는 포유류 동물의 바이러스 감염 치료 및 예방에 사용될 수 있으며 바이러스에는 아데노 바이러스, 라이노 바이러스, 코로나 바이러스 또는 인플루엔자 바이러스 감염이 포함된다고 기재되어 있다. 본 특허 출원 설명서는 HRV-16을 접촉한 Cryopreserved human 상피세포의 HCQ(pg/ml)가 감염 상피세포에서 방출된 염증유발성 CXC 케모카인 IP-10/RANTES에 미치는 영향을 그림으로만 표현하였다. 여기에는 코로나 바이러스의 세포학 실험 및 동물 실험이 포함되어 있지 않고, Chloroquine의 코로나 바이러스 예방 또는 치료 관련 중국 특허 출원도 존재하지 않는다.

7. Lopinavir/Ritonavir

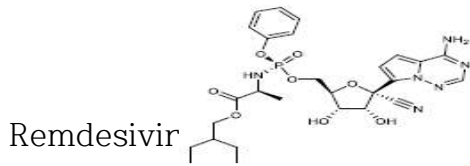
일본 아리젠(阿利健) 제약유한회사는 2004년 ‘항코로나바이러스제’ 발명 특허를 출원(CN200480020154.1)하였다. 여기에서는 다른 HIV 프로테아제 억제제가 공개되었고 Nelfinavir를 유효 성분으로 하는 항코로나 바이러스제를 SARS 치료에 사용할 수 있다고 기록되어 있다. 해당 특허 출원에서는 HIV 프로테아제 억제제와 항코로나 바이러스 간 연관성을 찾았으나 현재까지 코로나 바이러스 예방과 치료에 관한 Lopinavir/Ritonavir 복합 처방 특허는 없다.

2) 임상 실험 단계에서 연구 중인 화학 합성의약품

항바이러스 임상 실험 단계에 속하는 약물에는 Remdesivir, BCX4430, Pimodivir(VX-787)이 있다. 현재 우한(武汉)에서 COVID-19와 관련하여 Remdesivir 임상 3기 실험을 진행하는 것 이외에 기타 약물 분자 임상

실험은 모두 다른 바이러스를 대상으로 하고 있다.

1. Remdesivir



Remdesivir 는 현재 길리어드 사이언스가 연구 중인 일종의 뉴클레오사이드 유사체(Nucleoside analogue)로 코로나 바이러스 복제를 억제할 수 있다. 원래는 항에볼라 바이러스 약물로 이미 2기 임상까지 마친 상태이다. 길리어드 사이언스 연구 과정에서 Remdesivir가 체외 및 동물 모델에서 모두 SARS 바이러스와 MERS 바이러스에 활성을 가진다는 사실이 입증되었다. 2020년 2월 6일, 국가약품감독관리국, 국가위생건강위원회, 과학기술부 등 다양한 부처의 비준을 거쳐 2019-nCoV 관련 Remdesivir 임상 실험이 실시되었다.

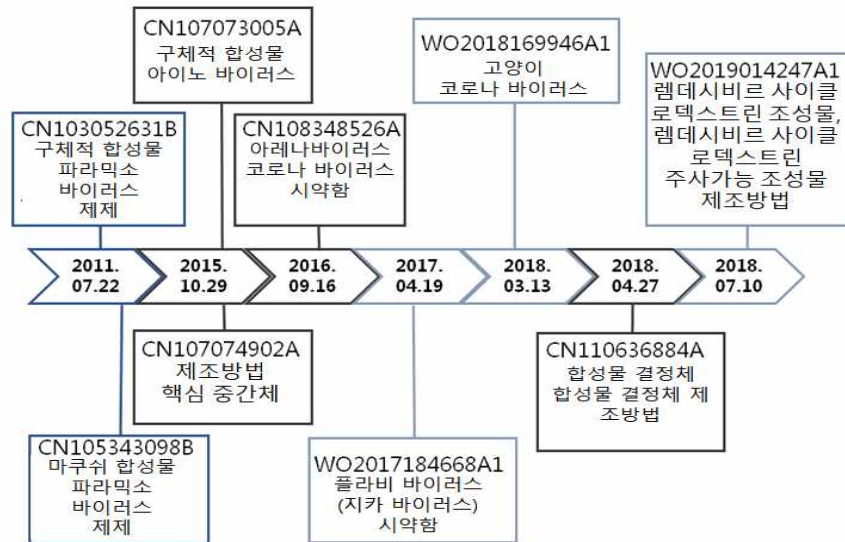


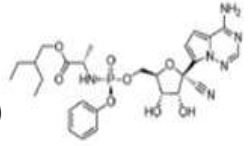
그림 2-1 Remdesivir 특허 출원 현황

그림 2-1과 같이 2011년 파라믹소 바이러스 및 호흡기 세포융합 바이러스 감염 치료용으로 처음 특허(WO2012/012776A1)를 출원한 이후 길리어드 사이언스는 Remdesivir의 두 번째 용도를 개발하였다.

코로나 바이러스 감염 치료와 관련된 용도 특허 출원에서는 아래 세 가지 내용을 주목할 만하다.

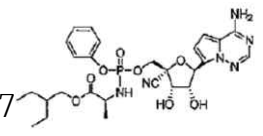
(1) CN108348526A: 실시예 42를 통해 코로나 바이러스 체외 활성에 대한

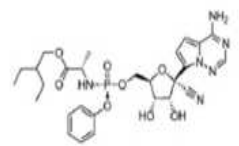
화합물  9 의 EC₅₀이 0.46 μ m, 화합물

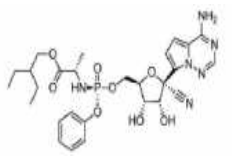
32(Remdesivir)  의 EC₅₀이 0.58 μ m으로 측정되었고 실시예 44를 통해 화합물 32(Remdesivir)의 HAE 세포 내 SARS-CoV 및 MERS-CoV의 EC₅₀값은 각각 69nM, 74nM으로 확인되었다. **체외 및 동물 모델에서 Remdesivir가 중증 급성호흡기 증후군(SARS)와 중등 호흡기 증후군(MERS) 바이러스 병원체에 모두 활성을 가진다는 사실이 입증되었다.**

(2) WO2018169946A1: 본 출원에서는 화합물

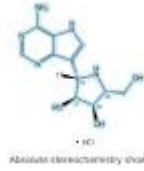
3  (Remdesivir 유사화합물), 화합물

7  (Remdesivir 입체이성질체) 등 Remdesivir와 유사화합물을 고양이 코로나 바이러스 치료에 사용하였다. 다만 설명서에는 고양이 코로나 바이러스에 대한 관련 화합물의 활성 데이터가 기재되어 있지 않으며 현재 중국에는 특허군(patent family)이 없다.

(3) CN107073005A: 화합물  32(Remdesivir) 는 각각 HMVEC-TERT, Huh-7 세포에 위치하며 EBOV-GFP의 EC₅₀값은 40nM와 81nM이다. EBOV-GFP에 대한 화합물 9의 R형

부분이성질체  EC₅₀은 62nM, 70nM이다. **실험실 데이터는 Remdesivir와 R형 부분이성질체가 에볼라 바이러스에 높은 활성을 가지고 있음을 보여준다.** 에볼라 바이러스는 필로 바이러스과에 속하며 2019-nCoV는 코로나 바이러스과에 속한다.

2. BCX4430



BioCryst 의약회사가 개발한 BCX4430 은 일종의 항바이러스 약물로 출혈열 치료에 사용된다. RNA 중합효소 억제제에 속하며 에볼라(Ebola) 바이러스와 마버그(Marburg) 바이러스를 포함하여 아이노 바이러스 치료에 사용된다. 현재 1기 임상단계에 있다. BCX4430 특허 출원 수는 모두 13건이며 대부분 최근 새롭게 출원된 것으로 구체적인 내용은 표 2-2와 같다.

