발 간 등 록 번 호
11-1430000-001861-01

OPEN 공공누리 출처표시 상업용금지 공공저작물 자유이용허락

코로나19 백신·항체·치료제 특허정보집

2022. 7.

KOREAN
INTELLECTUAL
PROPERTY
OFFICE

특 허 청
화학생명기술심사국
약 품 화 학 심 사 과

코로나19 대유행 선언 이후, 전세계적으로 최첨단 기술이 총동원되어 다각도로 코로나19 약물 개발이 진행되었습니다. 그 결과 불과 3년도 안되는 짧은 시간에 백신과 항체, 치료제가 개발되었고, 그 기술을 고스란히 담은 국내외 특허출원이 속속 공개되고 있습니다.

본 책자에서는 대표적인 코로나19 백신과 항체, 치료제를 중심으로, 관련 특허정보를 요약하고, 특허 분쟁 현황, 감염병 대유행시 지식재산권과 약물 공급·분배에 관한 국제 논의 현황을 정리하였습니다. 코로나19에 대응하기 위하여 개발된 약물을 종합정리한 본 책자가 향후 감염병 대유행을 효과적으로 대응하는 데에 조금이나마 도움이 될 수 있기를 바랍니다.

끝으로, 바쁜 업무 중에도 본 자료집 작성에 참여한 심사관들의 노고에 감사의 말씀을 드립니다.

화학생명기술심사국 국 장 류 동 현

* 이 자료는 업무 참고용으로 제작되었습니다. 특허정보는 주로 WIPO Patentscope로부터 검색되었고, 관련 특허가 모두 기재되어 있는 것은 아닙니다. 그 외 각국 공개된 허가·긴급사용승인 제품 설명서, 논문, WHO, WTO 관련 자료 등을 참고하였습니다.

목 차

I. 백 신

▷ 스파이크박스주(모더나) 13
▷ 코미나티주(바이오앤텍/화이자) 29
– mRNA 백신 관련 분쟁(변형핵산, 지질나노입자) 39
– 지식재산권 한시적 유예(WTO) 53
▷ 뉴백소비드프리필드시린지(노바백스) 58
▷ 백스제브리아주(아스트라제네카) 64
▷ 코비드-19백신얀센주(얀센) 68
▷ 스카이코비원멀티주(SK바이오사이언스) 75

II. 항 체

▷ 렉키로나주(셀트리온) 89
▷ 이부실드주(아스트라제네카, 반더빌트 대학) 99
▷ Xebudy(GSK, Vir Biotech.) 113
▷ 벱텔로비맙(일라이 릴리, AbCellera) 122
▷ 리젠-코브2(리제네론,로슈) 128

III. 치료제

▷ 팍스로비드(화이자, 니르마트렐비르+리토나비르) 138
▷ 라게브리오(머크, 몰누피라비르) 148
– 의약품특허풀을 통한 저·중소득국 공급 지원 158
▷ 베클루리주(길리어드, 렘데시비르) 159

Ⅰ. 백신

▷ 스파이크박스주(모더나)

▷ 코미나티주(바이오앤텍/화이자)

– mRNA 관련 분쟁 현황 요약

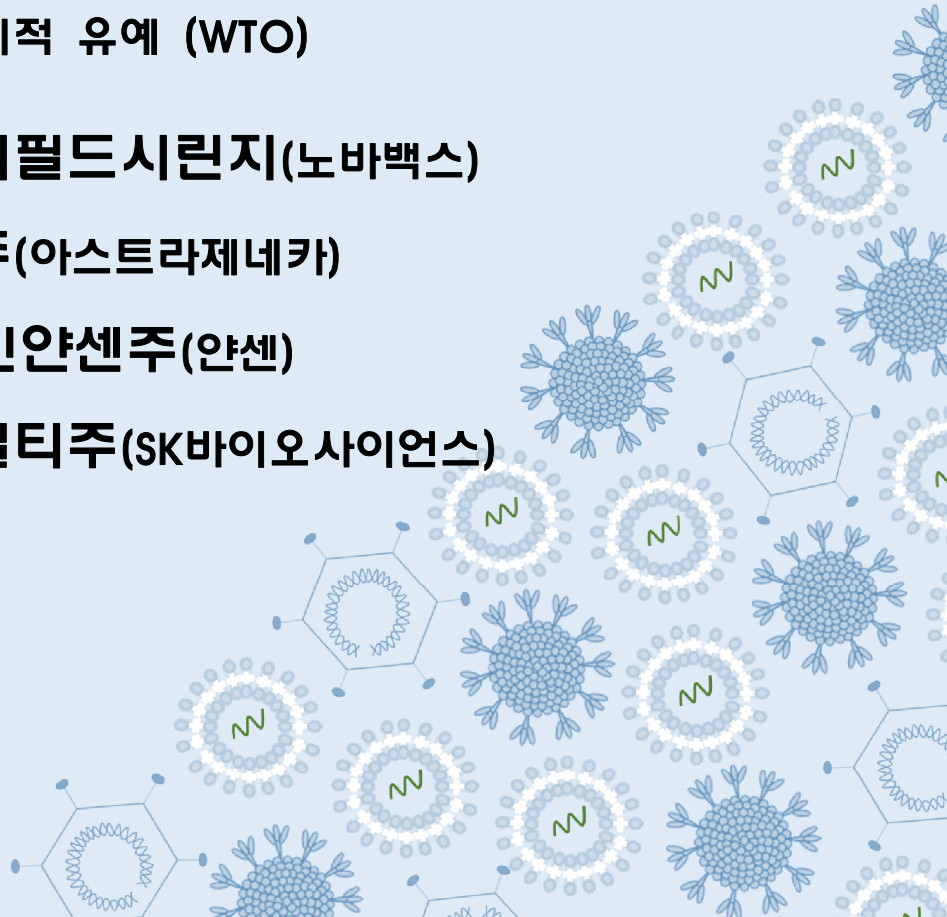
– 지식재산권 한시적 유예 (WTO)

▷ 뉴백소비드프리필드시린지(노바백스)

▷ 백스제브리아주(아스트라제네카)

▷ 코비드-19백신얀센주(얀센)

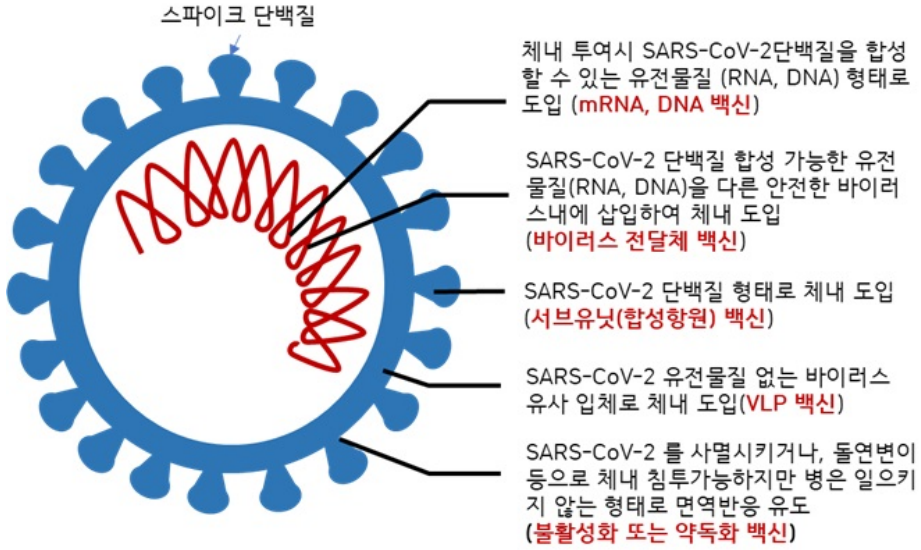
▷ 스카이코비원멀티주(SK바이오사이언스)



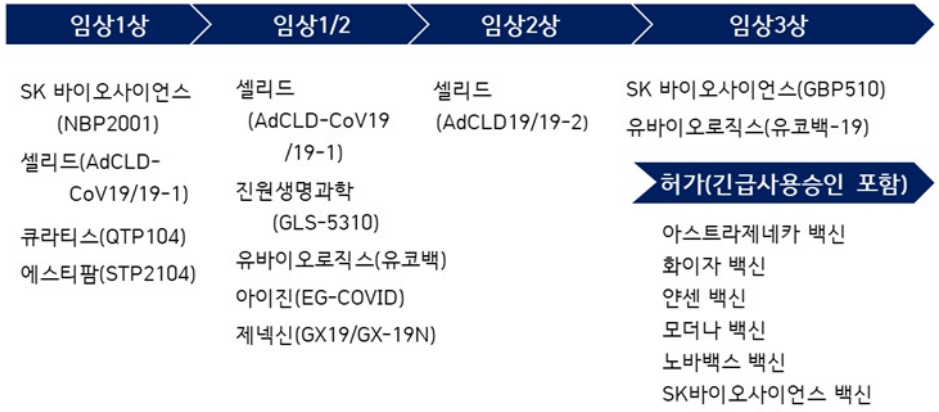
개요

○ **백신의 종류**: mRNA 백신, DNA 백신, 재조합 서브유닛 백신, 바이러스 벡터 백신, 불활성화 백신 등

- 2020년 4월 기준 전세계적으로 임상 진행중인 **코로나19 백신은 153개이고,** 1개국 이상에서 **승인된 백신은 39개임**
- 국내에서도 9개사에서 임상진행(제넥신, HK-이노엔은 개발 중단), 1개사 품목허가받음(SK바이오사이언스, 스카이코비원멀티주)



[백신 플랫폼 개요]

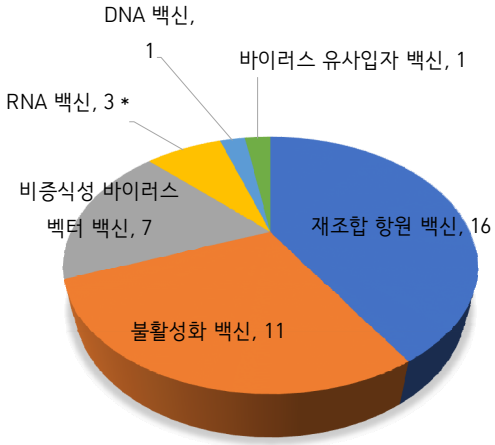


[국내 개발 백신 임상 시험 현황] - 개발사 중심

○ WHO 긴급사용목록으로 등재된 백신: 총 11개

- 제조회사별로 모더나, 화이자(**이상 mRNA 백신**), 노바백스, 인도 세럼인스티튜트(노바백스 제형)(**이상 재조합 항원 백신**), 얀센, 아스트라제네카, 인도 세럼인스티튜트(아스트라제네카 제형), 칸시노 (**이상 바이러스 벡터 백신**), 바라트 바이오텍, 시노팜(베이징), 시노백(**이상 불활성화 백신**)

- **국내에서는** 모더나, 화이자, 노바백스, 아스트라제네카, 얀센, SK바이오사이언스에서 제조된 6**개** 백신이 허가·긴급사용승인 받음. 그 외 국내 개발 백신에 대한 임상시험도 다수 진행되고 있으며 **백신 관련하여 150건 이상 국내출원**되어 있음('22. 6월 기준)



*모더나(다케다 생산 포함 2), 화이자 (1)

[1개국 이상 승인된 코로나 19 백신]

○ 관련 출원 경향

- 코로나19 백신 특허출원은 백신 자체, 백신의 제형, 투여용법 용량, **항원최적화 (6P 안정화 항원 등)**와 관련된 발명이 주로 출원

○ **바이오의약품의 위탁생산 시장:** 세계적으로 해마다 증가. 코로나19 대유행을 기점으로 **백신의 국내 위탁생산도 활발히 진행**됨.

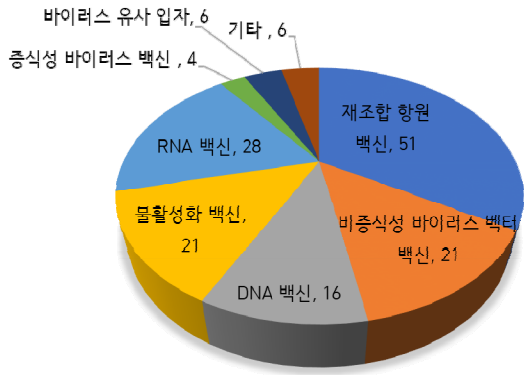
- SK 바이오사이언스 : 아스트라제네카 백신, 노바백스 백신 생산

- 삼성바이오로직스: 모더나 백신 생산
  (그 외 GSK, 릴리, 아스트라제네카에서 개발한 코로나19 항체 생산)

- 한국 코러스 콘소시엄, 휴온스 글로벌 컨소시엄: 러시아의 스푸트니크 위탁 생산

- 우리나라는 코로나19 대유행동안 코로나19 백신 공급기지로서 역할을 훌륭히 수행

☞ 향후 백신 등 **바이오의약품 생산, 공급 기지로서 역할(CMO, CDMO 등) 확대 전망**



[국내외 임상 진행 중인 코로나19 백신]

○ 해결 과제 및 향후 감염병 대응 방향

❶ 코로나19 대유행을 기점으로 상업화된 mRNA 백신 기술은 신속한 개발 및 우수한 예방효과를 나타냄

☞ **mRNA 백신 기술 국산화**로 향후 감염병에 대한 빠른 대응 능력 배양 필요성 대두

☞ 관련 **변형핵산, 지질나노입자와 관련한 특허 분쟁**이 지속되고 있으므로 지속적인 모니터링 필요

❷ 재조합 항원 백신은 코로나19 백신 중 가장 많이 승인된 백신이며(국내외), 국내 개발되고 있는 백신 중 가장 앞서가고 있는 형태임

☞ 향후에도 **재조합 항원 백신 기술** 등 **국내 확립된 기술력을 최대로 이용한 백신개발** 요구됨

❸ 시판후 mRNA 백신은 접종 후 심근염, 바이러스 벡터 백신은 접종 후 혈전증이 보고됨 -> 원인 규명 필요

❹ 코로나19 바이러스는 2년에 걸쳐 빠르게 변이를 일으켜 '22년 초 유행한 오미크론 변이는 백신의 예방효과가 상당히 감소되었고, 3차 이상 접종 등 잦은 접종을 필요로 함 (3차 접종을 통해 다양한 항체 생성 가능 확인)

☞ **변이에도 강한 백신**, 또는 변이에 더 빠르게 대응할 수 있는 전략 필요

○ **지식재산권과 공중보건:** 코로나19 범유행시기를 통해 코로나19 백신에 대한 **지식재산권 유예 합의 (2022.06.17.)**

- 향후 감염병 대유행시 지식재산권과 백신 공급(공중 보건) 균형에 대한 국제적 논의의 방향 설정

[1개국 이상 승인된 코로나19 백신 목록]

mRNA 백신

기업명(국가)	이름
모더나(미국)	SpikeVax
다케다(모더나 제형, 일본)	TAK-919
화이자/바이오앤텍(독일/미국)	Comirnaty

비증식성 바이러스벡터 백신

기업명(국가)	이름
아스트라제네카/ 옥스포드대학(영국)	Vaxzevria
얀센(미국)	AD26.COV2.S
인도혈청연구소 (아스트라제네카 제형 인도)	Covishield
캔시노(중국)	Convidecia
가말레야 연구소(러시아)	Gam-COVID-Vac
가말레야 연구소(러시아)	Sputnik V/ Sputnik light

바이러스유사입자(VLP) 백신

기업명(국가)	이름
메디카고(캐나다)	Covifenz

DNA 백신

기업명(국가)	이름
Zydus Cadila	ZyCoV-D

재조합 항원 백신

기업명(국가)	이름
안휘 지페이 롱콤 바이오(중국)	Zifivax
CIGB(쿠바)	Abdala
노바백스	Nuvaxovid
인도혈청 연구소 (노바백스 제형, 인도)	COVOVAX
다케다(노바백스 제형, 일본)	TAK-019
메디겐(대만)	MVC-COV1901
Bagheiat-Allah 의과학 대학원(이란)	Noora vaccine
Biological E (인도)	Corbevax
Instituto Finlay de Vacunas Cuba(쿠바)	Soberana 02/ Soberana Plus
National Vaccine and Serum Institute(UAE)	재조합 SARS-CoV-2 백신 (CHO cells)
Razi vaccine and serum research institute(이란)	Razi Cov Pars
Vaxine/CinnaGen Co.(이란)	SpikoGen
Vector State Research Center of Virology and Biotechnology(러시아)	Aurora-CoV
Vector State Research Center of Virology and Biotechnology(러시아)	EpiVacCorona
SK 바이오사이언스	스카이코비원

불활성화 백신

기업명(국가)	이름
시노백(중국)	CoronaVac
시노팜-베이징(중국)	Covilo
시노팜-우한(중국)	Inactivated(Vero cells)
RIBSP(카자흐스탄)	QazVac
바라트바이오테크(인도)	Covaxin
추마코프연방과학 연구소(러시아)	KoviVac
Shifa Pharmed(이란)	COVIran Barekat
Health Institues of Turkey(터키)	Turkovac
Organization of Defensive Innovation and Research	FAKHRAVAC (MIVAC)
Shenzhen Kantai Biological Products Co(중국)	KCONVAC
Valneva(프랑스, 오스트리아)	VLA2001

스파이크박스주(Spikevax, 모더나 백신)

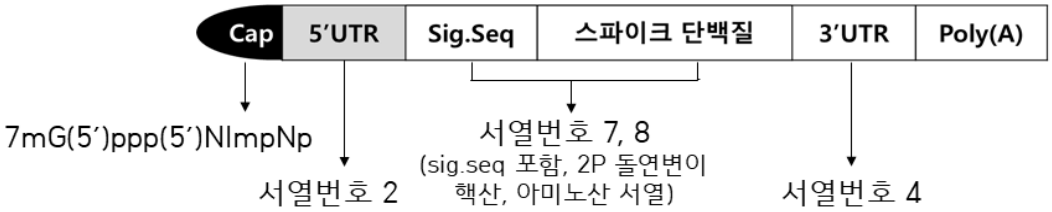
mRNA 백신

제 조 사 모더나 (국내 포함 86개국 승인(2022.5.기준))

국내생산 **삼성 바이오로직스 위탁생산(완제 생산: 무균충전, 라벨링, 포장 등)**

유효성분 **mRNA-1273 + 지질나노입자**

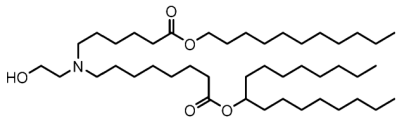
❶ mRNA-1273: 유리딘 대신 N1-메틸 슈도유리딘 사용, 캡 구조: 7mG(5')ppp(5')NlmpNp



(UTR: untranslated region, Sig. Seq:신호서열, mRNA의 uridine은 N1-methylpseudouridine으로 치환, 전체서열은 서열번호 6, WO2021/159130 기준)

캡-5'UTR-스파이크 단백질 ORF-3'UTR-polyA 구조로, ORF는 신호서열을 포함하며 두개의 proline 도입((MN908947; K986P, V987P)을 통해 pre-fusion 형태로 안정화된 돌연변이 SARS-CoV-2 2P 스파이크 단백질 코딩

❷ 지질나노입자 구성 및 조성비
(SM-102(compound 1):DSPC:콜레스테롤:PEG2000 DMG = 50:10:38.5:1.5 mol% (임상시험시 조성비))
(그 외 47:11.5:38.5:3.0 / 48:11:38.5:2.5 / 49:10.5:38.5:2.0 / 50:10:38.5:1.5/ 51:9.5:38.5:1.0 등 제시)



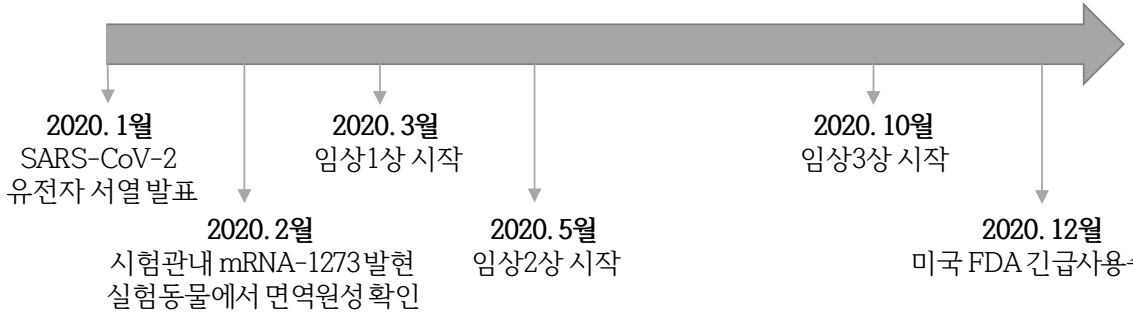
Compound 1

국내외 공개된 허가·긴급사용승인 제품 설명서 참조

WO 2021/154763
WO 2021/159130
서열번호 6, 표 3 청구범위

WO 2021/222304
서열번호 6, 표 1 청구범위

기타성분	아세트산나트륨 삼수화물, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 트리스염산염, 아세트산, 백당 - 임상시험: 20 mM 트리스 완충액, 87 mg/mL 수크로즈, 10.7 mM 소듐 아세테이트, pH 7.5	WO 2021/159130 청구범위, 실시예 WO 2021/222304
적용대상	18세 이상 (국내)	
용법·용량	100 마이크로그램의 mRNA 백신(지질나노입자에 삽입된 형태)을 포함하는 1회 용량 0.5 ml를 4주 간격으로 2회 근육주사로 투여, 3차 투여시는 50 마이크로그램 투여	WO 2021/159130 WO 2021/222304
유 효 성	**(2차 접종)** 전체 94.1% (18세 이상 28,207명 대상, 2회 투여 14일 이후) - 18-64세 95.6%, 65세 이상 86.4%, 65-74세 82.4%, 75세 이상 100%	
이상반응	**(임상시험시)** 18세 이상 - 주사부위 통증, 피로, 두통, 근육통, 관절통, 오한, 오심/구토, 액와 종창/압통, 발열, 주사부위 종창/경화, 주사부위 홍반/발적 등 - 대부분 경증 또는 중등증, 수일 내에 소실, 1회 때보다 2회 투여시에 증가 **(시판후)** 심근염 및 심장막염	
보 관	냉동보관(-25~-15도)	
개발방향	코로나19 변이 대응 백신, 코로나19와 독감 병용 백신 등	

회사 소개	- 2010년 모더나 설립 - **(기초연구개발)** mRNA 백신에 사용되는 변형핵산, 분리 정제 방법, 지질나노입자에 사용되는 양이온성 지질 개발 등 지속적인 기초기술 개발에 주력. - **(라이선스)** ❶ **셀스크립트를 통해 펜실베니아 대학**의 변형핵산 기술을 라이선스 받았고, ❷ 초기에는 **아퀴타스를 통해 아뷰터스의 지질나노입자 기술**을 라이선스 받아 mRNA 백신에 적용하였으나, 이후 **자체 특허**를 보유한 변형핵산과 양이온성 지질을 이용한 mRNA 백신 개발 - **(승인 백신)** 코로나19 백신 - **(파이프라인)** ❶ 감염병 대응 mRNA 백신(임상 단계): 코로나19 변이, 독감, RSV, hMPV+PIV3, RSV+hMPV, CMV, EBV, HIV, Zika 대응 백신 ❷ mRNA 치료제: IL-2 자가면역 질환, 개인별 암 백신, KRAS 백신, 국소재생용 치료제 등 다수 임상 중
코로나19 백신 개발과정	 - 상업화 이후, 접종연령 확대, 부스터샷, 변이주 특이적 백신 등 연구 지속
WHO mRNA 백신허브	**[남아공 제네릭 업체 아프리젠의 모더나 방식 mRNA 백신 복제 현황]** - WHO 지정 mRNA 백신 생산 허브 중 하나로('21. 6월~), 모더나 mRNA 소량 합성에 성공('22. 2월) - 현재 개발 초기 단계로, 이르면 '22년 11월경 임상 착수할 계획, 개발에 총 2-3년 소요될 것으로 예측 - 이집트, 케냐, 나이지리아, 세네갈, 튀니지에 기술이전할 예정 * **모더나**는 아프리카 백신공급을 위해 케냐 공장설립계획을 발표했으나 기술이전 뜻을 밝히진 않음('22.3.7.)

백신특허 (모더나) 요지서참조

'20.10월, 모더나는 코로나19 대유행 동안 코로나19 백신 관련해서는 특허권을 행사하지 않겠다고 선언

'22. 3월, 모더나는 인도 등 저소득 92개국에 생산·공급 기업에는 코로나19 백신 **특허권 행사를 영구적으로 유예하고,** 그 외 **중·고소득국에는 특허권을 행사할 예정이라고 발표**

WO 2021/154763	CORONAVIRUS RNA VACCINES (코로나19 mRNA 백신 디자인, 동물실험 포함)	WIPO patentscope 검색 핵심어: SARS-CoV-2 출원인: Moderna*
WO 2021/159130	CORONAVIRUS RNA VACCINES AND METHODS OF USE (코로나19 mRNA 백신 임상1상 시험)	
WO 2021/159040	SARS-CoV-2 mRNA DOMAIN VACCINES (도메인 백신, 상업화된 mRNA 백신과 다름)	
WO 2021/231963	RNA FORMULATIONS FOR HIGH VOLUME DISTRIBUTION, AND METHODS OF USING THE SAME FOR TREATING COVID-19	
WO 2021/222304	SARS-CoV-2 RNA VACCINES (코로나19 mRNA 백신 임상2상 시험, 부스터샷 용량)	
WO 2022/067010	MULTI-PROLINE-SUBSTITUTED CORONAVIRUS SPIKE PROTEIN VACCINES (6P pre-fusion 안정화 스파이크 돌연변이 사용, 상업화된 mRNA 백신과 다름)	
US 2021/0228707	CORONAVIRUS RNA VACCINES - 발명자로 모더나 과학자는 포함되고 NIH 연구원은 포함되지 않아서, NIH와 분쟁 발생, 2021. 12월 취하	

관련기술 주요특허

❶ SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 최적화/RNA 디자인, ❷ mRNA에 사용되는 변형핵산, ❸ mRNA를 체내로 효과적으로 전달하기 위한 지질나노입자(LNP) 관련 기술 주요 특허

❶ 항원최적화 /RNA 디자인	WO 2018/081318	USA NIH 다트모스 대학 스크립스연구소	코로나바이러스 Pre-fusion 안정화 스파이크 단백질 (2P 돌연변이)
	WO 2021/243122	텍사스 대학 다트모스 대학	코로나바이러스 Pre-fusion 안정화 스파이크 단백질 (6P 돌연변이, 발현 증가 효과)
	WO 2002/098443	큐어백	G/C 함량 증가 및 서열최적화를 통한 mRNA 안정화
	WO 2015/085318 WO 2018/213789	모더나	GC 비율, 5' UTR 등 mRNA 구성 서열
❷ 변형핵산	WO 2007/024708	펜실베니아 대학	슈도유리딘 포함 mRNA
	WO 2012/045075	모더나	N1-메틸슈도유리딘 포함 mRNA
	WO 2013/052523	모더나	N1-메틸슈도유리딘 포함 mRNA **(KR 10-2014061 등록)**
❸ 지질나노입자	WO 2009/127060	아뷰터스	지질나노입자(LNP) 조성비 (양이온성 지질: 중성지질:스테롤:PEG-지질 = 50~65 : 4~10 : 30~40 : 0.5~2)
	WO 2017/049245	모더나	지질나노입자 양이온성 지질 SM-102
	WO 2018/170306	모더나	지질나노입자 양이온성 지질 SM-102 및 조성비 **(KR 10-2019-0132405 공개)**

[모더나가 제시한 코로나19 백신 관련 등록 특허]

US 10,702,600	모더나	베타코로나바이러스 스파이크 단백질 코딩 mRNA-LNP 조성물 (WO 2017/070626)	모더나홈페이지
US 10,898,574	모더나	N1-메틸슈도유리딘 포함 mRNA	
US 10,064,959	모더나	N1-메틸슈도유리딘 포함 mRNA (WO 2012/045075)	
US 10,703,789 US 10,577,403	모더나	mRNA 구조-LNP 크기 한정 발명	
US 10,442,756 US 10,266,485 US 9,868,692	모더나	양이온성 지질 SM-102 (WO 2017/049245)	

분쟁 현황

❶ N1-메틸슈도유리딘은 현재 상업화된 mRNA 백신에서 주로 사용하는 변형핵산으로, 유럽에서 모더나의 N1-메틸슈도유리딘을 포함한 mRNA 관련 특허에 대한 이의신청

❷ 지질나노입자의 조성비, 양이온성 지질 관련, 미국에서 모더나, 아뷰터스, 앨닐람 분쟁 진행

원고	피고	지역	종류	현황	분쟁 내용	관련 특허
바이오앤텍 사노피 등	**모더나**	EP	이의신청	진행 중	N1-메틸슈도유리딘 관련	WO 2013/052523 EP 3492109
모더나	아뷰터스	미국	무효 (항소법원)	일부 유효 일부 무효	지질나노입자 조성비	WO 2009/127060 US 8,058,069 US 9,364,435 WO 2012/000104 US 9,404,127
아뷰터스	**모더나**	미국	침해	진행중	지질나노입자 조성비 등	WO 2009/127060 US 9,364,435 US 8,058,069 US 8,492,359 US 8,822,668 US 11,141,378 WO 2004/002453 US 9,504,651
앨닐람	**모더나**	미국	침해	진행중	양이온성 지질 종류	WO 2013/086354 US 11,246,933

*** 분쟁현황 세션 참고**

모더나	WO 2021/154763		
CORONAVIRUS RNA VACCINES			
우선일	2020-1-28	**발명자**	STEWART-JONES, Guillaume; NARAYANAN, Elisabeth BENNETT, Hamilton; CARFI, Andrea METKAR, Mihir; PRESNYAK, Vladimir
출원일	2021-1-26		
공개일	2021-8-5		
출원인	MODERNATX		
발명 요약	**(청구항 요약) 코로나19 mRNA 백신 구성**		
	- 2P 안정화 돌연변이를 포함하는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 코딩하는 mRNA 상기 mRNA는 5'UTR, 3'UTR 포함, 유리딘은 N1-메틸슈도유리딘으로 사용 - SARS-CoV-2 스파이크 단백질 2P 돌연변이 코딩 mRNA와 지질나노입자 포함하는 조성물 이온화 양이온성 지질(compound 1): 비-양이온성 지질(DSPC) : 스테롤(콜레스테롤) : PEG-지질(PEG2000-DMG) = 20-60:5-25:25-55:0.5-1.5 몰%		
	(실시예)		
	- mRNA 디자인(5'UTR, 신호 펩타이드 서열, ORF, 3'UTR, poly A tail; 그림1, 표1 참조) 스파이크 단백질은 S2P(K986, K987) 도입으로 pre-fusion 형태 안정화시킨 돌연변이 - 시험관내 발현 확인, 실험동물 대상 SARS-CoV-2 variant 9 백신 면역원성 시험 (서열: 표1, 서열번호 27, 5'UTR 서열번호 105, 3'UTR 서열번호 106, 95-98면)		
유사 특허	**US 2021/0228707(2020-8-21 출원, 2021-7-29 공개)** - 출원 시 발명자로 모더나 과학자는 포함되고 NIH 연구원은 포함되지 않아, NIH와 분쟁 발생, 해결 위해 2021-12-14 취하		

모더나	WO 2021/159130

CORONAVIRUS RNA VACCINES AND METHODS OF USE			
우선일	2020-5-15	발명자	BENNETT, Hamilton; STEWART-JONES, Guillaume NARAYANAN, Elisabeth; CARFI, Andrea METKAR, Mihir; PRESNYAK, Vladimir; GRAHAM, Barney S. CORBETT, Kizzmekia
출원일	2021-5-14		
공개일	2021-8-12		
출원인	MODERNATX The United states of America		

발명 요약

(청구항 요약) 용량, 제형 한정한 코로나19 mRNA 백신

- SARS-CoV-2 pre fusion 안정화 돌연변이 스파이크 단백질을 코딩하는 mRNA를 포함하고, 지질나노입자로 제형화되어 있는 백신을 중화항체를 형성할 수 있는 유효량인 25 μg 또는 100 μg으로 투여하는 방법, 2회 이상, 적어도 28일 간격
- 상기 방법에서 제형은 10-30 mM 트리스 완충액, 75-95 mg/ml 수크로즈, 5-15 mM 소듐 아세테이트, pH 6-8
  20 mM 트리스 완충액, 87 mg/mL 수크로즈, 10.7 mM 소듐 아세테이트, pH 7.5
- 상기 방법에서 지질나노입자 조성 및 비율은 이온화 양이온성 지질:중성지질:스테롤:PEG-지질(몰%)으로,
  바람직하게는 compound1: DSPC : Cholesterol : PEG2000-DMG로서,
  47:11.5:38.5:3.0 / 48:11:38.5:2.5 / 49:10.5:38.5:2.0 / 50:10:38.5:1.5 / 51:9.5:38.5:1.0

(실시예) 임상1상 시험

- SARS-CoV-2 prefusion 스파이크 단백질을 코딩하는 mRNA를 포함하고, 지질나노입자로 제형화되어 있는 백신 25 μg 또는 100 μg을 0.5ml 용량으로 18세 이상 성인에 4주 간격, 2회 근육 내 투여
- **(mRNA-1273 서열)** SEQ ID NO: 6, ORF SEQ ID NO: 7, encoding SEQ ID NO: 8) 표3
- **(지질나노입자) 50 mol%** ionizable lipid Compound 1; **10 mol%** DSPC; **38.5 mol%** cholesterol; **1.5 mol%** PEG2000 DMG
- **(제형)** 0.5 mg/mL, 20 mM 트리스 완충액, 87 mg/mL 수크로즈, 10.7 mM 소듐 아세테이트, pH 7.5
- **(희석제)** 0.9% 소듐 클로라이드
- 중화항체(PRNT), 면역원성 등 확인

모더나	WO 2021/159040

SARS-CoV-2 mRNA DOMAIN VACCINES			
우선일	2020-2-7	**발명자**	STEWART-JONES, Guillaume
출원일	2021-2-6		
공개일	2021-8-12		
출원인	MODERNATX		

발명 요약

(청구항 요약) 코로나19 mRNA 백신(mRNA는 스파이크 단백질의 도메인 코딩)

- SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 아미노말단 도메인(NTD), 수용체 결합 도메인(RBD) 등 도메인 2개 이상을 포함하는 mRNA. 각 도메인은 링커로 연결될 수 있으며, 신호 펩타이드, 트래피킹 시그날, HA 유래 막투과 도메인(TM), 융합펩타이드 등 포함 가능
- 스파이크 단백질의 S1 서브유닛, S2 서브유닛, 수용체결합 도메인(RBD) 또는 아미노 말단 도메인(NTD)을 코딩하는 mRNA. 인플루엔자 HA 유래 막투과 도메인(TM)을 코딩하는 서열을 더 포함할 수 있음.
- 상기 mRNA는 지질나노입자 형태의 조성물이며, 지질나노입자의 성분 및 조성비는
  이온화 양이온성 지질:중성지질:스테롤:PEG-지질, 몰% = compound1: DSPC : Cholesterol : PEG2000-DMG
  20-60 : 5-25 : 25-55 : 0.5-1.5 / 40-50 또는 45-50 : 30-45 또는 35-40 : 5-15 또는 10-12 : 1-3 또는 1.5-2.5

(실시예)

- 스파이크 단백질의 수용체결합 도메인- 인플루엔자 HA 유래 막투과 도메인 융합 mRNA RBD-TM vaccine (**"SARS-CoV-2 RBD-TM"; 서열번호 75-77**), 아미노말단 도메인-막투과 도메인 융합 mRNA NTD-TM vaccine (**"SARS-CoV-2 NTD-TM"; 서열번호 45-47**), 아미노말단 도메인-수용체결합 도메인-막투과 도메인 융합 mRNA NTD-RBD-TM (**"SARS-CoV-1 NTD-RBD-TM"; 서열번호 90-92**)을 제조하여 각각 또는 1:1 비율로 혼합하여 지질나노입자 형태로 실험동물에 투여하고, IgG, 중화항체, 중화능, 면역원성 시험

  (결과) RBD-TM, NTD-RBD-TM, RBD-TM과 NTD-TM의 1:1 혼합물이 우수한 효과 나타냄 (표20-28 등 참조)
- SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 S1 잔기 1-666(**서열번호 16**)을 포함하는 **S1-666 TM** mRNA를 지질나노입자 형태로 투여 후 면역원성 시험

모더나	WO 2021/222304		
SARS-CoV-2 RNA VACCINES			
우선일	2020-4-27	**발명자**	ZAKS, Tal SLOBOD, Karen BENNETT, Hamilton
출원일	2021-4-11		
공개일	2021-11-4		
출원인	MODERNATX		
발명 요약	**(청구항 요약) 코로나19 mRNA 백신 제형, 용량(부스터 용량 포함) 한정**		
	- 50 ~ 250 μg SARS-CoV-2 pre fusion 안정화 돌연변이 스파이크 단백질을 코딩하는 mRNA와 지질나노입자를 포함하는 조성물 - 상기 조성물에서 지질나노입자 조성 및 비율은 이온화 양이온성 지질:중성지질:스테롤:PEG-지질(몰%)으로, 바람직하게는 compound 1: DSPC : Cholesterol : PEG2000-DMG로서, 20~60:5~25:25~55:0.5~15 또는 47:11.5:38.5:3.0 / 48:11:38.5:2.5 / 49:10.5:38.5:2.0 / 50:10:38.5:1.5 / 51:9.5:38.5:1.0 - 상기 조성물에서 제형은: 10-30 mM 트리스 완충액, 75-95 mg/ml 수크로즈, 5-15 mM 소듐 아세테이트, pH 6-8 20 mM 트리스 완충액, 87 mg/mL 수크로즈, 10.7 mM 소듐 아세테이트, pH 7.5 - 50 μg SARS-CoV-2 pre fusion 안정화 돌연변이 스파이크 단백질을 코딩하는 mRNA와 지질나노입자를 포함하는 조성물을 **부스터 용량으로 투여하는 방법으로** 2회 이상투여하고 적어도 28일 간격으로 투여.		
	(실시예) 임상2상 시험		
	- SARS-CoV-2 prefusion 스파이크 단백질을 코딩하는 mRNA를 포함하고, 지질나노입자로 제형화되어 있는 백신 50 또는 100 μg을 0.5ml 용량으로 18세 이상 성인에 4주 간격, 2회 근육 내 투여, 면역원성, 중화항체 형성능 측정 - **(mRNA-1273 서열)** SEQ ID NO: 6, pre-fusion 안정화 돌연변이 스파이크 단백질 코딩 mRNA - **(지질나노입자) 50 mol%** ionizable lipid Compound 1; **10 mol%** DSPC; **38.5 mol%** cholesterol; **1.5 mol%** PEG2000 DMG - **(제형)** 0.5 mg/mL, 20 mM 트리스 완충액, 87 mg/mL 수크로즈, 10.7 mM 소듐 아세테이트, pH 7.5 **(희석제)** 0.9% 소듐 클로라이드 - 중화항체 형성능, 면역원성 등 확인		

모더나	WO 2021/231963

RNA FORMULATIONS FOR HIGH VOLUME DISTRIBUTION, AND METHODS OF USING THE SAME FOR TREATING COVID-19			
우선일	2020-5-15	**발명자**	WHITE, Phil
출원일	2021-5-14		
공개일	2021-11-18		
출원인	MODERNATX		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- 0~10도에서 3개월간 보관 가능한 지질나노입자, 리포좀 또는 리포플렉스 제형의 SARS-CoV-2 항원을 코딩하는 RNA를 포함하는 액상 제형 제품		
	(실시예) mRNA 지질나노입자 백신의 분해 실험: 5도에서 3달간 측정		
	- 트랜스에스터화(transesterification)가 mRNA 주된 분해기전으로, 리보스 링의 2'-hydroxyl 모이어티가 주변 포스페이트를 공격하여 사이클릭 펜타발란트 포스포러스 중간체를 형성 후 분해됨. - 영하 70도(거의 분해되지 않음)보다 5도에서 더 빠르게 분해. 5도에서 매달 약 8% 분해 - RNA에 불순물이 많을수록 빠르게 분해됨. 길이가 길수록 분해% 증가하는 경향 - 분해 속도를 고려하여 RNA 양을 추가로 포함하는 방안 등 제시		

모더나	WO 2022/067010

MULTI-PROLINE-SUBSTITUTED CORONAVIRUS SPIKE PROTEIN VACCINES

우선일	2020-9-25	발명자	STEWART-JONES, Guillaume METKAR, Mihir PRESNYAK, Vladimir
출원일	2021-9-24		
공개일	2022-3-31		
출원인	MODERNATX		

발명 요약

(청구항 요약) 스파이크 6P 돌연변이 코딩하는 mRNA(현재 상업화 백신은 스파이크 2P 돌연변이)

- SARS-CoV-2 스파이크 단백질 변이체를 암호화하는 오픈 리딩 프레임(ORF)을 포함하는 메신저 리보핵산(mRNA)으로서, 상기 변이체는 위치 **F817, A892, A899, A942, K986, 및 V987**로부터 선택되는 3개 이상의 치환을 포함하는 것인 메신저 리보핵산(mRNA)으로서, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질과 비교하여, ORF는 서열식별번호: 3, 7, 24, 26 또는 28의 뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖고, mRNA는 지질 나노입자 내에 있는 mRNA. 이를 투여하는 방법으로 mRNA는 N1-메틸슈도유리딘을 변형핵산으로 사용
- 이때 지질나노입자는 이온화 양이온성 지질(compound 1): 비-양이온성 지질(DSPC) : 스테롤(콜레스테롤) : PEG-지질(PEG2000-DMG) = 20-60:5-25:25-55:0.5-1.5 몰%

(실시예)

- SARS-CoV-2 스파이크 단백질로서 다수 프롤린 돌연변이를 포함하는 스파이크 단백질**(6P: F817P, A892P, A899P, A942P, K986P, V987P)**을 코딩하는 mRNA, 지질나노입자 제형
- **(서열)** 표5 참조, mRNA는 N1-메틸슈도유리딘 사용, 5'UTR은 서열번호 2, 3' UTR은 서열번호 4,
  mRNA 핵산 서열: 막결합 형태 6P는 서열번호 6, 가용성 형태는 6P 서열번호 1
  mRNA 코딩 단백질 서열: 막결합 형태 6P는 서열번호 7, 가용성 형태 6P는 서열번호 3 제조
- **(in vitro 세포실험)** S-2P, 5P와 비교하여 6P 돌연변이 발현 증가
- **(in vivo 실험동물)** 면역원성 확인

모더나	WO 2022/155524		
VARIANT STRAIN-BASED CORONAVIRUS VACCINES			
우선일	2021-01-15 등	**발명자**	CARFI, Andrea STEWART-JONES, Guillaume BENNETT, Hamilton WU, Kai EDWARDS, Darin
출원일	2022-01-14		
공개일	2022-07-21		
출원인	MODERNATX, INC.		
발명 요약	**(청구항 요약)** - 제1 SARS-CoV-2 바이러스의 제1 SARS-CoV-2 항원을 인코딩하는 제1 메신저 리보핵산(mRNA) 및 제2 SARS-CoV-2 바이러스의 제2 SARS-CoV-2 항원을 인코딩하는 제2 mRNA를 포함하는 조성물로서, 제2 SARS-CoV-2 바이러스는 제1 SARS-CoV-2 바이러스의 아미노산 서열에 대해 적어도 하나의 아미노산의 치환, 결실 또는 삽입 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 갖고, 제1 및 제2 항원 각각은 2P 돌연변이를 갖는 전장 안정화된 스파이크 단백질이 아님. - 제1조성물과 제2조성물의 mRNA는 1:1 비율 - 상기 조성물에서 mRNA는 지질나노입자이고, 지질 나노입자는 40-55 mol% 이온화 가능한 아미노 지질, 30-45 mol% 스테롤, 5-15 mol% 중성 지질, 및 1-5 mol% PEG-변형 지질을 포함하는 것인 조성물. - 변이 항원을 포함하는 mRNA 백신으로 부스팅하는 방법		

모더나	WO 2022/155530

VARIANT STRAIN-BASED CORONAVIRUS VACCINES			
우선일	2021-01-15	발명자	CARFI, Andrea BENNETT, Hamilton EDWARDS, Darin STEWART-JONES, Guillaume WU, Kai
출원일	2022-01-14		
공개일	2022-07-21		
출원인	MODERNATX		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- 다음을 포함하는 방법 SARS-CoV-2 스파이크 항원, 선택적으로 제2 순환 SARS-CoV-2 바이러스의 2P 안정화된 스파이크 항원을 코딩하는 핵산을 포함하는 백신을 대상체에게 투여하는 단계, 여기서 대상체는 이전에 핵산을 포함하는 제1 백신을 투여받은 적이 있고, 제1 순환 SARS-CoV-2 바이러스의 제1 SARS-CoV-2 2P 안정화 스파이크 항원을 인코딩하는 산, 및 여기서 제1 및 제2 2P 안정화 스파이크 항원 각각은 제1 항원 및 제2 항원에 특이적인 면역 반응을 유도하기 위한 유효량으로 투여되고, 제2 순환 SARS-CoV-2 바이러스는 제1 순환 SARS-CoV-2 바이러스의 스파이크 단백질 아미노산 서열에 대해 적어도 하나의 아미노산 돌연변이를 갖는 서열로서, 돌연변이가 아미노산 치환, 결실 또는 삽입인 서열을 갖는 것인 방법		

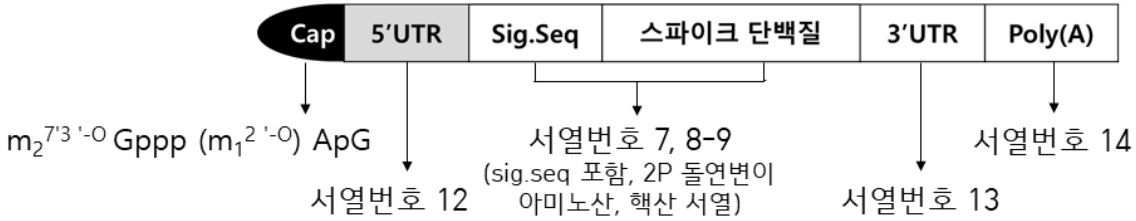
	WO 2021/243122		
ENGINEERED CORONAVIRUS SPIKE (S) PROTEIN AND METHODS OF USE THEREOF			
우선일	2020-05-29	**발명자**	MCLELLAN, Jason, MAYNARD, Jennifer CHASSE, Andrea, FINKELSTEIN, Ilya JAVANMARDI, Mohammad, SCHAUB, Jeffrey KUO, Hung-Che, CHOU, Chia-Wei, GOLDSMITH, Jory, HJORTH, Christy, HSIEH, Ching-Lin, BYRNE, Patrick, JOHNSON, Nicole, WANG, Nianshuang, WRAPP, Daniel
출원일	2021-05-28		
공개일	2021-12-02		
출원인	BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM, THE TRUSTEES OF DARTMOUTH COLLEGE		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- 서열번호 1 또는 2의 F817P, A892P, A899P, A942P, K986P 및 V987P 변이 포함 코로나바이러스 스파이크 단백질의 ectodomain 단백질 등 - 상기 단백질에 이황화 결합을 위한 시스테인쌍, cavity filling 치환, electrostatic 또는 polar 상호작용을 위한 치환이 추가로 도입된 단백질		
	(실시예)		
	- 표6, 표7 다양한 돌연변이 도입에 따른 단백질 발현 변화 측정 - S-2P(K986P 및 V987P)에 4개의 Proline 치환(F817P, A892P, A899P, A942P)을 더 도입한 combo47 (6P)의 발현이 가장 좋음 (HexaPro)		

제조사 바이오앤텍/화이자 (국내 포함 146개국 승인(2022.5월 기준)

유효성분

BNT162b2 + 지질나노입자

- BNT162b2: 유리딘 대신 N1-메틸 슈도유리딘을 변형핵산으로 사용



(UTR: untranslated region, Sig. Seq:신호서열, mRNA의 uridine은 N1-methylpseudouridine으로 치환, 전체서열은 서열번호 19, 20 등, WO2021/213924 기준)

캡-5'UTR-스파이크 단백질 ORF-3'UTR-polyA 구성으로, 구체적으로
$m_2^{7'3\ '-O}$ Gppp ($m_1^{2\ '-O}$) ApG - hAg - Kozak - SIS2 - PP - FI - A30L70
ORF는 스파이크 단백질 돌연변이 전장 서열 코딩 (MN908947; K986P, V987P)

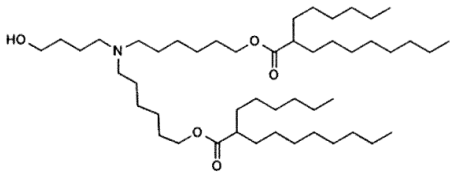
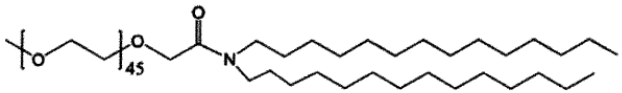
hAg: 5'UTR 서열, human alpha globin 유래(서열번호 12, WO2021/213924 기준))
FI: 3'-UTR 서열, "amino terminal enhancer of split" (AES) mRNA(F)와 mitochondrial encoded 12S ribosomal RNA(I)의 조합(mRNA 안정화, 단백질 발현 증가 효과) (서열번호 13)
A30L70: Adenine 30개-10개의 링커(random)-Adenine 70개 구조의 poly A tail (서열번호 14)

* 면역원성은 BNT162b2(변형핵산, 전장 mRNA)>BNT162b1(변형핵산, RBD, mRNA)
변형핵산 mRNA> 자가증식 RNA > 비변형핵산 mRNA 순서

국내외 공개된 허가·긴급사용승인 제품 설명서 참조

WO 2021/213924 서열번호 20 등

WO 2021/213924

	- 지질나노입자 구성 및 조성비: 아퀴타스로부터 라이선스 (ALC-0315:DSPC:콜레스테롤:ALC-0159=47.5:10:40.7:1.8 mol% 등)  ALC-0315  ALC-0159	
기타성분	(❶ 제형 12세이상, '21-03-05 승인) 인산수소나트륨이수화물, 인산이수소, 칼륨, 백당, 염화칼륨, 염화나트륨 (❷ 제형 12세이상, '22-01-28 승인) 트로메타민, 트리스염산염, 백당 (❸ 제형 5~11세, '22-02-23 승인) 트로메타민, 트리스염산염, 백당	WO 2021/213924
적용대상	5세 이상 (국내)	
용법 · 용량	**(12세 이상)** 30 mcg의 mRNA 백신/0.3 ml를 3주 간격으로 2회 근육주사 - 18세 이상 대상으로 2차 투여 6개월 후 추가접종으로 0.3 ml 근육주사 - 12세 이상의 중증 면역저하자: 2차 4주 후 3차로 0.3ml 근육주사 **(5~11세)** 10 mcg의 mRNA 백신/0.2 ml를 3주 간격으로 2회 근육주사	
유 효 성	**(기초접종 2차 투여후)** - 16세 이상: 95 % (다국적 임상, 2회 투여 7일 이후) - 5~11세: 90.7% 예방효과	
이상반응	- 주사부위 통증, 피로, 두통, 근육통 및 오한, 관절통, 발열 및 주사부위 부종 등	

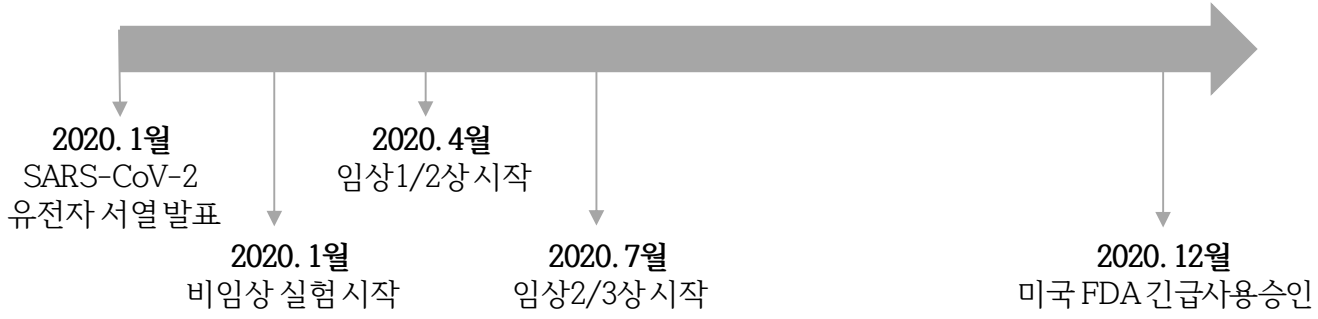
	- 대부분 경증, 중등증으로 수일 내에 소실 **(시판후 안전성) 심근염 및 심장막염 보고**
보 관	❶ 제형: -90도~-60도 9개월 보관/ -25도~-15도 최대 2주 보관/ 2-8도 최대 1개월 보관 ❷ 제형: -90도~-60도 9개월 보관 및 운반/ -25도~-15도 냉동상태 운반 가능/**해동 바이알은 2-8도 10주 보관 및 운반 (제형변경에 따라 보관 달라짐)**

회사 소개
바이오앤텍

- 2008년 바이오앤텍 설립
- 2013년 슈도유리딘 변형핵산을 이용한 mRNA 발명자인 카리코 박사, 부회장으로 취임
- **(기초연구개발)** mRNA 항원 디자인(3'UTR, poly A tail 등), saRNA(trans RNA), 분리 정제법, 체내 전달체 등 개발
- **(라이선스)**
  - ❶ **NIH**로부터 안정화 돌연변이를 갖는 스파이크 단백질 관련 기술,
  - ❷ **셀스크립트를 통해 펜실베니아 대학**의 변형핵산 기술 및
  - ❸ **제네반트 및 아퀴타스**의 지질나노입자 기술을 라이선스받음.

    제네반트 기술은 희귀질환 치료를 위한 mRNA 치료제와 관련되고 **아퀴타스** 기술은 코로나19 백신 개발에 적용됨.
- **(승인 백신)** 코로나19 백신
- **(파이프라인)**
  - ❶ 감염병 mRNA 백신: 코로나19, 인플루엔자(이상 임상), 대상포진, 말라리아, 결핵, HSV2, HIV(이상 비임상)
  - ❷ 암 치료제: mRNA 암 백신, CAR-T, TCR, T 세포 치료, 항체, TLR 결합제 등

코로나19
백신
개발과정



- 상업화 이후에도 접종연령 확대, 부스터샷, 변이주 특이적 백신 등 연구 지속 중

관련 특허 BNT162b2 mRNA 서열, 지질나노입자 구성, 동물실험 및 임상시험시 효과 기재된
요지서 참조 코로나19 mRNA 백신 관련 특허

WO 2021/213924	바이오앤텍	CORONAVIRUS VACCINE (BNT162b2 제조, 임상시험)
WO 2021/214204	바이오앤텍	RNA CONSTRUCTS AND USES THEREOF (BNT162b2 5'UTR)
WO 2021/213945	화이자, 바이오앤텍	CORONAVIRUS VACCINE
EP 3901261	바이오앤텍	CORONAVIRUS VACCINE
EP 3901260	바이오앤텍	CORONAVIRUS VACCINE
CN 113521268	바이오앤텍	CORONAVIRUS VACCINE
CN 113521269	바이오앤텍	CORONAVIRUS VACCINE
GB 2594364	바이오앤텍	CORONAVIRUS VACCINE
GB 2594365	바이오앤텍	CORONAVIRUS VACCINE

- 바이오앤텍의 WO 2022/029011 (BINDING AGENTS FOR CORONAVIRUS S PROTEIN), WO 2021/188969 (CORONAVIRUS VACCINES AND METHODS OF USE) 특허는 상용화 mRNA 백신 관련 특허가 아님.

WIPO patentscope

핵심어:
SARS-CoV-2 mRNA
출원인:
BIONTECH
PFIZER

배경기술 주요특허 ❶ SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 최적화(RNA 디자인), ❷ mRNA에 사용되는 변형핵산, ❸ mRNA를 체내로 효과적으로 전달하기 위한 지질나노입자 관련 기술 주요 특허(아퀴타스)

❶ 항원최적화 /RNA 디자인	WO 2018/081318	USA NIH 다트모스 대학 스크립스연구소	코로나바이러스 Pre-fusion 안정화 스파이크 단백질(2P 돌연변이)
	WO 2021/243122	텍사스 대학 다트모스 대학	코로나바이러스 Pre-fusion 안정화 스파이크 단백질(6P 돌연변이)
	WO 2002/098443	큐어백	G/C 함량 증가 및 서열최적화를 통한 mRNA 안정화
	WO 2017/060314	바이오앤텍	AES & 12S RNA 유래 3′ UTR
	WO 2016/005004	바이오앤텍	poly A tail (A30-linker-A70)
❷ 변형핵산	WO 2007/024708	펜실베니아대학	슈도유리딘 포함 mRNA
	WO 2012/045075	모더나	N1-메틸슈도유리딘 포함 mRNA
	WO 2013/052523	모더나	N1-메틸슈도유리딘 포함 mRNA **(KR 10-2014061 등록)**
❸ 지질나노입자	WO 2015/199952	아퀴타스	PEG-Lipid ALC-0159
	WO 2016/176330	아퀴타스	양이온성 지질 ALC-0315
	WO 2017/075531	아퀴타스	양이온성 지질 ALC-0315
	WO 2018/081480	아퀴타스, 큐어백	ALC-0159, ALC-0315 포함 지질나노입자 조성비 **(KR 10-2019-0093816)**

분쟁현황

❶ N1-메틸슈도유리딘은 현재 상업화된 mRNA 백신에서 주로 사용하는 변형핵산으로, 유럽에서 모더나의 N1-메틸슈도유리딘을 포함한 mRNA 관련 특허에 대한 이의신청

❷ 지질나노입자의 조성비, 양이온성 지질 관련, 미국에서 분쟁 진행

원고	피고	지역	종류	현황	분쟁 내용	관련 특허
바이오앤텍 사노피 등	모더나	EP	이의신청	진행	N1-메틸슈도유리딘 포함 mRNA	**WO 2013/052523** EP 3492109
큐어백	**바이오앤텍**	독일	침해	진행	G/C 함량 증가로 안정화된 mRNA 등	**WO 2002/098443** EP 1857122 등
아퀴타스	아뷰터스	미국	무효	진행	지질나노입자 조성비 형태 등	**WO 2009/127060** US 9,364,435 US 8,058,069 US 8,492,359 US 8,822,668 US 11,141,378 **WO 2012/000104** US 9,006,417 US 9,404,127 US 9,518,272 **WO 2004/002453** US 9,504,651
앨닐람	**화이자** **파마시아&업존**	미국	침해	진행	양이온성 지질 종류	**WO 2013/086354** US 11,246,933

바이오앤텍	WO 2021/213924		
CORONAVIRUS VACCINE			
우선일	2020-04-22	**발명자**	SAHIN, Ugur; GÜLER, Alptekin; KUHN, Andreas; MUIK, Alexander; VOGEL, Annette; WALZER, Kerstin; WITZEL, Sonja; HEIN, Stephanie; TÜRECI, Özlem
출원일	2021-04-16		
공개일	2021-10-28		
출원인	BIONTECH SE		

발명요약

(청구항 요약)

SARS-CoV-2 S 단백질, 그의 면역원성 변이체, 또는 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 그의 면역원성 변이체의 면역원성 단편을 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 RNA를 포함하는 조성물, 방법(종속항에서 mRNA 서열 한정)

- 상기 조성물은 지질나노입자 또는 Lipoplex 입자로 제형화
- RNA는 슈도유리딘, N1-메틸슈도유리딘, 5-메틸유리딘 중 선택된 변형 핵산 포함

(발명의 설명 및 실시예)

- **BNT162b2; RBP020.2 (서열번호 20; 서열번호 7),** SARS-CoV-2 스파이크 단백질 돌연변이 전장 서열 코딩
  구조: $m_2^{7'3\ '-O}$Gppp($m_1^{2\ '-O}$)ApG)-hAg-Kozak-SIS2-PP-FI-A30L70
  * **hAg:** 5'UTR 서열, human alpha globin 유래(서열번호 12) **FI:** 3'-UTR 서열, "amino terminal enhancer of split" (AES) mRNA(F)와 mitochondrial encoded 12S ribosomal RNA(I)의 조합(안정성 및 발현 증가 효과) **A30L70:** Adenine 30개-10개의 링커(random)-Adenine 70개 구조의 poly A tail
- 지질나노입자 구성 및 제형
  ALC-0315:DSPC:콜레스테롤:ALC-0159 = 47.5:10:40.7:1.8 mol% (346-347면 등 참조)
- 실험동물에서 면역원성 확인
  -> **BNT162b2(변형, 전장 mRNA) >BMT162b1(변형, RBD, mRNA)> 변형 mRNA> 자가증식 RNA > 비변형 mRNA**
- SARS-CoV-2 B.1.1.7(알파 변이); B.1.1.298; B.1.351(베타 변이); P. 1(감마 변이) 등 변이에 대한 중화능 측정

지질나노입자 성분(ALC-0315, 0159)의 PK 결과(ADME)(실시예 27)

바이오앤텍	WO 2021/214204		
CORONAVIRUS VACCINE			
우선일	2020-04-22	**발명자**	SAHIN, Ugur; GÜLER, Alptekin; KUHN, Andreas; MUIK, Alexander; VOGEL, Annette; WALZER, Kerstin; WITZEL, Sonja; HEIN, Stephanie; TÜRECI, Özlem; BOROS, Gábor; MAHINY, Azita Josefine; REINHOLZ, Jonas; KARIKO, Katalin
출원일	2021-04-22		
공개일	2021-10-28		
출원인	BIONTECH SE		
발명요약	**(청구항 요약) 캡 인근 5'UTR 서열 변화로 번역을 증가시키는 RNA 컨스트럭트**		
	Cap1 구조 후 5' UTR의 핵산 서열 한정한 RNA, 이를 포함하는 의약 조성물, 방법 - 5'UTR 서열은 서열번호 12, 3' UTR은 서열번호 13, poly A tail 은 서열번호 14 (BNT162b2 해당) - RNA 코딩 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 포함		
	(발명의 설명 및 실시예)		
	- (요약) 5'Cap1 구조 후 5개 이내의 핵산 서열이 AGAAU, AGAAC, AGCAA, AGCAC 인 경우, 단백질 생성이 증가(translation 증가) *** BNT162b2의 5' UTR의 첫번째 5개 핵산 서열이 AGAAU 포함 (서열번호 10, RBP020.2),** 캡 구조는 그림 3 참조 - 5' UTR 처음 5개 핵산 서열에 따른 발현 차이		

바이오앤텍	WO 2021/213945

CORONAVIRUS VACCINE			
우선일	2020-04-22	**발명자**	NAUTA, Marjoh; PEETERS, Dirk Jozef; VAN DOORSLAER, Tom Frank Steven; BADKAR, Advait Vijay; DARVARI, Ramin; WARNE, Nicholas William; JEAN, James; HENDRIKSE, Danny Pierre G.; SAHIN, Ugur; GÜLER, Alptekin; KUHN, Andreas; MUIK, Alexander; VOGEL, Annette; WALZER, Kerstin; WITZEL, Sonja; HEIN, Stephanie; TÜRECI, Özlem
출원일	2021-04-16		
공개일	2021-10-28		
출원인	Pfizer, BioNTech		
발명요약	**(청구항 요약)**		
	mRNA 백신 용기, 보관 온도, 안정성에 관한 발명		
	(발명의 설명 및 실시예)		
	- WO 2021/213924 내용 포함 - 운반 및 보관, 해동 관련 시험 (패키지, 바이알)		

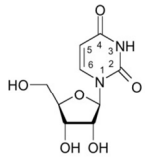
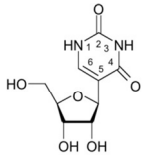
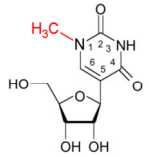
변형핵산 개요 및 관련 분쟁

□ 바이오앤텍 vs 모더나 (진행 중)

- In vitro transcription에서 슈도유리딘 변형핵산을 이용하면 mRNA 자체에 대한 면역반응은 감소하고, 단백질 생산은 증가

- 모더나는 펜실베니아 대학의 변형핵산(슈도유리딘)을 이용한 mRNA 제조 기술을 라이선스 받은 후, **최적 변형 핵산 유도체**(N1-메틸슈도유리딘)를 발굴, 특허권 확보

- 모더나 특허의 변형핵산은 **화이자 백신도 사용**

	원형	(U.Penn 특허) 변형 핵산	(모더나 특허) 변형 핵산
	 Uridine	 Pseudouridine	 N1-Methylpseudouridine **개발된 백신 사용**
단백질 발현 비율	1	2.79	6.46
IFN-γ		1	0.65
TNF-α		1	1.40

(WO2013/052523, 표27, 28 참조)

○ **(분쟁)** 바이오앤텍(화이자 백신 생산)은 모더나가 보유한 변형 핵산 관련 유럽 등록 특허에 대해 이의신청을 제기

○ **(국내영향)** mRNA 백신의 핵심기술로서 국내에도 등록되어 있으므로, 분쟁 진행상황에 대한 **모니터링 필요**

세부기술	특허권자	청구인	대상특허	결론	주요국 출원여부
변형핵산*	모더나	바이오앤텍, 사노피	EP 3492109	진행 중	미국O, 유럽O, 일본O, **한국O****

* N1-methylpseudouridine 포함 mRNA ** KR 10-2014061, KR 10-2019-0099538

모더나	EP 3492109	WO 2013/052523	
MODIFIED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES, AND NUCLEIC ACIDS, AND USES THEREOF			
우선일	2011-10-03	**발명자**	DE FOUGEROLLES, Antonin; ROY, Atanu SCHRUM, Jason P.; SIDDIQI, Suhaib HATALA, Paul; BANCEL, Stephane
국제출원일	2012-10-03		
국제공개일	2013-04-11		
출원인	MODERNA THERAPEUTICS, INC.		
발명요약	**(EP 청구항 요약)**		
	- 5'UTR, 3'UTR, 5' CAP 구조를 포함하고, **1-methylpseudouridine** 변형 핵산을 포함하는 폴리뉴클레오타이드		
	(발명의 설명 및 실시예)		
	- 다양한 변형 핵산을 합성 후 이를 이용한 mRNA를 IVT(in vitro transcription)로 생산, - 단백질 발현 정도, 변형 핵산 포함하는 mRNA에 대한 선천면역반응 측정(표26-32) - mRNA에 도입된 변형 핵산 비율(%)에 따른 발현 변화 측정(표7-12) 등		

mRNA 서열최적화(G/C 함량) 관련 분쟁

□ **큐어백 vs 바이오앤텍 (진행 중, 2022.7.5)**

- mRNA는 매우 불안정함. mRNA 중 항원을 코딩하는 부분에서 동일한 아미노산을 코딩하면서 G/C의 함량이 높아지도록 서열을 최적화 하는 경우 mRNA의 안정성을 높일 수 있음 (WO 2002/98443)

○ **(분쟁)** 큐어백이 바이오앤텍/화이자 대상으로 침해소송 제기

- Comirnaty® 제품이 큐어백의 mRNA 서열최적화와 관련된 특허기술을 사용하였다고 주장
- 큐어백은 Comirnaty®의 생산, 판매 또는 배포를 방해하는 금지 명령을 구하거나 법적 조치를 취할 의도는 없다고 밝힘

○ **(국내영향)** 관련 특허는 국내 도입되지 않았음. **EP1857122 B1은 특허존속기간 만료됨**(~2022-06-05)

세부기술	특허권자(원고)	피고	대상특허	결론	주요국 출원여부
mRNA 서열최적화	큐어백	바이오앤텍 등	EP 1857122 B1 DE 20 2015 009 961 U1 DE 20 2021 003 575 U1 DE 20 2015 009 974 U1	진행 중	미국O, 유럽O, 일본X, 한국X

큐어백	EP 1857122	WO 2002/98443	
STABILISED mRNA WITH AN INCREASED G/C CONTENT AND OPTIMISED CODON FOR USE IN GENE THERAPY			
우선일	2001-06-05	발명자	Florian VON DER MüLBE, Ingmar Hoerr, Steve Pascolo
국제출원일	2002-06-05		
국제공개일	2003-11-13		
출원인	Curevac Gmbh		
발명요약	(EP 청구항 요약)		
	- 적어도 하나의 항원성 바이러스 펩티드 또는 폴리펩티드를 코딩하는 변형된 mRNA로서, 이때 펩티드 또는 폴리펩티드를 코딩하는 변형된 mRNA의 영역의 G/C 함량이 야생의 코딩 영역의 G/C 함량과 비교하여 증가되어 있고, 코딩된 아미노산 서열은 야생형과 비교하여 변하지 않는 것인 mRNA - 변형된 mRNA의 영역의 G/C 함량이 G에 비해 적어도 7% 포인트, 바람직하게는 적어도 15% 포인트 증가 - 변형된 mRNA가 천연 발생 뉴클레오티드의 적어도 하나의 유사체를 포함 - 유사체가 인 티오에이트, 인 아미데이트, 펩티드 뉴클레오티드, 메틸포스포네이트, 7-데아자구아노신, 5-메틸시토신 및 이노신으로 이루어진 군으로부터 선택		

지질나노입자 기술 개요

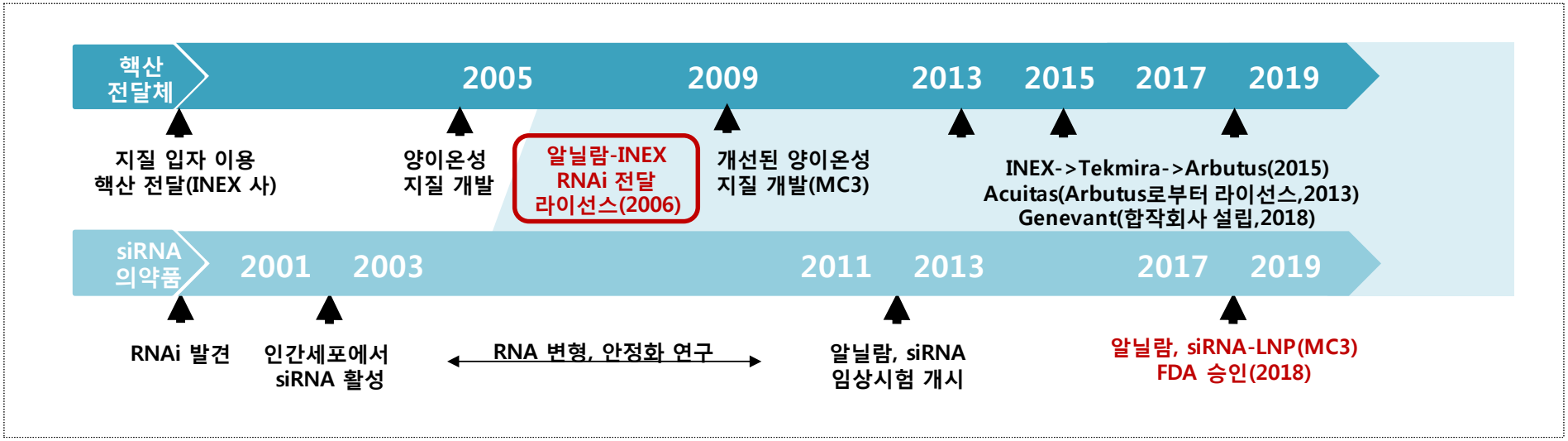
o 지질나노입자를 이용한 핵산 전달기술은 캐나다의 University of British Columbia(UBC)를 중심으로 개발

o UBC의 기술을 이전받은 아뷰터스(INEX, Tekmira, Protiva 등 인수합병을 거쳐 아뷰터스로 회사명 변경)와 siRNA치료제 개발사인 앨닐람이 최초로 핵산의약품을 지질나노입자 제형으로 개발한 OnPattro를 '18년 미국 FDA에서 승인받으면서, 지질나노입자가 핵산을 효과적으로 체내로 전달할 수 있는 제형으로 널리 인정받음

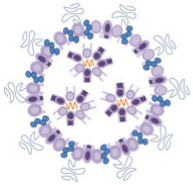
o 지질나노입자 기술은 **성분(특히 양이온성 지질)과 조성비**에 따라서 핵심 특허가 달라짐

- OnPattro는 hATTR을 타겟으로 하는 siRNA-지질나노입자 의약품으로 지질나노입자의 양이온성 지질로 DLin-MC3-DMA를 이용하며, 상기 제품에 사용된 지질나노입자의 조성비**(양이온성 지질:중성지질:콜레스테롤:PEG-지질=50:10:38.5:1.5 mol%)**가 황금비율로 인식됨

- 모더나는 자체 개발한 SM-102를 이용한 지질나노입자를 백신에 사용하고,
  화이자/바이오앤텍은 아퀴타스의 지질나노입자 기술(ALC-0315, ALC-0159 포함)를 이용



지질나노입자 관련 분쟁 요약



[지질나노입자 관련 주요 쟁점]

1) 양이온성 지질, PEG-지질 등 지질의 종류
2) 각 성분의 조성비

[주요 쟁점 LNP 조성비 비교]

	조성비(mol%)			
	양이온성 지질	비-양이온성 지질	콜레스테롤	지질접합체
아뷰터스 (WO 2009/127060 등)	50-65	4-10	30-40	0.5-2
모더나 (WO 2021/159130 등)	50 SM-102	10 DSPC	38.5 콜레스테롤	1.5 PEG2000-DMG
아퀴타스 (화이자/바이오앤텍) (WO 2021/213924 등)	47.5 ALC-0315	10 DSPC	40.7 콜레스테롤	1.8 ALC-0159

관련 기술	원고	피고	소송일	핵심 쟁점
① LNP 조성비	아뷰터스, 제네반트	**모더나**	'22.2	모더나 백신이 아뷰터스의 LNP 조성비 사용하였는지 **침해** 여부
② LNP 조성비, 형태	**아퀴타스**	아뷰터스, 제네반트	'22.3	아뷰터스의 특허 침해 주장 부인(확인판결소송), 아뷰터스 특허 **무효** 제기
③ LNP 양이온성 지질	앨닐람	**화이자** 파마시아&업존	'22.3	화이자 백신의 양이온성 지질 ALC-0315의 앨닐람 특허 **침해** 여부
④ LNP 양이온성 지질	앨닐람	**모더나**	'22.3	모더나 백신의 양이온성 지질 SM-102의 앨닐람 특허 **침해** 여부

지질나노입자 관련 분쟁

1 아뷰터스, 제네반트 vs 모더나 ('22.2.28.)