표2-2 BCX 4430 관련 특허 출원

주요 유형	공개번호	출원인	보호범위
일반식 화합물	WO9919338 A1	US, 유타대학 알버트 아인슈타인 의과대학교	화합물 제약 용도, T-cell 생성 기능, 시생체 감염 예방, 퓨린 세포 뉴클레오시드 인산화효소 억제
용도/적응 증	WO2012051 570A1	BioCryst	BCX4430 유리염기의 RNA 바이러스 중화효소 억제 제약 용도, SARS 포함
유도체	WO2019140 365	Board of Regents of the University of Nebraska	전구약물 및 약물 조합
일반식 화합물	WO2013158 746A1	BioCryst	화합물, 제약 용도, 코로나 바이러스 등
일반식 화합물	WO2014078 778A1	BioCryst	화합물, 제약 용도, 코로나 바이러스 등
일반식 화합물	WO2014078 778A1	BioCryst	화합물, 제약 용도, 코로나 바이러스 등
일반식 화합물	WO2014186 465	BioCryst	화합물, 제약 용도, 코로나 바이러스 등
제조 방법	CN1045132 49B	수저우 밍루이(明锐)병원	BCX4430 제조 방법
의약품 병용	WO2016069 827A1	길리어드	Remdesivir와 BCX4430 병용으로 코로나 바이러스 치료
의약품 병용	WO2016123 019A1	루이저언(瑞泽恩) 제약회사	에볼라 바이러스 당단백질 인간 항체와 BCX4430 병용으로 코로나

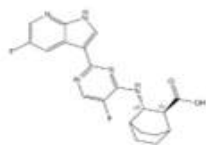
			바이러스 치료
의약품 병용	WO2016161 176	The California Institute for Biomedical Research	BCX4430과 병용하여 코로나 바이러스 치료
의약품 병용	CN1060317 31A	중국의과학원 기초의학연구소	TUDCA(Tauroursodeoxycholic acid)와 BCX4430 병용하여 바이러스 감염 치료
용도	WO2017076 880A1	Johann Wolfgang Goethe-Universit aet Frankfurtam Main	암 저항성 선택적 치료 방법 SAMHD1

코로나 바이러스에 대한 BCX4430 제약 용도 관련 주요 특허로는 다음과 같은 두 가지가 있다.

(1) CN103429245B(WO2012051570A1): BCX4430는 일종의 RNA 바이러스 중합효소 억제제로, 설명서에는 홍역 바이러스, 아데노 바이러스, Dengue 바이러스, SARS-CoV 등 다양한 바이러스에 대한 BCX4430의 치료 활성과 동물 실험에서의 인플루엔자 바이러스, 마버그 바이러스, 에볼라 바이러스 감염 생존율 백분율이 기록되었다. SARS-CoV 활성에 대한 시각적 CPE 측정 결과는 $EC_{50}=14\mu\text{m/ml}$, $IC_{50}>100$, $SI>7.1$ 이고 Neutral red absorption은 $EC_{50}=16\mu\text{m/ml}$, $IC_{50}>100$, $SI>6.3$ 이다.

(2) CN104379146B(WO2013158746A1): RNA 바이러스 중합효소 억제제는 바이러스 활성을 억제하며, SARS-CoV 활성에 대한 시각적 CPE 측정 결과는 $EC_{50}=14\mu\text{m/ml}$, $IC_{50}>100$, $SI>7.1$ 이고 Neutral red absorption은 $EC_{50}=16\mu\text{m/ml}$, $IC_{50}>100$, $SI>6.3$ 이다.

3. Pimodivir(VX-787)



VX-787 의 상품명인 Pimodivir는 A형 인플루엔자 바이러스 RNA 중합효소 PB2 서브유닛 억제제로, 1기 연구에서는 VX-787이 뛰어난 내성을 가지고 있다는 것을 증명하였다. Vertex가 선택한 모든 A형 인플루엔자 바이러스 균주(strain)에 대해 신속 강력한 체외 항바이러스

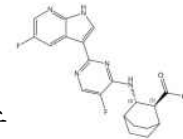
효과를 가지고 있다. 여기에는 오셀타미비어에 대한 내성을 가지는 A형 인플루엔자 바이러스 균주도 포함된다. VX-787 특허 출원 규모는 모두 17건으로 구체적인 내용은 표 2-3과 같다.

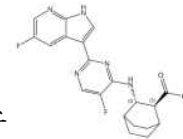
표 2-3 VX-787 관련 특허 출원

주요 유형	공개번호	출원인	보호범위
일반식 화합물	WO2010148197A1	V e r t e x Pharmaceuticals Incorporated	VX-787을 포함하는 일반식 화합물
결정체	WO2015073476A1	V e r t e x Pharmaceuticals Incorporated	인플루엔자 바이러스 복제 억제제. VX-787의 HC1염·1/2H ₂ O, HC1염·3H ₂ O, HC1염, 토실레이트
의약품 조합	WO2015073491A1	V e r t e x Pharmaceuticals Incorporated	Azaindole 화합물 제제. VX-787의 HC1염·xH ₂ O 약물 조합
제조 방법	WO2015073481A1	V e r t e x Pharmaceuticals Incorporated	인플루엔자 바이러스 복제 억제제 제조 방법. 염 제조 방법
항체	WO2015120097A2	캄페이티(抗非特)사, 터루이리스(特瑞利斯) 바이오 과학유한책임회사	인플루엔자 면역 항체 및 화합물, 조합 및 사용 방법에 사용
인플루엔자 A 바이러스	WO2016054309A1	V e r t e x Pharmaceuticals Incorporated	인플루엔자 A 바이러스 변이체, 분리된 인플루엔자 A 바이러스 폴리뉴클레오티드, 생물 활성 유사화합물 및 생물 활성 fragment
제조 방법	WO2016191079A1	BOROPHARM INC	제조 방법
화합물	WO2017097234A1	광둥 동양광(东阳光) 약업유한회사	인플루엔자 바이러스 복제 억제제 및 사용 방법, 용도
화합물	WO201704691A1	시오노기 제약주식회사	Cap-dependent endonuclease 억제제 및 항인플루엔자약 조합을 포함하는 인플루엔자 치료용 약물
화합물	WO2018033082A1	광둥 동양광(东阳光) 약업유한회사	인플루엔자 바이러스 복제 억제제 및 사용 방법, 용도

화합물	WO2018041091A1	광둥 동양광(东阳光) 약업유한회사	인플루엔자 바이러스 복제 억제제 및 사용 방법, 용도
화합물	WO2018108125A1	광둥 동양광(东阳光) 약업유한회사	인플루엔자 바이러스 복제 억제제 및 용도
결정체	WO2018137670A1	수저우(苏州) 커루이스(科睿思) 제약유한회사	바이러스 단백질분해효소 억제제 약물 VX-787 결정체 및 제조 방법, 용도
화합물	WO2018157830A1	광둥 동양광(东阳光) 약업유한회사	인플루엔자 바이러스 복제 억제제 및 용도
의약품 병용	WO2018191475A1	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, usa	인플루엔자 바이러스 감염 치료에 사용되는 조합. VX-787 관련 의약품 병용
화합물	WO2019052565A1	광둥 동양광(东阳光) 약업유한회사	인플루엔자 바이러스 복제 억제제 및 용도
결정체	WO2019193428A1	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	VX-787 결정체 제조 방법

바이러스 감염 특허에 대한 주요 특허로는 다음과 같은 두 가지가 있다.



(1) WO2010148197A1 항A형 인플루엔자 바이러스  관련 내용을 공개하였으며, 세포의 항바이러스 검사를 기반으로 세포 생존율에 대한 효과와 바이러스 복제 억제 효과를 테스트하였으나 코로나 바이러스 치료와 관련된 내용은 아직 공개되지 않았다.

(2) WO2015073491A1 VX-787의 HC1염·xH₂O와 관련하여 세포 실험, 동물 체내 실험, 임상 실험 결과를 통해 바이러스 숫자와 인플루엔자 증상이 감소하는 결과를 도출하였다. 해당 특허는 항A형 인플루엔자 바이러스와 관련되며 코로나 바이러스 치료에 관한 내용은 공개되지 않았다.

3) 체외시험 실시 후 임상시험 예정인 화학 합성의약품

RNA 중합효소 억제제 의약품에서 선별한 50건의 주요 특허/출원은 모두 해외 출원인들이 출원한 것으로 주요 출원자로는 길리어드 사이언스, Biocryst, 시오노기 제약, 토야마 화학공업, Roche, Vertex, Emory 대학, 캘리포니아 대학 등이 있다. 그 중 출원 수가 가장 많은 건은 Roche, 사빌라 제약과 EMBL이 공동 개발한 항인플루엔자 화합물이다. 50건의 특허 문서에는 모두 체외 시험이 기록되어 있고 그 중 다섯 건의 테스트 부분에는 CoV 활성

실험 관련 데이터가 기재되어 있다. 다섯 건에는 시험 항목은 기록되어 있으나 시험 결과 데이터는 공개되어 있지 않고 여섯 건에는 체내 활성에 대한 기록이 있다.

코로나 바이러스 프로테아제 또는 3CLpro 억제제, S-단백질 억제제, ACE2 수용체 억제제 및 envelop 절단제 등 기타 약물을 검색한 결과, 해당 특허 문서들은 국내 특허 출원이 많았다. 검색 결과 확인한 55건의 특허 문서 중 대부분의 특허 문서는 제외 세포 시험 결과만 공개하였고 후속 임상연구에 대한 정보는 기재되어 있지 않았다.

특허와 관련하여 아래 사항들을 눈여겨 볼 수 있다.

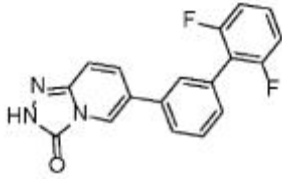
1. RNA 중합효소 억제제 의약품

(1) WO2016123318A에서 공개된 뉴클레오사이드 유사체는 항코로나 바이러스 활성을 가지고 있으며, 코로나 바이러스에는 SARS, MERS, HCoV-NL63이 포함된다. HCoV-NL63, SARS, MERS 바이러스에 대해 테스트를 진행한 결과, 화합물 2의 HCoV-NL63에 대한 EC_{50} 은 8.8 μ M, MERS in Huh7에 대한 EC_{50} 은 13.5 μ M, MERS in Vero에 대한 EC_{50} 은 10.1 μ M, SARS에 대한 EC_{50} 은 28.1 μ M이었다. 화합물 19의 MERS in Huh7에 대한 EC_{50} 은 5.3 μ M, MERS in Vero에 대한 EC_{50} 은 3.4 μ M, SARS에 대한 EC_{50} 은 11.9 μ M이다.

(2) WO2019175436A에서는 항바이러스제 용도를 공개하였고 피막 바이러스로 인한 질병 치료에도 사용할 수 있다고 발표하였다. 설명서 표 1에서는 HIV-1 감염세포에 대한 일부 구체적 화합물의 항바이러스 활성을 소개한다. 그 중 활성이 우수한 화합물은 15b, 17b이며 HIV 바이러스 균주 AD8과 HIV 바이러스 균주 NL4-3에 대한 15b의 EC_{50} 은 각각 251nM과 63nM, HIV 바이러스 균주 AD8과 HIV 바이러스 균주 NL4-3에 대한 17b의 EC_{50} 은 각각 251nM과 64nM이었다.

(3) CN104903294A에 공개된 피리돈(Pyridone) 유도체는 바이러스 치료에 사용될 수 있다. 설명서에 따르면 코로나 바이러스는 인간 코로나 바이러스를 최적 선택한다고 되어있고 FRET 엔도뉴클레아제에 대한 활성 측정 중 화합물 14-03의 활성이 가장 높았으며 IC_{50} 은 0.11 μ m이다.

(4) WO2017/046318A1에 공개된 트리아졸 유도체는 항바이러스 기능을 가진다. 설명서에 따르면 코로나 바이러스는 인간 코로나 바이러스를 최적 선택하며, Fp 및 CPE 테스트에 대한 활성 테스트에서 아래 화합물의 활성이 가장 높았고 Fp의 K_i 는 13.7 μ M, CPE의 IC_{50} 은 34.9 μ M이다.



(5) WO2017/153950A1에 공개된 4-hydroxyphenyl-2-oxyethyl carboxylic acid 유도체는 Antisense RNA genome fragment를 보유한 바이러스의 엔도뉴클레아제 억제제로, 항바이러스 작용을 한다. 신종 바이러스 뉴클레아제 억제제는 인체 HEK293과 human fibroblast 세포 독성에 대해 세포 활성 억제 기능을 가지며 화합물 FI5, FI25의 CC50은 모두 100Mm을 초과한다.

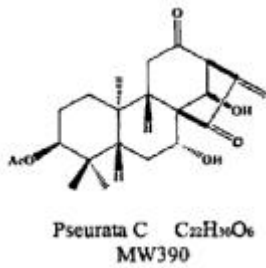
(6) CN104619699 A에 공개된 바이러스 질병 치료, 개선 및 예방에 사용되는 화합물의 설명서에는 코로나 바이러스가 인간 코로나 바이러스를 최적 선택한다고 되어있으며 실시예에서는 구체적으로 A형 인플루엔자 바이러스(IAV)에 대한 억제 기능을 검출하였다. 각각 FRET 엔도뉴클레아제 활성 측정법과 세포변성효과(CPE) 측정법을 사용하여 측정하였다.

(7) WO2017158147A1에 공개된 보편적인 항바이러스 활성 화합물의 설명서에는 해당 화합물이 다양한 바이러스성 질병 치료, 개선 및 예방에 사용될 수 있다고 기록되어 있으며 여기에는 코로나 바이러스가 포함된다. 본 화합물은 엔도뉴클레아제 억제제로 체외 시험은 LRA법을 사용하였다. 그 중 다수 화합물의 활성이 양호하게 나타났다.

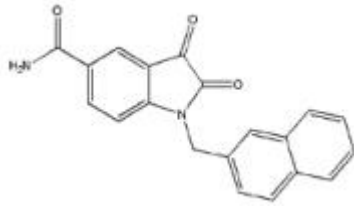
(8) WO2013057253A1(CN103958521A)에 공개된 항바이러스 활성 화합물의 설명서에는 본 화합물이 다양한 바이러스성 질병의 치료, 개선, 예방에 사용될 수 있다고 기록되어 있으며 여기에는 코로나 바이러스가 포함된다. 본 화합물은 엔도뉴클레아제 억제제로 FRET법을 통해 엔도뉴클레아제 활성을 측정하였고 그 중 다수의 화합물 활성이 양호한 것으로 나타났다.

2. 코로나 바이러스 프로테아제 또는 S-단백질 억제제

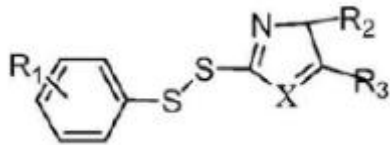
(1) CN200710065119.7에 공개된 Rabdosia ascorbic acid의 화합물 농도가 20 μ m일 때 SARS 코로나 바이러스 프로테아제에 대한 강력한 활성 억제 효능을 나타냈으며, 농도가 2 μ m일 때에도 여전히 SARS 코로나 바이러스 프로테아제에 높은 활성 억제 효능을 보인다.



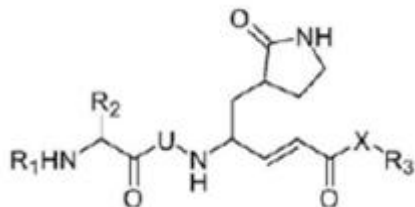
(2) CN201110409179.2에 공개된 이사틴 유도체 화합물의 경우 SARS 코로나 바이러스 프로테아제에 대한 활성 억제 IC_{50} 이 $0.4\mu\text{m}$ 이다.



(3) CN201610479008. x와 CN201610533737.9에 공개된 비대칭 방향족 이황화물 억제제 화합물의 SARS 코로나 바이러스 프로테아제에 대한 억제 IC_{50} 은 $0.515\sim 1.991\mu\text{m}$ 이다.



(4) CN201510079787.X와 CN201610153875.4에 공개된 억제제 화합물 중 최적 선택된 화합물 M14, M18, M20은 MERS-CoV Mpro에 대해 현저한 활성 억제력을 보였으며, $K3/Ki$ 를 결합한 값을 비교한 결과 억제 기능이 모두 N3 화합물보다 높았다. 또한 SARS, MHV 등 코로나 바이러스 프로테아제에도 뛰어난 활성 억제 효과를 가지고 있었다. 최적 선택한 화합물 M1은 $1\mu\text{m}$ 농도에서도 여전히 SARS-CoV, MERS, MHV 등 코로나 바이러스 프로테아제를 억제할 수 있었다.

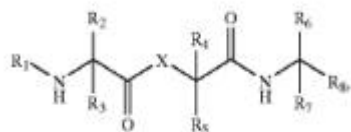


3. 코로나 바이러스 3CLpro 억제제

(1) CN200510086932에서 공개된 Decloxizine hydrochloride(이미

시판중인 기관지염 치료약)이 SARS 코로나 바이러스 3CLpro에 활성 억제 효과를 보였다. 가장 안전하면서 무해한 억제 농도는 25 μ m로, 최저 1.5 μ m일 때에도 여전히 우수한 억제 효과를 나타냈다. 해당 특허 기술은 ‘약물 재창출’의 발명에 해당하여 주목할만 하다.