○ **아뷰터스**는 아뷰터스 특허에 대한 무효소송에서 모더나의 패소('21.12.)가 확정되자, **제네반트***와 공동으로 **모더나를 상대로 침해소송 제기**('22.2.28.)

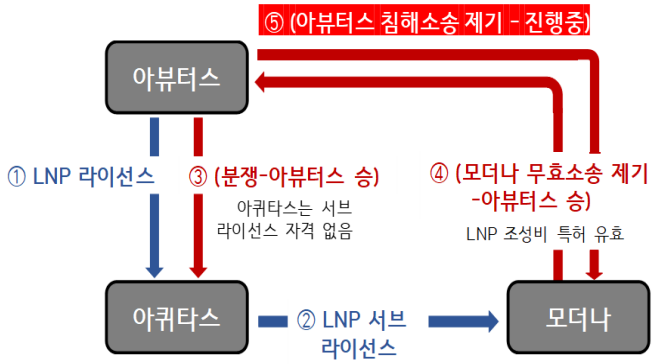
* 제네반트는 아뷰터스-로이반트의 합작회사로, 아뷰터스 LNP에 대한 전용실시권을 소유

○ **아뷰터스**는 모더나가 **정당한 권원 없이** 코로나 백신*에 **아뷰터스 특허기술(LNP 조성)을 사용**하고 있어 6개 특허권 침해에 대한 **손해배상청구권을 주장**

- **모더나**는 아뷰터스 특허기술이 아니라 **자체 개발기술을 사용**한다고 주장

< 아뷰터스 vs 모더나 침해소송의 대상 특허>

특허권자	대상특허(국제출원)	주요국 출원 여부	미국 패밀리	무효소송
아뷰터스 LNP 조성비, 캡슐화 비율	WO 2009/127060	미국O, 유럽O, 일본O, **한국X**	US 9,364,435	일부 유효
			US 8,058,069	유효
			US 8,492,359	
			US 8,822,668	
			US 11,141,378	
	WO 2004/002453	미국O, 유럽O, 일본O, **한국X**	US 9,504,651	



❹ 무효소송: 모더나는 아뷰터스의 LNP 특허 3건에 대해 무효심판을 청구하여, 1건 무효, 1건 유효 및 1건 일부유효 심결 후 연방항소법원 판결로 확정 →

❺ 아뷰터스 침해소송

[쟁점 LNP 조성비, 아뷰터스 주장]

	조성비(몰%)			
	A	B	C	D
아뷰터스	50-65	4-10	30-40	0.5-2
모더나 (임상)	50 SM-102 (모더나물질)	10	38.5	1.5

A: 양이온성 지질, B: 인지질,
C: 콜레스테롤, D: 지질 접합체

2 아퀴타스 vs 아뷰터스, 제네반트('22.3.18.)

○ **아뷰터스, 제네반트**는 화이자 백신의 판매 및 사용에 대하여 아뷰터스와 제네반트 LNP 특허 9개의 권리를 주장하겠다고 화이자 측에 서면요구

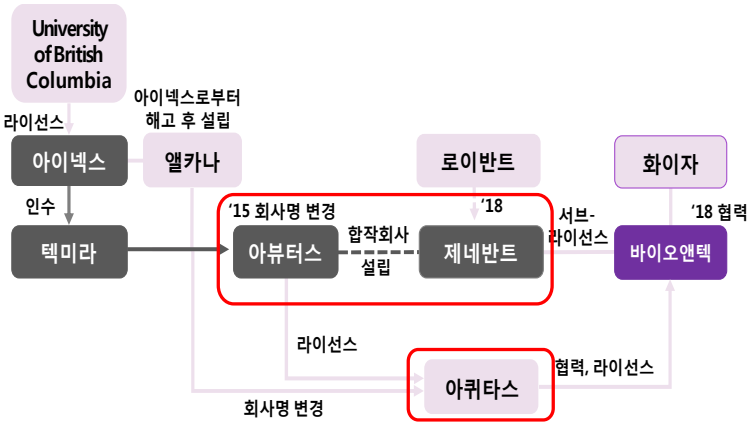
- 화이자 백신에 LNP 기술을 제공한 **아퀴타스***는 **9개 특허에 대하여 침해를 부인**하면서(확인판결소송, declaratory judgement) 아뷰터스 관련 특허의 **무효 주장**

* 아퀴타스는 아뷰터스와 동일한 모회사로부터 출발한 회사로 유사 기술 보유, 자체 개발 LNP 기술을 화이자(바이오앤텍), 큐어백, 런던 임페리얼 칼리지 등 다수 기업, 학교에 제공

○ LNP의 조성비, 캡슐화 비율 관련 특허로 모더나와의 소송 특허와 중복

< 아퀴타스 vs 아뷰터스 제네반트 소송의 대상 특허 >

특허권자	대상국제출원	주요국 출원	미국 패밀리	모더나와 무효소송
아뷰터스 LNP 조성비	WO 2009/127060	미국O, 유럽O, 일본O, **한국X**	US 9,364,435	**일부 유효**
			US 8,058,069	**유효**
			US 8,492,359	
			US 8,822,668	
			US 11,141,378	
	WO 2012/000104	미국O, 유럽X, 일본X, **한국X**	US 9,006,417	
			US 9,404,127	**무효**
			US 9,518,272	
	WO 2004/002453	미국O, 유럽O, 일본O, **한국X**	US 9,504,651	



* 바이오앤텍은 제네반트와 2018년 희귀질환 5개에 대한 mRNA 치료제 개발시 LNP 기술 사용에 대한 라이선스 체결

* 아퀴타스의 아뷰터스 LNP 라이선스는 2018년에 종료

[주요 쟁점 LNP 조성비 비교]

	조성비(몰%)			
	A	B	C	D
아뷰터스	50-65	4-10	30-40	0.5-2
화이자 아퀴타스	47.5	10	40.7	1.8

A: 양이온성 지질, B: 인지질,
C: 콜레스테롤, D: 지질 접합체

3 & 4 앨닐람 vs 모더나, 앨닐람 vs 화이자('22.3.16.)

○ **앨닐람***은 상용화 백신의 **양이온성 지질**이 앨닐람의 **양이온성 지질**에 속한다고 **모더나, 화이자**를 대상으로 **침해소송** 제기 ⇨ 금지청구 없이 **손해배상만 신청**

* 앨닐람은 최초로 지질나노입자를 이용하여 RNA를 체내전달한 의약품을 FDA 승인받은 회사

- **모더나**는 양이온성 지질이 달라서 침해가 아니라고 주장

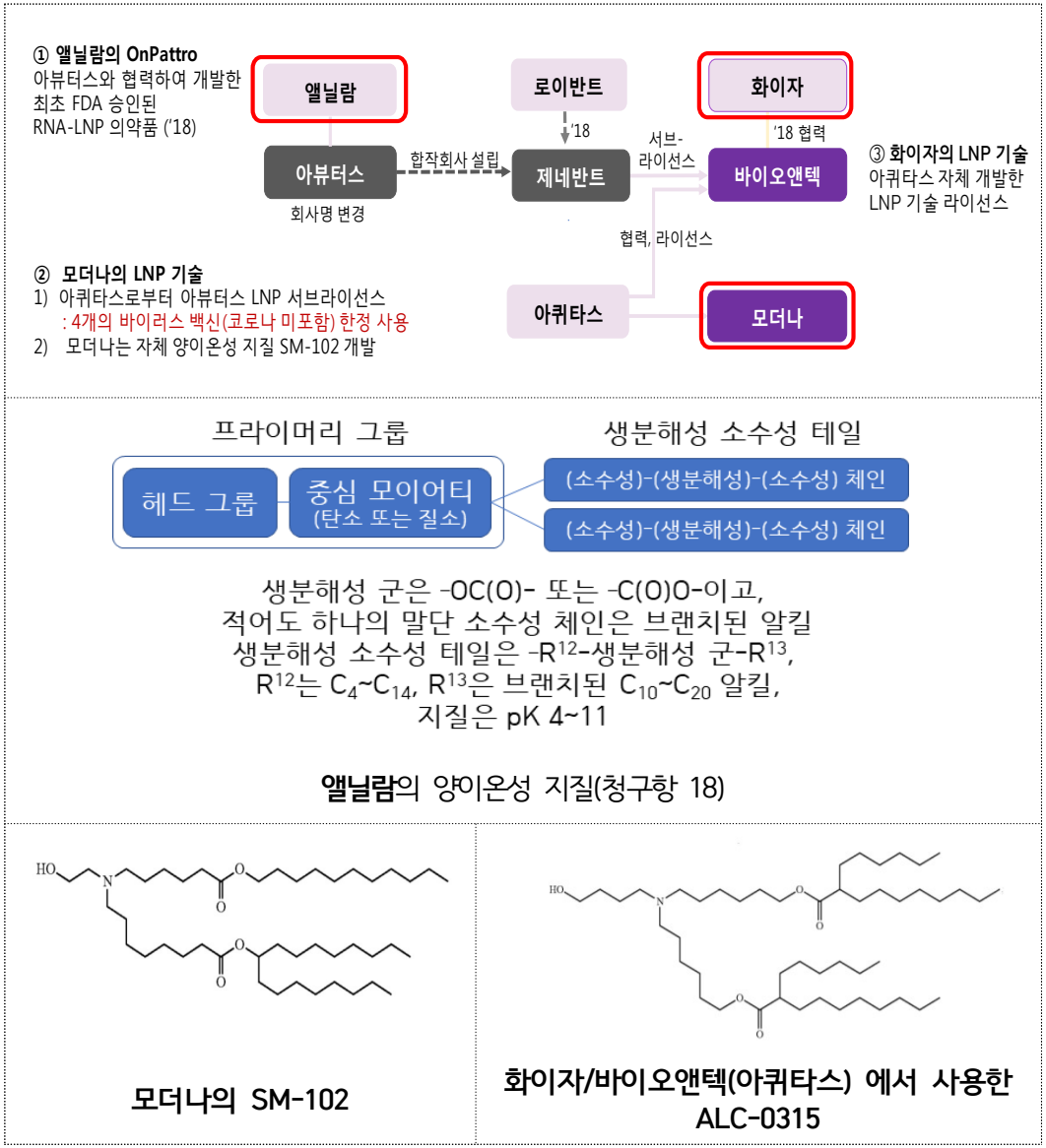
○ 앨닐람 특허는 mRNA 백신 상업화 이후 등록된 특허('22.2.15 등록)로 청구범위가 상용화 LNP에 사용된 양이온성 지질이 기능적으로 포함되도록 등록

< 앨닐람 vs 모더나 또는 화이자 소송의 대상 특허>

특허권자	대상국제출원	주요국 출원여부	미국 패밀리
앨닐람	WO 2013/086354	미국O, 유럽O, 일본O, 한국X	US 11,246,933

○ 아퀴타스, 모더나의 상용화 LNP 조성비 특허*는 국내 출원되어 심사 중이므로 그 LNP 기술 사용한다면 심사 경과를 모니터링할 필요 있음

* KR 10-2019-0093816 (심사청구 O), KR 10-2019-132405 (심사청구 O)



아뷰터스	WO 2009/127060

NOVEL LIPID FORMULATIONS FOR NUCLEIC ACID DELIVERY

우선일	2008-04-15	발명자	MACLACHLAN, Ian YAWORSKI, Edward LAM, Kieu
출원일	2009-04-15		
공개일	2009-10-22		
출원인	PROTIVA BIOTHERAPEUTICS, INC. (미국 Assignee: Arbutus)		

미국 관련 등록특허 청구범위

몰 %	WO 2009/127060		US 8,058,069	US 8,492,359	US 8,822,668		US 9,364,435		US11,141,378
이온화 양이온성 지질	50-85		50~65	50~65	50~65		50~85		-
인지질 (DSPC)	13~49.5	4~10	4~10	3~15	49.5		13~49.5	3~15	3~15
콜레스테롤		30~40	30~40	30~40		30~40		30~40	30~55
지질접합체 (PEG-지질)	0.5~2		0.5~2	0.5~2	0.5~2		0.5~2		0.1~2

아뷰터스	WO 2004/002453		
Method and apparatus for producing liposomes			
우선일	2002-06-28 등	**발명자**	Ian Maclachlan Lloyd Jeffs Lorne R. Palmer Cory Giesbrecht
출원일	2003-06-30		
공개일	2004-01-08		
출원인	Protiva (미국 assignee: Arbutus)		
청구범위	**WO 2004/002453 청구범위**		
	- 의약품을 캡슐화하는 리포솜의 제조 방법으로서, 상기 방법은: 제1 저장소에 수용액을 제공하는 단계; 수용액 및 유기 지질 용액 중 하나가 치료제를 포함하는 제2 저장소에 유기 지질 용액을 제공하는 단계; 및 상기 수용액을 상기 유기 지질 용액과 혼합하는 단계로서, 상기 유기 지질 용액이 상기 수용액과 혼합되어 실질적으로 순간적으로 치료제를 캡슐화하는 리포솜을 생성하는 단계를 포함한다.		
	US 9,504,651		
	- 다음을 포함하는 지질 소포 제형: (a) 각각의 지질 소포가 양이온성 지질; 양친매성 지질; 그리고 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질을 포함하는 복수의 지질 소포: 및, (b) mRNA, 여기서 제형 내 mRNA의 적어도 70%는 지질 소포에 완전히 캡슐화된다.		

아뷰터스	WO 2012/000104

Non-liposomal systems for nucleic acid delivery

우선일	2010-06-30 등	**발명자**	Ed Yaworski Lloyd B. Jeffs Lorne R. Palmer
출원일	2011-06-30		
공개일	2012-01-05		
출원인	Protiva (미국 assignee: Arbutus)		

청구범위

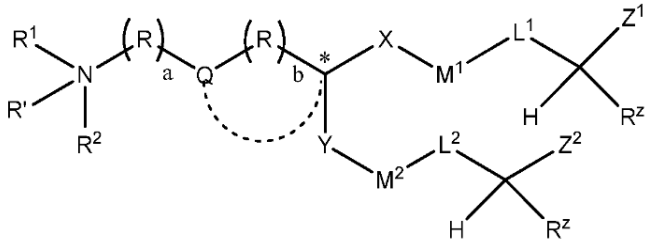
몰 %	WO 2012/000104	**US** 9,006,417	US 9,404,127		US 9,518,272	
이온화 양이온성 지질	50~85	50~85	한정 없음	10~50	한정 없음	10~50
비이온성 지질	13~49.5	13~49.5		10~60		10~60
지질접합체 (PEG-지질)	0.5~10	0.5~10		0.5~20		0.5~20
비고	95%이상이 non-lamellar morphology	95%이상이 non-lamellar morphology	95%이상이 non-lamellar morphology		95%이상이 electron dense	

앨닐람	WO 2013/086354

Biodegradable lipids for the delivery of active agents			
우선일	2011-12-07 등	발명자	Martin Maier; Muthusamy Jayaraman Akin Akinc; Shigeo Matsuda; Pachamuthu KADASAMY Kallanthottathil G. Rajeev; Muthiah Manoharan
출원일	2012-12-07		
공개일	2013-06-13		
출원인	Alnylam Pharmaceuticals		

청구범위

WO 2013/086354



- 양이온성 지질 물질 발명
- 지질입자 구성이 양이온성 지질: DSPC: 콜레스테롤: PEG-DMG = 50:10:38.5:1.5 몰%
  (WO 2010/088537, **WO 2010/144740(MC3, 표1)**, WO 2011/075656 등 참조)

US 11,246,933

18. A cationic lipid comprising a primary group and two biodegradable hydrophobic tails, wherein

the primary group comprises (i) a head group that optionally comprises a primary, secondary, or tertiary amine, and (ii) a central moiety to which the head group and the two biodegradable hydrophobic tails are directly bonded; the central moiety is a central carbon or nitrogen atom;

	each biodegradable hydrophobic tail independently has the formula -(hydrophobic chain)-(biodegradable group)-(hydrophobic chain), wherein the biodegradable group is –OC(O)– or –C(O)O–; for at least one biodegradable hydrophobic tail, the terminal hydrophobic chain in the biodegradable hydrophobic tail is a branched alkyl, where the branching occurs at the α-position relative to the biodegradable group and the biodegradable hydrophobic tail has the formula –R12-M1-R13, where R12 is a C4-C14 alkylene or C4-C14 alkenylene, M1 is the biodegradable group, R13 is a branched C10-C20 alkyl, and the total carbon atom content of the tail –R12-M1-R13 is 21 to 26; in at least one hydrophobic tail, the biodegradable group is separated from a terminus of the hydrophobic tail by from 6 to 12 carbon atoms; and the lipid has a pKa in the range of about 4 to about 11 and a logP of at least 10.1.

지식재산권 한시적 유예

2020.10.

남아프리카와 인도, “전 지구적 집단면역이 형성될 때까지 코로나 예방·억제·치료에 관한 보건 의료 기술의 지재권 보호 조치를 유예해야 한다”며 TRIPs(무역관련지식재산권협정) 일시 유예안을 WTO 제출

(근거) ❶ 인도적, 공중보건적 측면 ❷ 백신 개발시 미국, 영국, 유럽 등 **정부기관의 막대한 자금** 투여
❸ 선진국들, 중간 소득 국가들이 90% 백신 공급받고 있음(백신 공급 불균형).

(반대) 자국내에 대규모 제약산업을 갖고 있는 영국, 스위스, 미국, 일본, 노르웨이, 캐나다, EU 포함한 서방측 국가들 반대: 지적재산권의 보호에 의해 연구와 혁신이 촉진되고, 일시적 유예는 백신공급의 급속 확대로 이어지지 않는다고 주장

2021.04

이전 세계 지도자들 및 노벨상 수상자들 175명, 미국 바이든 정부에 한시적 지식재산권 waiver 지지 서한 전달
WTO director, 미국, 중국, 러시아, 선진 국가 및 개발도상국 장관 모임에서 생산 확대 및 지재권 유예 관련 논의-> 수출 제한 감소, 국제 유통 등 원활화 촉구, 지재권 유예 협상 지속, 기술 이전 촉구

2021.05

(미국) 코로나19 백신 관련 특허에 대해 특허권 한시적 유예 지지 선언
(EU) 반대 의견 표시: 지식재산권 유예보다 생산 확대, 원재료 수출 금지 해제, 백신 공유가 더 중요
(프란치스코 교황) 지식재산권 한시적 유예 지지

2022.05

(미국, EU, 남아공, 인도) 코로나19 백신 특허권 한시적 유예에 대해 잠정적 합의

- **(대상국)** 개발도상국(중국 사실상 원용 불가)
- **(내　용) 코로나19 백신 관련 특허에 대해** 강제실시 승인 가능, 특허권자와의 사전 협의하지 않아도 됨
- **(기　간)** 5년까지 가능
- **(쟁　점)** 치료제, 진단시약은 포함되지 않음.

☞ **(2022.06.17.) WTO 각료회의 채택**

WORLD TRADE ORGANIZATION

WT/MIN(22)/W/15/Rev.2

17 June 2022

(22-4709)

Page: 1/2

Ministerial Conference
Twelfth Session
Geneva, 12-15 June 2022

Original: English

DRAFT MINISTERIAL DECISION ON THE TRIPS AGREEMENT

Revision

The *Ministerial Conference*,

Having regard to paragraphs 1, 3 and 4 of Article IX of the Marrakesh Agreement Establishing the World Trade Organization.

Noting the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic;

Decides as follows:

1. Notwithstanding the provision of patent rights under its domestic legislation, an eligible Member[1] may limit the rights provided for under Article 28.1 of the TRIPS Agreement (hereinafter "the Agreement") by authorizing the use of the subject matter of a patent[2] required for the production and supply of COVID-19 vaccines without the consent of the right holder to the extent necessary to address the COVID-19 pandemic, in accordance with the provisions of Article 31 of the Agreement, as clarified and waived in paragraphs 2 to 6 below.

2. For greater clarity, an eligible Member may authorize the use of the subject matter of a patent under Article 31 without the right holder's consent through any instrument available in the law of the Member such as executive orders, emergency decrees, government use authorizations, and judicial or administrative orders, whether or not a Member has a compulsory license regime in place. For the purpose of this Decision, the "law of a Member" referred to in Article 31 is not limited to legislative acts such as those laying down rules on compulsory licensing, but it also includes other acts, such as executive orders, emergency decrees, and judicial or administrative orders.

3. Members agree on the following clarifications and waiver for eligible Members to authorize the use of the subject matter of a patent in accordance with paragraphs 1 and 2:

   (a) An eligible Member need not require the proposed user of the subject matter of a patent to make efforts to obtain an authorization from the right holder as set out in Article 31(b).

   (b) An eligible Member may waive the requirement of Article 31(f) that authorized use under Article 31 be predominantly to supply its domestic market and may allow any proportion of the products manufactured under the authorization in accordance with this Decision to be exported to eligible Members, including through international or regional joint

---

[1] For the purpose of this Decision, all developing country Members are eligible Members. Developing country Members with existing capacity to manufacture COVID-19 vaccines are encouraged to make a binding commitment not to avail themselves of this Decision. Such binding commitments include statements made by eligible Members to the General Council, such as those made at the General Council meeting on 10 May 2022, and will be recorded by the Council for TRIPS and will be compiled and published publicly on the WTO website.

[2] For the purpose of this Decision, it is understood that 'subject matter of a patent' includes ingredients and processes necessary for the manufacture of the COVID-19 vaccine.

initiatives that aim to ensure the equitable access of eligible Members to the COVID-19 vaccine covered by the authorization.

(c) Eligible Members shall undertake all reasonable efforts to prevent the re-exportation of the products manufactured under the authorization in accordance with this Decision that have been imported into their territories under this Decision.[3] Members shall ensure the availability of effective legal means to prevent the importation into, and sale in, their territories of products manufactured under the authorization in accordance with this Decision, and diverted to their markets inconsistently with its provisions, using the means already required to be available under the TRIPS Agreement.

(d) Determination of adequate remuneration under Article 31(h) may take account of the humanitarian and not-for-profit purpose of specific vaccine distribution programs aimed at providing equitable access to COVID-19 vaccines in order to support manufacturers in eligible Members to produce and supply these vaccines at affordable prices for eligible Members. In setting the adequate remuneration in these cases, eligible Members may take into consideration existing good practices in instances of national emergencies, pandemics, or similar circumstances.[4]

4. Recognizing the importance of the timely availability of and access to COVID-19 vaccines, it is understood that Article 39.3 of the Agreement does not prevent an eligible Member from enabling the rapid approval for use of a COVID-19 vaccine produced under this Decision.

5. For purposes of transparency, as soon as possible after the adoption of the measure, an eligible Member shall communicate to the Council for TRIPS any measure related to the implementation of this Decision, including the granting of an authorization.[5]

6. An eligible Member may apply the provisions of this Decision until 5 years from the date of this Decision. The General Council may extend such a period taking into consideration the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. The General Council will review annually the operation of this Decision.

7. Members shall not challenge any measures taken in conformity with this Decision under subparagraphs 1(b) and 1(c) of Article XXIII of the GATT 1994.

8. No later than six months from the date of this Decision, Members will decide on its extension to cover the production and supply of COVID-19 diagnostics and therapeutics.

9. This Decision is without prejudice to the flexibilities that Members have under the TRIPS Agreement, including flexibilities affirmed in the Doha Declaration on the TRIPS Agreement and Public Health, and without prejudice to their rights and obligations under the TRIPS Agreement, except as otherwise provided for in paragraph 3(b). For greater certainty, this Decision is without prejudice to the interpretation of the above-mentioned flexibilities, rights and obligations outside the scope of this Decision.

---

[3] In exceptional circumstances, an eligible Member may re-export COVID-19 vaccines to another eligible Member for humanitarian and not-for-profit purposes, as long as the eligible Member communicates in accordance with paragraph 5.

[4] This includes the remuneration aspects of the WHO-WIPO-WTO Study on Promoting Access to Medical Technologies and Innovation (2020), and the Remuneration Guidelines for Non-Voluntary Use of a Patent on Medical Technologies published by the WHO (WHO/TCM/2005.1).

[5] The information provided shall include the name and address of the authorized entity, the product(s) for which the authorization has been granted and the duration of the authorization. The quantity(ies) for which the authorization has been granted and the country(ies) to which the product(s) is(are) to be supplied shall be notified as soon as possible after the information is available.

뉴백소비드프리필드시린지(노바백스 백신)

재조합 항원 백신

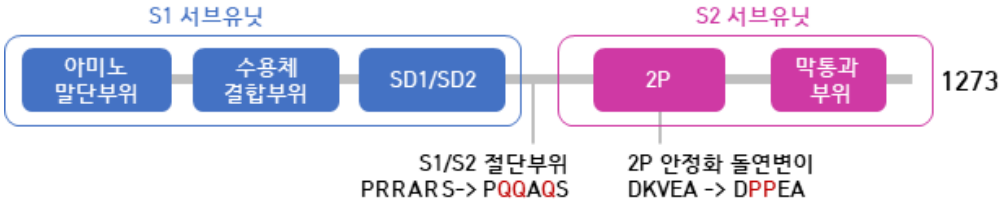
제조사 노바백스(국내 포함 37개국 승인(2022.5월 기준))

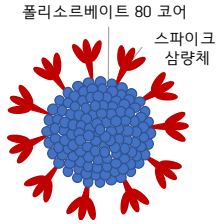
국내생산 SK 바이오사이언스(원액+완제)

유효성분 Nvx-CoV2373: BV2373 + Matrix M1 (면역보조제)

- 항원: SARS-CoV-2 스파이크 전장 단백질 나노입자, **Sf9 세포**에서 생산

  퓨린 절단부위 불활성화(QQAQ) 돌연변이 도입으로 단백질의 안정성을 증가시키고, 중화항체 형성 증가를 위해 융합전 상태(pre-fusion)로 안정화시키는 2P 돌연변이 포함.





- 당단백질-계면활성제(폴리소르베이트 80)의 올리고머 나노입자로 존재

- 면역보조제 Matrix M^{TM}: Iscom matrix의 A 분획(85%)과 C 분획(15%)
  면역보조제 첨가로 중화항체 형성능 100배 이상 증가 효과

  Matrix M: Quillaja saponaria 나무의 껍질로부터 사포닌의 분획A, 분획C 추출한 후 인지질, 콜레스테롤과 함께 제형화

기타성분 인산이수소나트륨 일수화물, 염화나트륨, 인산일수소나트륨 칠수화물

국내외 공개된 허가·긴급사용승인 제품 설명서 참조

WO 2021/154812 서열번호 87 실시예1 참조

WO 2017/041100 나노입자 정제

면역보조제
WO2004/084941
WO2005/002620
US 7,838,019 US 9,205,147 US 9,901,634 US 8,821,881

WO 2021/154812 (면역보조제 효과)

적용대상	18세 이상에서 코로나19의 예방 (국내)
용법 · 용량	0.5 ml를 3주 간격으로 2회 근육주사
유 효 성	**(기초접종 2차 투여후)** 영국 임상에서 2차 접종 7일 후 89.7% 예방 효과, 미국 임상 90.4%
이상반응	**(기초접종)** - 주사부위 압통, 주사부위 통증, 피로, 근육통, 두통, 권태, 관절통, 오심 또는 구토 - 국소반응은 투여후 2일, 전신반응은 1일 이내 소실, 1회 투여보다 2회 투여시 증가
보 관	**차광하여 냉장보관(2-8도),** 얼리지 않음

회사 소개	- 1987년 설립, 2013년 Isconova AB를 인수, Matrix M 기술 도입 - Matrix M™ 면역보조제 기술 및 계면활성제코어를 이용한 항원 나노입자 제조 기술 보유 - RSV 백신 임상 난항(효과 부족 등)으로 어려움 겪음 - **(승인 백신)** 코로나19 백신 - **(파이프라인-임상시험 중)** 계절성 독감 백신, 코로나19와 계절성 독감 병용 백신, RSV 백신, MERS 백신, SARS 백신, 말라리아 백신, 에볼라 백신

관련 특허	노바백스 백신 Nvx-CoV 2373 특허			
	WO 2021/154812	노바백스	Coronavirus Vaccine Formulations	patentscope 핵심어: SARS-CoV-2 출원인: Novavax
	US 2021/0228709	노바백스	Coronavirus Vaccine Formulations	
	US 2021/0228708 (US 11,253,586)	노바백스	Coronavirus Vaccine Formulations	
	US 10,953,089	노바백스	Coronavirus Vaccine Formulations	
배경기술 **주요특허**	❶ SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 최적화, ❷ 계면활성제를 이용한 나노입자 정제 방법 ❸ Matrix M ™ 면역보조제			
❶ 항원최적화	**WO 2018/081318**	USA NIH 다트모스 대학 스크립스연구소	코로나바이러스 Pre-fusion 안정화 스파이크 단백질 (2P 돌연변이)	
	WO 2021/243122	텍사스 대학 다트모스 대학	코로나바이러스 Pre-fusion 안정화 스파이크 단백질 (6P 돌연변이, 발현 증가)	
❷ 나노입자 정제방법	**WO 2017/041100**	노바백스	바이러스 당단백질이 비이온성 계면활성제 코어와 연결된 나노입자	

❸ 면역보조제	WO 2002/080981	노르딕 백신 테크놀로지	스테롤, 사포닌 복합체 (Isconova로 특허양도)
	WO 2002/026255	Isconova*	면역보조제 Matrix M 관련
	WO 2004/004762	Isconova	면역보조제 Matrix M 관련
	WO 2004/084941	Isconova	면역보조제 Matrix M 관련
	WO 2005/002620	Isconova	면역보조제 Matrix M 관련
	- (미국 대응 등록 특허) US 7,713,942(소멸) ; US 7,838,019 ; US 9,205,147 ; US 9,901,634 ; US 8,821,881 ; US 10,729,764 등		
	- *(인수) '13. 노바백스는 이스코노바 인수		

노바백스	WO 2021/154812

CORONAVIRUS VACCINE			
우선일	2020-01-27	발명자	SMITH, Gale MASSARE, Michael J. TIAN, Jing-Hui
출원일	2021-01-27		
공개일	2021-08-05		
출원인	NOVAVAX, INC		

발명요약

(청구항 요약)

- 퓨린 절단부위를 QQAQ로 불활성화시킨 S1 서브유닛과; 973, 974부위에 프롤린을 갖는 S2 서브유닛을 포함하는 코로나바이러스 스파이크 단백질. 그 외 돌연변이를 선택적으로 더 포함할 수 있음
- 상기 스파이크 단백질을 포함하는 나노입자, 백신
- 상기 백신은 Quillaja Saponaria Molina 유래 A 분획과 C 분획 포함
- 상기 단백질과 비이온성 계면활성제 코어를 갖는 나노입자, 완충액, 사포닌 면역보조제를 포함하는 면역원성 조성물, 이때 비이온성 계면활성제는 PS80 등

(실시예)

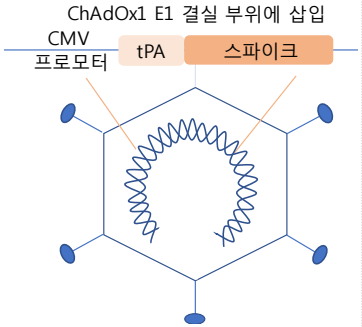
- (표2) 아미노 말단 결실, 퓨린 절단 부위 불활성화(QQAQ), 2P 안정화 돌연변이 등 다양한 조합의 항원 제조 (NVX-CoV2373은 서열번호 87), ACE2 결합력 확인(실시예1)
- Sf9 곤충세포에서 생산, 계면활성제 TERGITOL® nonylphenol ethoxylate NP-9 사용하여 pH 조절하면서 세포막으로부터 단백질 추출, 음이온 교환 크로마토 그래피, 렉틴/HIC, 양이온 크로마토크래피를 거쳐 정제. 컬럼세척하면서 계면활성제를 폴리소르베이트 80(PS80)로 교환 -> PS80 코어에 스파이크 단백질 삼량체 포함하는 나노입자 형성(실시예2)
- 실험동물에서 면역원성, 보호능 확인; pH, 진동, 해동 반복 사이클, 온도변화 등 환경을 달리하여 퓨린 절단부위 불활성화 유무에 따른 백신의 안정성 확인 (실시예3-6)
- 사람 대상 임상시험(Matrix-M 유무 비교 포함) (실시예7, 보조제 포함시 중화항체 100배 이상 증가)

노바백스	WO 2017/041100		
VACCINE COMPOSITIONS HAVING IMPROVED STABILITY AND IMMUNOGENICITY			
우선일	2015-09-03	**발명자**	SMITH, Gale; LIU, Ye; TIAN, Jing-Hui; MASSARE, Michael BODDAPATI, Sarathi; SHANE, Erica; OLIVER, Cynthia GLENN, Gregory
출원일	2016-09-06		
공개일	2017-03-09		
출원인	NOVAVAX, INC		
발명요약	**(청구항 요약)**		
	- 약 0.03% 내지 약 0.05%의 비이온성 세제 코어와 연결된 바이러스 당단백질을 포함하는 나노입자, 이때 비이온성 세제는 PS20, PS40, PS60, PS65, 및 PS80으로 이루어진 군으로부터 선택됨, (ii) 제약상 허용되는 완충제를 포함하는 백신 조성물 - 백신 조성물은 15-22 mM의 인산 완충액; NaCl 15 0 mM; 히스티딘 0.25-5%;pH는 5.8-6.4		
	(실시예)		
	- RSV F 단백질을 Sf9 세포에서 발현시킨 후, Tergitol NP-9처리하고 pH를 조절하면서 세포막에서 단백질 추출하고, 음이온 교환 크로마토그래피, 렌틸 렉틴 친화/HIC 크로마토그래피로 정제.렉틴 컬럼에 붙은 단백질을 0.1% 폴리소르베이트 80으로 인큐베이션 통해 계면활성제를 교환하고, elution한 후 폴리소르베이트 80 존재하에 sulfate 칼럼과 인큐베이션 - 형성된 나노입자는 안정성이 뛰어나고, 면역원성이 다양한 환경에서 잘 유지되며, 프로테아제에 저항성을 나타냄 - HA, 에볼라 바이러스 항원 등에도 적용됨		

백스제브리아주(아스트라제네카 백신)