(2) US20050067264A에 공개된, MERS 3CLpro에 대해 현저한 억제 기능을 하는 화합물 분자 중 77개 화합물의 MERS 3CLpro IC₅₀이 1 μ m보다 낮았다. 특별히 최적 선택된 화합물은 해당 발명 내용에 기재된 제106, 107, 109, 110, 112, 115, 116, 120, 129~131, 133, 134번 화합물이다.



Ⅲ. COVID-19 치료용 바이오 의약품 주요 특허 정보

코로나 바이러스 치료에 있어 사이토카인 의약품 등 바이오 의약품은 모두 중요한 기능을 한다. 항체 의약품은 합성 의약품보다 항바이러스 효과가 더 뛰어나며 siRNA는 바이러스 유전체를 특별 타겟팅하여 항바이러스 효능을 발휘한다. 본 장에서는 시판 의약품 중 후보군 선발과 신약 개발이라는 두 가지 관점에서 사이토카인 의약품, 항체, RNA 인터페론, 사이토카인 폭풍 등 네 가지 연구 방향에 대해 논의하고자 한다.

1) 사이토카인 의약품

일부 사이토카인을 응용한 항바이러스 활성 자극 면역세포와 사이토카인 네트워크를 사용하여 바이러스성 질병을 치료하는 것이 임상 연구의 핵심이다.

코로나 바이러스 관련 질병을 치료하는 사이토카인 의약품 분야의 중국 특허 출원 건수는 모두 93건으로, 코로나 바이러스 관련 질병 치료에 사용되는 인터페론 관련 약물 특허 출원이 89건 그 밖의 인터루킨, 집락자극인자, 종양괴사인자 등을 포함하는 사이토카인을 활용한 코로나 바이러스 치료 관련 특허 출원이 4건이며 주요 유형은 표3-1과 같다.

표 3-1 사이토카인 의약품 주요 유형

연번	주요 출원인	주요 유형	출원 수
1	베이징(北京) 산위안(三元) 유전자약업주식유한회사	천연/재조합 인터페론	73
2	스촨(四川) 후이양(辉阳) 바이오공학 주식유한회사	인터페론 구조변화 (Interferon conformational change)	6
3	베이징 카이언(凯因) 과학기술주식유한회사	인터페론 접합체	6
4	베이징 대학교	인터페론 융합단백질	4
5	없음	기타	4

인터페론 관련 통계를 통해 다음 사실을 알 수 있다.

1. 코로나 바이러스 관련 천연/재조합 인터페론의 중국 특허 출원 건수는 73건이며 그 중 인터페론 α 관련 제제가 가장 많다. 독자적으로 사용하는 것 외에 티모신, 렉틴 또는 기타 사이토카인과 병용할 수 있다.
2. IFN 구조 변화를 통해 항바이러스 활성을 강화하는 인터페론 구조변화

관련 출원 건수는 6건으로 그 중 CN200910259339.2에 공개된 수퍼 인터페론(sIFN α)의 체외 실험 항SARS 능력은 일반 인터페론보다 40배나 높게 나타났다.

3. 인터페론 접합체 특히 6건의 경우, 인터페론에 대한 페길레이션(pegylation)이 안정성 제고 및 반감기 연장에 자주 사용되는 방법이었으며 인터페론 controlled release system에 관한 연구는 적었다.

4. 인터페론 융합단백질 특히 4건의 경우 알부민 융합이 대부분이었으며 그 중 CN201310141203.8은 알부민과 인터페론 분자 작용 구간을 통해 알부민 나노입자가 인터페론에 부착될 수 있도록 하였다. 폐 부위 투약을 통해 약물의 폐부 증착 속도(deposition rate)와 잔류 농도가 높아졌으며 약물 활성 유지 및 부작용 감소에도 우수한 효과를 보였다.

코로나 바이러스에 대한 항바이러스 치료 과정에서 볼 때 사이토카인 의약품 관련 특허 출원과 임상 응용 규모는 합성의약품보다 적은 반면 면역 조절 작용이 강하여 해당 분야의 기초 과학연구 및 약물 개발이 여전히 활발하게 이루어지고 있다. 사이토카인 의약품의 항바이러스성 또한 임상에서 병용 치료에 자주 활용된다. 예를 들어 국가위생건강위원회가 발표한 최신 치료 방안에서는 α -인터페론 연무기 흡입을 항바이러스 추천 치료 수단으로 제시하였으며 현재 사이토카인 의약품을 사용한 4건의 임상실험이 등록을 준비 중이다. 여기에 사용되는 사이토카인 의약품에는 재조합 사이토카인 유전자 유도단백질, 인터페론 α 1b, 인터페론 α 2b가 포함된다.

2) 항체

코로나 바이러스 질병 치료에 사용되는 항체와 관련된 중국 내 특허 출원은 모두 33건으로 SARS-CoV가 23건, MERS-CoV가 10건이다. 치료용 단일 클론성 항체가 보편적이지 않아 위 특허 출원 내용 중에는 코로나 바이러스에 대한 보편적인 치료 항체가 없다. 2019-nCoV 및 SARS-CoV의 S-단백질 수용체 결합 구조에 비춰볼 때 일정 서열의 유사성을 가지며, 따라서 현재의 항SARS-CoV 항체가 2019-nCoV와 교차 반응성을 가질 가능성도 있다.

분석을 통해 SARS-CoV의 경우 회복기 혈장, 동물 혈장, 면역 글로블린(IgY), 단일 클론성 항체 등 총 네 가지의 방안이 있으며 MERS-CoV의 경우 단일 클론성 항체가 유일한 방안임을 발견하였다. 그 중 회복기 혈장 방안에는 혈장 공급원이 제한적이며 대규모 응용이 불가능하다는 문제가 있고 동물 혈장의 경우 동물 항체의 인체 면역성, 복잡한 성분 등으로 잠재적인 안전성 리스크가 존재한다. 면역 글로블린은 기술 난도가 낮지만

코로나 바이러스 감염 치료에 대한 추가적인 확인이 필요하다. 단일 클론성 항체 방안이 현재 치료용 항체 개발의 주요 방안으로 작용 기제가 명확하고 기술 성숙도가 높으며 규모화 생산이 가능하다는 장점이 있지만 단일 클론성 항체 중국 특허 출원자 중 아직 이를 상용화한 기업은 없다.

해외 출원자가 중국 내에 출원한 특허 수는 모두 6건으로 구체적인 정보는 표 3-2와 같다. 그 중 크루셀에서 출원한 두 건(CN1826356A, CN101102794A)을 통해 이미 보도된 2019-nCoV 결합 활성 단일 클론성 항체 CR3022가 해당 기업에서 개발된 것임을 알 수 있으며 출원된 두 건에서는 다양한 SARS-CoV 항체도 공개되었다. 리제네론(Regeneron) 제약은 MERS-CoV 단일 클론성 항체와 관련하여 한 건 (CN106414496A)을 출원하였고 미국 보건사회복지부(USDHHS)는 본 회사와 협력하여 2019-nCoV 치료용 단일 클론성 항체를 개발할 것이라고 발표하였다. 미국 뉴욕 Blood center는 SARS-CoV 단일 클론성 항체 관련 특허 1건을 출원하여 현재 중국 푸단대학교와 2019-nCoV 백신을 공동 개발 중이다. 위 세 기업 모두 뛰어난 항체 개발 능력을 보유하고 있다.

표 3-2 항체 관련 해외기업 특허 출원 현황

연번	출원인	출원연도	공개번호	법률현황	연구 방향
1	크루셀 (네덜란드)	2003	CN1826356A	특허권 종료	SARS-CoV 단일 클론성 항체
2	다나-파버 암 연구소	2003	CN1914226A	특허권 종료	SARS-CoV 단일 클론성 항체
3	크루셀 (네덜란드)	2004	CN1011102794A	특허권 종료	SARS-CoV 단일 클론성 항체
4	뉴욕 Blood center	2005	CN101522208A	공표 후 철회 간주	SARS-CoV 단일 클론성 항체
5	후마스(胡马斯) 유한회사	2008	CN102015767A	공표 후 철회 간주	SARS-CoV 단일 클론성 항체 교차 중화
6	리제네론(Regeneron) 제약	2014	CN106414496A	심사 대기중	MERS-CoV 단일 클론성 항체

3) 사이토카인 발작 치료제

COVID-19 등 감염 이후의 중증 폐렴은 사이토카인 폭풍을 일으키기 쉽지만 이러한 중증 폐렴의 경우 임상적으로 효과적인 중재 방안이 부족하다. 사이토카인 폭풍, 사이토카인 과분비(hypercytokinemia)등에 관한 중국 내 특허 출원은 총 47건이며 밀접한 관련이 있는 주요 특허 출원이 18건,

합성의약품 9건, 바이오 의약품 8건, 중약 1건 등이다. 실시예에 기재된 내용에 따라 COVID-19로 인한 사이토카인 폭풍을 치료 또는 예방할 수 있는 약물을 선별하였다.