바이러스 벡터 백신

제조사	아스트라제네카(생산 및 유통)와 옥스퍼드 대학(생산) 공동 개발 (국내 포함 140개국 승인(2022.5월 기준))
국내생산	에스케이바이오사이언스(주)
유효성분	ChAdOx1-S, ChAdOx1 nCoV-19(AZD-1222) - **ChAdOx1** 아데노바이러스 벡터의 **E1 부위**에 항원 서열 삽입(**32aa tPA 리더 서열**이 SARS-Cov-2 스파이크 단백질과 **융합**), 상기 서열은 CMV (cytomegalovirus) 긴 프로모터 ('long' promoter)와 작동적으로 연결됨. E3 부위 결실 포함 - T-RexTM-293, 벡터: ChAdOx1
기타성분	염화마그네슘, 히스티딘염산염수화물, 백당, EDTA, 에탄올, 히스티딘, 염화나트륨, 폴리소르베이트 80
적용대상	18세 이상 (국내)
용법·용량	0.5 ml 씩 4~12주 간격 2회 근육주사로 투여
유 효 성	**전체 62.1%**
이상반응	- 주사부위 압통, 주사부위 통증, 두통, 피로, 근육통, 병감(권태), 발열, 오한, 관절통, 오심 - 경도~중등도, 수일내에 해소됨. 1차 대비 2차 투여시 이상사례가 경미. - 고령자(65세 이상)에서 더 경미하고 낮은 빈도로 보고 **(시판후 안전성 자료)** 아나필락시스, 혈관부종, **혈소판 감소 증후군 동반 혈전증**(3주 이내), 모세



국내외 공개된
허가·긴급사용승인
제품 설명서 참조

WO 2021/018110
스파이크 단백질 서열
서열번호 4
DNA 벡터 서열
서열번호 25

	혈관 누출 증후군, 뇌혈관 정맥 및 정맥동 **혈전증**, 혈소판 감소증(4주 이내), 면역 혈소판 감소증, 길랑-바레 증후군(인과관계 불명확), 횡단성 척수염(인과관계 불명확)
보 관	냉장보관(2-8동), 얼리지 않음

관련 특허 및 배경기술 주요특허	아스트라제네카의 코로나19 백신 특허 및 벡터, 5'UTR 관련 특허			
❶ 백신 특허	**WO 2021/181100**	옥스포드 대학	COMPOSITIONS AND METHODS FOR INDUCING AN IMMUNE RESPONSE	patentscope 핵심어: SARS-CoV-2 출원인: Oxford Astrazeneca **비-mRNA 백신 특허분석보고서 (2021)**
❷ 벡터	WO 2012/172277	ISIS innovation 옥스포드대 자회사	SIMIAN ADENOVIRUS AND HYBRID ADENOVIRAL VECTORS (ChAdOx1 벡터)	
	WO 2018/215766		ChAdOx2 벡터 관련	
❸ 프로모터	WO 2008/122811	ISIS innovation	ADENOVIRAL VECTORS ENCODING A PATHOGEN OR TUMOUR ANTIGEN(CMV IEI 5'UTR)	

아스트라 제네카	- (코로나19 항체 치료제) 이부실드주 Evusheld: 항체 칵테일, 예방 및 치료 효과 입증, 미국 FDA 긴급사용 승인 - (코로나19 백신) 옥스포드 대학과 함께 COVID-19 백신 생산

옥스포드 대학	WO 2021/181100

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INDUCING AN IMMUNE RESPONSE			
우선일	2020-03-13	**발명자**	GILBERT, Sarah C. LAMBE, Teresa SEBASTIAN, Sarah
출원일	2021-03-11		
공개일	2021-09-16		
출원인	OXFORD UNIVERSITY INNOVATION LIMITED		

발명요약

(청구항 요약)

- SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 코딩하는 핵산을 포함하는 아데노바이러스 벡터를 포함하는 조성물
- 아데노바이러스 벡터는 ChAdOx1, ECACC acession number 12052403
- 스파이크 단백질은 tPA 리더 서열과와 아미노 말단에서 융합(tPA-Spike)

(실시예)

- ChAdOx1은 증식 결핍성 simian 아데노바이러스 벡터(WO2012/172277 참조)
- E1 부위에 hCMV IE 프로모터와 함께 스파이크 단백질 코딩 핵산 삽입(WO2008/122811 참조)
- ChAdOx1 nCoV-19(AZD-1222): ChAdOx1 아데노바이러스 벡터의 E1 부위에 서열번호 4의 핵산서열 삽입(32aa tPA 리더 서열이 SARS-Cov-2 스파이크 단백질과 융합), 상기 서열은 CMV (cytomegalovirus) 긴 프로모터('long' promoter)와 작동적으로 연결됨
- 제형: 10 mM Histidine, 7.5 % Sucrose, 35 mM NaCl, 1 mM $MgCl_2$, 0.1 % Polysorbate 80, 0.1 mM EDTA, 0.5% Ethanol, HCl (pH 조절용, ~pH 6.6)
- 임상 시험 결과 등

옥스포드 대학	WO 2012/172277		
Simian adenovirus and hybrid adenoviral vectors			
우선일	2011-05-25 등	**발명자**	Matthew Douglas James DICKS; Matthew Guy Cottingham; Adrian Vivian Sinton Hill; Sarah Gilbert
출원일	2012-05-25		
공개일	20112-12-20		
출원인	ISIS innovation Limited		
발명요약	- 침팬지 아데노바이러스 AdY25, E1, E3 결실; E4가 AdHu5로부터 유래 - AdY25 AdHu5 E4Orf4/6/7 ("AdChOX1", AdY25에서 E1, E3 결실, E4 locus가 AdHu5의 E4 Orf4, E4Orf6, E4 Orf6/7으로 치환; E4Orf, E4Orf2, E4Orf3 coding regions은 AdY25 유래) 그림 3 참조 - 면역원성 시험		

코비드-19백신얀센주(얀센 백신)

바이러스 벡터 백신

제조사

얀센(국내 포함 111개국 승인(2022.5월 기준))

유효성분

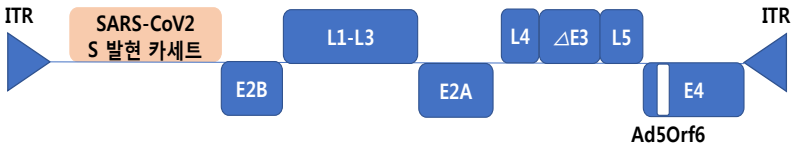
Ad26.COV2-S (JNJ-78436735, VAC31518)

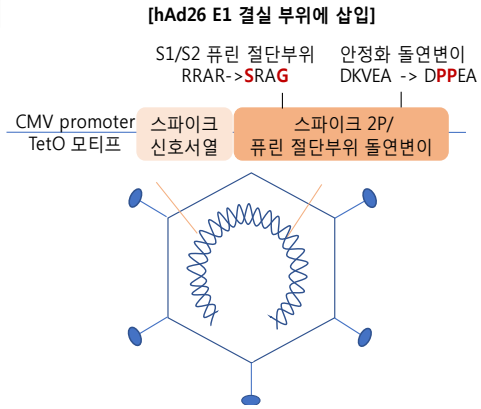
숙주 : PER.C6 TetR, 벡터 : Ad26.COV2.S

- 퓨린 절단부위 돌연변이 및 pre-fusion 형태로 안정화된 구조의 SARS-CoV-2 스파이크 단백질(서열번호 205)을 암호화한(서열번호 211) 재조합 복제불능 사람 아데노바이러스26 (Ad26) 벡터

  * 퓨린 절단부위 불활성화 돌연변이 도입은 단백질의 안정성을 증가시키고, 융합전 상태(pre-fusion)로 안정화시키는 2P 돌연변이는 중화항체 형성 증가시킴.

- 상기 재조합 Ad26 벡터는 **E3 일부 결실(ΔE3)**로 이종 항원 삽입가능하도록 하였고, **E4 Orf6**가 Ad5의 E4-Orf6로 **대체**되어 있으며, **E1 결실(ΔE1A/E1B)**로 복제가 불가능하도록 제작되었고, Tet O 모티프를 포함하는 CMV 프로모터를 사용하여, Ad5 E1 제공 가능한 PER. C6 **TetR** 세포에서 증식시키면서 백신 제조시에는 스파이크 단백질이 발현되지 않고, 체내 접종 후 발현되도록 함





* 스파이크 단백질: 2P 돌연변이(986P, 987P),
퓨린 절단부위 돌연변이(SRAG(R682S, R685G) 서열번호 225,
WO 2021/155323 기준)

국내외 공개된
허가·긴급사용승인
제품 설명서 참조

WO 2021/155323

서열번호 211
(S 핵산)
서열번호 205
(S 단백질)

	- 사람 Ad26 벡터는 유럽에서 에볼라 바이러스의 당단백질(glycoprotein, GP)을 코딩하는 벡터로 승인된 바 있음 (Zabdeno, INN: ebola vaccine rDNA, replication-incompetent; Procedure No. EMEA/H/C/005337/0000).	
기타성분	염화나트륨, 시트르산수화물, 폴리소르베이트 80, 히드록시프로필베타-시클로덱스트린, 시트르산삼나트륨이수화물, 에탄올, 수산화나트륨, 염산	WO 2015/040002
적용대상	18세 이상(국내)	
용법 · 용량	0.5 ml 1회 근육주사	
유 효 성	**투여 14일 이후 66.9%, 투여 28일 이후 66.1%**	
이상반응	- 주사부위 통증, 두통, 피로, 근육통, 오심, 38도 이상 발열 - 대부분 경증~중등증으로 백신 투여후 1-2일 이내 나타나 1-2일정도 지속. - 고령자(65세 이상)에서 더 경미하고 낮은 빈도로 보고 **(시판후 안전성 자료) 혈소판 감소증을 동반한 혈전증**(3주 이내), 림프절 병증, 면역혈소판 감소증(4주 이내), 지각이상, 어지러움, 감각저하, 길랑-바레 증후군, 횡단성 척수염, 모세혈관 누출 증후군(1일 이내), 정맥 혈전 색전증, 이명, 설사, 구토	
보 관	-25~-15도 냉동조건에서 보관, 운송 가능/ 2-8도에서 해동, 최대 3개월 보관	

관련 특허

WO 2021/155323	얀센, 베쓰 이스라엘 디코니스 의학 센터	Compositions and methods for preventing and treating coronavirus infection -SARS-CoV-2 vaccines	
* 얀센의 **WO 2021/229448**(RNA REPLICON ENCODING A STABILIZED CORONA VIRUS SPIKE PROTEIN), **WO 2021/229450** (SARS-COV-2 VACCINES) 특허는 **자가증식형 코로나19 RNA 백신**과 관련된 특허			
US 2021/0388032 US 2021/0246170 US 2021/0388032	얀센, 베쓰 이스라엘 디코니스 의학 센터	Compositions and methods for preventing and treating coronavirus infection -SARS-CoV-2 vaccines	patentscope 핵심어: SARS-CoV-2 출원인: Janssen
CA 3101131	얀센, 베쓰 이스라엘 디코니스 의학 센터	Compositions and methods for preventing and treating coronavirus infection -SARS-CoV-2 vaccines	**비-mRNA 백신 특허분석보고서 (2021)**
* 얀센의 US 2021/0347828 (RNA REPLICON ENCODING A STABILIZED CORONA VIRUS SPIKE PROTEIN), US 2021/0346492(SARS-COV-2 VACCINES) 특허는 **자가증식형 코로나19 RNA 백신**과 관련된 특허로 상용화된 바이러스벡터 백신과는 플랫폼이 다름			

배경기술 주요특허				
❶ 항원최적화	**WO 2018/081318**	USA NIH 다트모스 대학 스크립스연구소	코로나바이러스 Pre-fusion 안정화 스파이크 단백질 (2P 돌연변이)	**비-mRNA 백신 특허분석보고서 (2021)**
	WO 2021/243122	텍사스 대학 다트모스 대학	코로나바이러스 Pre-fusion 안정화 스파이크 단백질 (6P 돌연변이, 발현 증가)	
	WO 2022/008438	얀센	Stabilized Corona Virus Spike Protein Fusion Proteins (스파이크 단백질 안정화 돌연변이)	
	WO 2021/228842	얀센	Stabilized Coronavirus Spike Protein Fusion Proteins (스파이크 단백질 안정화 돌연변이)	
❷ 벡터	**WO 2007/104792**	크루셀 홀란드, 베쓰 이스라엘 디코니스 의학센터	Recombinant Adenoviruses Based On Serotype 26 And 48, And Use Thereof (서열번호1: Ad26 서열)	
	WO 2000/070071	크루셀 홀란드	재조합 Ad26 수록	
❸ 제형	WO 2015/040002	크루셀 홀란드	재조합 아데노바이러스, HBCD(사이클로덱스트린)과 시트레이트 완충액, 비이온성 계면활성제를 포함하고, pH 5.5-6.5인 제형	

회사 소개 (얀센, 백신 중심)	- 존슨 앤 존슨 회사의 백신 전문 계열사. 2011년 존슨 앤 존슨으로 합병된 크루셀의 새로운 회사명, 코로나19 백신 개발 - **(승인 백신)** 코로나19 백신(다수국 승인), 에볼라 백신(유럽 승인, 코로나19 백신과 동일한 바이러스 벡터 사용), 그 외 Hepavax-Gene(B형 간염백신, 매출감소로 허가취하), Quinvaxem(디프테리아, 테타누스, 백일해, B형 간염 백신, 매출감소로 허가취하) 등 - **(파이프라인-임상시험 중)** RSV 백신 등

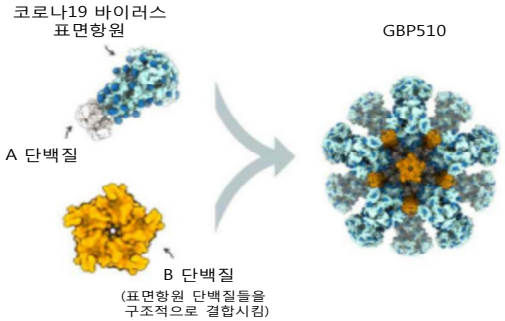
얀센	WO 2021/155323		
COMPOSITIONS AND METHODS FOR PREVENTING AND TREATING CORONAVIRUS INFECTION-SARS-CoV-2 VACCINES			
우선일	2020-01-31	**발명자**	BAROUCH, Dan, H.; LANGEDIJK, Johannes Petrus, Maria RUTTEN, Lucy; BAKKERS, Mark Johannes, Gerandus BOS, Rinke; WEGMANN, Frank ZUIJDGEEST, David Adrianus Theodorus, Maria VANDEBOSCH, An; LE GARS, Mathieu Claude, Michel SADOFF, Jerald, C.
출원일	2021-01-30		
공개일	2021-08-05		
출원인	BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER, INC. JANSSEN PHARMACEUTICALS		
발명요약	**(청구항 요약)**		
	986, 987 위치에 프롤린 돌연변이, 퓨린 절단 부위의 돌연변이를 포함하는 2019-nCoV 스파이크 단백질을 코딩하는 핵산을 포함하는 인간 아데노바이러스 혈청형 26 바이러스 백신		
	(실시예) 동물실험, 임상시험 결과 일부 포함		
	- Ad26.CoV2-S: 퓨린 절단부위 돌연변이 및 안정화된 구조의 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 암호화한 재조합 복제불능 사람 아데노 바이러스 26 (Ad26) 벡터 - 재조합 Ad26 벡터는 E3 일부 결실(ΔE3)로 이종 항원 삽입가능하도록 하였고, E4 Orf6가 Ad5의 E4-Orf6로 대체되어 있으며, E1 결실(ΔE1A/E1B)로 복제가 불가능하도록 제작되었고, Ad5 E1 제공 가능한 PER. C6 TetR 세포에서 증식시키면서 백신 제조시에는 스파이크 단백질이 발현되지 않고, 체내 접종 후 발현되도록 함(서열번호 211(S 핵산), 서열번호 205(S 단백질)) * 야생형 스파이크 단백질 신호서열-스파이크 단백질 2P 돌연변이(986, 987 PP), 퓨린 절단부위 돌연변이(SRAG 서열번호 225)		

얀센	WO 2022/008438		
STABILIZED CORONA VIRUS SPIKE PROTEIN FUSION PROTEINS			
우선일	2020-07-06	**발명자**	LANGEDIJK, Johannes, Petrus, Maria RUTTEN, Lucy JURASZEK, Jaroslaw
출원일	2021-07-05		
공개일	2022-01-13		
출원인	JANSSEN PHARMACEUTICALS		
발명요약	**(청구항 요약)**		
	재조합 pre-fusion SARS CoV-2 S 단백질 또는 그의 단편으로, S1과 S2 도메인을 포함하고, 아미노산 잔기 941-945를 G로, 및 잔기 970과 999 사이에 이황화 가교를 형성함(잔기 위치는 서열번호: 1 기준)		
	(실시예)		
	- 퓨린 결실+2P 돌연변이(SEQ ID NO: 3): 불안정 - SARS-CoV2 S 단백질의 941, 943 및/또는 944 (SEQ ID NO: 1 기준) 를 G로 치환, 970과 999 사이에 이황화 결합 도입. 세포외 도메인을 foldon(SEQ ID NO: 4)과 융합 -> ACE2와 더 높은 결합력 나타냄		

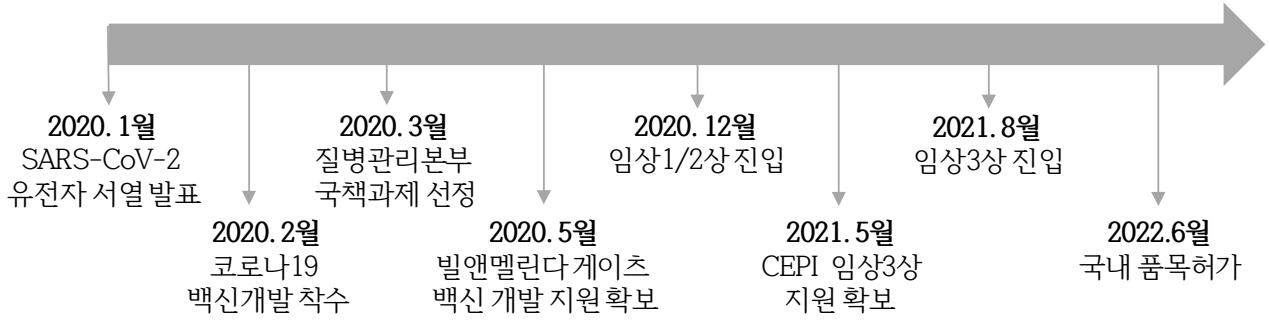
얀센	WO 2021/228842		
STABILIZED CORONA VIRUS SPIKE PROTEIN FUSION PROTEINS			
우선일	2020-05-11	**발명자**	JURASZEK, Jaroslaw LANGEDIJK, Johannes, Petrus, Maria RUTTEN, Lucy
출원일	2021-05-11		
공개일	2021-11-18		
출원인	JANSSEN PHARMACEUTICALS		
발명요약	**(청구항 요약)**		
	재조합 pre-fusion SARS CoV-2 S 단백질 또는 그의 단편으로, S1과 S2 도메인을 포함하고, 아미노산 잔기 941-945 중 하나를 P로, 및 잔기 892(P), 614(N 또는 G), 572(I), 532(P) 위치의 돌연변이, 884와 893간 이황화 결합 도입(잔기 위치는 서열번호: 1 기준)		
	(실시예)		
	- 퓨린 결실+2P 돌연변이(SEQ ID NO: 3): 불안정 - SARS-CoV2 S 단백질의 D614N, A892P 및 A942P 치환; 또는 A892P, A942P, D614N 및 V987P 치환(SEQ ID NO: 1 기준) -> ACE2와 더 높은 결합력, 삼량체 형성 나타냄, foldon과 결합 없이도 삼량체 효과적으로 형성 - R682S R685G(퓨린 절단부위 결실), N532P, T572I, D614G, G880C, F888C, A944P 및 V987P 돌연변이/ R682S R685G(퓨린 절단부위 결실), D614N, A892P, A942P 및 V987P 돌연변이 -> 2P 돌연변이보다 높은 중화항체 유도		

스카이코비원멀티주(SKYCovione, SK바이오사이언스)

재조합항원 백신

개발사	SK바이오사이언스와 美워싱턴대학(Univ. of Washington)의 항원디자인연구소 (IPD, Institute for protein design) 공동개발	국내 공개된 허가·긴급사용승인 제품 설명서 참조
국내생산	SK바이오사이언스	
연구지원	감염병혁신연합*과 빌&멜린다게이츠재단이 지원하는 WAVE2 백신 투자 대상 * CEPI, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, '17년 출범한 국제 보건전문기구	
유효성분	GBP510(항원) 및 AS03(보조제, GSK)으로 구성	
	 발현세포: CHO-K1(A 단백질), E.coli(BL21, B 단백질)	squalene DL-α-tocopherol polysorbate 80 oil-in-water 에멀젼 [식품의약품안전처 보도자료, '21. 8.10.]
기타성분	트로메타민, 백당, 주사용수, 아르기닌, 염화나트륨	WO 2021/163438
효과	**(임상3상)** 18세 이상 성인 대상 0.5ml 4주 간격 2회 투여 - 국내 및 해외 5개국(태국, 베트남, 뉴질랜드, 우크라이나, 필리핀), 만 18세 이상 4,037명을 대상 - 대조백신(아스트라제네카) 대비 중화항체 수준(2.93배) 및 항체전환율(중화항체 >4배 상승, 대조백신 87% 비해 10% 이상 높음(98%))면에서 **우수한 면역반응**을 보임	

	-> 정식 품목허가 신청('22. 4월) -> 품목허가('22. 6.29) -> 변이주에서의 효능 연구/부스터샷, 청소년으로 적용대상 확대위한 임상시험 진행 중 * 국내 품목허가 획득 후 '코백스 퍼실리티(COVAX Facility, 코로나19 관련 글로벌 백신 공급 기구)'를 통해 전 세계 공급예정
선구매	국내 1,000만회분 선구매 계약체결('22.3.21)
이상반응	주사부위 통증, 피로, 근육통, 두통으로 대부분 경증 내지 중등중, 투여 후 수일 이내 소실
보관	2~8도의 냉장 유통

회사 소개 (백신 중심) **-SK 바이오 사이언스**	- **(승인 백신)** 3가 세포배양 독감백신, 4가 세포배양 독감백신, 대상포진 백신, 수두 백신, 장티푸스 백신, 코로나19백신 - **(파이프라인-임상시험 중)** 코로나19 백신, 차세대 폐렴구균 백신, NRRV 백신, 자궁경부암 백신 4/10가, 로타바이러스 백신 **(기초, 전임상 단계)** 콤보 백신(코로나19+독감), 범용 코로나 백신(sarbecovirus) 등 - **(위탁개발 및 생산)** 노바백스 코로나19 백신 항원성분 및 공급(CDMO), 아스트라제네카 코로나19 백신 항원성분 공급(CMO) 등 

회사 소개 (백신 중심) **– ICOSAVAX**	- U. of Washington으로부터 나노입자 기술을 기술이전 받은 회사. IPD의 Neil King이 설립 - Amgen사에서 핵심 중간체 제조 동의 - **(파이프라인)** RSV 백신 (IVX-121, 임상1상) RSV/hMPV 백신(IVX-A12), COVID-19 백신(IVX-411, 임상1상), Flu 4가 백신(전임상)

관련특허 및 배경기술 주요특허

❶ 백신 특허	WO 2021/163438	Univ. of Washington	Polypeptides, compositions, and their use to treat or limit development of an infection (SARS-CoV-2 RBD-I53-50A, I53-50B 이용한 코로나19 백신)
❷ 항원 나노입자 구성	US 2016/0122392 (US 9,630,994 B2)	Univ. of Washington	Self-assembling protein nanostructures (I53-50A, I53-50B 등 이용한 나노입자 개시)
	US 2017/0218029 (US 10,351,603 B2)	Univ. of Washington	Polypeptides for use in self-assembling protein nanostructures (I53-50A, I53-50B 등 이용한 나노입자 개시)
	WO 2019/094669	Univ. of Washington	Self-assembling protein structures and components thereof (I53-50A 변이, I53-50B 변이를 이용한 나노입자 개시)
	WO 2019/169120	Univ. of Washington	Self-assembling nanostructure vaccines (항원융합 I53-50A, I53-50B 이용한 나노입자 백신) **(KR 10-2020-0138234 공개)**

❸ 제조방법	**WO 2021/252687**	Icosavax, Inc. LIEN, Hans R.	Method of making virus-like particle (B 단백질(I53-50B)을 가용화하는 방법, 이를 이용하여 나노입자를 만드는 방법)	Patentscope 핵심어: I53-50A I53-50B 출원인: University of Washington Icosavax SKbioscience
	WO 2021/252688	Icosavax, Inc. SHEPARD, Scot R. LIEN, Hans R. TAYLOR, Ross	Methods of assembling two-component virus-like particle (B 단백질 용액에 A 단백질을 첨가하여 나노입자 구조를 만드는 방법)	
❹면역보조제	WO 1995/017209	Smithkline Beecham Biologicals	Vaccines comprising oil/water emulsion with tocopherol and squalene	
	WO 1995/017210	Smithkline Beecham Biologicals	Vaccines	

워싱턴대학	WO 2021/163438

POLYPEPTIDES, COMPOSITIONS, AND THEIR USE TO TREAT OR LIMIT DEVELOPMENT OF AN INFECTION			
우선일	2020-02-14	**발명자**	KING, Neil, P. VEESLER, David WALKEY, Carl WALLS, Alexandra, C. WANG, Jing, Yang
출원일	2021-02-12		
공개일	2021-08-19		
출원인	UNIVERSITY OF WASHINGTON		
발명요약	**(청구항 요약)** - RBD-링커-I53-50A 융합 단백질, 상기 단백질과 I53-50B 포함하는 나노입자, 백신, SARS-CoV2 감염을 치료, 감염을 지연시키는 방법 **(발명의 설명)** 서열관련 표1, 표2, 표3 참조 - SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인(RBD)-링커-I53-50A 융합 단백질: 서열번호 1-28 (링커를 달리함) - SARS-CoV-2 스파이크 단백질 2P 돌연변이-I53-50A 융합 단백질: 서열번호 29-44 - I53-50B : 서열번호 152-159 - RBD-I53-50A와 I53-50B로 자가조립된 나노입자는 RBD를 60 copies 제공 - 나노입자의 디자인, 단백질 생산, in vitro assembly, 정제, 실험동물에서 면역원성 시험		

워싱턴대학	US 9,630,994 B2

POLYPEPTIDES FOR USE IN SELF-ASSEMBLING PROTEIN NANOSTRUCTURES			
우선일	2014-11-03	발명자	David Baker; Jacob B. BALE ; Neil P. King; William H. SHEFFLER; Daniel Ellis
출원일	2015-11-03		
공개일	2016-05-05		
출원인	UNIVERSITY OF WASHINGTON		
발명요약	- Two component 나노입자 - 그림 2 (A) I53-34, (B) I53-40, (C) I53-47, (D) I53-50, (E) I53-51, (F) I52-03, (G) I52-32, (H) I52-33, (I) I32-06, (J) I32-19, and (K) I32-28 등 참조 - I53은 12개의 오량체와 20개의 삼량체로 이루어짐 - I52는 12개의 오량체와 30개의 이량체로 이루어짐 - I32는 20개의 삼량체와 30개의 이량체로 이루어짐 - I53-50A와 I53-50B in vitro assembly		
관련특허	US10351603B2; US2016122392A1; US2017218029A1; US2019284242A1; US9630994B2		

워싱턴대학	WO 2019/094669

SELF-ASSEMBLING PROTEIN STRUCTURES AND COMPONENTS THEREOF			
우선일	2017-11-09 등	발명자	BUTTERFIELD, Gabriel LAJOIE, Marc, Joseph KING, Neil, P. BAKER, David ELLIS, Daniel
출원일	2018-11-09		
공개일	2019-05-16		
출원인	UNIVERSITY OF WASHINGTON		
발명요약	**(주요 청구범위)** SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열과 전체 길이와 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하며, 여기서 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 1로부터의 다음에서 선택되는 하나 이상의 아미노산 변화를 포함하는 것인 폴리펩티드: K2T, K9R, K11T, K61D, E74D, T126D, E166K, S179K/N, T185K/N, E188K, A195K 및 E198K **(발명의 설명)** I53-50을 변형시켜서 유전자 패키징이 더 잘 되고 nuclease 공격에 더 잘 대항할 수 있는 변이체 스크리닝(표2 등)		
관련특허	US 2021380641A1		

워싱턴대학	WO 2019/169120

SELF-ASSSEMBLING NANOSTRUCTURE VACCINE			
우선일	2018-02-28	발명자	KING, Neil; BAKER, David; STEWART, Lane; FIALA, Brooke ELLIS, Daniel; CARTER, Lauren; RAVICHANDRAN, Rashmi UEDA, George; FALLAS, Jorge; NATTERMANN, Una
출원일	2019-02-28		
공개일	2019-09-06		
출원인	UNIVERSITY OF WASHINGTON		
발명요약	- (청구범위) 제1 복수의 폴리펩타이드를 포함하는 나노구조로서, 여기서, 상기 제1 복수의 폴리펩타이드는 적어도 하나의 대칭 오퍼레이터(symmetry operator)에 따라 배열되며; 상기 나노구조는 제1 복수의 항원을 포함하며; 각의 상기 제1 복수의 항원은 근위 단부(proximal end) 및 원위 단부(distal end)를 갖고; 상기 항원의 근위 단부는 각각 상기 제1 복수의 폴리펩타이드의 구성원(member)에 부착되는, 나노구조 제2의 복수의 항원을 추가로 포함하는 나노구조, 이를 포함하는 백신, 치료 방법 - (발명의 설명) RSV, CMV, Ebola 항원을 도입한 자가조립형 나노구조 백신 개시		
관련특허	CN112088014A; EP3758747A1; KR20200138234A; US2020397886A1		

ICOSAVAX	WO 2021/252687		
METHOD OF MAKING VIRUS-LIKE PARTICLE			
우선일	2020-06-09	**발명자**	LIEN, Hans R. RICHARDSON, Charles
출원일	2021-06-09		
공개일	2021-12-16		
출원인	ICOSAVAX, INC.		
발명요약	- (발명의 설명 및 청구범위) component B의 봉입체를 가용화 하는 방법 Urea 농도, pH, 계면활성제, 크로마토그래피 등 한정		

ICOSAVAX	WO 2021/252688		
METHOD OF ASSEMBLYING TWO-COMPONENT VIRUS-LIKE PARTICLE			
우선일	2020-06-09	**발명자**	SHEPARD, Scot R. LIEN, Hans R. TAYLOR, Ross M. RICHARDSON, Charles
출원일	2021-06-09		
공개일	2021-12-16		
출원인	ICOSAVAX, INC SHEPARD, Scot R. [US]/[US] LIEN, Hans R. [US]/[US] TAYLOR, Ross M. [US]/[US]		
발명요약	- (청구범위 및 발명의 설명) component A와 component B를 혼합하여 A:B 조립체를 형성, 분리 정제하는 방법		

II. 항체

- ▷ 렉키로나주(셀트리온)
- ▷ 이부실드주(아스트라제네카, 반더빌트 대학)
- ▷ Xebudy(GSK, Vir Biotech.)
- ▷ 벱텔로비맙(일라이 릴리, AbCellera)
- ▷ 리젠-코브2(리제네론, 로슈)

개요

○ 코로나19 항체 의약품 주요 특성

- 미국, 유럽, 한국을 중심으로 5개의 항체가 주로 승인: 셀트리온, 아스트라제네카, GSK, 릴리, 리제네론(제조사 중심)
- SARS-CoV-2 감염 치료제 또는 예방 목적으로 개발
- 코로나바이러스(SARS-CoV-2 또는 SARS-CoV) 감염 후 회복된 환자의 B 세포로부터 중화 항체를 분리하여 얻음
- 항체 종류를 하나 또는 두개 혼합으로 적용
- **(출원경향)** 항체 물질(서열 한정), 에피토프 한정, 병용 투여(칵테일)를 위한 새로운 항체 개발, 제형, 용법용량 등

[항체 에피토프 및 변이 활성 비교]

- VanBlargan, L.A., Errico, J.M., Halfmann, P.J. et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. Nat Med 28, 490-495 (2022). https://doi.org/10.1038/s41591-021-01678-y
- Hwang, YC., Lu, RM., Su, SC. et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. J Biomed Sci 29, 1 (2022). https://doi.org/10.1186/s12929-021-00784-w

○ 항체 치료제 개발 과정에서 관찰된 점

- 치료목적으로 항체를 적용하는 경우, 환자 대상이 한정적임

☞ 항체의 **Fc 부분에 돌연변이 도입**으로 항체의 반감기를 증가시켜 치료뿐만 아니라 **예방 용도로 적용**하였을 때 대상 환자군 확대
(예방 용도로서 항체의 장점) 면역저하자에도 적용 가능하고, 효과가 즉시 나타남

- SARS-CoV-2 변이에 대하여, 초기에 개발된 일부 항체는 치료 효능 감소를 보임
  변이에도 불구하고 치료 효능이 유지된 경우는 주로 에피토프가 서로 다른 두 가지 항체를 혼합한 항체 치료제임.
  코로나바이러스 교차 반응성(SARS-CoV-2, SARS-CoV-1)을 나타내는 항체도 상당히 많은 SARS-CoV-2 변이에 효능을 나타냄

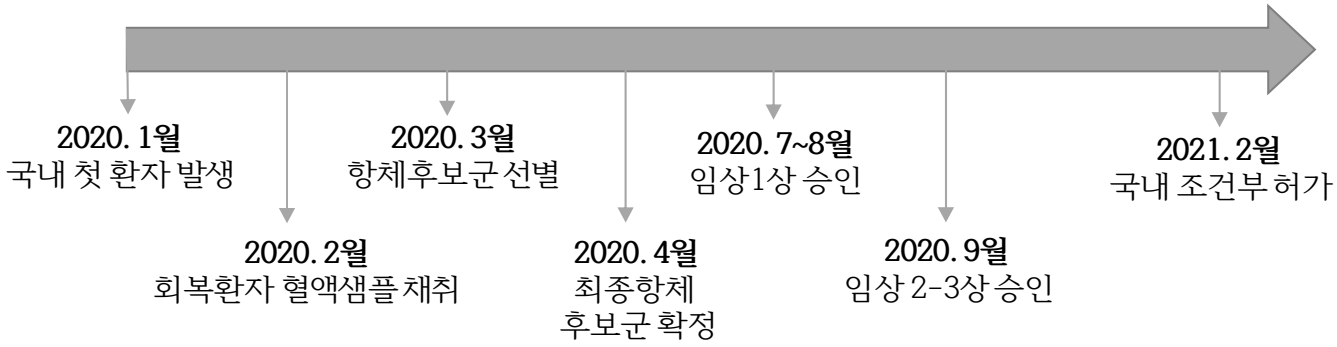
☞ **(개발 경향)** 결합부위가 중복되지 않는 **항체 두 종류 이상 혼합**한 항체 칵테일, 변이에도 보존되는 에피토프를 인식하는 항체 선별

렉키로나주(셀트리온)

단일 항체

제 조 사	셀트리온 (국내, EU, 인도네시아, 브라질, 스위스, 호주, 페루 등 승인)	국내외 공개된 허가·긴급사용승인 제품 설명서 참조
제 품 명	**렉키로나주 960 mg/16 ml (레그단비맙, 단클론항체, 유전자재조합, IgG1, 60 mg/ml)** 스파이크 단백질 수용체 결합 부위(RBD) 인식하여, RBD와 ACE2 결합을 저해함으로 바이러스의 침입 방해	
유효성분	레그단비맙 (CT-P59, 숙주: CHO-K1, 벡터: pCT621 및 pCT644) 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인에 결합하여 스파이크 단백질의 체내 수용체인 ACE2와의 결합을 차단시켜 감염을 억제	WO 2022/019671 **139번 항체** **서열번호 2017, 2018**
기타성분	폴리소르베이트 80, L-히스티딘염산염 일수화물, L-히스티딘, L-아르기닌염산염, 물	WO 2022/035197
적용대상	PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 성인(18세 이상)으로서, 다음 기준에 모두 해당하는 고위험군 경증에서 모든 중등증 환자의 치료(국내) 1) 실내 공기에서 산소포화도가 94%를 초과하는 자 2) 보조적인 산소 공급이 필요하지 않은 자 3) 투여 전 7일 이내에 증상이 발현한 자	
용법·용량	40mg/kg을 60분간(+/- 15분) 정맥으로 단회 점적주입, 증상 발현 7일 이내 투여	
유 효 성	- (제28일까지 SARS-CoV-2 감염으로 인한 입원, 산소치료를 요하거나 사망한 환자의 비율 감소) 위약과 비교하여 72% 감소(위약투여군 11.1% -> 투여군 3.1%)	**WO 2022/015093**