1. 합성의약품

길리어드사가 연구 개발한 TLR7 agonist 항바이러스약 vesatolimod에 대응되는 특허(CN201611005893.4) 내용에 따르면 효과적으로 EV71 바이러스 복제를 억제할 수 있고 NK세포와 대식세포 증가를 억제하며 사이토카인 분비를 감소시킴으로써 사이토카인 폭풍으로 인한 장기 손상을 경감한다. 세계적으로 7건의 임상시험이 실시되어 각각 에이즈, B형 간염, C형 간염 등 바이러스 감염 치료에 사용되었다.

CN201780068796.6에서는 케토티펜을 사이토카인 발작 치료에 사용하였으며 비만세포막을 안정화하고 염증 전달물질과 사이토카인을 감소시켰다. 임상에서는 췌장염 악화를 억제하는데 사용되기도 하며 코로나 바이러스로 인한 폐렴 악화 억제에도 시도해 볼 수 있다.

CN201711116524.7에서는 글라티라머 아세테이트(glatiramer acetate)를 사이토카인 폭풍 치료에 사용하고 면역 억제제 치료 효과가 없었던 동물 자가면역성 간염에 적용하였다. 본 의약품은 현재 임상에서 다발성 경화증 치료에 사용되며 항사이토카인 요소 생성을 촉진한다.

CN201910092911.4에서 공개 사용한 독시사이클린(doxycycline)은 반합성 테트라시클린(tetracycline)계 항생제로 IL-6과 TNF- α 함량을 낮출 수 있다.

CN201480072359.8에서는 로플루밀라스트(roflumilast)를 사용하여 바이러스 감염으로 인한 사이토카인 폭풍을 치료하며 임상에서는 만성 폐쇄성 폐질환과 염증 매개체 방출 억제, 면역세포 활성화 억제 등을 포함하는 광범위한 염증 치료에 사용된다.

종합적으로 시험해볼만한 후보군 합성의약품은 베사톨리모드, 독시사이클린, 케토티펜, 글라티라머 아세테이트, PDE4억제제 로플루밀라스트 등이 있다.

2. 바이오 의약품

CN201811453328.3과 CN20180061920.4는 각각 IL-6수용체 항체와 IL-6항체를 사용하여 사이토카인 폭풍을 치료하였다. IL-6은 곧 사이토카인을 상징하며 현재 중국에 출시된 종류로는 ROCHE가 개발한 류머티즘 관절염 치료제 Tocilizumab(IL-6R 단일 클론성 항체)가 있다. 이 의약품은 미국에서 비준을 받은 사이토카인 방출 종합증 치료제이다. 자허(嘉和) 바이오와 야오밍리캉(药明利康)사의 IL-6 단일 클론성 항체, 하이정(海正)약업과

bio-thera(百奥泰) 바이오의 IL-6R 단일 클론성 항체 등도 모두 임상시험을 진행 중이다.

CN201080030275.X와 CN200980153815.0에서는 TLR3 단일 클론성 항체를 사용하여 사이토카인 폭풍을 치료한다. TLR3 단일 클론성 항체(TA01) 경구약의 상부 호흡기 RNA 바이러스 감염 치료에 대한 2기 임상시험이 벨기에에서 진행되었으나 중국에는 사용가능한 시판 의약품이 없다.

CN201780086292.7은 포유동물 phylaxin(cationic peptide), CN201680063220.6은 소분자 펩타이드 화합물, CN201680063220.6은 Meteorin/IL-41을 사이토카인 폭풍 치료에 사용하였으며 약물 연구개발 시 참고할 수 있다.

요약해 보면 선정한 바이오 의약품에는 ROCHE의 Tocilizumab, 포유동물의 phylaxin, 일부 소분자 펩타이드 화합물과 같은 IL-6/IL-6R 단일 클론성 항체가 있으며 그 외에 TLR3 단일 클론성 항체와 Meteorin/IL-41 등도 약물 연구 개발 방향으로 고려해볼 수 있다.

4) RNA 인터페론

코로나 바이러스 감염 치료 분야의 RNA 인터페론 기술과 관련된 중국 내 특허 출원 건수는 51건으로 대표적인 내용은 표 3-3과 같다. 분석해 보면 해외 출원인들의 주요 관심사는 RNA 타깃 유전자 개발, RNA 전달 체계와 관련이 있으며 중국은 SARS 바이러스의 타깃 siRNA 개발에 더 관심을 가진다.

해당 기술은 치료의 잠재성을 보여줬으나 임상 시험이 적고 코로나 바이러스 관련 siRNA 약물 주입 또는 임상 시험 관련 기록이 없어 유효성과 안전성 모두 검증될 필요가 있다. 따라서 긴급한 연구 항목으로는 제안하지 않는다. 다만 RNA 인터페론의 바이러스 감염 치료 가능성을 생각한다면 이번을 기회로 기초 연구와 플랫폼 마련도 고민해볼 수 있을 것이다.

표 3-3 RNA 인터페론 기술 관련 주요 특허 기술

연번	출원자	출원연도	출원번호	연구 방향
1	하기와라 마사토시(萩原正敏)	2004	CN201010119489.6	타깃, 화합물
2	하기와라 마사토시(萩原正敏)	2004	CN200480042165.X	타깃, 화합물
3	중국과학원	2006	CN200610165104.3	화합물

	미생물연구소 캘리포니아주 이공대학교			
4		2007	CN200780034243.5	전달체계, 화합물
5	취자(聚加)트랜스펙션	2008	CN200880125788.1	전달체계, 화합물
6	쿠루이와거(库瑞瓦格) 유한회사	2009	CN200980131936.5	전달체계, 화합물
7	중국의학과학원 기초의학연구소	2010	CN201010511650.4	바이러스 유전자 타깃
8	장수(江苏) 명마(命码) 바이오테크유한회사	2010	CN201080066281.0	전달체계, 화합물
9	중국의학과학원 기초의학연구소	2012	CN201210150909.6	바이러스 유전자 타깃
10	필라델피아 아동병원	2013	CN201380009944.9	캐리어, 화합물
11	필라델피아 아동병원	2014	CN201480048028.0	캐리어, 화합물

IV. COVID-19 예방 백신 주요 특허 정보

COVID-19 퇴치를 위해서는 관련 치료약물을 개발해야할 뿐만 아니라 유효 백신을 개발하여 전파를 막는 것 또한 필수적인 수단이다. COVID-19는 예전에 발생한 대규모 전염병인 SARS, MERS 등 코로나 바이러스 유전자와의 상동성(homology)이 높으며 증상도 대개 유사하다. 본 장에서는 가능성이 있는 백신의 연구 방향을 제시하여 백신 연구에 참고 자료가 되도록 하고자 하며 통계에 따르면 코로나 바이러스 백신과 관련된 중국 내 특허 출원 건수는 총 103건이다.

1) 코로나 바이러스 종류, 백신 기술 분류 및 면역 표현(Immunophenotyping)

1. 코로나 바이러스 종류

SARS 백신 87건, MERS 백신 10건, HCoV-HKU1/NL63/박쥐 코로나 바이러스 백신 5건, 코로나 바이러스 약독백신 1건이 있다. 결과를 보면, 대부분 특허에서는 인간 및 야생 동물로부터 발생한 신종 코로나 바이러스 또는 신형 균주를 공개하였으며 CN102690336에서 언급된 박쥐 코로나 바이러스와 이번 신종 코로나 바이러스의 상동성이 매우 높아 해당 항원의 S-단백질/유전자 단편을 연구하였다. 만약 발견된 신종 코로나 바이러스를 즉시 분석하고 연구할 수 있다면 전염병 출현 후 백신 연구 개발에 상당한 도움이 될 것이다.

2. 백신 기술 분류

재조합 단백질/아단위 백신 41건, 활성 바이러스 벡터 백신 13건, 핵산 백신 13건, 불활화 백신 9건, 약독 백신 1건이다. 그 외에는 비(非)백신 제품으로 균주 정보, 항원 결정자, 백신 평가에 사용되는 가상 바이러스, 동물 모형, 백신 설계 및 생산방법 등이 있다.