	- (회복기간 단축) 위약에 비해 렉키로나 투여군은 회복기간이 4.12일(고위험군)~3.77일(모든 환자) 단축됨 - 시험관내 중화능(SARS-CoV-2 (BetaCoV/Korea/KCDC03/2020)) IC50 9.70 ng/mL, IC90 25.09 ng/mL. - 변이주에 대한 정보 (in vitro 실험) 알파, 제타, 에타, 아이오타 변이들에 대한 활성 유지함. 반면 베타, 감마, 델타, 카파, 엡실론, 오미크론 변이에 대해서는 민감도가 감소 또는 검출되지 않음 (in vivo 약리효과) 바이러스 부하를 효과적으로 감소시키고 베타, 감마, 델타 변이에 대한 감염의 악화를 방지함
보 관	냉장보관(2-8도); 유효기간 18개월

회사 소개 **(항체중심)**	- 항체 바이오시밀러 사업을 시작으로 바이오의약품, 케미컬 의약품 개발로 확장 중 - 국내 1호 코로나19 치료제 항체 렉키로나 개발 - UN 산하 국제의약품특허풀(MPP, Medicines Patent Pool)과 머크의 코로나19 경구용 치료제 **몰누피라비르(라게브리오),** 화이자의 코로나19 경구용 치료제 **니르마트렐비르&리토나비르(팍스로비드) 제네릭** 생산, 중저소득 국가 공급에 대한 라이선스-인 계약 완료 - **(승인 항체)** Regkirona(항-스파이크 항체) - **(파이프라인-신약,임상)** 유행성, 계절성 독감 항체, **코로나19 항체(CT-P63, 변이주 중화능 강화)**, **흡입형** 코로나19 항체, 흡입형 칵테일 코로나19 치료제(흡입형 칵테일 제제 개발중단보도, '22.6.28.)
코로나19 항체 개발과정	
바이오 시밀러 현황	- **(승인 항체)** Yuflyma(아달리무맙, 휴미라-애브비(회사)), 렘시마(Infliximab, 레미케이드-Janssen), 트룩시마(리툭시맙, 리툭산-Biogen Idec, 제넨텍), 허쥬마(Trastuzumab, 허셉틴- 제넨텍) - **(파이프라인-바이오시밀러, 임상)** 오말리주맙(Xolair-노바티스(회사)), 베바시주맙(Avastin-제넨텍), 데노수맙(Prolia-암젠), Ustekinumab(Stelara-얀센), Aflibercept(Eylea-리제네론, Bayer), Tocilizumab(Actemra-Cuigai Seiyaku)

항체 특허

WO 2022/019711	(주)셀트리온, 대한민국 (질병관리청장)	BINDING MOLECULE HAVING NEUTRALIZING ACTIVITY AGAINST CORONAVIRUS SUPERFAMILY (항-코로나19 스파이크 단백질 No. 32 항체(서열번호 1203, 1204), No. 54 항체(서열번호 1247, 1248), 칵테일 항체 등의 변이주 중화능 확인)	WIPO patentscope 검색 핵심어: SARS-CoV-2 코로나바이러스 출원인: Celltrion 셀트리온
WO 2022/035197	(주)셀트리온	STABLE PHARMACEUTICAL FORMULATION (항-코로나19 스파이크 단백질 항체 제형, 139번 항체 (CT-P59, 서열 번호 2017, 2018) 등 사용)	
WO 2022/019671	(주)셀트리온	SARS-CORONAVIRUS-2-NEUTRALIZING BINDING MOLECULE THAT BINDS TO EPITOPE OF SARS-CORONAVIRUS-2 SPIKE PROTEIN(139번 항체 (CT-P59, 서열번호 2017, 2018) 관련)	
WO 2022/015093	(주)셀트리온	DOSAGE REGIMEN FOR PREVENTING OR TREATING SARS-CORONAVIRUS INFECTION	
WO 2022/050709	(주)셀트리온	SARS-CORONAVIRUS INFECTION DIAGNOSIS BINDING MOLECULE THAT BINDS TO SPIKE PROTEIN ON SURFACE OF SARS-CORONAVIRUS-2 (진단용 항체)	
WO 2021/194188	(주)셀트리온, 대한민국 (질병관리청장)	BINDING MOLECULE HAVING NEUTRALIZING ACTIVITY AGAINST SARS-CORONAVIRUS-2	
KR 10-2022-0010410	(주)셀트리온	사스-코로나바이러스 감염증을 예방 또는 치료하기 위한 투여 요법	

KR 10-2229225(등록)	(주)셀트리온	사스-코로나바이러스-2 표면의 스파이크 단백질에 결합하는 사스-코로나바이러스 감염증의 **진단용** 결합 분자
KR 10-2022-0012826	(주)셀트리온	사스-코로나바이러스-2 스파이크 단백질의 에피토프에 결합하는 사스-코로나바이러스-2 중화 결합 분자
KR 10-2022-0013311	(주)셀트리온, 대한민국 (질병관리청장)	코로나바이러스 슈퍼패밀리에 중화 활성을 갖는 결합 분자
KR 10-2205028(등록)	(주)셀트리온, 대한민국 (질병관리청장)	사스-코로나바이러스-2에 중화 활성을 갖는 결합 분자 (139번 항체, CT-P59)
KR 10-2022-0013303	(주)셀트리온, 대한민국 (질병관리청장)	코로나바이러스 슈퍼패밀리에 중화 활성을 갖는 결합 분자

셀트리온	WO 2021/194188

BINDING MOLECULE HAVING NEUTRALIZING ACTIVITY AGAINST SARS-CORONAVIRUS-2			
우선일	2020-03-22 등	**발명자**	김철민 KIM, Cheol-Min; 서지민 SEO, Ji-Min; 김민수 KIM, Min-Soo 이수영 LEE, Soo-Young; 류동균 RYU, Dong-Kyun; 김성순 KIM, Sung-Soon 이주연 LEE, Joo-Yeon; 김경창 KIM, Kyung-Chang; 양정선 YANG, Jeong-Sun 이한샘 LEE, Han-Saem; 우혜민 WOO, Hye-Min; 김준원 KIM, Jun-Won
출원일	2021-03-22		
공개일	2021-09-30		
출원인	(주)셀트리온 CELLTRION INC. 대한민국(질병관리청장)		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- SARS-CoV-2 스파이크 단백질 결합분자 - 290개 항체 서열번호로 한정 - 결합분자 포함 이뮤노컨쥬게이트, 핵산분자, 벡터, 세포주, 치료용 조성물, 키트, 치료 방법, 선별 방법, 생산 방법		
	(실시예)		
	SARS-CoV-2 회복환자의 혈액으로부터 PBMC를 분리 -> 항체 디스플레이된 파지 라이브러리를 제작 -> 결합능을 바탕으로 항체 선별 -> 완전 인간 항체로 전환 후 특성 평가, 발현량 및 중화능 종합하여 항체 선별 -> 139번 항체(CT-P59, Regdanvimab, 서열번호 2017, 2018)의 중화능, 예방능(변이 바이러스 포함), 친화도 등 특성 평가		

셀트리온	WO 2022/019671

SARS-CORONAVIRUS-2-NEUTRALIZING BINDING MOLECULE THAT BINDS TO EPITOPE OF SARS-CORONAVIRUS-2 SPIKE PROTEIN			
우선일	2020-07-23 등	**발명자**	배진수 BAE, Jin Soo; 김민수 KIM, Min Soo 김철민 KIM, Cheol Min; 서지민 SEO, Ji Min 심은영 SHIM, Eun Yeong; 이지헌 LEE, Ji Hun
출원일	2021-07-22		
공개일	2022-01-27		
출원인	(주)셀트리온 CELLTRION INC.		

발명 요약

(청구항 요약)

- SARS-CoV-2의 스파이크 단백질내의 에피토프에 결합하는 중화 결합 분자, 에피토프 한정
- 결합분자는 표1의 89-194, 248 중 선택
- 결합분자 포함 이뮤노컨쥬게이트, 핵산분자, 벡터, 세포주, 치료용 조성물, 키트, 치료 방법, 선별 방법, 생산 방법

(실시예)

SARS-CoV-2 회복환자의 혈액으로부터 PBMC를 분리
-> 항체 디스플레이된 파지 라이브러리를 제작
-> 결합능을 바탕으로 항체 선별
-> 완전 인간 항체로 전환 후 특성 평가, 발현량 및 중화능 종합하여 항체 선별
-> 139번 항체(CT-P59, Regdanvimab, 서열번호 2017, 2018)의 중화능, 예방능(변이 바이러스 포함), 친화도 등 특성 평가
-> 139번 항체 수용체 결합부위 상의 에피토프 결정(표12, 표13, 그림 7): RBD와 ACE2 결합부위를 차단

관련 논문

Kim, C., Ryu, DK., Lee, J. et al.
A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein.
Nat Commun 12, 288 (2021). https://doi.org/10.1038/s41467-020-20602-5

셀트리온	WO 2022/035197

STABLE PHARMACEUTICAL FORMULATION			
우선일	2020-08-11	발명자	김광우 KIM, Kwang Woo; 김수정 KIM, Su Jung 노지원 ROH, Ji Won; 오준석 OH, Jun Seok 이재빈 LEE, Jae Bin; 한원용 HAN, Won Yong
출원일	2021-08-10		
공개일	2022-02-17		
출원인	(주)셀트리온 CELLTRION INC.		

발명 요약

(청구항 요약)

- A) 139번 항체 등 사스-코로나바이러스-2(SARS-CoV-2) 표면의 스파이크 단백질(Spike protein, S protein)에 결합하는 중화 결합 분자; (B) 완충제; (C) 안정화제; 및 (D) 계면활성제를 포함하는, 안정한 약제학적 제제.
- 완충제는 i) 히스티딘, 히스티딘염 또는 이들의 혼합물, ii) 아세테이트(acetate), iii) 시트레이트(citrate), iv) 숙시네이트(succinate), v) 포스페이트(phosphate), 또는 vi) 글루코네이트(gluconate)
- 안정화제는 i) 금속염, ii) 소르비톨, 만니톨, 트레할로스, 수크로오스 등 당 또는 이의 유도체 및 iii) 글리신, 트레오닌, 메티오닌, 아르기닌 등 아미노산 또는 이의 염
- 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80 등 폴리소르베이트, 폴록사머
- pH가 5.0 내지 7.0

(실시예) 제형

- 139번 결합분자(서열번호 2017, 2018) 이용, 히스티딘 10 mM, pH 6.0 , L-아르기닌 HCl 150 mM(또는 소르비톨 5% 또는 트레할로스 10%), 폴리소르베이트 80 0.05%(w/v), 항체 농도 40-200 mg/ml 등 제형의 안정성 측정
- 완충제로 히스티딘, 시트레이트, 숙시네이트, 포스페이트, 아세테이트 등 시험
- 안정화제로 아르기닌-HCl, 염화나트륨, 수크로오스, 글리신 등 시험
- 계면활성제로 폴리소르베이트, 폴록사머 등 시험

셀트리온	WO 2022/015093

DOSAGE REGIMEN FOR PREVENTING OR TREATING SARS-CORONAVIRUS INFECTION			
우선일	2020.07.17. 등	**발명자**	김성현 KIM, Sung Hyun; 이상준 LEE, Sang Joon; 안금영 AHN, Keum Young 배윤주 BAE, Yun Ju; 정나현 JUNG, Na Hyun; 서지혜 SUH, Jee Hye 전다비 JEON, Da Bee; 박태홍 PARK, Tae Hong; 김민경 KIM, Min Kyung 박정은 PARK, Jeong Eun; 김미림 KIM, Mi Rim; 정다래 CHUNG, Da Rae 김선정 KIM, Sun Jung; 이연미 LEE, Yeon Mi; 김범수 KIM, Bum Soo 이여진 LEE, Yeo Jin; 차정빈 CHA, Jung Bin; 조소혜 JO, So Hye
출원일	2021.07.15.		
공개일	2022.01.20.		
출원인	(주)셀트리온 CELLTRION INC.		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- CT-P59 등 항-사스 코로나바이러스-2 항체 또는 그 단편을 1-120 mg/kg으로 투여하는 사스-코로나바이러스 감염증(COVID-19) 예방 또는 치료 방법		
	(실시예) 임상시험		
	- CT-P59 임상시험(안전성, 면역원성, 약동학, 내약성, 바이러스 지표, 치료효능 등 평가): 임상1상(정맥주사), 임상2/3상(정맥주사), CT-P59 40 mg/kg		

셀트리온	WO 2022/019711

BINDING MOLECULE HAVING NEUTRALIZING ACTIVITY AGAINST CORONAVIRUS SUPERFAMILY			
우선일	2020-07-24 등	**발명자**	김철민 KIM, Cheol-Min; 서지민 SEO, Ji-Min; 안용진 AN, Yong-Jin 김민수 KIM, Min-Soo; 이수영 LEE, Soo-Young; 임희영 LIM, Hee-Young 이주연 LEE, Joo-Yeon; 김경창 KIM, Kyung-Chang; 양정선 YANG, Jeong-Sun 이한샘 LEE, Han-Saem; 우혜민 WOO, Hye-Min; 김준원 KIM, Jun-Won
출원일	2021-07-23		
공개일	2022-01-27		
출원인	(주)셀트리온 CELLTRION INC. 대한민국(질병관리청장)		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- SARS-CoV-2 스파이크 단백질 결합분자 - 190개 항체 서열번호로 한정 - 결합분자 포함 이뮤노컨쥬게이트, 핵산분자, 벡터, 세포주, 치료용 조성물, 키트, 치료 방법		
	(실시예) 칵테일 항체		
	SARS-CoV-2 회복환자의 혈액으로부터 PBMC를 분리 -> 항체 디스플레이된 파지 라이브러리를 제작 -> 결합능을 바탕으로 항체 선별, CT-P59를 양성 대조군으로 사용(표3) -> 완전 인간 항체로 전환 후 결합력, 중화능 종합하여 항체 선별, (SARS-CoV-2 영국 변이와 남아공 변이, SARS-CoV-1, MERS-CoV에 대한 중화능 -> No. 32(표1, 표2 기준)의 미국, 남아프리카, 영국, 뉴욕, 나이지리아, 브라질, 인도 변이에 대한 중화능 확인, -> No. 32(서열번호 1203, 1204) 및 No. 54(서열번호 1247, 1248)항체 단독 또는 칵테일의 중화능 평가(실험동물 대상, 도2) No. 32 항체와 No. 54 항체 칵테일 고용량 (10 mg/kg) 효과 좋음		

이부실드주(Evusheld, 아스트라제네카, 반더빌트 대학)

칵테일 항체

제 조 사	아스트라제네카(2021.12. 미국, 이후 유럽 등 다수 긴급사용승인; 2022.6. 국내 긴급사용승인)	국내외 공개된 허가·긴급사용승인 제품 설명서 참조
제 품 명	**이부실드주 150 mg+150 mg 주사용액 (tixagevimab와 cilgavimab 항체 칵테일, IgG1κ 단일클론 항체)** 두 항체는 스파이크 단백질의 수용체 결합부위를 서로 중복되지 않는 방식으로 인식하여(에피토프가 겹치지 않음) ACE2와 상호 작용 저해함으로 바이러스 감염 억제	**WO 2021/195418, 195485, 195385**
국내생산	삼성바이오로직스	
유효성분	tixagevimab와 cilgavimab 항체 칵테일, IgG1κ 단일클론 항체 AZD 7442(AZD 8895+AZD 1061) 100 mg/ml 농도로 바이알에 따로 1.5 ml 씩 포함. pH 6.0 - **WO 2021/195418 (서열번호 33+34, 서열번호 39+40 등 참조)** - SARS-CoV-2 감염 후 회복 환자의 B 세포로부터 유래**(COV2-2196, COV2-2130)** - CHO 세포 생산 - 반감기를 증가시키기 위해 Fc 부위에 **M252Y/S254T/T256E (YTE)** 돌연변이 도입, 반감기 90일 : 약 6개월간 지속 효과(YTE 돌연변이는 항체의 반감기를 85-117일로 연장) - Fc 매개 effector 기능 저해를 위해 **L234F/L235E/P331S (TM)** 도입 : 항체와 FcγR, 항체와 보체 간의 결합 저해, ADCC, ADCP, ADCD, ADNKA 기능 감소	**WO 2021/195418, 195485, 195385** **Nat. Med.,**(2020) 제26권, 1422-1427면 **J Biol Chem.**(2006) 281(33):23514-24. **Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.** 2008;64(Pt6):700-4
기타성분	히스티딘, 히스티딘-HCl, 수크로즈, 폴리소르베이트 80, 물	
적용대상	적어도 40 kg 이상인 12세 이상 (EMA), 혈액암, 장기이식 후 면역억제제 투여 환자 등 면역저하자에게 COVID-19 노출 전 예방 목적	

용법·용량	150 mg tixagevimab과 150 mg cilgavimab, 각각 다른 위치에 투여	WO 2022/034044
유 효 성	❶ 5000명 이상 대상, 6개월동안 COVID-19 감염 위험 77% 감소 - 이부실드주 투여군 0.2%(8/3441), 대조군 1.0%(17/1731) 감염 ❷ 시험관내에서 대부분의 변이를 중화(우려 변이(Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron), 관심 변이(Eta, Iota, Kappa, Lambda and Mu), 관찰변이(Epsilon, R.1, B.1.1.519, C.36.3, B.1.214.2, B.1.1.529). ❸ 시험관내 결합, 중화능 특성 - K_D= 2.76 pM(tixagevimab), 13.0 pM(cilgavimab), 13.7 pM(,tixagevimab와 cilgavimab) - IC_{50} (RBD와 ACE2 결합 저해) 0.32 nM (48 ng/mL), 0.53 nM (80 ng/mL), 0.43 nM (65 ng/mL) - 항바이러스 활성(Vero E6 세포에서 바이러스 중화 능력) EC_{50} 60.7 pM(9 ng/mL), 211.5 pM (32 ng/mL) and 65.9 pM (10 ng/mL)	
비 고	가장 빈번한 부작용은 투여부위 과민 반응(알레르기 반응), 심혈관 관련 부작용(관상동맥 관련(심근경색), 혈전 색전 관련(폐 색전증) 등) 관찰됨	
보 관	2-8도 보관; 유통기한 18개월	

항체 특허

US 2021/0277092	VANDERBILT UNIV.	HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-COV-2)
US 2021/0355196	ASTRAZENECA UK LIMITED	SARS-COV-2 ANTIBODIES AND METHODS OF SELECTING AND USING THE SAME
US 2021/0300999	**VANDERBILT UNIVERSITY**	**HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-CoV-2)** **COV2-2196 + COV2-2130 (서열번호 33+34, 39+40)**
US 2022/0041694	ASTRAZENECA UK LIMITED	SARS-COV-2 ANTIBODIES FOR TREATMENT AND PREVENTION OF COVID-19
WO 2020/033164	VANDERBILT UNIVERSITY	SYSTEMS AND METHODS FOR SIMULTANEOUS DETECTION OF ANTIGENS AND ANTIGEN SPECIFIC ANTIBODIES (LIBRA-seq 기술 기재)
WO 2021/150821	VANDERBILT UNIVERSITY	METHODS FOR IDENTIFICATION OF LIGAND-BLOCKING ANTIBODIES AND FOR DETERMINING ANTIBODY POTENCY (LIBRA-seq 기술 기재)
WO 2021/163265	VANDERBILT UNIVERSITY	HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-COV- 2)

Patentscope

Applicant:
Vanderbilt
AstraZeneca

Keyword:
SARS-CoV-2
Antibody
COV2-2196
COV2-2130

서열검색

WO 2021/195326	VANDERBILT UNIVERSITY	HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-COV-2)
WO 2021/195385	VANDERBILT UNIVERSITY	HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-CoV-2) COV2-2196 + COV2-2130
WO 2021/195418* (항체 청구)	VANDERBILT UNIVERSITY	HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-COV-2) COV2-2196 + COV2-2130 (에피토프, 조합 효과) 표2-4 등 참조 (가변영역 서열번호 33+34, CDR 59-61, 65-67; 가변영역 서열번호 39+40, CDR 89-91, 98-100)
WO 2021/195485	VANDERBILT UNIVERSITY	HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-COV-2)
WO 2021/207152	VANDERBILT UNIVERSITY	HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-COV-2) Cross-reactive 항체
WO 2021/233834	ASTRAZENECA UK LIMITED	SARS-COV-2 ANTIBODIES AND METHODS OF SELECTING AND USING THE SAME(COV2-2196/2130 에피토프 매핑)
WO 2022/018040	ASTRAZENECA UK LIMITED	SARS-COV-2 PROTEINS, ANTI-SARS-COV-2 ANTIBODIES, AND METHODS OF USING THE SAME
WO 2022/034044	ASTRAZENECA UK LIMITED	SARS-COV-2 ANTIBODIES FOR TREATMENT AND PREVENTION OF COVID-19 (COV2-2196/2130 용량, 용법)

반더빌트 대학	US 2021/0277092

HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2			
우선일	2020-02-11 등	발명자	James E. Crowe, JR. Seth Zost Robert Carnahan Pavlo Gilchuk
출원일	2021-02-11		
공개일	2021-09-09		
출원인	Vanderbilt University		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- 표2~4의 항체, 하이브리도마, 상기 항체를 이용한 COVID-19 감염 측정 방법, 치료 방법		
	(실시예)		
	- COV2-122~195, CR3022 가변영역, CDR 서열 기재(표2~4)		
관련 특허	WO 2021/163265		

반더빌트 대학	US 2021/0355196

SARS-COV-2 ANTIBODIES AND METHODS OF SELECTING AND USING THE SAME			
우선일	2020-05-17 등	발명자	Mark ESSER; James STEINHARDT Patrick MCTAMNEY, II; Yueh-Ming LOO Reena M. VARKEY; Qun DU Saravanan RAJAN
출원일	2021-05-17		
공개일	2021-11-18		
출원인	AstraZeneca UK Limited		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- 표2~4의 항체, 하이브리도마, 상기 항체를 이용한 COVID-19 감염 측정 방법, 치료 방법		
	(실시예)		
	- COV2-2196 + COV2-2130 항체 조합의 상승 효과(그림 5 등) - COV2-2196 결합부위 scanning analysis로 확인(그림 8. 9) - COV2-2196 (가변영역 서열번호 39+40; CDR 33~35, 36~38), COV2-2130 (가변영역 서열번호 23+24; CDR 17~19, 20~22) 표1 참조 - M252Y/S254T/T256E (referred to as "YTE") (**US 7,658,921**; US 2014/0302058 등) - L234F/L235E/P331S (EU numbering "TM") 서열번호 64 (표4) US 5,624,821; US 5,648,260; US 5,585,097; US 8,591,886; US 6,194,551 등		

[에피토프 관련 논문]

Dong, J., Zost, S.J., Greaney, A.J. et al.

Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail.

Nat Microbiol 6, 1233-1244 (2021). https://doi.org/10.1038/s41564-021-00972-2

반더빌트 대학	US 2021/0300999

SARS-COV-2 ANTIBODIES AND METHODS OF SELECTING AND USING THE SAME			
우선일	2020-03-26 등	**발명자**	James E. CROWE, JR. Seth ZOST Robert CARNAHAN Pavlo GILCHUK
출원일	2021-03-25		
공개일	2021-09-30		
출원인	Vanderbilt University		
발명 요약	**(청구항 요약)** - **COV2-2196[AZD8895] CDR 조합갖는 항체, COV2-2130[AZD1061] CDR 조합갖는 항체 등** - 상기 항체는 YTE 돌연변이 Fc에 포함 - 상기 항체 단독 또는 조합을 이용한 치료 방법		
	(실시예) - **COV2-2196[AZD8895] + COV2-2130[AZD1061] 항체 조합[AZD7442]**의 상승 효과(그림 1-4 등) - 항체 결합부위 구조(그림 8-9(그림 9A, 결합 부위 중복x), 11-18; 표B), 에피토프 맵핑(그림 21-22, 27) - COV2-2196 receptor-binding ridge on the RBD 인식(F486 등), - COV2-2130 K444 근처 RBD edge, saddle region of the receptor binding motif (RBM), overlapping the ACE2 binding site 인식 (**Nature Microbiology 제6권, 1233-1244면 (2021) 그림 1-2 등 참조**) - 스파이크 RBD 돌연변이 대상 중화 효과(그림 11 등) - COV2-2196 (가변영역 서열번호 33+34; CDR 59~61, 89~91), COV2-2130 (가변영역 서열번호 39+40; CDR 68~70, 98~100) 표7~9 참조		
관련 특허	WO 2021/195418		
관련 논문	Dong, J., Zost, S.J., Greaney, A.J. et al. Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. **Nat Microbiol 6, 1233-1244 (2021).** https://doi.org/10.1038/s41564-021-00972-2		

아스트라제네카	US 2022/041694

SARS-COV-2 ANTIBODIES FOR TREATMENT AND PREVENTION OF COVID-19			
우선일	2020-08-10	발명자	Robert GASSER (US) ; Mark ESSER (US) Patrick MCTAMNEY, II (US) ; Yueh-Ming LOO (US) Reena M. VARKEY (US) ; Qun DU (US) James STEINHARDT (US) ; Saravanan RAJAN (US)
출원일	2021-08-09		
공개일	2022-02-10		
출원인	AstraZeneca UK Limited		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- COV2-2196+COV2-2130 투여량, 투여스케쥴 한정 치료방법		
	(실시예)		
	- 서열 표1 참조 **COV2-2196 전장 서열(서열번호 24+25; YTE, TM 치환 포함)** **COV2-2130 전장 서열(서열번호 22+23; YTE, TM 치환 포함)** - 투여량, 투여방법 등 기재 * M252Y/S254T/T256E ("YTE"), L234F/L235E/P331S ("TM")		
관련 특허	WO 2022/034044		

반더빌트 대학	WO 2021/195326

HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-COV-2)			
우선일	2020-03-26	발명자	CROWE Jr., James E. ZOST, Seth CARNAHAN, Robert GILCHUK, Pavlo
출원일	2021-03-25		
공개일	2021-09-30		
출원인	VANDERBILT UNIVERSITY		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- 표3, 4의 CDR 조합을 갖는 항체, 이를 이용하여 COVID-19 감염을 검출하는 방법, 치료하는 방법, 이를 이용한 백신 등		
	(실시예)		
	- SARS-CoV-2 스파이크 단백질 결합 다수 항체 가변영역, CDR 조합 기재(표2~4; COV2-2283~2953 중 일부)		

반더빌트 대학	WO 2021/195385

HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-COV-2)			
우선일	2020-03-26 등	**발명자**	CROWE Jr., James E. ZOST, Seth CARNAHAN, Robert GILCHUK, Pavlo
출원일	2021-03-25		
공개일	2021-09-30		
출원인	VANDERBILT UNIVERSITY		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- 표3, 4의 CDR 조합을 갖는 항체, 이를 이용하여 COVID-19 감염을 검출하는 방법, 치료하는 방법, 이를 이용한 백신 등		
	(실시예)		
	- 실험동물에서 COV2-2381 항체 중화능 평가 (표2~4 서열 참조) - 모델링 결과 COV2-2072 + COV2-2381은 COV2-2196+COV2-2130과 항원-항체 결합부위가 겹침(superimpose)(그림 6) - RBD와 hACE2간의 결합을 직접적으로 저해하는 항체 파악(그림8, 11-12), - 중화능을 유도하는, RBD의 3개 주요 항원성 부위 규명(그림 9): **Nat Med. 2020 September ; 26(9): 1422-1427 참조** ① RBD와 ACE2 결합 부위(ACE2 인식 모티프 COV2-2196, 2165, 2832) ② COV2-2130 결합 부위 ③ rCR3022 결합 부위		

반더빌트 대학	WO 2021/195485

HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-COV-2)			
우선일	2020-03-26 등	발명자	CROWE Jr., James E. ZOST, Seth CARNAHAN, Robert GILCHUK, Pavlo
출원일	2021-03-26		
공개일	2021-09-30		
출원인	VANDERBILT UNIVERSITY		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- 표3~4의 CDR 조합 항체, 이를 이용하여 COVID-19 감염 검출, 이를 포함하는 백신, 치료방법		
	(실시예)		
	- SARS-CoV-2 항체(서열 표2-4 등 참조)의 주요 변이에 대한 중화능력 시험 - 경쟁적 결합 분석을 통해 주요 항원성 부위 규명 - 표3-4의 항체(COV2-2000~2961 중 일부)		

반더빌트 대학 | WO 2021/207152

CROSS-REACTIVE CORONAVIRUS ANTIBODIES AND USES THEREOF			
우선일	2020-04-06 등	**발명자**	GEORGIEV, Ivelin Stefanov SHIAKOLAS, Andrea R. KRAMER, Kevin J. CROWE, James E. Jr. CARNAHAN, Robert WANG, Nianshuang WRAPP, Daniel MCLELLAN, Jason
출원일	2021-04-06		
공개일	2021-10-14		
출원인	VANDERBILT UNIVERSITY BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM , TRUSTEES OF DARTMOUTH COLLEGE		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- 표1의 재조합 항체 관련 발명		
	(실시예)		
	- LIBRA-Seq 기술 이용(그림1, 5-17) - SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, MERS-CoV 교차 인식 시험(15개 항체, 그림 4, 10, 14, 18 등), - SARS-CoV-1 감염경력 환자로부터 B 세포 선별 -> 교차 인식 항체 스크린 -> 2526 B 세포로부터 15개 항체 수득 (SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, MERS-CoV; HKU1, OC43 추가 인식 가능) - 교차 인식 항체의 에피토프 규명(그림 15): **중화능은 없으나**(그림 20), 일부 Fc effector 매개 기능 보임 - 항체 서열 정보: 표1		

아스트라제네카	WO 2021/233834

SARS-COV-2 ANTIBODIES AND METHODS OF SELECTING AND USING THE SAME			
우선일	2020-05-17	발명자	ESSER, Mark; STEINHARDT, James MCTAMNEY II, Patrick; LOO, Yueh-Ming VARKEY, Reena M.; DU, Qun RAJAN, Saravanan
출원일	2021-05-17		
공개일	2021-11-25		
출원인	ASTRAZENECA UK LIMITED		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- ① SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 F486/ N487 인식하는 항체, 항체 선택 방법 - ② SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 G447/ K444 인식하는 항체, 항체 선택 방법 - ① 항체+ ② 항체 조합을 포함하는 조성물, 조합을 선택하는 방법, 상기 조합을 이용한 치료방법, 결합 저해 방법 등		
	(실시예)		
	- RBD를 항원으로 하여 인간화 마우스에서 항체 생산 - 결합부위가 중복되지 않는 항체간 조합(2196+2130 ; 2196+2096 항체 조합)이 상승효과 보임(그림 4) - 알라닌 스캐닝을 통해 항체 분류(그림 7-9) Bin1(F486, N487 중요, Bin4(항체 2094), Bin5(G447, K444 중요: 항체 2130, 2096)		

아스트라제네카	WO 2022/018040

SARS-COV-2 PROTEINS, ANTI-SARS-COV-2 ANTIBODIES, AND METHODS OF USING THE SAME			
우선일	2020-07-20	**발명자**	HUGHES, Glen; MARCH, Ruth, E.; ESSER, Mark MCTAMNEY, II, Patrick; LOO, Yueh-Ming VARKEY, Reena, M.; DU, Qun; STEINHARDT, James RAJAN, Saravanan
출원일	2021-07-19		
공개일	2022-01-27		
출원인	ASTRAZENECA UK LIMITED		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- 항체 (서열 표1-4 참조, clone 1-12 중 일부), 이를 대조군 항체로 이용한 SARS-CoV-2 감염 진단 방법		
	(실시예)		
	- 항체 서열 표1-4 참조 (clone 1-12 중 일부) - SARS-CoV-2를 중화시키지 않는 항체 검출 - Laterla Flow Tests에 효과적인 항체(진단용 항체에서 대조군 항체) 제공		

Xevudy(Sotrovimab, VIR-7831; GSK, Vir Biotech.)

단일 항체

제 조 사 GSK(GlaxoSmithKline), 미국, 유럽 등 긴급사용승인

* 2022. 5월 미국 FDA, 오미크론 하위 변이주(BA.2)가 50% 이상의 감염을 차지하는 일부 주에서 Xevudy 배분 중단 (BA.2에 대해서 Xevudy not fully active)

해외 공개된 허가·긴급사용승인 제품 설명서 참조

제 품 명 Xevudy

국내생산 삼성바이오로직스

유효성분 Sotrovimab, VIR-7831, GSK4182136, 인간 단일클론 항체, IgG1 kappa

- CHO 세포에서 생산
- 500 mg/ 8ml (62.5 mg/ml), pH 6, 290 mOsm/kg
- 2003 SARS-CoV 감염 후 회복 환자에서 발견된 S309 항체에서 유래된 단일클론 항체 (VIR-7831, 7832)

S309	가변영역 (105+168)
Sotrovimab	IgGl*01 Glml7; VH 서열번호 **113,** M428L, N434S Fc 치환; VL 서열번호 **168** (kappa light chain IgKC*01 klm3
VIR-7832	IgGl*01 Glml7; VH 서열번호 **113,** G236A, A330L, I332E, M428L, N434S Fc 치환, VL 서열번호 **168** (kappa light chain IgKC*01 klm3 **(WO 2021/252878)**

- SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 RBD(수용체 결합 도메인) 상에 있는 **N343 위치의 글리칸** (Sarbecovirus에서 보존된 위치)을 포함하는 에피토프를 타겟, ACE2 결합과 경쟁하지 않음
- Fc에 LS 돌연변이**(M428L/N434S)** 도입으로 반감기 증가: neonatal Fc 수용체와 결합
- VIR-7832는 VIR-7831과 동일하나, Fc 부분에 GAALIE (G236A, A330L, I332E) 변경 포함
  : FcγIIa, FcγIIIa 수용체와의 결합은 증가, FcγIIb와의 결합은 감소
- antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP) 통해 항 바이러스 활성 나타냄

WO 2021/252878

CAS No.
2423014-07-5

기타성분	히스티딘, 히스티딘-HCl, 수크로즈, 폴리소르베이트 80, 메티오닌, 물 0.9% Sodium Chloride 용액 또는 5% glucose에 희석
적용대상	성인, 청소년(적어도 40 kg 이상의 12세 이상 청소년), 산소공급을 필요로 하지 않으나 중증으로 악화될 가능성이 증가된 COVID-19 환자 대상
용법·용량	1회 500 mg 정맥으로 적어도 1시간동안 점적 투여 COVID-19 감염 증상 발현 5일 이내 환자 대상
유 효 성	- 1057명 환자 대상 - 29일 동안 치료시 입원율, 사망률 감소(**위험 감소율 79%**) Xevudy 투여 환자 1%(6/528) 입원 vs 대조군 6% (30/529) 입원 - 대부분 원형 바이러스 감염, 알파, 엡실론 변이 감염 일부 포함; 오미크론에도 유효할 것으로 예측 - 시험관내 EC50 100.1 ng/ml - 아래 변이주에 대해서 VLP 평가시 원형 대비 EC50 5배 이내 변화 Alpha (B.1.1.7; 2.30 fold); Beta (B.1.351; 0.60 fold); Gamma (P.1; 0.35-fold); Epsilon (B.1.427/B.1.429; 0.70-fold); Iota (B.1.526; 0.6-fold); Kappa (B.1.617.1; 0.7-fold); Delta (B.1.617.2; 1-fold); Lambda (C.37; 1.5-fold); Delta Plus (AY.1; 1.1-fold, AY.2; 1.3-fold AY.4.2; 1.6-fold); Mu (B.1.621; 1.3-fold); Omicron (B.1.1.529/BA.1; 2.7-fold, BA.1.1; 3.3-fold) - 오미크론 하위 일부 변이에 대해서 VLP 평가시 원형 대비 EC50 5배 이상 변화 Omicron BA.2 (16-fold), Omicron BA.3 (7.3-fold).
비 고	과민반응(hypersensitivity, allergic)이 가장 흔한 부작용. 가장 심한 부작용은 아나필락시스 증가된 ADE(Antibody dependent enhancement) 관찰되지 않음
보 관	2-8도 냉장보관, 유효기간 18개월

EP 03872091	VIR BIOTECH., INC. HUMABS BIOMED SA Lempp, Florian A. Telenti, Amalio	ANTIBODIES AGAINST SARS-COV-2 AND METHODS OF USING THE SAME
US 11168128 B1 (US 20210261650)	VIR BIOTECH., INC.	ANTIBODIES AGAINST SARS-COV-2 AND METHODS OF USING THE SAME
US 2021/0371504	VIR BIOTECH., INC.	ANTIBODIES AGAINST SARS-COV-2 AND METHODS OF USING THE SAME
WO 2021/173753	VIR BIOTECH., INC.	ANTIBODIES AGAINST SARS-COV-2 AND METHODS OF USING THE SAME (S309 항체 및 변이체, 그림27)
WO 2021/203053	VIR BIOTECH., INC. UNIVERSITY OF WASHINGTON	IMMUNOTHERAPY TARGETING A CONSERVED REGION IN SARS CORONAVIRUSES
WO 2021/211775	VIR BIOTECH., INC. HUMABS BIOMED SA	ANTIBODIES AGAINST SARS-COV-2 AND METHODS OF USING THE SAME
WO 2021/226560	VIR BIOTECH., INC. HUMABS BIOMED SA	ANTIBODIES AGAINST SARS-COV-2
WO 2021/247925	VIR BIOTECH., INC. U. OF WASHINGTON HUMABS BIOMED SA	STRUCTURE-GUIDED IMMUNOTHERAPY AGAINST SARS-COV-2
WO 2021/252878	VIR BIOTECH., INC.	ANTIBODY THERAPIES FOR SARS-COV-2 INFECTION

Patentscope

Applicant:
VIR
GlaxoSmithKline

Keyword:
SARS-CoV-2
Antibody
S309
VIR-7831
VIR-7832
서열검색

VIR Biotech	WO 2021/252878

ANTIBODY THERAPIES FOR SARS-COV-2 INFECTION			
우선일	2020-06-12 등	**발명자**	ALEXANDER, Elizabeth, YEH, Wendy, PANG, Phillip S. HONG, David, CONNOLLY, Lynn E., MONGALIAN, Erik SAGAR, Jenny, SMITHEY, Megan
출원일	2021-06-11		
공개일	2021-12-16		
출원인	VIR BIOTECHNOLOGY, INC.		

발명 요약

(청구 발명)

- 서열번호 106, 121, 108, 169, 170, 171 또는 서열번호 106, 107, 108, 169, 170, 171의 CDR 조합 항체를 투여하여 SARS-CoV-2 감염을 치료하는 방법, M428L/N434S 포함가능

(발명의 설명, 실시예)

- S309 중쇄 가변 서열번호 105, CDR 서열번호 106-108; 경쇄 CDR 서열번호 110-112, 가변 서열번호 109
  중쇄 가변 서열번호 113-120, 129-146, 172 ; 경쇄 가변 서열번호 147-150, 168,
  S309 유래 ScFv 서열번호 218-233 (표1 참조)

- SARS-CoV 감염 경험자로부터 분리된 B 세포를 이용하여 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 결합 항체 선별 -> S303, 304, 309
- SARS-CoV-2 중화능, RBD 결합능, SARS-CoV-2 환자유래 항체와 경쟁 시험, Effector 기능 등
  : S309, 그 유도체(S309-11~15) 효과 시험(표7 등 참조)

S309-12 서열번호 113(N55Q에 해당)+168 -> Sotrovimab 가변영역
LS, GAALIE 도입 항체 제작

- Sotrovimab (S309 N55Q LS, 임상 1/2, 2/3상), VIR-7832 (S309 N55Q LS GAALIE, 임상 1/2) 임상 시험
- 변이에 대한 중화 효과 시험(REGN 항체와 비교)

VIR Biotech	US 11168128	US 2021/0261650

ANTIBODIES AGAINST SARS-COV-2 AND METHODS OF USING THE SAME			
provisional application	2020-02-26 등	발명자	Davide Corti ;Katja Fink; Martina Beltramello Elisabetta Cameroni; Dora Pinto; Gyorgy Snell Florian A. Lempp; Amalio Telenti
출원일	2021-02-25		
공개일/등록일	2021-08.26/2021-11-09		
출원인	VIR BIOTECHNOLOGY, INC.		
발명 요약	**(청구 발명)** - 서열번호 106, 121, 108, 169, 170, 171 (서열번호 113+168)의 CDR 조합 항체를 투여하여 SARS-CoV-2 감염을 치료하는 방법, M428L/N434S 포함가능 **(발명의 설명, 실시예)** - S309 중쇄 가변 서열번호 105, CDR 서열번호 106-108; 경쇄 CDR 서열번호 169-171, 가변 서열번호 168 중쇄 가변 서열번호 113-120, 129-146, 172 ; 경쇄 가변 서열번호 147-150, 168 (표 1 참조) - S309 유래 ScFv 서열번호 218-233 (표1 참조), 그 외 항체 표2 참조 - SARS-CoV 감염 경험자로부터 분리된 B 세포를 이용하여 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 결합 항체 선별 -> S309 등(표3) - SARS-CoV-2 중화능, RBD 결합능(SARS-CoV-2, SARS-CoV, 다른 코로나바이러스), S304+S309 조합의 상승 효과 시험 - S309, 그 유도체(S309-11~15) 효과 시험 (표7~10 등 참조) **S309-12 서열번호 113(N55Q에 해당)+168** **LS(M428L, N434S), GAALIE 도입 항체 제작** - S309 N55Q LS, S309 N55Q LS GAALIE 효과 시험(시험관내, 동물실험) - 변이에 대한 중화 효과 시험		
관련 특허	**US 2021/0371504**(2020-02-26 등 우선일, 2021-07-23 출원일, 2021-12-02 공개일) **WO 2021/173753**(2020-02-26 등 우선일, 2021-02-25 출원일, 2021-09-02 공개일)		

VIR Biotech	WO 2021/203053

IMMUNOTHERAPY TARGETING A CONSERVED REGION IN SARS CORONAVIRUSES			
우선일	2020-04-03 등	**발명자**	CORTI, Davide; SNELL, Gyorgy CZUDNOCHOWSKI, Nadine; VEESLER, David WALLS, Alexandra, C.; PARK, Young-Jun
출원일	2021-04-02		
공개일	2021-10-07		
출원인	VIR BIOTECHNOLOGY, INC.		
발명 요약	**(청구 발명)** - SARS-CoV-2 표면 당 단백질 수용체 결합 도메인에 결합하는 항체(에피토프로 한정한 항체, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 상의 N343 등) - 상기 항체는 Fc 부분에 M428L/N434S 포함 가능 - 항체 이용 코로나바이러스 치료 방법, 항원을 포함하는 면역원성 조성물, 면역반응을 일으키는 방법 **(발명의 설명, 실시예)** - S309 중쇄 가변 서열번호 105, CDR 서열번호 106-108; 경쇄 CDR 서열번호 169-171, 가변 서열번호 168 중쇄 가변 서열번호 113-120, 129-146, 172 ; 경쇄 가변 서열번호 147-150, 168 (표 1 참조) - S309 유래 ScFv 서열번호 218-233 (표1 참조), 그 외 항체 표2 참조 - SARS-CoV 감염 경험자로부터 분리된 B 세포를 이용하여 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 결합 항체 선별 -> S309 등(표3) - SARS-CoV-2 중화능, RBD 결합능(SARS-CoV-2, SARS-CoV, 다른 코로나바이러스), S304+S309 조합의 상승 효과 시험 - S309, 그 유도체(S309-11~15) 효과 시험 (표7~10 등 참조) **S309-12 서열번호 113(N55Q에 해당)+168** **LS(M428L, N434S), GAALIE 도입 항체 제작** - **SARS-CoV-2 스파이크 단백질 prefusion stabilized S 단백질 ectodomain trimer와 S309 결합 구조 규명** -> 항체는 항원상의 Protein/glycan 에피토프 인식(N343 등), RBM(receptor binding motif)와 다른 부위 (그림 39-43) * SARS-CoV-2의 N343은 SARS-CoV의 N330에 해당, 보존된 당화 부위		
관련 특허	EP 3872091		

VIR Biotech	WO 2021/211775

ANTIBODIES AGAINST SARS-COV-2 AND METHODS OF USING THE SAME			
우선일	2020-04-14 등	**발명자**	CORTI, Davide; FINK, Katja; BELTRAMELLO, Martina CAMERONI, Elisabetta; PINTO, Dora; BIANCHI, Siro PIZZUTO, Matteo; ZATTA, Fabrizia SNELL, Gyorgy; CZUDNOCHOWSKI, Nadine
출원일	2021-04-14		
공개일	2021-10-21		
출원인	VIR BIOTECHNOLOGY, INC.		
발명 요약	**(청구 발명)** - 표1의 항체 등 SARS-CoV-2 감염 후 회복 환자로부터 얻은 항체, 이를 포함하는 조성물, 치료방법 **(발명의 설명, 실시예)** - S2x227 항체, S2x259 항체 서열(표1~3) - SARS-CoV-2 회복 환자의 B 세포로부터 항체 선별, IC50 측정 - S2X2 항체, S309 항체 단독 또는 조합 효과 확인(표5) - SARS-CoV, SARS-CoV-2 RBD, SRAS-CoV-2 S1 도메인 결합 측정, SARS-CoV-2 중화능 측정, S309, 그 변이체와 비교(표10-17) - 결합 부위 확인(구조, 경쟁 시험 등) - 항체 변이체 제조, 결합능 시험(표18, 23-30) - S2X259, S2D22의 다양한 sarbecovirus 결합능, 중화능 시험(표19-21)		

VIR Biotech	WO 2021/226560

ANTIBODIES AGAINST SARS-COV-2			
우선일	2020-05-08 등	**발명자**	CORTI, Davide; PIZZUTO, Matteo PINTO, Dora; BELTRAMELLO, Martina DE MARCO, Anna; CAMERONI, Elisabetta SNELL, Gyorgy; CZUDNOCHOWSKI, Nadine HAVENAR, Colin; LEMPP, Florian TELENTI, Amalio
출원일	2021-05-07		
공개일	2021-11-11		
출원인	VIR BIOTECHNOLOGY, INC.; HUMABS BIOMED SA		
발명 요약	**(청구 발명)** - S2E12(서열번호 399+433 등) 등 항체, S309(서열번호 139 + 143 등) 등과 조합 투여하는 조성물, 치료방법, 진단방법 **(발명의 설명 및 실시예)** - S2E12 항체 서열 표1 참조, 그 외 항체 서열 표2 참조. - SARS-CoV-2 감염 후 회복 환자의 B 세포로부터 항체 선별 - SARS-CoV1, SARS-CoV2 RBD 결합 능력 측정(표3), ACE2 결합과의 경쟁 시험(그림 13, 23), 중화능 시험(표4-19, 그림 53, 54) - 항체 유도체 제조(표20-22), 결합능, 결합 부위 측정(S309와 겹치지 않음) - S2E12 특성 규명(표23-24 등). S2E12-v2 항체 등 실험동물 내 효과, SARS-CoV-2 변이에 대한 효과 - S309와 S2E12 조합 효과 시험(그림 56)		

VIR Biotech	WO 2021/247925

STRUCTURE-GUIDED IMMUNOTHERAPY AGAINST SARS-COV-2			
우선일	2020-06-03	**발명자**	CORTI, Davide SNELL, Gyorgy CZUDNOCHOWSKI, Nadine VEESLER, David WALLS, Alexandra C. PARK, Young-Jun TORTORICI, M. Alejandra
출원일	2021-06-03		
공개일	2021-12-09		
출원인	VIR BIOTECHNOLOGY, INC. [US]/[US]; UNIVERSITY OF WASHINGTON [US]/[US]; **HUMABS BIOMED SA** [CH]/[CH]		
발명 요약	**(청구 발명)** - 서열번호 16+26 항체(S2X259), 서열번호 64+68 항체(S2A4), 서열번호 150+154 항체(S304), 서열번호 123+138 항체(S2E12), 서열번호 142+146 항체(S2M11) 등 - 관련 에피토프로 한정한 항체, - 항체 조합 조성물, 진단방법, **(발명의 설명, 실시예)** - 항체 서열 및 결합 부위(S2H14, S3H13, S2X259, S2X35, S2A4, S304, S309, S2E12, S2M11) 표1-2 및 그림 34 참조 - SARS-CoV-2 감염 후 회복된 환자 B 세포로부터 항체 선별, IC50 측정 - 항체 조합에 따른 중화능 확인(S309, S2H14, S2X2, S2A4) - S2X259 에피토프 확인 - SARS-CoV-2 RBD에서 중화, 면역 우성 부위 맵핑(그림 34) - S2E12, S2M11 우수한 중화 효과 - S309, S2E12, S2M11 칵테일- 상가 효과 **(참고문헌)** M. ALEJANDRA TORTORICI, MARTINA BELTRAMELLO et al. Ultrapotent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms **Science, Vol 37, Issue 6519, pp.950-957 (2020)** 등		

벱텔로비맙(Bebtelovimab; 일라이 릴리, AbCellera) 단일 항체

제 조 사	일라이 릴리(2022.02.11.미국 승인)	미국 공개된 긴급사용승인 제품 설명서 참조
제 품 명	**벱텔로비맙 175mg/2mL (Generic: LY-CoV1404, LY3853113)**(IgG1λ 단일클론항체) SARS-CoV-2 스파이크 단백질에 결합하여 인간 ACE2 수용체와의 결합을 저해, 오미크론 변이에도 효과적(* 릴리의 이전 항체 칵테일(**bamlanivimab+etesevimab)은 오미크론에 효과없음**)	
유효성분	벱텔로비맙, IgG1 인간 단일클론 항체 -CHO 세포에서 생산 -항체 바이알은 87.5mg/ml 농도로 175mg, 2 ml 포함. pH 5.5-6.5	WO 2021/183359
기타성분	히스티딘(0.4mg/ml), 히스티딘-HCl(0.6mg/ml), 소듐클로라이드(2.9mg/ml),, 수크로즈(60mg/ml), 폴리소르베이트 80(0.5mg/ml), 물	
적용대상	성인 및 적어도 40 kg 이상인 12세 이상 소아 환자 (EMA)로서 - SARS-CoV-2 바이러스 테스트 양성이고, - 입원 또는 사망을 포함하여 중증 COVID-19로 진행될 고위험군 및 - FDA가 승인하거나 승인한 대체 COVID-19 치료 옵션에 접근할 수 없거나 임상적으로 적절한 대상 <u>*사용승인 제한</u> - 지리적으로 비-민감성 SARS-CoV-2 변이에 의한 감염일 수 있는 지역에서 감염된 경중증 (mild-to moderate) COVI-19 환자 치료 - COVID-19로 입원한 환자, - COVID-19로 산소 치료, 호흡보조를 필요로 하는 환자, 또는	

	- COVID-19와 관련없는 만성 질환으로 인한 만성 산소 치료를 필요로 하고 COVID-19로 인하여 기초 산소율(baseline oxygen flow rate) 증가 및/또는 호흡 보조를 필요로 하는 환자
용법·용량	투여용량 175 mg/2mL을 최소 30초 동안 정맥 또는 피하주사로 1회 투여 투여 전 상온에 20분간 유지
유 효 성	- 스파이크 단백질에 대한 결합해리상수 KD = 0.046 to 0.075 nM - 스파이크 단백질의 ACE2 수용체에 대한 억제 IC_{50}=0.39 nM (0.056 mcg/mL) - 시험관내 항바이러스 활성(Vero E6 세포에서 USA/WA/1/2020 바이러스 중화 능력) EC_{50} 0.044 nM (6.4 ng/mL) - 임상 2 (BLAZE-4)-대부분 델타(49.8%), 알파(28.6%) 감염 저위험군 환자 대상으로, 7일 경과 후 바이러스 로드량(PHVL, persistently high viral load) 비교 결과 -> bebtelovimab 단독 투여군 14%(17/125) vs 밤라니비맙(bamlanivimab) 700 mg+ 에테세비맙(etesevimab) 1,400 mg+ bebtelovimab 175 mg 병용 투여군 13%(16/127) vs 대조군 21%(26/128) -> 그러나 임상적 중요도는 불명확함 - 시험관내 슈도타입 VLP 중화 분석 및 진정 SARS-CoV 2 분석 결과에서 알파, 베타, 감마, 델타 및 **Omicron 변이를 포함한 다수 변이에 대한 민감도 유지(5배 미만 활성 감소),** Mu (B.1.621, Colombia origin) 변이에 대하여 5.3배 민감도 감소
비 고	가장 빈번한 부작용은 오심(nausea), 구토(vomiting), 주입-관련 반응, Pruritus, Rash 등 관찰됨
보 관	냉장(2-8도)보관; 유통기한 2년

항체 특허

WO 2021/183359	ABCELLERA	ANTI-CORONAVIRUS ANTIBODIES AND METHODS OF USE	벱텔로비맙
WO 2021/183195	ABCELLERA	ANTI-CORONAVIRUS ANTIBODIES AND METHODS OF USE	밤라니비맙
WO 2022/035918	ABCELLERA	ANTI-SARS-COV-2 ANTIBODIES	

밤라니비맙(bamlanivimab) / 에테세비맙(etesevimab) : 일라이 릴리가 개발한 코로나19 항체 칵테일

(1) US 2021.02.09. 긴급사용승인(EUA)

(2) US EUA 2022.01.24. 오미크론 변이에 효과 부족 이유로 FDA 사용 제한

bamlanivimab/etesevimab (일라이 릴리), REGEN-COV (casirivimab and imdevimab, 리제네론) 대상

(3) EU EMA 심사 취하함(2021.03.11. EMA 심사 착수, 2021.10.29. 회사 측에서 철회)

벱텔로비맙 관련 논문

- bioRxiv. 2022 Mar 24;2021.04.30.442182. doi: 10.1101/2021.04.30.442182. [-Cell Rep. 2022 May 17; 39(7): 110812. Published online 2022 Apr 25. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110812]
- Nature. 2022 Apr;604(7906):553-556. doi: 10.1038/s41586-022-04594-4. Epub 2022 Mar 3. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages : LY-Cov1404 의 오미크론 변이 저항성 높음을 보여줌

AbCellera (특허 보유자)는 일라이 릴리와 연구 협력 및 라이선스 계약 체결. 2012년 설립, 캐나다 벤쿠버에 본사 있음.

AbCellera	WO2021/183359

ANTI-CORONAVIRUS ANTIBODIES AND METHODS OF USE

우선일	2020-03-09 등	**발명자**	Kathryn WESTENDORF, Stefanie ZENTELIS, Krithika MUTHURAMAN, Kevin JEPSON, Ester FALCONER, John Mascola, Barney GRAHAM, Kizzmekia CORBETT, Julie LEDGERWOOD, Lingshu WANG, Olubukola ABIONA, Wei Shi, Wing-Pui Kong, Yi Zhang, Bryan Edward Jones, Denisa FOSTER, Julian Davies, Qing CHAI, Christopher Carl Frye, Ganapathy Gopalrathnam, Jörg HENDLE, John Michael SAUDER, Jeffrey Streetman BOYLES, Anna PUSTILNIK
출원일	2021-03-04		
공개일	2021-09-16		
출원인	ABCELLERA BIOLOGICS INC. THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES		

발명 요약

(청구항 요약)

- 벱텔로비맙(청구항 1 (a), 실시예 AB ID. 1404, 서열번호 4949의 VH, 서열번호 4950의 VL)를 포함한 19종 항체 군에서 선택된 SARS-CoV2 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- 청구항 항체를 포함하는 약학적 조성물 및 진단 또는 치료 방법

(실시예)

- 항체 제조방법: SARS-CoV 또는 SARS-CoV-2 감염을 갖는 회복기 인간 공여자 혈액 샘플에서 항원 양성 인간 B 세포 스크리닝 및 항체 분리, 생성
 -> 야생형 스파이크 단백질 또는 변이체 결합능 분석(Table 1-1, 1-6, 1-9, 1-10)
-에피토프 결합, 반응력, ACE2 억제 활성 분석(Table 3-1, 4-2)
-슈도바이러스 중화능 분석(Table 6-6): 벱텔로비맙(mAb1404) IC50WT 0.0084ug/ml, IC50D614G 0.003ug/ml
-벱텔로비맙(mAb1404)의 중화능 시험(example 15, 16) vs 밤라니비맙(mAb555)
-콤보 결합 반응 분석(example 17, Table 17-1)
 벱텔로비맙(mAb1404) vs 밤라니비맙(mAb555) 동시 결합 가능교차 결합 없음

AbCellera	WO2021/183195

ANTI-CORONAVIRUS ANTIBODIES AND METHODS OF USE			
우선일	2020-03-09 등	**발명자**	Kathryn WESTENDORF, Stefanie ZENTELIS, Krithika MUTHURAMAN, Kevin JEPSON, Ester FALCONER, John Mascola, Barney GRAHAM, Kizzmekia CORBETT, Julie LEDGERWOOD, Lingshu WANG, Olubukola ABIONA, Wei Shi, Wing-Pui Kong, Yi Zhang, Bryan Edward Jones, Denisa FOSTER, Julian Davies, Qing CHAI, Christopher Carl Frye, Ganapathy Gopalrathnam, Jörg HENDLE, John Michael SAUDER, Jeffrey Streetman BOYLES, Anna PUSTILNIK
출원일	2020-12-09		
공개일	2021-09-16		
출원인	ABCELLERA BIOLOGICS INC. THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- bamlanivimab(청구항 1 (a), 실시예 AB ID. 555, 서열번호 1255의 VH, 서열번호 1256의 VL)를 포함한 32종 항체 군에서 선택된 SARS-CoV2 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편. - 청구항 항체를 포함하는 약학적 조성물 및 진단 또는 치료 방법		
	(실시예)		
	- 항체 제조방법: SARS-CoV 또는 SARS-CoV-2 감염을 갖는 회복기 인간 공여자 혈액 샘플에서 항원 양성 인간 B 세포 스크리닝 및 항체 분리, 생성 -> 야생형 스파이크 단백질 또는 변이체 결합능 분석(Table 1) -에피토프 결합, 반응력, ACE2 억제 활성 분석(Table 4-2) -슈도바이러스 중화능 분석(Table 6-1, 6-4) -항체의 에피토프 분석 및 X선 결정학 분석:밤라니비맙(mAb555) 에피토프 분석(스파이크 단백질 RBD와 상호작용하는 구조 분석) (example 7, 8, 12) :mAb 555는 S RBD 내 459-495, 434-444의 하나 이상의 아미노산 잔기들과 상호작용함 -밤라니비맙(mAb555)의 중화능(USA/WA/1/2020) IC50 0.03ug/ml(example 9, Table 9-1) -밤라니비맙(mAb555)의 스파이크 단백질 변이체(V483)와의 결합능 분석I(example 10) -SARS-CoV2 도전감염 동물 모델에서의 밤라니비맙(mAb555)의 보호 효과 분석(example 13, Table 13-1)		
관련 특허	WO 2021/183359		

AbCellera	WO2022/035918		
ANTI-SARS-COV-2 ANTIBODIES			
우선일	2020-03-09 등	**발명자**	ALLAN, Barrett; BIDSHAHRI, Arezoo; CUJEC, Thomas Peter DEMAREST, Stephen John; GIRARD, Daniel Scott LEUNG, Donmienne Doen Mun; LI, Jingxing; MA, Bo; O'NEILL, Aoise TANG, Ying; XIANG, Ping; ŽENTELIS, Stefanie BERTRAND DE PUYRAIMOND, Valentine Julie Layla
출원일	2021-08-11		
공개일	2022-02-17		
출원인	ABCELLERA BIOLOGICS INC., ELI LILLY AND COMPANY		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- CDR 조합을 특정한 SARS-CoV2 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편. - 청구항 항체를 포함하는 약학적 조성물 및 진단 또는 치료 방법		
	(실시예)		
	-Lead antibodies 555, 419, 488, 481, and 373의 CDR 변이 스크리닝 및 고친화성 변이 항체 분리 -항체 중화능 분석		
관련 특허	WO 2021/183195		

리젠-코브2(REGEN-COV2; 리제네론, 로슈)

칵테일 항체

제 조 사	리제네론, 로슈 (2020.11.21.미국 긴급사용 승인)	**EMA 제품특성 요약**
제 품 명	**리젠-코브2(REGEN-COV2; 미국), 로나프레브(Ronapreve; EU, 일본, 영국, 호주 등)** 카시리비맙(Casirivimab)(IgG1κ) 300 mg + 임데비맙(imdevimab)(IgG1λ) 300 mg 주사용액 두 항체 사이의 SARS-CoV2 스파이크 단백질의 수용체 결합부위가 중복 결합되지 않는 방식으로 인식하여(에피토프가 겹치지 않음) ACE2와 상호 작용 저해함으로 바이러스 감염 억제	WO 2021/045836
유효성분	카시리비맙(Casirivimab)(IgG1κ) 및 임데비맙(imdevimab)(IgG1λ) 항체 칵테일, IgG1 재조합 인간 단일클론 항체; 각 항체 바이알은 120 mg/ml 농도로 따로 2.5 ml 씩 300mg 포함. pH 6.0 - WO 2021/045836 (mAb 10933(카시리비맙), mAb10987(임데비맙) 참조) - CHO 세포 생산	WO 2021/045836 WO 2021/247779 WO 2021/242815
기타성분	히스티딘, 히스티딘-HCl, 수크로즈, 폴리소르베이트 80, 물	
적용대상	-성인 및 적어도 40 kg 이상인 12세 이상 소아 환자(EMA)로서 산소치료를 요구하지 않고 중증으로 진행될 고위험군 환자의 치료 -성인 및 적어도 40 kg 이상인 12세 이상 소아의 COVID-19 노출 전 예방 목적	
용법·용량	카시리비맙 600 mg 및 임데비맙 600 mg을 정맥 또는 피하주사로 1회 투여 SARS-CoV-2 바이러스 테스트 양성 결과 즉시 및 증상 발현 7일 이내 단, 노출전 예방요법(pre-exposure prophylaxis)의 경우 1번째 카시리비맙 600 mg 및 임데비맙 600 mg을 정맥 또는 피하주사로 투여 후 매 4주 마다 카시리비맙 300 mg 및 임데비맙 300 mg을 정맥 또는 피하주사로 투여(24주를 초과한 도스 투여 데이터는 없음)	

유 효 성	- 백신 받지 않은, 7일 이내 코로나19 증상을 가진 환자로 적어도 하나 이상의 중증 고위험인자(50세 이상, BMI>30kg/m2, 심혈관 질환, 만성 폐 질환, 당뇨 등)를 가지는 환자에서 39일 동안 입원하거나 사망 위험이 감소함 -> 항체 정맥 투여군 입원/사망율 0.9%(11/1192), 대조군 입원/사망율 3.4%(40/1193) 감염 - 시험관내 슈도타입 VLP 중화 분석에서 **Omicron 변이에 대한 민감도 감소** - 시험관내 항바이러스 활성(Vero E6 세포에서 바이러스 중화 능력) 카시리비맙, EC_{50} 37.4 pM (0.006 μg/mL); 임데비맙, 42.1 pM (0.006 μg/mL); 카시리비맙+임데비맙, 31.0 pM (0.005 μg/mL)
비 고	가장 빈번한 부작용은 아나필락시스, 구토, 오한, 어지러움, 발열 및 주입 24시간 이내 발생하는 주입-관련 반응을 포함한 과민증 등 관찰됨
보 관	냉장(2-8도) 보관; 유통기한 2년

항체 특허

WO 2021/045836	Regeneron	ANTI-SARS-COV-2-SPIKE GLYCOPROTEIN ANTIBODIES AND ANTIGEN-BINDING FRAGMENTS
WO 2021/247779	Regeneron	METHODS FOR TREATING OR PREVENTING SARS-CoV-2 INFECTIONS AND COVID-19 WITH ANTI-SARS-CoV-2 SPIKE GLYCOPROTEIN ANTIBODIES
WO 2021/242815	Regeneron	ANTI-SARS-COV-2-SPIKE GLYCOPROTEIN ANTIBODIES AND ANTIGEN-BINDING FRAGMENTS
WO 2021/212096	Regeneron	DETECTION ASSAYS FOR CORONAVIRUS NEUTRALIZING ANTIBODIES

리제네론	WO2021/045836

ANTI-SARS-COV-2-SPIKE GLYCOPROTEIN ANTIBODIES AND ANTIGEN-BINDING FRAGMENTS

우선일	2020-04-02 등	발명자	Robert Babb, Alina Baum, Gang Chen, Cindy Gerson, Johanna Hansen, Tammy Huang, Christos Kyratsous, Wen-Yi Lee, Marine Malbec, Andrew Murphy, William Olson, Neil Stahl, George D. Yancopoulos
출원일	2020-06-25		
공개일	2021-03-11		
출원인	Regeneron Pharmaceuticals		

발명 요약

(청구항 요약)

- 청구항 1 **(카시리비맙(Casirivimab), 실시예 mAB10987)**
  서열번호 832에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 서열번호 202에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR) 내에 포함되는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3), 및 서열번호 210에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR) 내에 포함되는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR) (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

- 청구항 21 **(임데비맙(imdevimab), 실시예 mAB10933)**
  서열번호 832에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 서열번호 640에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR) 내에 포함되는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3), 및 서열번호 646에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR) 내에 포함되는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR) (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

- 청구항 제1 항체와 제2 항체를 포함하는 약학적 조성물 및 치료 방법

(실시예)

- 항체 제조방법: 인간 항체 유전자를 가진 벨로시이뮨 마우스에 SARS-CoV-2-S 수용체 결합 도메인 (RBD)을 발현하는 벡터로 면역화하고, 이어서 SARS-CoV-2-S 벡터 또는 SARS-CoV-2-S 단백질로 추가자극하여 면역 반응 후 SARS-CoV-2-S 특이적 항체를 생성하는 하이브리도마 세포주 및 항체 획득, 하였다.시험관내 발현 확인, 인간 B 세포 분리법실험동물 대상 SARS-CoV-2 variant 9 백신 면역원성 시험

-벨로시이뮨 마우스에서 생성된 하이브리도마로부터, 또는 항원 양성 벨로시이뮨 마우스 B 세포로부터 직접적인 단리에 의해 획득되거나, 항원 양성 인간 B 세포으로부터 획득

-mAb10933(카시리비맙) 에피토프 맵핑 RBD의 아미노산 467 내지 510번
(DISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRV ([321])

-mAb10987(임데비맙) RBD의 아미노산 432 내지 452번 (CVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL) ([319])
(서열: 표1, 서열번호 27, 5'UTR 서열번호 105, 3'UTR 서열번호 106, 95-98면)

-중화능 검정(도 10, 표 26)

-mAb10987 및 mAb10933 사이의 교차-경쟁 검정 없음 확인, 두 항체가 RBD에 동시에 결합(실시예 15-17, 도 13-14)

	mAb10933(카시리비맙)	mAb10987(임데비맙)
항체/가변영역 출처 (표 3)	마우스 B 세포	인간 B 세포
에피토프	RBD 467-510([321])	RBD 432-452([319])
중화 효능(IC50(M)) (표 26)	4.28E-11	4.06E-11

리제네론	WO2021/247779

METHODS FOR TREATING OR PREVENTING SARS-CoV-2 INFECTIONS AND COVID-19 WITH ANTI-SARS-CoV-2 SPIKE GLYCOPROTEIN ANTIBODIES			
우선일	2020-06-03 등	발명자	Samit GANGULYJennifer HamiltonGary HermanAndrea HooperFlonza ISAMeagan O'BRIENSumathi SivapalasingamKenneth TurnerEduardo FORLEO NETO
출원일	2021-06-02		
공개일	2021-12-09		
출원인	Regeneron Pharmaceuticals		
발명 요약	**(청구항 요약)**		
	- SARS-CoV2 항원 결합 분자를 포함하는 조성물을 투여하여 COVID19 개선하기 위한 방법 - 투여 대상, 항체 병용 투여(mAb10933+mAb10987, mAb10933+mAb10987+mAb10985)		
	(실시예)		
	-mAb10933(카시리비맙)+mAb10987(임데비맙) 병용 투여 임상 평가		

리제네론	WO2021/242815

ANTI-SARS-COV-2-SPIKE GLYCOPROTEIN ANTIBODIES AND ANTIGEN-BINDING FRAGMENTS

우선일	2020-05-26 등	**발명자**	Alina Baum, Benjamin Fulton, Christos Kyratsous, George D. Yancopoulos
출원일	2021-05-26		
공개일	2021-12-02		
출원인	Regeneron Pharmaceuticals		

발명 요약

(청구항 요약)

- 에피토프가 중복되지 않는 2종의 SARS-CoV2 항체를 결정하여 SARS-CoV-2 바이러스 감염 예방 또는 치료 방법

(실시예)

-mAb10933(카시리비맙), mAb10987(임데비맙), mAb10985 등의 RBD 결합능, 에피토프 맵핑

-mAb10933(카시리비맙), mAb10987(임데비맙), mAb10985의 단독 또는 칵테일 항체의 회피 변이체(escape mutant)에 대한 중화능 분석

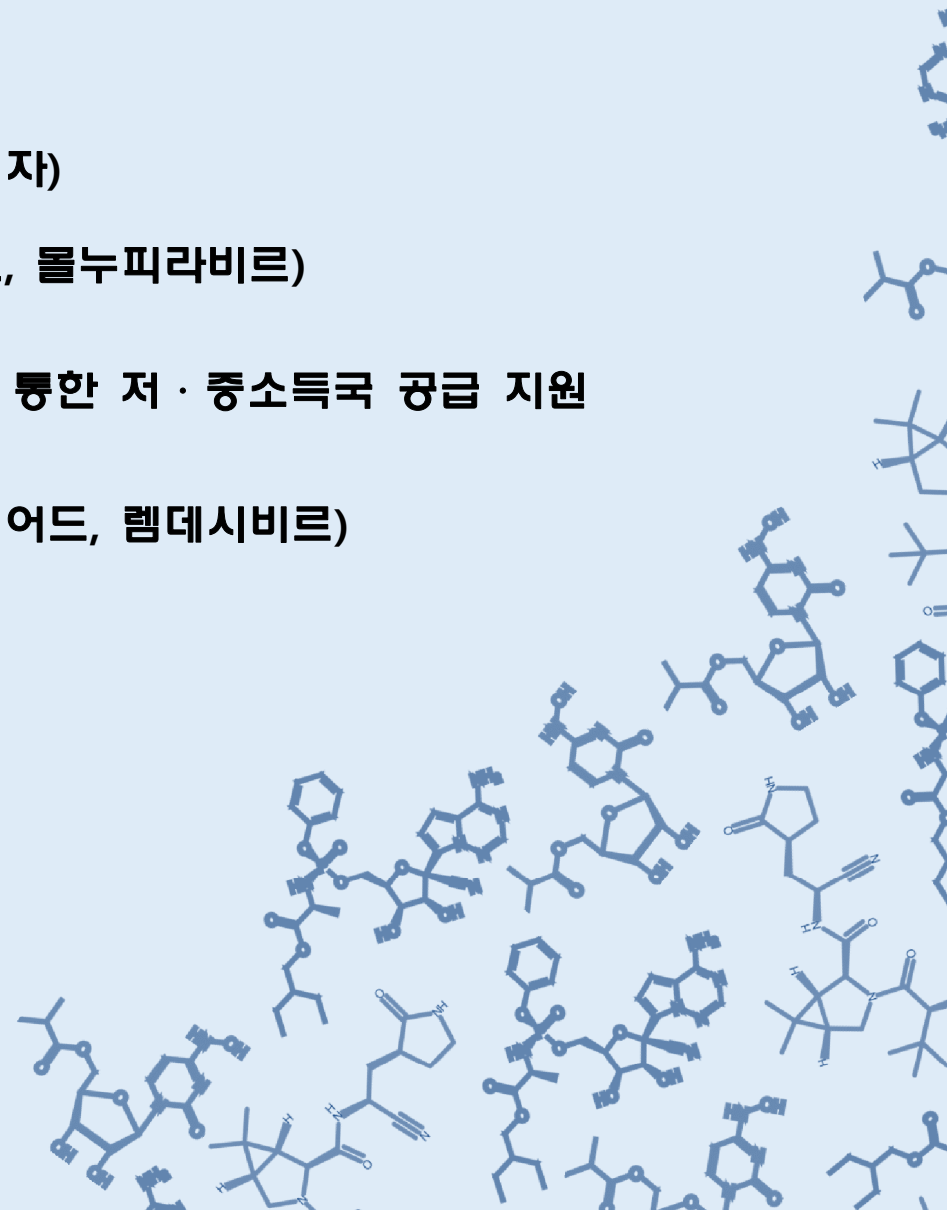
III. 치료제

▷ **팍스로비드**(화이자)

▷ **라게브리오**(머크, 몰누피라비르)

– 의약품특허풀을 통한 저 · 중소득국 공급 지원

▷ **베클루리주**(길리어드, 렘데시비르)