결과적으로 재조합 단백질/아단위 백신이 코로나 바이러스 백신의 최우선적인 유형에 해당하며 차선책은 활성 바이러스 벡터 백신과 핵산 백신이다. 중장기적으로 재조합 단백질/아단위 백신, 활성 바이러스 벡터 백신, 핵산 백신 모두 신종 코로나 바이러스 백신 연구의 주요 포인트라 할 수 있다.

불활화 백신 연구는 과정이 간단하여 만약 짧은 시간 내 사용가능한 신종 코로나 바이러스 백신을 제공할 수만 있다면 이 또한 간과할 수 없는 분야이다.

이 외에 미국 Moderna회사의 RNA 백신, 퀸즐랜드 대학교의 분자 클립,

Vaxart사의 VAAST 경구 백신 등 새로운 백신 기술도 신종 코로나 바이러스 백신 연구에 많은 가능성을 제시해 주었다.

3. 코로나 바이러스 백신 사용의 면역 표현(Immunophenotyping) 분석

S 단백질/스파이크 단백질 또는 유전자 기반의 백신 49건, N 단백질 또는 유전자 기반의 백신 11건, M 단백질 또는 유전자 기반의 백신 4건, 막단백질 융합단백질 기반의 백신 3건, 기타 E 단백질, X 단백질, 3clpro, ORF3 등 구조 단백질 또는 비(非)구조 단백질을 포함하여 항원으로 사용가능한 단백질이 있다. 결론적으로 SARS 및 MERS 백신에서 S 단백질/유전자가 최우선 타겟이며 M, N 단백질/유전자 또한 관련이 깊다.

SARS 및 MERS 백신에서 S 단백질/유전자는 당연히 최우선 타겟이며, 바이러스 바인딩 및 세포 진입 역할을 하는 S 단백질이 바이러스균에서 기능을 하는 M, E 등 단백질보다 백신 제작 항원으로 사용하기에 더 적합하다. SARS와 신종 코로나 바이러스의 homology가 높으므로 SARS 백신 항원 선택이 신종 코로나 바이러스 백신 제작용 항원 선택에도 참고할만한 의미를 가진다고 할 수 있다. 이 외에 S, N, M, E, X 등 단백질의 융합단백질, 비(非)구조 단백질 항원의 성공적인 사용 또한 신종 코로나 바이러스 백신 개발에 다양한 연구 루트를 제공하였다.

2) 불활화 백신

1. 중국에서 유일하게 1기 임상실험에 들어간 SARS 백신관련 특허 출원은 CN1616654(유효), CN1566335(유효), CN1775287(실패), SARS 불활화 백신 제조 방법, 상응하는 제품 및 SARS 인플루엔자 2가 병용 백신이다. 본 회사의 불활화 백신 연구 경험은 신종 코로나 바이러스 백신 연구에도 높은 참고 가치를 가진다.

2. CN1569228에서는 아프리카 녹색 원숭이 신장세포주 Vero, HDCV(human diploid cell vaccine) 2BS 또는 인간 폐상피세포에 연속 계대(continuous passage) 테스트를 진행하여 적정농도가 5.80PFU/ml 이상인 바이러스 원액을 만들고 1:2000 비율로 포르말린 또는 β -Propiolactone 프로피오락톤을 추가하여 불활화하였다. 여기에 1:20000 비율의 방부제 메르티올레이트를 넣고 정제 후 0.4~0.7%(mg/ml) Al(OH)₃ 보조제(adjuvant)를 더해 백신을 만들고 체외/체내 실험을 통해 항SARS 바이러스 효과와 안전성, 독성 요건 부합 여부를 확인하였다.

3. CN1502367은 경사도 테스트를 통해 0.025% 포르말데히드의 신종 코로나 바이러스 불활화 및 항원성 유지 작용을 검증하였으며 체외 실험으로 불활화

바이러스가 바이러스 복제를 억제한다는 사실을 입증하였다.

4. CN1647823은 분리된 약독·에임즈 SARS 초기 바이러스 균주 GZ02를 채택하고 Vero에서 배양, 정제 후 보조제를 추가하여 백신을 만들었으며 붉은털원숭이 실험을 통해 우수한 보호 작용을 입증하였다.

3) 핵산 백신

1. CN1618802에서는 SARS 항원펩타이드의 사합체(tetramer)를 결합하여 백신 특성을 강화하였고 체외 세포 실험 및 쥐 면역반응 실험을 진행하였다. CN1572323은 Nucleocapsid 인단백질 N, Membrane glycoprotein, RNA 폴리메라제 유전자 조각 cDNA를 함유한 일종의 항SARS 유전자 백신으로 붉은털원숭이 및 *Lasiopodomys brandtii* SARS 동물 모델 실험을 진행하여 안전성과 유효성을 입증하였다. CN1572328은 S단백질과 RNA 중합효소 유전자 조각을 함유하는 항SARS 유전자 백신으로, 체외 바이러스 중화 테스트, 붉은털원숭이 및 *Lasiopodomys brandtii* SARS 동물 모델 실험을 진행하여 안전성과 유효성을 입증하였다. CN106928326은 SARS(R294-F515) 및 MERS(E367-Y606)의 S단백질 RBD(Receptor Binding Domain) 자체 시스테인을 이용하여 형성한 다이머와 관련되며, 쥐 면역 가상 바이러스 중화 실험을 통해 면역원성(immunogenicity) 증가를 확인하였다. 설명서 데이터에 따르면 출원 시 백신 연구 단계는 세포 레벨에서 동물 모형 레벨에 이르기까지 다양하며 그 중 CN1572323, CN1572328의 두 가지 핵산 백신은 이미 SARS 바이러스에 대한 동물 모델을 통해 실제 보호 기능을 입증하였다. 단 후속 임상 시험 정보는 아직까지 도출되지 않았다.

2. CN1657102는 인간 SARS 코로나 바이러스 막외 S단백질, M단백질 항원의 T세포, B세포 결정부위(epitope) SARS-s437-459aa 및 SARS-m1-20aa를 연결 시퀀스와 코돈(codon)을 통해 최적화하고 pVAON33(pVAX1 플라스미드 전환으로 획득)과 연결하여 핵산백신을 형성하였다. 그리고 쥐 동물실험을 통해 우수한 특이성 면역반응을 입증하였다.

3. CN1449826에서는 SARS 코로나 바이러스 S단백질 whole-genome fragmentation의 2752bp-3162bp로 진핵세포 발현 벡터 pCDNA3.1(-)를 구성하였다. 면역화된 쥐가 이후 방어면역(protective immunity) 기능을 할 수 있을 것으로 보인다.

V. 코로나 바이러스 검사 방법

2019-nCoV는 기존에 발견된 코로나 바이러스와 다르게 그동안 인체에서 한 번도 발견된 적 없는 코로나 바이러스 균주이다. 전염병이 확산되면서 연구 인력들은 해당 바이러스 검출 방법을 지속적으로 모색하였고 국가약품감독관리국에서는 다양한 신종 코로나 바이러스 핵산 검사 시약 키트 제품을 승인하여 임상 진단에 사용하였다. 일상적인 바이러스 검사 방법인 면역 검사와 핵산 검사는 높은 검사 속도와 확진의 정확도를 인정받아 널리 사용되고 있다. 선정된 254건의 특허 또는 특허 출원에 대한 기술 이슈 분석을 통해 바이러스 항체 또는 항원을 빠르게 검출하는 면역학 진단방법은 여전히 바이러스 검사 연구의 핵심 내용이며 이는 면역학 진단 방법이 다른 방법보다 더 빠르고 편리하다는데 이유가 있다. 반면 핵산 검사법은 정확도가 매우 높아 전자와 마찬가지로 주요 연구 대상중 하나이다. 분석 결과를 통해 각 검사 방법의 기본 원리에 커다란 방법이 없음을 확인하였으며 다만 검사 효율과 정밀도를 높이고 검사 적용 조건을 확장하기위해 검사 방법을 추가 개선하였다.

1) 면역학 검사법

1. 바이러스 항원 고정화(immobilization)를 통한 바이러스 항체 검사

CN1177224C는 SARS 코로나 바이러스 바이러스 용해물을 Coating antigen으로 채택하여 검사하며 CN1483737A 재조합으로 SARS 바이러스 특유의 단백질과 펩타이드 단편들(fragments)을 표현하고 후자는 특정 아미노산 서열 단백질로 항체를 측정하여 CN1177224C 대비 특이성과 민감성을 한층 높였다. 항원 결정부위(epitope) 선별, 단백질 재조합 등 수단을 통해 혈청 면역학 검사의 특이성과 민감도를 높일 수 있다.

2. 항체 선별 제조방법 개선

(1) S, NP 단백질 위주로 항체 결정부위 선택

CN102690336A는 박쥐 SARS 코로나 바이러스의 S 단백질을 여러 조각으로 분할하여 동물 실험 후 완벽한 S단백질의 단일 클론성 항체를 이용해 쥐의 항S 단일 클론성 항체 결정부위를 검증하고 여기에 상응하는 검사용 항체를 제조하였다. CN100504391C에서는 유전자 공학 재조합 항원을 이용하여 SARS 코로나 바이러스 S, N, M, E단백질을 획득하고 상기 단백질을 커플링한 항체 면역 미세구체를 제조하였다. JP2017145246A는 MERS 코로나 바이러스를 가장 보수적으로, 다른 코로나 바이러스의 NP 단백질 펩타이드와 명확하게 구분하여 면역원 검사 항체를 제조하였으며

WO2019066389A1은 MERS 코로나 바이러스의 NP단백질 N-말단과 C-말단으로 융합 단백질을 구성하고 면역화된 쥐와 선별한 단일 클론성 항체를 MERS 바이러스 감염 검사에 사용하였다. 혈청 항원에 대한 위 검사는 혈청 항체 검사에 비해 검사 대상 바이러스 감염 초기에도 바로 진단이 가능하고 바이러스 감염 피크 단계에서 반정량적 검사로 양성 또는 음성 검체를 구분할 수 있다.

(2) 신종 코로나 바이러스 폐렴 회복환자의 PBMC를 사용한 항체 라이브러리 또는 컴퓨터 모의 바이러스 결정부위 구성

US10421802B2는 건강한 사람의 PBMC로 Phage antibody library를 구성하고 S단백질 수용체 결합 영역(RBD)으로 농축 단일 클론성 항체를 선정한다. 단 회복 환자의 PBMC를 사용한 항체 라이브러리의 패닝(panning) 효율이 더 높다.

US2010075300A1은 바이러스 백신을 접종한 일반 환자의 접종 전, 접종 후 혈청 검체를 코팅하여 바이러스 유사입자(VLP)를 추가한 바이오센서 칩에서 검사를 실시한다. 해당 특허의 연구 핵심은 바이러스 샘플의 유사 입자를 구성하여 검사의 정밀도를 높이는 동시에 생물학적 리스크를 감소하는 데 있다. 또한 검사 플랫폼 자체를 개선하여 검사 정밀도와 검사 속도를 함께 개선하는 것이다.

2) 핵산 검사법

RT-PCR의 민감성과 특이성을 제고하는 것이 주요 내용이다. 예를 들어 US2018127836A1은 코로나 바이러스가 감염세포에 존재하는 high copy number의 보수적인 일부 짧은 RNA 서열, 예를 들면 NTR(non-translated region)의 선도 서열을 검증하였다. 이러한 선도 서열은 MERS 코로나 바이러스 유전자 중에서도 유전자가 가장 풍부하게 발현된 부분으로, LNA(locked nucleic acid) probe를 통해 RT-PCR LNA를 확산할 수 있고 선도 서열 증가를 검사 타겟으로 고려할 수 있다. US2019203280A1에서는 핵산 검사의 정확성과 특성을 제고시키는 방법을 공개하였으며 여기에는 불활성화된 cas9와 타겟 유전자에 결합된 유도 RNA(CRISPR 유도 바이오센서)를 추가하는 방안도 포함된다. US2011027862A1은 SARS 등 코로나 바이러스 RNA를 내포한 샘플에 구아니딘염산(guanidine hydrochloride)과 20 μ m의 금속 이온을 추가하여 RNA를 안정시킬 수 있는 방안을 공개하였으며 이 방법은 검사 샘플 운송 과정에서 사용하는 것을 고려할 수 있다. US10301675B2는 수라민(suramin), Sso7d, AluI

메틸화효소와/또는 poly(rA)(dT)n 등 물질을 사용하여 RT-PCR의 뉴클레오시드 유사체 역전사효소저해제 (NRTIs)를 감소시켰다. WO2013049891A1은 각각 다른 크기의 beads subaggregate에 특정 뉴클레오티드 probe를 라벨링하여 호흡기 병원체를 검사함으로써 균체 또는 바이러스의 검사 플럭스(flux)를 높이고 현재 다수의 타깃 샘플이 포함된 높은 플럭스를 신속하게 검사하는 데 어려움이 있는 PCR의 단점을 해결하였다. 해당 특허 기술은 beads를 포함하는 PCR 시스템이 RT-PCR의 발전방향이 될 수 있다고 제시함과 동시에 대규모 샘플 높은 flux 검사를 위한 기술적인 방향도 제공하였다.

WO2019178188A1은 사용자에게 적합한 Bedside Diagnostic 시스템을 제시하여 전문적으로 설계된 유도물질과 probe로 재조합 중합효소 증폭법(RPA)를 진행하고 SARS를 포함하는 다양한 바이러스에 대한 Intime Bedside 진단을 실현하였다. 해당 특허 출원은 휴대용 검사 장비를 격리된 공간에 비치하고 IoT 기술을 활용하여 진단센터와 상호 연계한다는 구상을 실질적으로 제시했다고도 할 수 있다. 검사 시 환자는 격리 구역에서 직접 검체를 제공(nasal swab, 타액 또는 담액 등)하고 설비로 데이터를 검사한 후 이를 진단센터로 전달하면 진단센터의 의사가 진단을 내리는 방식이다. 이러한 설정은 의료인이 감염되는 위험성을 크게 낮출 수 있고 신속하게 즉시 원거리에서 검사할 수 있는 방안을 제시한 것이라 할 수 있다. 5G 기술 분야에서 중국이 세계 최고 수준을 자랑하는 만큼 해당 특허의 기술 아이디어를 실현할 기반이 이미 마련됐기에 이러한 기술은 현 시점의 전염병 예방 능력과 이후 전염성 질병 검사를 위한 생물학적 안전성 제고에도 시사하는 바가 크다.

VI. COVID-2019 검사 기기

본 장에서는 PCR 검사기기를 대표하는 주요 기술 중 3대 항목, 소형 집적화 PCR 분석기, 마이크로 유체 PCR 분석기, 자동화 PCR 검사 시스템을 소개하고 이를 분석하여 연구의 참고 자료로 활용하고자 한다. 검색 결과 세 가지 항목과 관련된 주요 특허 건수는 각각 128건, 176건, 62건이다.

1) 소형 집적화 PCR 분석기

소형 집적화 PCR 분석기 연구 개발은 에어로졸 생성을 예방하기 위해 완벽한 밀폐 여부와 일체형 통합에 중점을 둔다. 소형 집적화 PCR 분석기는 의원급 1차 병원과 중소형 실험실에서 사용되도록 포지셔닝되어있어 튜브형, 카드형, 디스크형 등으로 설계되며 사용자가 누르거나 밀고 돌리는 등 간단한 작업만으로 기기의 모든 기능을 사용할 수 있도록 만들 수 있다. 예를 들어 선, 점, 색상 변화, 탁도(濁度) 변화를 통해 핵산 존재를 반영하는 등 신호 리더 장치도 간소화할 수 있다.

중국 제조업의 이점을 활용하여 소형 집적화 PCR 분석기의 모든 모듈을 합리적으로 설계하고 배치함으로써 기기의 부피를 한층 줄일 수 있다. 예를 들어 모듈의 공간적 위치를 세밀하게 조정하고 액체 파이프 노선을 최적화한다면 설비가 더 콤팩트해질 것이다.

CN101970111B와 CN103269787B는 다른 접근 방식을 취해 통상적으로 사용하는 액체 이송 설비를 버리고 다른 방식으로 시약 또는 검체를 각각 다른 모듈 사이에서 전달되도록 하였다. 예를 들자면 각기 다른 챔버 또는 구역을 이용하여 기존의 반응용기를 대체하고 펌프, 자기장 등을 통해 시약 또는 검체가 밀폐된 공간에서 이동할 수 있도록 하였다. 이러한 설계의 장점은 다음과 같다. (1) 에어로졸 생성을 예방하고 오염을 줄여 실험실 환경과 검사 인력의 생물학적 안전성을 보장할 수 있고, (2) 액체 이송 설비와 각 모듈 간 액체를 이송시키는 기존 모델을 사용하지 않음으로써 검사기기의 부피를 크게 줄일 수 있다. (3) 기존의 라인이나 모듈 배열의 제약 없이 각 반응 모듈에 맞는 최적의 위치를 설계하여 집적화, 소형화를 최대한 실현할 수 있다.