개요

○ 코로나19 화합물 치료제

- 약물재창출 과정을 거쳐 바이러스의 RNA 의존 RNA 폴리머라제(RdRp) 저해제 렘데시비르(주사), 몰누피라비르(경구) 등 치료제로 발굴
- SARS-CoV-2 3CL 단백분해효소 저해제 경구 치료제 개발(팍스로비드, **S-217622(일동제약, 시오노기 제약사, 임상3상 진행중)**
- **(출원경향)** 물질, 결정형 발명, 용도 발명, 제법, 제형 등

○ 의약품특허풀(MPP), 비독점 자발적 라이선스를 체결을 통한 중 저소득 국가 치료제 공급 지원 진행 중

* 의약품특허풀 (MPP, Medicines Patent Pool)

○ 국내 치료제 임상 시험 현황 (2022.06., 중단 업체 포함)

임상1상	임상2상		임상2/3상	임상3상	허가 (긴급사용승인 포함)
텔콘알에프(렌질루맙)	이뮨메드(hzVSF-v13)	진원생명과학(GLS-1027)	대웅제약(DWJ1248)	대웅제약(DWJ1248)	길리어드(베클루리주, 렘데시비르)
제넥신(GX-I7, 임상1b)	동화약품(주)(DW2008S)	대원제약(DWTG5101)	화이자(PF-07321332)	종근당(CKD-314, 나파벨탄)	셀트리온(CT-P59)
	크리스탈지노믹스(주) (CG-CAM20)	바이오리더스 (폴리감마글루탐산, BLS-H01)	제넨셀(ES16001)	신풍제약(피라맥스)	아스트라제네카 백신
	녹십자 웰빙(라이넥주)	현대바이오사이언스 (CP-COV03, 니클로사미드)	**일동제약(S-217622)**		화이자 백신
	유나이티드제약(UI030)	신풍제약(피라맥스)	샤페론(Nusepsin, HY209주)		얀센 백신
	아미코젠파마(AGP600)				모더나 백신
					화이자(팍스로비드)
					머크(라게브리오, 몰누피라비르)
					노바백스 백신
					SK바이오사이언스 백신
					GSK(이부쉴드)

팍스로비드(화이자)

경구 치료제

제 조 사 화이자, 국내 식품의약품안전처 긴급사용승인, 미국, 유럽 등

제 품 명 **팍스로비드(니르마트렐비르 2정(150mg/772.5mg/1정)+ 리토나비르 1정(100mg/787.4mg/1정))**

국내외 공개된 허가·긴급사용승인 제품 설명서 참조

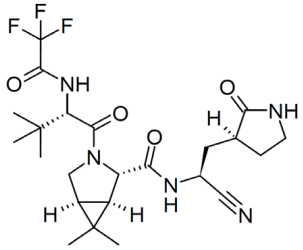
국내생산 셀트리온, 동방 FTL (**의약품특허풀(MPP)** 선정 35개사에 포함), 95개 중저소득국 공급 예정

* MPP(Medicines Patent Pool)는 의약품 특허권 소유자와 라이센스 협상을 통해 제네릭사에 서브라이센스를 부여 후 생산한 제품을 중저수득국에 저렴한 가격으로 공급할 수 있도록 하는 국제 협력 단체(2010년 설립)

유효성분

니르마트렐비르(PF-07321332)

- SARS-CoV-2 주요 단백질분해효소(Mpro)(3C 유사 단백질분해효소(3CL pro), 또는 nsp5 단백질 분해효소) 억제제, peptidomimetic inhibitor
- Mpro 억제시 다단백질 전구체 처리 불가하여 바이러스 복제 방지
- Mpro에 대한 Ki 3.1 nM IC50 19.2 nM(시험관내)



PF-07321332

CAS No. 2628280-40-8

3CL 단백질 분해효소에 의해 절단되는 부위(청색)
modified, Qingxin Li, and CongBao Kang, Microorganisms 2020, 8, 1250; doi:10.3390/microorganisms8081250

WO 2021/250648

리토나비르 - 니르마트렐비르의 CYP3A 매개대사 억제하여 니르마트렐비르의 혈장농도 증가

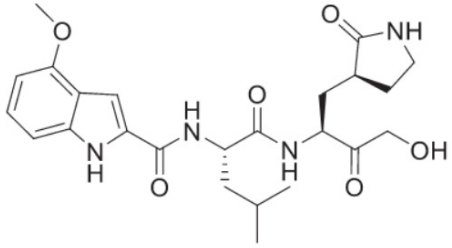
적용 대상	코로나19 확진 환자로서 중증으로 진행위험이 높은 경증 및 중등증 성인 및 소아(12세 이상 40 kg 이상)
용법·용량	니르마트렐비르 300 mg(150 mg 2정)와 리토나비르 100 mg(1정)을 1일 2회로 5일간 경구 투여
유 효 성	- SARS-CoV-2(USA-WA1/2020 분리주) 감염에 대한 EC50, EC90은 각각 62 nM, 181 nM - 알파, 베타, 감마, 델타, 람다 변이주에 대해 유사한 세포배약 항바이러스 활성 가짐. 베타 변이체에 대해서는 3배 감소된 활성 보임 - 만 18세 이상 중증 질환으로 진행 가능성 위험인자를 가진 환자, 또는 60세 이상 고령 환자 대상. **위약에 비해 상대적 위험감소 88%** (코로나19 단일클론항체 치료 없고, 입원하지 않았으며, 증상 발현후 5일 이내 약을 투여한 환자 대상으로 28일까지 관찰한 결과 입원 또는 사망 8/1039명(0.8%, 팍스로비드) vs 66/1046명(6.3% 대조군), 대부분 델타 감염(98%) 환자) - Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta(B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621), Omicron (B.1.1.529) 변이주에 대해 항 바이러스 효과 유지(USA-WA1/2020과 비교시, EC50 3배 이하로 항 바이러스 활성 유지; Beta (B.1.351) 변이주는 약 3.3배)
부 작 용	미각 장애, 설사, 두통, 구토
비 고 ***병용투여시 주의약물 다수**	**[리토나비르에 의해 약물의 분해가 감소하는 약물과 병용하지 않음]** - PF-07321332 CYP3A에 대사됨. 리토나비르는 CYP3A의 억제제임 - CYP3A에 의해 약물 농도가 크게 상승할 경우 위험한 약물과의 병용투여하지 않음 - CYP3A 유도제인 약물과 병용 요법하지 않음. 병용투여시 니르마트렐비르/리토나비르 혈장농도 감소
보 관	실온보관(15-30도), 사용기한 제조일로부터 12개월

경구용 치료제 개발과정

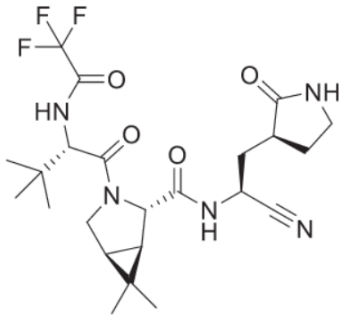
- 타겟 단백질: 3CL protease, 인체 내 유사 효소가 없어서 선택적인 저해제 개발 가능
  (화이자, SARS-CoV-1 3CL protease 억제제 개발 경험 있음)
  -> PF-7304814, PF-00835231 개발 : 정맥주사용

- 2020.9월 PF-7304814(Lufotrelvir) 임상시험 도입, 정맥주사, 주입 후 PF-00835231로 전환(활성 물질)

- PF-00835231은 극성이 강하여 경구로 개발하기 위해서 nitrile과 6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, trifluoroacetamide 치환기 도입하여, PF-07322331 제조



PF-00835231



PF-07321332

(참고 문헌) DAFYDD R. OWEN, CHARLOTTE M. N. ALLERTON et al., An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19, **SCIENCE 2 Nov 2021 Vol 374, Issue 6575 pp.1586-1593** DOI: 10.1126/science.abl4784 (그림 1 등 참조)
WO 2021/250648

치료제 특허 화이자 출원 3CL 단백분해효소 억제제 출원
- 화이자는 SARS 감염 유행시부터 3C protease 저해제 연구 지속

WO 2021/250648	**Pfizer Inc.**	**NITRILE-CONTAINING ANTIVIRAL COMPOUNDS (PF-07321332 관련, 팍스로비드 유효성분)**
WO 2021/176369	Pfizer Inc.	METHODS OF INHIBITING SARS-COV-2 REPLICATION AND TREATING CORONAVIRUS DISEASE 2019 (PF-0835231, 07304814 관련)
WO 2021/205298	Pfizer Inc.	COMPOUNDS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF COVID-19(PF-0835231, 07304814 관련)
WO 2021/205296	Pfizer Inc.	METHOD OF TREATING COVID-19 (PF-00835231 등 관련)
WO 2021/205290	Pfizer Inc.	COMPOUNDS AND METHOD OF TREATING COVID-19 (PF-00835231 등 관련)
WO 2022/013684	Pfizer Inc.	ANTIVIRAL HETEROARYL KETONE DERIVATIVES
[SARS 3C protease 저해제]		
WO 2006/061714	Pfizer Inc.	Anticoronaviral compounds and compositions, their pharmaceutical uses and materials for their synthesis (SARS 3C protease 저해제)
WO 2004/093860	Pfizer Inc.	Inhibitors of SARS related coronavirus proteinase (SARS 3C protease 저해제)

Patentscope

Applicant:
Pfizer

Keyword:
SARS-CoV-2
3CL protease

화이자	WO 2021/250648

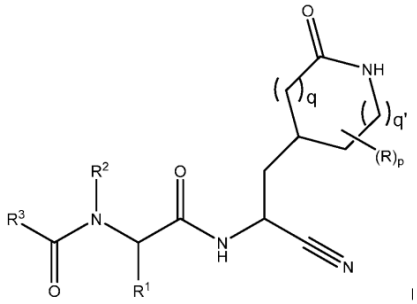
NITRILE-CONTAINING ANTIVIRAL COMPOUNDS

우선일	2020-09-03 등	발명자	OWEN, Dafydd Rhys; PETTERSSON, Martin Youngjin REESE, Matthew Richard; SAMMONS, Matthew Forrest TUTTLE, Jamison Bryce; VERHOEST, Patrick Robert WEI, Liuqing; YANG, Qingyi; YANG, Xiaojing
출원일	2021-08-06		
공개일	2021-12-16		
출원인	PFIZER INC.		

발명 요약

(청구항 요약)

- 하기 구조의 화합물, 이를 포함하는 조성물, 이를 경구 투여하여 COVID-19 치료하는 방법, 용법 용량, Ritonavir와 병용투여 방법



(실시예)

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-Cyano-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl}-6,6-dimethyl-3-[3-methyl-N-(trifluoroacetyl)-L-valyl]-3-azabicyclo[3.1 0]hexane-2-carboxamide 등 화합물 제법, 제형, SARS-CoV-2 감염에 대한 항 바이러스 활성 시험

패밀리 특허

AU2021266232B1; AU2021266232C1; AU2022202158A1; AU2022202158B2; BR112021022419A2; CA3137824A1; CL2021002965A1; CN114466838A; CN114681443A; CO2021015067A2; CR20210558A; ECSP21080528A; EP3953330A1; **KR20220031547A; KR20220045251A;** PE20220432A1; US11351149B2; US2022062232A1; US2022142976A1; UY39372A

화이자	WO 2021/176369

METHODS OF INHIBITING SARS-COV-2 REPLICATION AND TREATING CORONAVIRUS DISEASE 2019

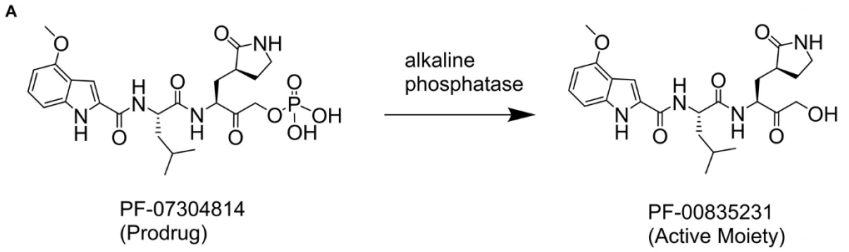
우선일	2020-03-06 등	발명자	BEZAWADA, Padmavani; BURKE, Benjamin Joseph; HAWKING, Emma Louise; HOFFMAN, Robert Louis; KANIA, Robert Steven; LILLIS, Jonathan Richard; O'BRIEN LARAMY, Matthew Nathan; PENCHEVA, Klimentina Dimitrova; SULLIVAN, Bradley Paul; THIEL, Andrew John; TICEHURST, Martyn David
출원일	2021-03-03		
공개일	2021-09-10		
출원인	PFIZER INC.		

발명 요약

(청구항 요약)

- N-((1S)-1-{[((1S)-3-hydroxy-2-oxo-1-{[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]methyl}propyl)amino]carbonyl}-3-methylbutyl)-4-methoxy-1H-indole- 2-carboxamide 등 화합물
- 제형, 조성물

Boras, B., Jones, R.M., Anson, B.J. et al.
Preclinical characterization of an intravenous coronavirus 3CL protease inhibitor for the potential treatment of COVID19. Nat Commun 12, 6055 (2021).
https://doi.org/10.1038/s41467-021-26239-2



(실시예)

N-((1S)-1-{[((1S)-3-hydroxy-2-oxo-1-{[(3S)-2-oxopyrrolidin-3- yl]methyl} propyl)amino] carbonyl}-3-methylbutyl)-4-methoxy-1H-indole-2-carboxamide(PF-00835231, PF-7304814의 활성 물질)

- 표3 다양한 코로나바이러스(SARS-CoV-2 포함)의 3CL pro에 대한 활성(표3-4)
- 항바이러스 활성 시험(표5-6)
- 제형(표5, 표7 등):
  PEG400, 에탄올, 폴리소르베이트80 포함 제형;
  SBE-β-CD 또는 HP-β-CD 포함 제형, 에탄올 추가로 포함 가능

화이자	WO 2021/205298

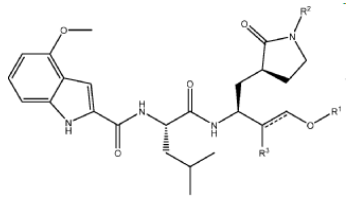
COMPOUNDS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF COVID-19

우선일	2020-03-06 등	발명자	BEZAWADA, Padmavani; HAWKING, Emma Louise HOFFMAN, Robert Louis; JAINI, Rohit; KANIA, Robert Steven KULKARNI, Samir; LILLIS, Jonathan Richard; LUTHRA, Suman O'BRIEN LARAMY, Matthew Nathan; OWEN, Dafydd Rhys PENCHEVA, Klimentina Dimitrova; PETTERSSON, Martin Youngjin RANE, Anil Mahadeo; SAMMONS, Matthew Forrest SULLIVAN, Bradley Paul; THIEL, Andrew John TICEHURST, Martyn David; TUTTLE, Jamison Bryce
출원일	2021-03-03		
공개일	2021-09-10		
출원인	PFIZER INC.		

발명 요약

(청구항 요약)

- 하기의 화합물, 제형, 조성물, 치료방법 (PF-7304814, 00835231 등 포함)



(실시예)

(3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl dihydrogen phosphate **(PF-7304814)**/ N-((1S)-1-{[((1S)-3-hydroxy-2-oxo-1-{[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]methyl}propyl)amino] carbonyl}-3-methylbutyl)- 4-methoxy-1H-indole-2-carboxamide **(PF-00835231)** 등 화합물

- 표3 다양한 코로나바이러스(SARS-CoV-2 포함)의 3CL pro에 대한 활성(표3-4), 항바이러스 활성 시험(표5-7)
- PF-7304814 제형: PEG400, PEG3350, (PEG400 및 PEG3350) 조합, 또는 폴리소르베이트80 제형

화이자	WO 2021/205296		
METHOD OF TREATING COVID-19			
우선일	2020-04-05 등	발명자	HOFFMAN, Robert Louis; KANIA, Robert Steven OWEN, Dafydd Rhys; PETTERSSON, Martin Youngjin SAMMONS, Matthew Forrest; TUTTLE, Jamison Bryce
출원일	2021-04-01		
공개일	2021-10-14		
출원인	PFIZER INC.		
발명 요약	**(청구항 요약)** - 하기 화합물, 이를 포함하는 COVID-19 치료 방법 (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2- oxopyrrolidin-3-yl]butyl acetate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2- oxopyrrolidin-3-yl]butyl pivalate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl benzoate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl 4-methylbenzoate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl 4-fluorobenzoate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl 4-cyanobenzoate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl 4-methoxybenzoate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl 4-chlorobenzoate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl 2,6-dichlorobenzoate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl 2,6-dimethylbenzoate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-Indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl 2,6-difluorobenzoate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl 2,6-dimethoxybenzoate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl 4-chloro-2-hydroxybenzoate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]butyl 4-cyano-2-fluorobenzoate; (3S)-3-({/\/-[(4-methoxy-1/-/-indol-2-yl)carbonyl]-L-leucyl}amino)-2-oxo-4-[(3S)-2- oxopyrrolidin-3-yl]butyl 2-cyanobenzoate; **(실시예)** N-((1S)-1-{[((1S)-3-hydroxy-2-oxo-1-{[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]methyl}propyl)amino]carbonyl}-3-methylbutyl)-4-methoxy-1H-indole-2-carboxamide(PF-00835231) 등 화합물 - 3CL protease 억제 활성(실시예 1-15 화합물)		

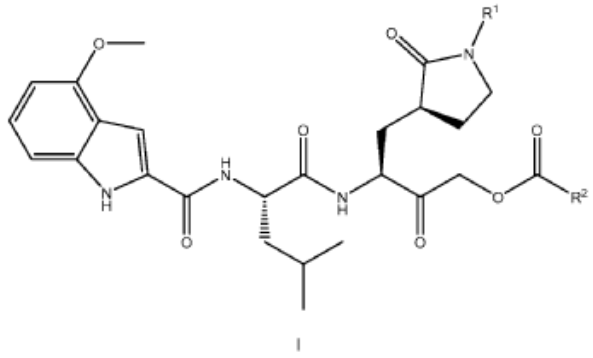
화이자	WO 2021/205290

COMPOUNDS AND METHOD OF TREATING COVID-19			
우선일	2020-04-05 등	발명자	KANIA, Robert Steven; OWEN, Dafydd Rhys PETTERSSON, Martin Youngjin SAMMONS, Matthew Forrest TUTTLE, Jamison Bryce
출원일	2021-03-31		
공개일	2021-10-14		
출원인	PFIZER INC.		

발명 요약

(청구항 요약)

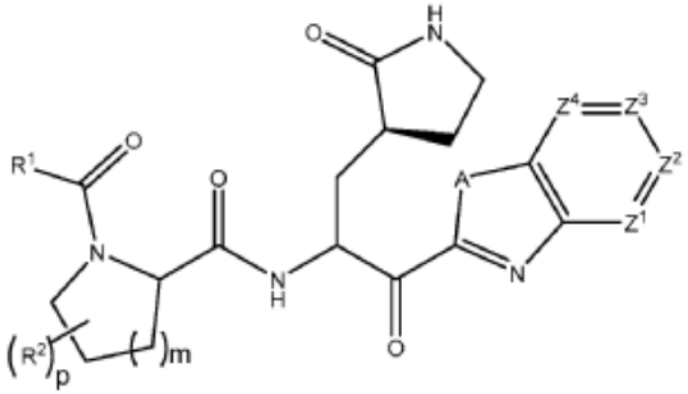
- 하기의 화합물 , 이를 포함하는 조성물, 이를 이용한 치료방법



(실시예)

- 실시예 화합물들의 3CL protease 억제 활성

N-((1S)-1-{[((1S)-3-hydroxy-2-oxo-1-{[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]methyl}propyl)amino]carbonyl}-3-methylbutyl)-4-methoxy-1H- indole-2-carboxamide 등

화이자	WO 2022/013684		
ANTIVIRAL HETEROARYL KETONE DERIVATIVES			
우선일	2020-07-11	발명자	OWEN, Dafydd Rhys; PETTERSSON, Martin Youngjin REESE, Matthew Richard; SAMMONS, Matthew Forrest TUTTLE, Jamison Bryce; YANG, Qingyi
출원일	2021-07-07		
공개일	2022-01-20		
출원인	PFIZER INC.		
발명 요약	(청구항 요약)		
	- 하기 화합물, 조성물, 이를 이용한 치료방법 		
	(실시예)		
	- 20개 화합물의 항바이러스 활성		

라게브리오(머크)

경구 치료제

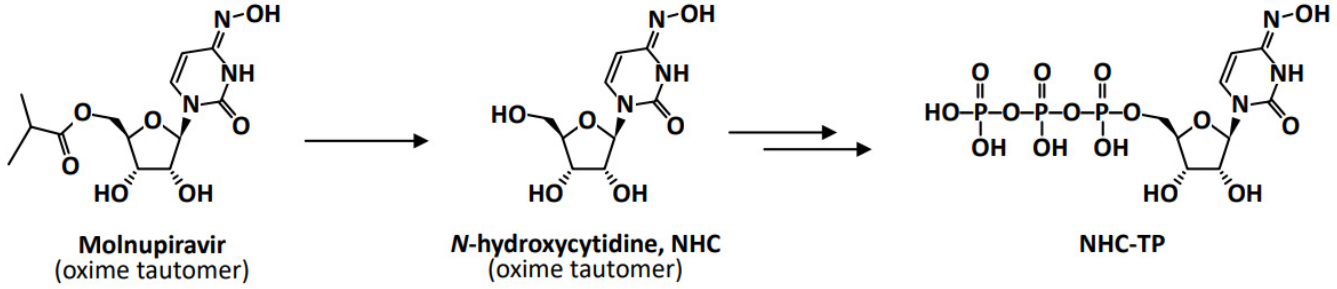
제 조 사	머크 (국내, 미국 등 긴급사용승인)
제 품 명	**라게브리오(몰누피라비르)**
국내생산	한미약품(완제품+원료), 셀트리온(완제품), 동방에프티엘(원료) 의약품특허풀(MPP)을 통해 105개국 중저소득국에 공급 예정.

* MPP(Medicines Patent Pool)는 의약품 특허권 소유자와 라이센스 협상을 통해 제네릭사에 서브라이센스를 부여 후 생산한 제품을 중저수득국에 저렴한 가격으로 공급할 수 있도록 하는 국제 협력 단체(2010년 설립)
- 몰누피라비르 비용: 미국 $712 vs 중저소득 국가 제네릭 $20

유효성분

몰누피라비르(EIDD-2801/MK-4482) 200 mg: 리보핵산 전구체

- {(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]oxolan-2-yl}methyl 2-methylpropanoate
- 체내에서 β-D-N4-hydroxycytidine(NHC, EIDD-1931)로 전환
  -> 세포내에서 triphosphate 폼으로 대사(NHC-TP)



국내외 공개된 허가·긴급사용승인 제품 설명서 참조

CAS No.
2349386-89-4

	- NHC-TP는 SARS-CoV-2 RNA 폴리머라아제(nsp12)의 기질로 작용하여, 코로나19 바이러스의 복제 과정에서 리보핵산 대신 삽입되어 돌연변이 유발, 바이러스 사멸을 유도 - 세포실험에서 EC50 0.67~2.66 μM(A549 세포), 0.32~2.03 μM(Vero E6 세포) - Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda(C.37), Mu (B.1.621) Omicron (B.1.1.529/BA.1 and BA.1.1): 유사 억제 효과, EC50 0.95-2.6 μM.
기타성분	- 캡슐 내용물: 몰누피라비르 200 mg, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose and purified water. - 캡슐 쉘: hypromellose, red iron oxide, titanium dioxide. - 캡슐 프린트: white ink made of butyl alcohol, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, potassium hydroxide, propylene glycol, purified water, shellac, strong ammonia solution, titanium dioxide.
적용대상	SARS-CoV-2 확진 환자로, 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 성인 환자. - 18세 이상, 소아 청소년 제외(뼈, 연골 독성 가능성), 임부 제외(태아 독성 가능성-동물실험 기반) - 증상 발현 5일 이내에 투약 권고. 입원 후 치료시 유익성 관찰되지 않음, - 다른 코로나19 치료제를 사용할 수 없거나 다른 코로나 치료제가 임상적으로 적절하지 않은 환자(베클루리주(렘데시비르, 주사제) 또는 팍스로비드(간장애, 신장애 환자 복용 어려움)를 사용하기 어려운 환자 등)
용법·용량	1회 800 mg(200 mg 4 캡슐), 1일 2회, 5일간(연속 5일보다 긴 기간 사용시 효과 입증되지 않음)
유 효 성	1433명 대상(18세 이상), **라게브리오 투약군은 30% 위험 감소 효과**
부 작 용	설사, 메스꺼움, 어지러움 등
보 관	실온 보관(15-30도), 제조일로부터 24개월

경구용 치료제 개발과정	- 에모리 대학, Drug Innovation Ventures at Emory에서 개발(EIDD-1931, 2013년~) 인플루엔자, 에볼라, 치쿤군야, 코로나바이러스 등에 항 바이러스 효과 보임 - 2018년 몰누피라비르 개발(EIDD-1931의 isopropyl 전구체) - 2019년 인플루엔자 치료용 경구 항 바이러스제로 임상1상 진입, 2020년 인플루엔자 치료용도로 IND submission - 2020년 약물재창출 일환으로 몰누피라비르의 SARS-CoV-2에 대한 항 바이러스 활성 발견 - Ridgeback Biotherapeutics L.P.에 라이선스, 머크와 함께 안전성, 유효성 시험

치료제 특허

WO 2019/113462 US 11331331(등록) KR 10-2248165(등록) KR 10-2021-7012910(분할)	Emory Univ.	N4-Hydroxycytidine And Derivatives And Anti-Viral Uses Related Thereto (조성물)	Patentscope Applicant: Emory Merck Ridgeback Keyword: SARS-CoV-2 nsp12 RdRp EIDD-2801 EIDD-1931 molnupiravir
WO 2021/159044	Emory Univ.	N4-hydroxycytidine and derivatives and anti-viral uses related thereto	
WO 2022/047229	Emory Univ., Merck	Novel forms of antiviral nucleosides(결정형)	
[유사체]			
WO 2019/173602 KR 10-2020-7028655	Emory Univ.	Preparation of 4'-halogen contg. nucleotide and nucleoside therapeutics and uses related thereto	
WO 2021/137913	Emory Univ.	Preparation of 4'-halogen contg. nucleotide and nucleoside therapeutics and uses related thereto	

[제조방법, 결정형, 제형; 중국 특허]

CN 112778387	Hangzhou Cheminspire Technologies	Molnupiravir crystal form A for SARS-CoV-2 polymerase inhibitor and preparation method thereof
CN 112552288	Hangzhou Cheminspire Technologies	Method for preparing 4-hydroxyamino -5'-(2-methyl propanoyl) uridine
CN 112608357	Hangzhou Cheminspire Technologies	Preparation of antiviral drug Molnupiravir using microchannel reactor
CN 113735925	Jiangsu Ruishi Biological Technology	Key intermediate of antiviral drug molnupiravir and its preparation method with high yield
CN 113831377	Jiangsu Zenji Pharmaceuticals	Preparation of molnupiravir related substances and its application in molnupiravir active pharmaceutical ingredients
CN 113880903	Xiamen Weijia Pharmaceutical	Preparation of molnupiravir with cytidine as starting material
CN 113880902	Jiangsu Ruishi Biological Technology	Molnupiravir pharmaceutical intermediate and its preparation method
CN 113956312	Shandong Cheng-chuang Blue Sea Pharm. Tech.	Method for preparation of molnupiravir
CN 114306254	Anhui HaiKang Pharmaceutical	Preparation method of antiviral drug molnupiravir
CN 114306284	Zenji Research Laboratories	Antivirus molnupiravir taste-masking granule and preparation method thereof

CN 114315933	Haihua Life (Xiamen) Technology	Preparation method of potential anti- novel coronavirus drug molnupiravir
CN 114478658	Suzhou Zenji Pharmaceuticals Ltd.	Synthetic method of molnupiravir using sodium carbonate

[제조방법 관련, 인도]

IN 202141018775	Divi's Laboratories	Process for the preparation of molnupiravir
IN 202121014827	Fermenta Biotech	Scalable Two Step Synthesis Of Molnupiravir
IN 202121005152	Fermenta Biotech	Chemo-Enzymatic Process For Synthesis Of Molnupiravir
IN 202141011933	OPTIMUS DRUGS PVT	IMPROVED PROCESS FOR MOLNUPIRAVIR
IN 20211042313	Ami Lifesciences Private	Synthesis of molnupiravir by green chemistry
IN 202121029804	Century Pharmaceuticals	An improved process for the synthesis of molnupiravir through catalysis

[NHC 관련]

WO 2015/038596 US 10149859 B2	Emory Univ.	Preparation of amino acid-containing nucleotide and nucleoside triphosphates as antiviral agents (EFVX-01931 **(EIDD-1931)**)

WO 2016/106050 AU 2015370004 B2 KR 10-2017-7020692	Emory Univ.	Preparation of N4-hydroxycytidine and derivatives and antiviral uses elated thereto(EIDD-1931, 유도체 등)
WO 2016/145142	Emory Univ.	Preparation of amino acid-containing nucleotide and nucleoside triphosphates as antiviral agents EIDD-2023
WO 2017/156380 US 10874683 B2	Emory Univ.	Preparation of N4-hydroxycytidine and derivatives and antiviral uses elated thereto(EIDD-1931 및 유도체)

에모리 대학	WO 2019/113462

N4-HYDROXYCYTIDINE AND DERIVATIVES AND ANTI-VIRAL USES RELATED THERETO

우선일	2017-12-07 등	발명자	PAINTER, George, R. BLUEMLING, Gregory, R. NATCHUS, Michael, G. GUTHRIE, David
출원일	2018-12-07		
공개일	2019-06-13		
출원인	Emory University		

발명 요약

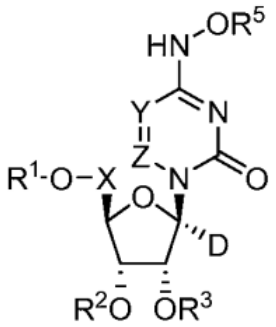
(청구항 요약)

- 하기 화합물을 포함하는 조성물, 이를 이용한 코로나바이러스 등 바이러스 감염 치료용 조성물 등

(실시예)

- EIDD-2801 등 제조방법
- N(4)-hydroxycytidine(EIDD-1931)의 알파바이러스 감염에 대한 효과(Ross River, EEE, WEE, VEE, CHIK 바이러스) Arenaviridae(Lassa fever virus 포함), Togaviridae(VEEV, EEEV, WEEV, CHIKV 등), Flaviviridae(DENV2, YFV, ZIKV 등), Bunyaviridae(Severe fever thrombocytopenia syndrome virus 등), Coronaviridae(MERS, SARS 등), Influenza virus, Ebola virus, Norovirus, Picornaviridae(Poliovirus 등), parainfluenza, RSV 등

- 약물동력학, 인플루엔자, SARS, MERS에 대한 약리효과(EIDD-2801 등)

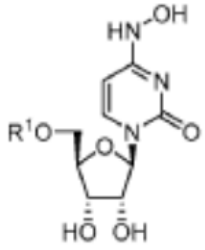
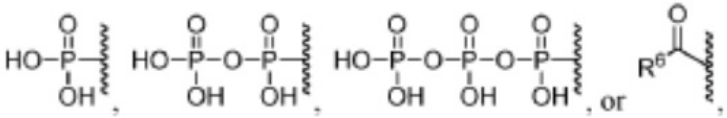


Formula I

패밀리 특허

AU2018378832A1; AU2018378832B2; AU2018378832B9; AU2021206866A1; BR112020010581A2; CA3082191A1; CA3082191C; CN111372592A; EP3706762A1; EP3706762A4; GB2581936A; GB2581936B; GB2590198A; GB2590198B; IL274155A; JP2021042235A; JP2021165280A; JP2021505530A; JP6804790B1;
KR102248165B1; KR20200071119A; KR20210050594A;
PH12020550607A1; RU2020116571A; RU2020116571A3; SG11202004403QA;
US11197882B2; US11331331B2; US2020276219A1; US2022016153A1

에모리 대학	WO 2021/159044

N4-HYDROXYCYTIDINE AND DERIVATIVES AND ANTI-VIRAL USES RELATED THERETO			
우선일	2020-02-07 등	발명자	PAINTER, George R.; BLUEMLING, Gregory R. NATCHUS, Michael G.; MAO, Shuli MARENGO, Jose; HAGER, Michael W. PERRYMAN, David
출원일	2021-02-07		
공개일	2021-08-12		
출원인	Emory University		
발명 요약	**(청구항 요약)** - 하기 화합물을 포함하는, SARS-CoV-2 치료용 조성물 등  **Formula XXI**  where R^6 is alkyl or carbocyclyl. **(실시예)** - EIDD-2801 등 제조방법 - N(4)-hydroxycytidine(EIDD-1931)의 알파바이러스 감염에 대한 효과(Ross River, EEE, WEE, VEE, CHIK 바이러스) Arenaviridae(Lassa fever virus 포함), Togaviridae(VEEV, EEEV, WEEV, CHIKV 등), Flaviviridae(DENV2, YFV, ZIKV 등), Bunyaviridae(Severe fever thrombocytopenia syndrome virus 등), Coronaviridae(MERS, SARS 등), Influenza virus, Ebola virus, Norovirus, Picornaviridae(Poliovirus 등), parainfluenza, RSV 등 - 약물동력학(임상시험 포함), 인플루엔자, SARS, MERS에 대한 약리효과(EIDD-2801 등)		
패밀리 특허	EP4017501A1; TW202140040A; US2021252033A1		

에모리 대학	WO 2019/173602

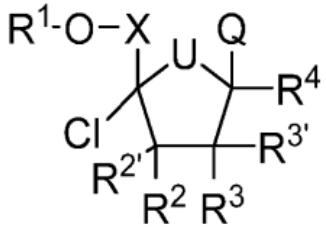
4'-HALOGEN CONTAINING NUCLEOTIDE AND NUCLEOSIDE THERAPEUTIC COMPOSITIONS AND USES RELATED THERETO

우선일	2018-03-07	발명자	PAINTER, George R. PERRYMAN, David BLUEMLING, Gregory R.
출원일	2019-03-07		
공개일	2019-09-12		
출원인	Emory University		

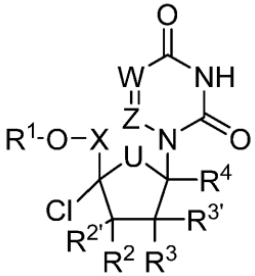
발명 요약

(청구항 요약)

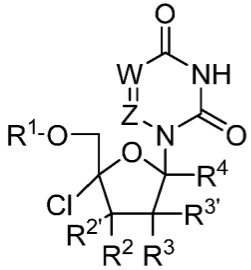
- 하기 화합물을 포함하는 조성물, 이를 이용한 코로나바이러스 등 바이러스 감염 치료방법



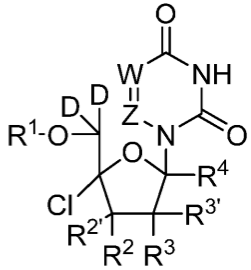
Formula I



Formula II



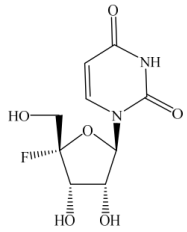
Formula IIIa



Formula IIIb

(실시예)

- EIDD-2749, 그 전구체(EIDD-2838 포함) 등 제조방법
- EIDD-2749, EIDD-2838 등의 항바이러스 효과
  Togaviridae(VEEV, EEEV, WEEV, CHIKV 등), Bunyaviridae(Severe fever thrombocytopenia syndrome virus 등), Arenaviridae(Lassa Fever virus 등), Influenza virus, parainfluenza, RSV, Ebola virus, Coronaviridae(MERS, SARS 등), Flaviviridae(DENV2, YFV, ZIKV 등), Norovirus, Picornaviridae (Poliovirus 등)



EIDD-02749

패밀리 특허

AU2019231725A1; BR112020018209A2; CA3093222A1; CN112074506A;EA202092117A1; EP3762372A1; EP3762372A4; GB2589205A; JP2021517132A; **KR20200140274A;** PH12020551404A1; RU2020132881A; SG11202008527WA; US2021308168A1

에모리 대학	WO 2021/137913

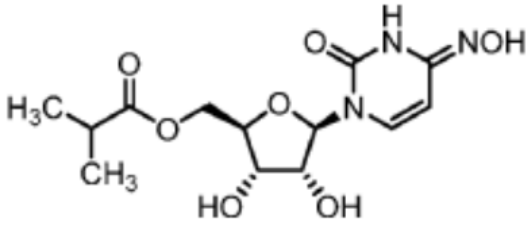
NOVEL FORMS OF ANTIVIRAL NUCLEOSIDES

우선일	2020-08-27	발명자	BOTHE, Jameson R. BRUNSKILL, Andrew Patrick Jude LOCKWOOD, Mark NEWMAN, Justin Allen SAINDANE, Manohar T.
출원일	2021-08-27		
공개일	2022-03-03		
출원인	Emory University MERCK SHARP & DOHME		

발명 요약

(청구항 요약)

-{(2A,3S,4A,5A)-3,4-dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2J7)-yl]oxolan-2-yl}methyl 2-methylpropanoate(molnupiravir) 결정형 1, 이를 이용한 SARS-CoV-2 항 바이러스 용도



- EEEV, WEEV, VEEV, CHIK, Ebola virus, influenza virus, RSV, Zika virus, coronaviruses(SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2. 등)

(실시예)

- Molnupiravir 결정형 I, II
- 캡슐 제형

200 mg of Molnupiravir, Form I,
67.1 mg of microcrystalline cellulose,
8.6 mg of hydroxypropyl cellulose,
8.6 mg of croscarmellose sodium,
1.4 mg of magnesium stearate.
encapsulation into hydroxypropyl methylcellulose capsules.