2) 마이크로 유체 PCR 분석기

마이크로 유체 PCR 분석기 개선의 중점은 전반적인 마이크로 유체 PCR 분석기의 밀폐성과 소형화를 실현하여 POCT(즉시 검사) 수요를 맞추고 검사 정확도와 검사 처리량을 높임과 동시에 생산 비용을 낮추는 데 있다. 예를 들어 CN104946510B와 CN109072292A에 기재된 내용에 따르면 마이크로

유체 칩에 대한 고도의 집적화 설계와 완전한 밀봉 설계가 이루어진다면 바이러스 추출, 분리, 증폭 및 온라인 검사를 미세 규모(microscale)의 칩으로도 할 수 있다. 검체 채취 작업을 제외하고, 작업자가 수집한 검체의 마이크로 유체 칩을 검사기기에 삽입한 뒤 버클 등으로 검체 추가 구멍을 밀봉하면 나머지 검체 처리 및 반응 과정은 검사기기에 의해 자동으로 완성된다. 인위적인 간섭이 필요하지 않으므로 인위적인 작업으로 인한 교차 감염이나 에어로졸 오염 문제도 걱정할 필요가 없다.

이 외에 칩의 마이크로 유체 통로 온도를 구역별로 다르게 설정하여 PCR 분석기의 증폭 구간을 더 정확하게 제어할 수 있다. 마이크로 채널, 마이크로 밸브, 마이크로 펌프 등을 포함하여 유체 구동 제어 기술을 개선하거나 원심력, 소낭 압출, 전기 구동 등 방식을 통해 칩 내부의 액체 흐름을 더 정밀하게 제어함으로써 핵산 검사 시 유체 부피를 정량적으로 컨트롤할 수 있다. 또한 칩 원료에 대한 화학적 처리와 같이 추가 원료 선택과 처리 공정을 통해 마이크로 유체 조작에 더 적합하게 함과 동시에 생산 비용을 낮출 수 있다.

3) 자동화 PCR 검사 시스템

자동화 PCR 검사 시스템 개발의 초점은 피펫팅 플랫폼 기반의 통합, 확장 방식을 통해 자동화 핵산 검사의 자동 피펫팅 요건을 만족시키는 데 있다. 공기 여과, 공간 분리, 피펫팅 시스템 개선 등 방식을 통해 에어로졸 오염을 방지하고 각각 다른 모듈 간 전송 시스템, 로봇 암, 컴퓨터 처리 시스템 등으로 자동화 제어를 실현함으로써 각 모듈의 집적화, 자동화를 실현하고 대규모 워크스테이션 또는 운영 플랫폼을 형성하며 수작업을 최소화하는 것이다.

CN102141572B에서는 각각의 모듈마다 기압이 각기 다른 기류 시스템을 설정하여 모듈 간 공기 흐름을 차단함으로써 교차 오염과 에어로졸 누출이 일어나지 않도록 한다. CN105188938B와 CN103119451B의 목적 모두 검사 규모를 크게 확대하는 데 있으며, 특히 CN103119451B는 최적화 자동화 시스템의 내부 구조와 자동화 검사 프로세스를 통해 단위시간 내 검사량을 증가시켰다. 이러한 발명의 개념은 현재 사용중인 기술에서 CBC 검사와 CRP 생화학 분석을 동시에 처리하는 것과 유사하며, 그 목적은 검사 효율을 높이고 단위시간 내 일부 검체에 대한 순차적 처리를 통해 검사 규모를 확대할 수 있도록 하는 데 있다.

그 밖에 핵산 검사에 사용되는 검체와 시약은 통상적으로 마이크로 리터

단위로 측정되므로 액체량을 정확하게 제어할 필요가 있다. 따라서 반응용기, 홀더, 피펫팅 펌프, 석션 헤드 등 피펫팅 작업과 관련이 있는 부품들을 모두 최적화하여 시약 잔류나 액체 비산, 액체 누출로 인한 교차 오염이 발생하지 않도록 해야 한다. 이는 모두 중국의 연구 인력들이 연구해나갈 수 있는 방향이다.

VII. 시사점

1) 합성 의약품

단기적으로는 HIV 프로테아제 억제제, RNA 바이러스 중합효소 억제제 등 약물 재창출에 초점을 맞춰야 한다. HIV 프로테아제 억제제 Nelfinavir는 코로나 바이러스를 억제하는 것으로 입증되었으며 특허가 이미 실효되어 지속적인 연구를 제안한다.

Remdesivir의 경우 유효성과 안전성을 신중하게 평가해야 한다. 다만 바이러스 복제 억제(예를 들어 RNA 중합효소 억제제) 약물 연구 방향은 중국 제약회사가 참고할만한 가치가 있으며 항바이러스 약물에 대한 지속적인 연구와 개발이 필요하다. BCX4430, Pimodivir(VX-787)은 보편적인 항바이러스약으로 1기 임상단계에 있으며 RNA 바이러스 중합효소 억제제로도 주목해볼 가치가 있다. 이와 동시에 이미 알려진 약물의 새로운 용도와 관련하여 체외 시험 결과가 좋은 약물을 대상으로 임상 연구를 시도해볼 수 있을 것이다.

2) 바이오 의약품

인터페론의 경우, 중국산 슈퍼 인터페론은 SARS 치료에서 뛰어난 항바이러스 효과와 인체 보호 효과를 보여주었으므로 의료 인력과 밀접접촉자 등 고위험군을 보호하는데 사용될 수 있다. 또한 인터페론, 티모신 등 약물을 병용하여 환자의 면역력을 조정함으로써 환자가 빠르게 바이러스를 제거할 수 있도록 지원하기를 제안한다.

항체의 경우, S 단백질의 특정 펩타이드 등 SARS, MERS 코로나 바이러스 치료용 항체를 성공적으로 제조할 당시 사용한 결정부위(epitope) 펩타이드를 활용하여 신종 코로나 바이러스에 상응하는 펩타이드를 면역원으로 찾거나 신종 코로나 바이러스로 인한 폐렴에서 회복한 환자의 PBMC 파지 항체 라이브러리를 사용하여 효능이 우수한 단일 클론 항체를 대규모로 선별한다. 또한 기존의 항SARS바이러스 단일 항체 중에서 신종 코로나 바이러스를 중화할 수 있는 단일 클론성 항체를 찾아내는 방법도 고려해볼 수 있다.

COVID-19 폐렴으로 인한 중증 사이토카인 폭풍 치료의 경우, 사용해볼만한 기존 의약품으로는 독시사이클린, 케토티펜, 글라티라머 아세테이트, PDE4 억제제 로플루밀라스트와 길리어드에서 연구중인 vesatolimod 등이 있다. 바이오 의약품 분야에서는 Tocilizumab와 같은 IL-6/IL-6R 단일 클론성 항체와 일부 중국 기업이 현재 임상실험중인 IL-6/IL-6R 단일 클론성 항체를 고려해볼 수 있다. 또한 TLR3 단일 클론성 항체와 Meteorin/IL-41 조각 및

단일 항체도 의약품의 연구 방향으로 고려해 볼 수 있다.

3) 백신

보다 많은 신종 코로나 바이러스의 바이러스 균주를 분리하고 바이러스 변이 현황을 연구하며 종자 균주 선별 규모를 확대한다. 바이러스 불활화 백신과 용해 백신을 제외하고 SARS, MERS 코로나 바이러스 백신 중 사용되었던 항원 펩타이드와 유전자 조각을 바탕으로 신종 코로나 바이러스에 반응하는 펩타이드와 핵산을 모색한다. 연구 기초가 탄탄한 기업 또는 연구소가 함께 대안을 찾아가기를 제안한다.

4) 바이러스 검사 기술

검사 방법은 기존의 고감도 검사 플랫폼을 광범위하게 수집하고 검사 타깃 교환을 통해 신종 코로나 바이러스 검사와의 결합 가능성을 연구함으로써 병원체 검사의 정확성을 높인다. Micro beads와 같은 신규 매개체 개발 및 micro beads PCR을 기반으로 하는 대규모 검사 기술 개발에 중점을 두고 등온 또는 상온 PCR 시스템과 검체 자동 처리기기를 적극적으로 개발하여 검사 조항에 대한 요구 조건을 낮추고 검사기기를 IoT 기술과 접목시킬 수 있도록 한다. 소형 집적화 PCR 분석기 연구 개발은 장치의 완벽한 밀폐 여부와 일체형 통합에 중점을 두어 에어로졸이 발생하지 않도록 한다. 완벽한 밀폐와 콤팩트화가 곧 마이크로 유체 제어 기술의 연구 방향이다.