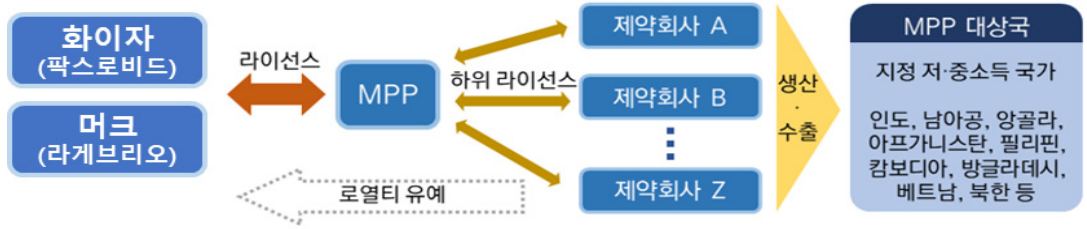
- Tablet 제형

200 mg of Molnupiravir, Form I,
21.25 mg microcrystalline cellulose,
21.25 mg of lactose,
6.00 mg of croscarmellose sodium, and
1.50 mg of magnesium stearate.

의약품특허풀을 통한 저·중소득국 공급 지원

○ **머크, 화이자**는 저·중소득 국가 105개국 또는 95개국 대상으로 **의약품특허풀(MPP)***과 **자발적 특허 라이선스** 합의

* 의약품특허풀(Medicines Patent Pool(MPP))은 UN 지원 단체로 특허 라이선스를 통해 저소득국에 의약품을 보급하는 국제단체(2010년 설립)



머크(라게브리오): 105개국 대상
화이자(팍스로비드): 95개국 대상

* 복제약 생산국 중 인도, 남아공은 포함되나, **한국, 중국, 브라질은 미포함**

❶ **MPP는** 화이자社와의 라이선스에 근거해 **치료제 제조**를 희망하는 **복제약 제조회사**(전세계 어디나 가능)와 비독점적 **하위 라이선스를 체결**
→ **복제약 제조회사**는 **MPP 대상국에서만 사용하도록 복제약 생산·수출 가능**

❷ **(로열티)** WHO가 **코로나19를 국제적 공중보건 비상사태**로 유지하는 동안에는 **로열티 한시적 면제**

○ 코로나19 백신, 치료제 기술 공유 및 특허 유예 현황

	모더나 백신	화이자 경구치료제 (팍스로비드)	머크 경구치료제 (라게브리오)	길리아드 치료제 (베클루리, 렘데시비르)
종류	바이오의약 (mRNA)	합성 의약	합성의약	합성의약
기술공유 특허유예	코백스 저소득 92개국 특허권 행사 하지 않음	의약품 특허풀과 라이선스 합의, **저·중소득 95개국** 보급시 로얄티 영구적 또는 한시적 면제	의약품 특허풀과 라이선스 합의, **저·중소득 105개국** 보급시 로얄티 영구적 또는 한시적 면제	제네릭 회사 다수(인도, 파키스탄 등)와 비독점 자발적 라이선스를 체결. 127개 저·중소득 국가에 공급. 로얄티 한시적 면제
	삼성바이오로직스 위탁생산	셀트리온, 동방에프티엘 제네릭 생산	셀트리온, 동방에프티엘, 한미약품 제네릭 생산	

베클루리(Veklury)주(렘데시비르, 길리어드)

경구 치료제

제 조 사

길리어드 사이언스(국내, 미국, 유럽 등)

- 2020. 5월, 제네릭 회사 다수*(인도, 파키스탄 등)와 비독점 자발적 라이선스를 체결하여 127개 중저소득 국가에 렘데시비르 공급.
- WHO가 팬데믹 종식 선언시까지 또는 타사의 COVID-19 백신, 치료제가 승인될 때까지 로얄티 면제

국내외 공개된 허가·긴급사용승인 제품 설명서 참조; **길리어드 홈페이지**

제 품 명

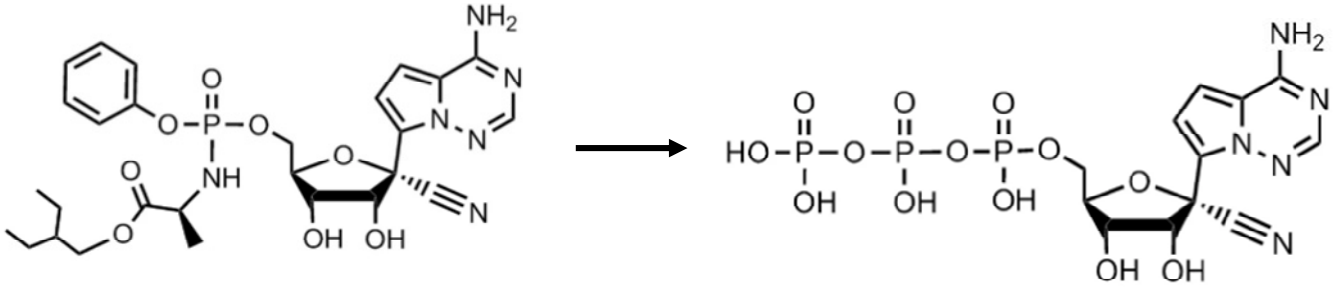
베클루리주 정맥주사용 동결건조분말

유효성분

렘데시비르(GS-5734)

- 아데노신 삼인산(ATP)의 유사체, 아데노신 뉴클레오티드 전구약물

CAS No. 1809249-37-3



렘데시비르(GS-5734) **활성 성분(GS-443902)**

WO 2021/154687

- 뉴클레오시드 리보핵산 중합효소 억제제 : RNA 복제중 사슬형성 종료를 지연, RNA 합성 저해
- (생체외 바이러스 활성)
  일차 인간기도상피 세포: 투여후 48시간에서 세포배양 항 바이러스 활성 EC50 9.9nM
  사람 폐 상피세포 Calu-3 세포 A549-ACE2 세포: 투여후 72시간, 48시간에 EC50 280 nM, 115 nM 등
  클로로퀸과 병용시 렘데시비르 항바이러스 활성 감소

WO 2021/243157

기타성분	- 수산화나트륨, 염산, 설포부틸에테르-베타-사이클로덱스트린	WO 2019/014247 WO 2021/207049
적용대상	SARS-CoV-2 확진 환자로, 다음에 해당하는 성인 및 소아(12세이상, 40kg 이상) 입원 환자 - 폐렴, 산소포화도 94% 이하, 보조산소 치료 필요 환자, 기계환기 또는 체외막산소요법이 필요한 환자 - 신장애 환자(eGFR 30 ml/min 미만)에게는 투여하지 않음	
용법·용량	- 제1일 200 mg(부하용량), 제2일 이후 100 mg(유지용량), 30분~120분 걸쳐 1일 이회 점적 정맥투여 - 권장 투여기간 5일, 추가로 5일간 투여, 전체 투여기간은 10일 이내 - (유럽 EMA) 증상 발현 후 7일 이내 투여, 산소보조가 필요없지만 중증으로 발전할 가능성이 있는 환자는 3일동안 투여	
유 효 성	**(NIAID-ACTT-1 임상시험)** 회복까지의 시간은 시험군 10일, 위약군 15일 - 회복까지의 시간 중앙값은 경증/중등증 환자 105명에서 시험군 및 위약군 모두 5일 - 중증환자 957명에서 시험군 11일, 위약군 18일 - 이미 ECMO 또는 기계 호흡 중인 환자에서는 차이가 없음 **(GS-US-540-9012 임상시험)** 545명 입원가능성이 높은 비입원 환자 대상 - 렘데시비르 3일 투여시(증상 발현 후 7일 이내), 입원율 87% 감소 28일 동안 관찰시, 투여군 0.7 % (2/279) vs 위약군 5.3% (15/283) **(변이주에 대한 효과-EMA)** 시험관내 실험 결과 Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2)에 대해 유사한 항바이러스 효과(1.5배 이하 변화)	
부 작 용	- 건강한 사람에게 나타나는 가장 흔한 부작용은 간기능 수치 증가, 환자에서 나타나는 가장 흔한 부작용은 어지럼증(약 10%) - 투여부위 반응 및 아나필락시스 반응 포함 과민증, 간기능 수치 증가 (ALT), 신장독성 가능성	

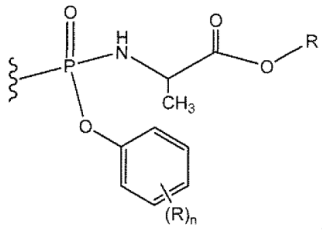
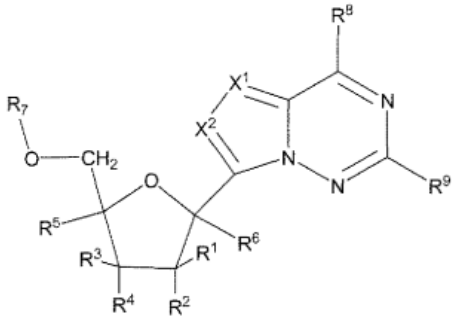
	(동물실험에서 신장 장애 관찰), 동성서맥(sinus bradycardia), 프로트롬빈 시간 연장
비 고	시험관내 실험시, CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3 억제제로 작용
보 관	밀봉용기, 실온보관(1~30도), 사용기간: 제조일로부터 36개월

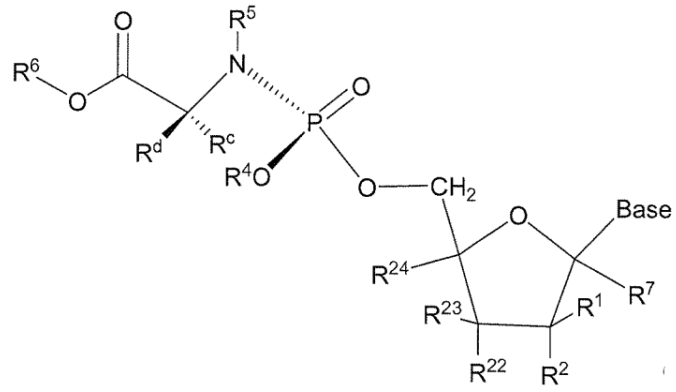
경구용 치료제 개발과정	- 광범위 항 바이러스 의약품. - C형 간염 치료제로 개발되었다가 이후 에볼라 바이러스 치료제로 개발(2014-2016) 이 용도로는 렘데시비르보다 다른 항체 효과가 뛰어나 개발 중단 - 2020.2월 SARS-CoV-2 치료용 임상3상 시험 돌입 - 2020.5월부터 SARS-CoV-2 치료제로 긴급사용승인

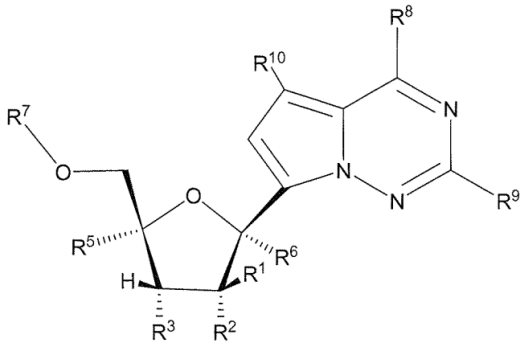
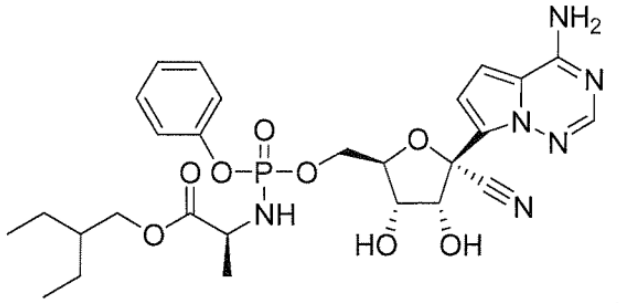
치료제 특허

WO 2009/132135 KR 10-1681559	Gilead Sciences Inc.	1' - Substituted Carba-Nucleoside Analogs for antiviral treatment **(화합물)**	**Patentscope, etc.,** **Applicant:** Gilead **Keyword:** SARS-CoV-2 **그외 검색:** 구조 CAS No.
WO 2012/012465	Gilead Sciences Inc.	Methods for the preparation of diasteromerically pure phosphoramidate prodrugs (제조방법)	
WO 2012/012776 KR 10-1821680	Gilead Sciences Inc.	Methods and compounds for treating paramyxoviridae virus infections **(화합물)**	
WO 2016/069826 KR 10-1822348	Gilead Sciences Inc.	Methods for treating filoviridae virus infections (에볼라 바이러스 치료용)	
WO 2017/049060	Gilead Sciences Inc.	Preparation of amino acid-containing nucleotides and methods for treating Arenaviridae and Coronaviridae virus infections	

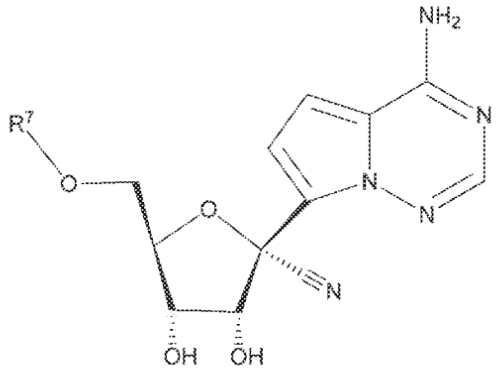
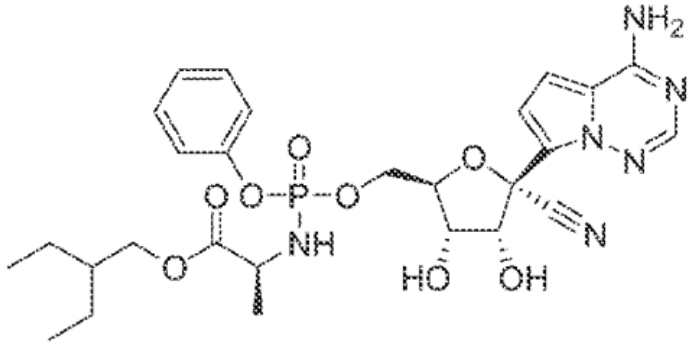
WO 2017/184668	Gilead Sciences Inc.	Preparation of amino acid-containing nucleosides for treating flaviviridae virus infections (지카 바이러스 치료용)
WO 2018/204198	Gilead Sciences Inc.	Crystalline forms of 2-ethylbutyl 2-(((S)-(((2R, 3S, 4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo [2,1-f] [1,2,4] triazin-7-yl) - 5-cyano-3,4- dihydroxy tetra hydro furan-2-yl)methoxy) (phenoxy) phosphoryl) amino) propanoate **(결정형)**
WO 2019/014247	Gilead Sciences Inc.	Compositions comprising an RNA polymerase inhibitor and cyclodextrin for treating viral infections **(제형)**
WO 2021/154687	Gilead Sciences Inc.	**Methods for treating SARS-CoV-2 infections using nucleosides and prodrugs thereof (SARS-CoV-2 치료용)**
WO 2021/207049	Gilead Sciences Inc.	Inhalation formulations of 1'-cyano substituted carbanucleoside analogs **(제형, 흡입형, 동결건조형)**
WO 2021/243157	Gilead Sciences Inc.	Pharmaceutical compositions comprising remdesivir in combination with other antiviral agents for treating or preventing a viral infection such as coronavirus **(클로로퀸과 병용하지 않음)**
WO 2021/262826	Gilead Sciences Inc.	Preparation of 1'-cyano nucleoside analogs and uses thereof as anti viral agents

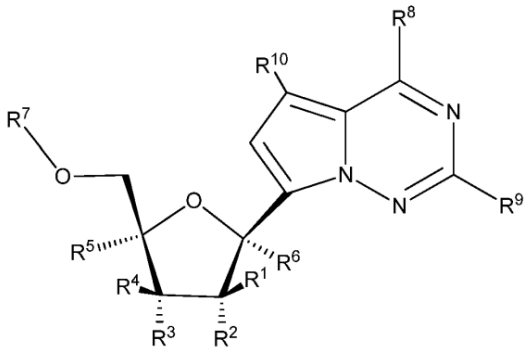
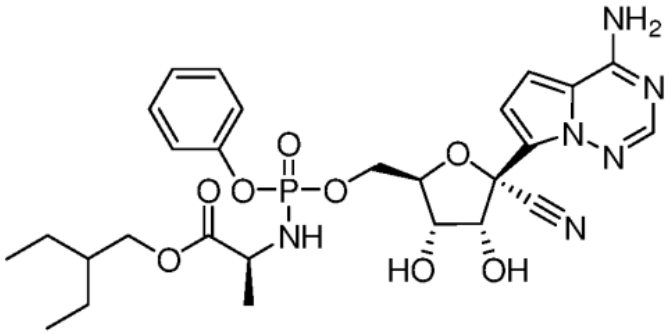
킬리어드	WO2009/132135		
1' -SUBSTITUTED CARBA-NUCLEOSIDE ANALOGS FOR ANTIVIRAL TREATMENT			
우선일	2008-04-23	**발명자**	BUTLER, Thomas; CHO, Aesop; KIM, Choung, U. PARRISH, Jay; SAUNDERS, Oliver, L.; ZHANG, Lijun
출원일	2009-04-22		
공개일	2009-10-29		
출원인	GILEAD SCIENCES, INC.		
발명요약	- Formula I의 화합물 (X1, X2는 CH; R8은 NH2; R9은 H R1, R3, R5는 H; R2, R4는 OH; R6 는 CN; R7은  n은 0, R은 (C1-C8)알킬 등)  Formula I - 상기 화합물을 포함하는 조성물, HCB 폴리머라제 저해 방법, Flaviviridae family 바이러스 감염 치료 방법		
패밀리 특허 **(IP5 중심)**	CN102015714A; CN102015714B; CN102046626A; CN104262345A; CN104262345B EP2268642A1; EP2268642B1; EP2280973A1; EP2280973B1; EP2937350A1; EP2937350B1; JP2011518835A; JP2011521903A; JP2014012739A; JP2014040471A; JP5425186B2; JP5425187B2; **KR101645742B1; KR101681559B1; KR101856404B1; KR20110004883A; KR20110005888A; KR20160138591A** US2009317361A1; US2010021425A1; US2011293563A1; US2013034521A1; US2013344028A2; US8008264B2; US8012941B2; US8318682B2; US8853171B2		

길리어드	WO 2012/012465		
METHODS FOR THE PREPARATION OF DIASTEROMERICALLY PURE PHOSPHOR –AMIDATE PRODRUGS			
우선일	2010-07-19	발명자	CHO, Aesop CLARKE, Michael, O'Neil Hanrahan WOLCKENHAUER, Scott, Alan
출원일	2011-07-19		
공개일	2012-01-26		
출원인	GILEAD SCIENCE INC.		
발명요약	- 제조방법  Formula Ia		
패밀리 특허 (IP5 중심)	CN103052646A EP2596004A1; EP2596004B1; EP2805960A1 JP2013537527A; JP5937073B2; **KR101995598B1; KR102108864B1; KR20130130690A; KR20190077606A; KR20200052384A** US2013281686A1; US2016016980A1; US9090642B2; US9487544B2		

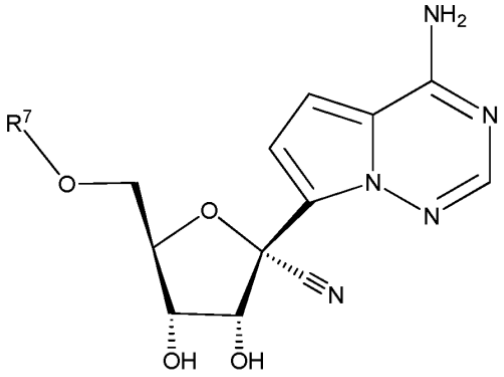
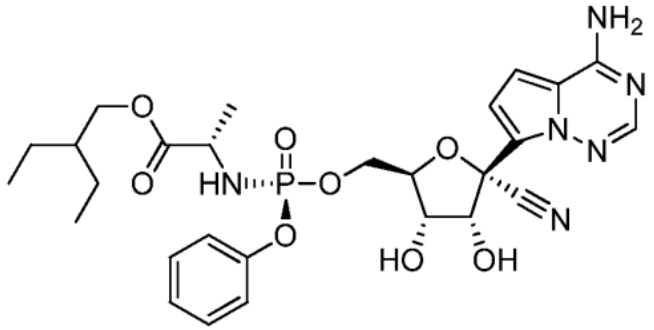
길리어드	WO 2012/012776		
METHODS AND COMPOUNDS FOR TREATING PARAMYXOVIRIDAE VIRUS INFECTIONS			
우선일	2010-07-22	발명자	MACKMAN, Richard, L. PARRISH, Jay, P. RAY, Adrian, S. THEODORE, Dorothy, Agnes
출원일	2011-07-22		
공개일	2012-01-26		
출원인	GILEAD SCIENCE INC.		
발명요약	- Formula I 화합물, 아래 화합물 포함  Formula I  , - RSV 등 Paramixoviridae 바이러스 감염 치료용도		
패밀리 특허 (IP5 중심)	CN103052631A; CN103052631B; CN105343098A; CN105343098B; EP2595980A1; EP2595980B1; JP2013535453A; JP2016216480A; JP5969471B2; **KR101821680B1; KR101924765B1; KR20130091743A; KR20180012336A** US10065958B2; US10696679B2; US2012027752A1; US2015111839A1; US2015152116A1; US2019055251A1; US2021061806A1		

길리어드	WO 2016/069826

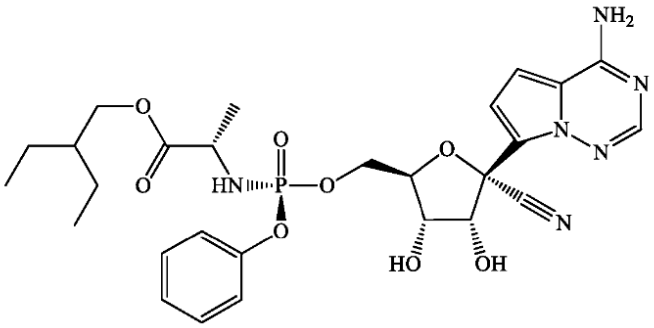
METHODS FOR TREATING FILOVIRIDAE VIRUS INFECTIONS			
우선일	2014-10-29 등	발명자	CHUN, Byoung, Kwon, CLARKE, Michael, O'Neil Hanrahan DOERFFLER, Edward, HUI, Hon, Chung, JORDAN, Robert MACKMAN, Richard, L., PARRISH, Jay, P., RAY, Adrian, S., SIEGEL, Dustin
출원일	2015-10-29		
공개일	2015-05-06		
출원인	GILEAD SCIENCE INC.		
발명요약	- Formula IV 화합물로 에볼라 바이러스 등 Filoviridae 바이러스 감염을 치료하는 방법  Formula IV 		
패밀리 특허 (IP5 중심)	CN107073005A; CN107073005B; CN107074902A; CN113549120A; CN113620992A; CN114191438A EP3212174A1; EP3212174B1; EP3212175A1; EP3212175B1; EP3366295A1; EP3366295B1; EP3695844A1 JP2017186358A; JP2017533903A; JP2017534614A; JP2018172424A; JP2019048901A; JP2020090536A; JP2020097635A; JP2022065066A; JP2022068297A; JP6220484B1; JP6487547B2; JP6671424B2; JP6757294B2; **KR101822348B1; KR102337664B1; KR20170066665A; KR20170067898A; KR20170077167A; KR20210152015A** US10251898B2; US10695357B2; US11266666B2; US11344565B2; US2016122356A1; US2016122374A1; US2016361330A1; US2018311263A1; US2019275063A1; US2020197422A1; US2021052613A1; US9724360B2; US9949994B2		

길리어드	WO 2017/049060		
METHODS FOR TREATING ARENAVIRIDAE AND CORONAVIRIDAE VIRUS INFECTIONS			
우선일	2015-09-16 등	발명자	CLARKE, Michael O' Neil Hanrahan; FENG, Joy Yang JORDAN, Robert; MACKMAN, Richard L. RAY, Adrian S.; SIEGEL, Dustin
출원일	2016-09-16		
공개일	2017-03-23		
출원인	GILEAD SCIENCE INC.		
발명요약	 Formula I - Formula I 화합물로 Arenaviridae 감염 또는 **Coronaviridae 감염** (SARS, MERS 등 포함)을 치료하는 방법 		
패밀리 특허 (IP5 중심)	CN108348526A; CN114366745A; EP3349758A1; EP3349758B1; EP3785717A1; EP3785717B1 JP2018531227A; JP2020111587A; JP2021107431A; JP6742403B2; **KR20180050742A** US10251904B2; US10695361B2; US11007208B2; US2017071964A1; US2019255085A1; US2020352967A1; US2021393659A1		

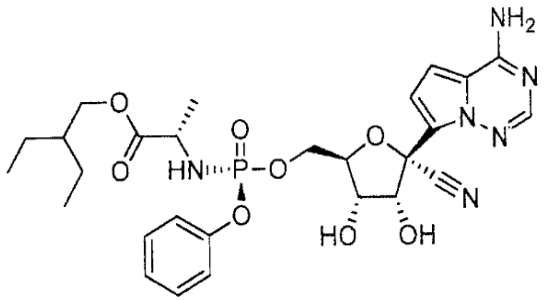
길리어드	WO 2017/184668

METHODS FOR TREATING FLAVIVIRIDAE VIRUS INFECTIONS			
우선일	2016-04-20	발명자	CLARKE, Michael O'Neil Hanrahan; JORDAN, Robert MACKMAN, Richard L. RAY, Adrian S. SIEGEL, Dustin
출원일	2017-04-19		
공개일	2017-10-26		
출원인	GILEAD SCIENCE INC.		
발명요약	- Formula IV 화합물로 지카 바이러스 등 Flaviviridae 감염을 치료하는 방법  Formula IV 		

킬리어드	WO2018/204198

CRYSTALLINE FORMS OF (S) 2 ETHYLBUTYL 2 (((S) (((2R,3S,4R,5R) 5 (4 AMINOPYRROLO[2,1-F] [1,2,4] TRIAZIN-7-YL)-5-CYANO-3,4-DIHYDROXYTETRAHYDROFURAN-2YL)METHOXY)(PHENOXY)PHOSPHORYL)AMINO) PROPANOATE			
우선일	2017-05-01	발명자	BRAK, Katrien CARRA, Ernest A. HEUMANN, Lars V. LARSON, Nate
출원일	2018-04-27		
공개일	2018-11-08		
출원인	GILEAD SCIENCE INC.		
발명요약	-(S)-2-Ethylbutyl 2-(((S)-(((2R,3 S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2, 1 -f] [1 ,2,4]triazin-7- yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydro furan- 2-yl)methoxy) (phenoxy)phosphoryl)amino) propanoate form I~IV, 혼합물, 결정형, 이를 포함하는 조성물, Arenaviridae, Coronaviridae, Filoviridae, Flaviviridae, Paramyxoviridae 바이러스 감염 치료용도 		
패밀리 특허 (IP5 중심)	CN110636884A; EP3618929A1; JP2020518578A; JP2021105042A; **KR20190141747A** US10836787B2; US2018346504A1; US2021163523A1		

길리어드	WO 2019/014247

COMPOSITIONS COMPRISING AN RNA POLYMERASE INHIBITOR AND CYCLODEXTRIN FOR TREATING VIRAL INFECTIONS			
우선일	2017-07-11	**발명자**	LARSON, Nate
출원일	2018-07-10		
공개일	2019-01-17		
출원인	GILEAD SCIENCE INC.		
발명요약	 - 화합물 I, 사이클로덱스트린, pH 조절제 포함 조성물 - 이때 사이클로덱스트린은 sulfobutylalkylether-beta-cyclodextrin, betadex- sulfo butylether sodium, or hydroxypropyl-beta-cyclo dextrin 등의 베타 사이클로덱스트린 **(실시예)** Compound 1 6.7 mg/mL, 20% w/v betadex sulfobutyl ether sodium -> (동결건조) 3.23% (w/w) Compound 1, 96.77% (w/w) betadex-sulfobutylether sodium -> (희석, 재구성) 0.5% (w/v) Compound 1, 15% (w/v) betadex-sulfobutylether sodium.		
패밀리 특허 **(IP5 중심)**	CN111093627A; EP3651734A1; US10675296B2; US11266681B2; US2019083525A1; US2020360420A1		

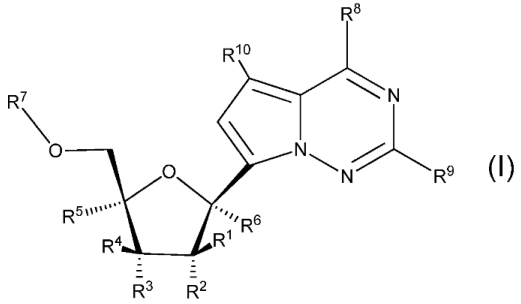
길리어드	WO 2021/154687

METHODS FOR TREATING SARS COV-2 INFECTIONS

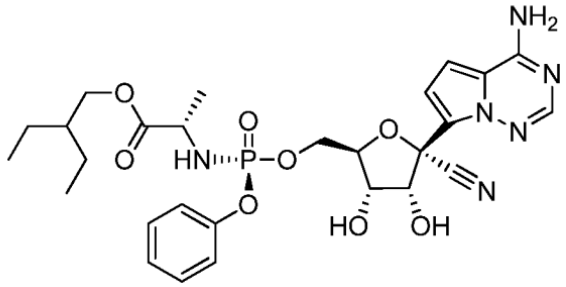
우선일	2020-01-27 등	**발명자**	CIHLAR, Tomas OSINUSI, Anuoluwapo PORTER, Danielle L.
출원일	2021-01-26		
공개일	2021-08-05		
출원인	GILEAD SCIENCE INC.		

발명요약

- Formula I 의 화합물로 SARS-CoV-2 치료하는 방법
  (시험관내, 실험동물에서 약리효과)



(I)



길리어드	WO 2021/207049

INHALATION FORMULATIONS OF 1'-CYANO SUBSTITUTED CARBANUCLEOSIDE ANALOGS

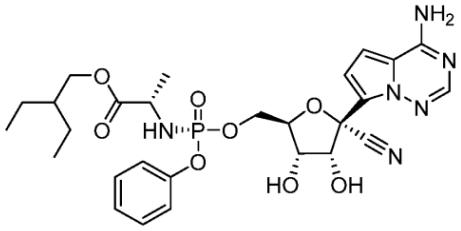
우선일	2020-04-06 등	**발명자**	ELLIS, Scott RAUTIOLA, Davin S. SIEGEL, Dustin S. TOTEVA, Maria M. VANDERSTEEN, Adelle A.
출원일	2021-04-05		
공개일	2021-10-14		
출원인	GILEAD SCIENCE INC.		

발명요약

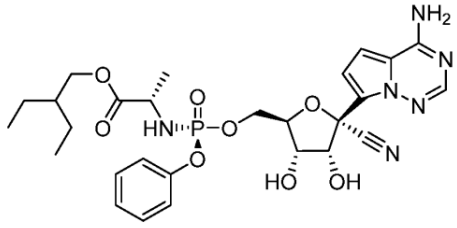
- Formula I, Ia 또는 Ib와 수용성 담체를 포함하는 흡입형 제형

  0.1% w/v HPMC, 0.5% w/v poloxamer 237, 0.9% sodium chloride
  0.1% HPMC (PBS)
  0.5% w/v poloxamer 237, 0.9 % w/v sodium chloride

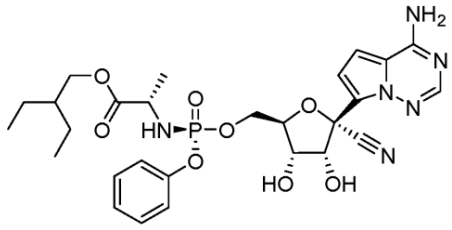
- Formula I, ia, 또는 Ib의 동결건조제형(sulfobutylether-beta-사이클로덱스트린 등 포함)



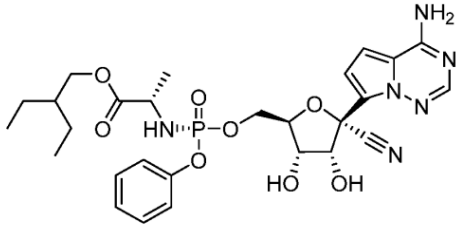
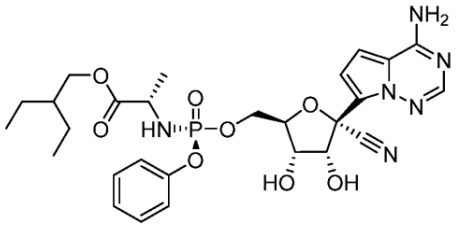
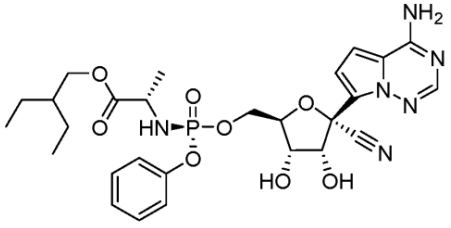
Formula I



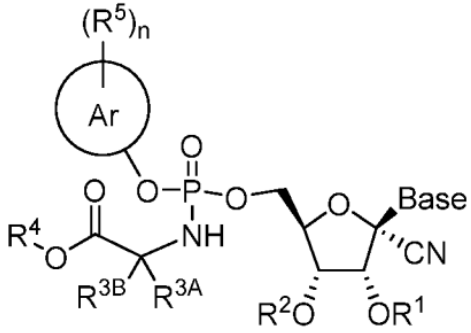
Formula Ia



Formula Ib

길리어드	WO 2021/243157		
REMDESIVIR TREATMENT METHODS			
우선일	2020-05-29	**발명자**	CIHLAR, Tomas
출원일	2021-05-28		
공개일	2021-12-02		
출원인	GILEAD SCIENCE INC.		
발명요약	- Formula I, Ia 또는 Ib를 바이러스 감염 치료에 사용하는 방법 - SARS-CoV-2 등 코로나바이러스 치료에 적용 - **클로로퀸과 함께 사용하지 않음 (실시예)** - 정맥이나 흡입으로 투여, 40 kg 이상에 투여, 제1일에 200 mg, 이후 100 mg 씩 4일 정맥 투여  Formula I  Formula Ia  Formula Ib		

길리어드	WO 2021/262826

1'-CYANO NUCLEOSIDE ANALOGS AND USES THEREOF			
우선일	2020-06-24 등	발명자	BYUN, Daniel H., CHUN, Byoung-Kwon CLARKE, Michael O., JANSA, Petr KALLA, Rao V., KOLTUN, Dmitry MACKMAN, Richard L., PERRY, Thao D. SIEGEL, Dustin S., SIMONOVICH, Scott P.
출원일	2021-06-23		
공개일	2021-12-30		
출원인	GILEAD SCIENCE INC.		
발명요약	 Formula I,	- 렘데시비르 유도체 다수 포함	

편찬위원	위 원 장	화학생명기술심사국	국 장	류동현
	집필총괄	약품화학심사과	과 장	신원혜
	집필간사	약품화학심사과	서기관	이수정
	집필위원	약품화학심사과	심사관	김강필
			심사관	문명순

코로나19 백신·항체·치료제 특허정보집

ISBN : 979-11-6884-036-2 13500
DOI : 10.8080/P9791168840362