(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2024 년 7 월 25 일 (25.07.2024)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2024/154960 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 31/194 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2023/021058

(22) 국제출원일: 2023 년 12 월 20 일 (20.12.2023)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2023-0006683 2023 년 1 월 17 일 (17.01.2023) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (**KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION**) [KR/KR]; 02841 서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가), Seoul (KR).

(72) 발명자: **최준 (CHOI, June)**; 15483 경기도 안산시 단원구 광덕동로 26, 111-1002, Gyeonggi-do (KR). **이상현 (LEE, Sang Hyun)**; 02616 서울특별시 동대문구 답십리로56길 105, 104-1302, Seoul (KR). **한은정 (HAN, Eunjung)**; 42606 대구광역시 달서구 선원로 241. 103-1206, Daegu (KR). **박새미 (PARK, Saemi)**; 15467 경기도 안산시 단원구 안산천남로 245, 910-104, Gyeonggi-do (KR). **조유지 (JO, Yuji)**; 15401 경기도 안산시 단원구 도일로 60-34, 406-1001, Gyeonggi-do (KR). **이혜진 (LEE, Hye Jin)**; 15467 경기도 안산시 단원구 안산천남로 245, 907-506, Gyeonggi-do (KR). **최윤재 (CHOI, Yunjae)**; 02477 서울특별시 동대문구 약령시로 11-1, 303호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 태백 (**TAEBAEK INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM**); 08505 서울특별시 금천구 가산디지털2로 101, 비동 1802호.(가산동,한라원앤원타워), Seoul (KR).

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

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

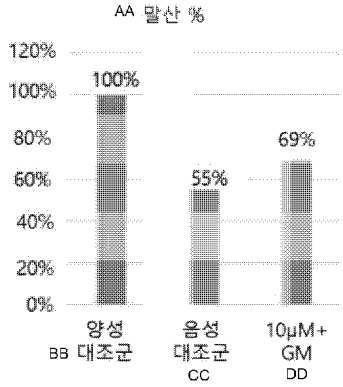
공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING HEARING LOSS COMPRISING MALIC ACID AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 말산을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 치료용 약학 조성물

	%
BB 음성 대조군	100%
CC 양성 대조군	55%
DD 10μM+GM	69%

AA ... Malic acid
BB ... Positive control group
CC ... Negative control group
DD ... 10 μM + GM



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for preventing or treating hearing loss, comprising malic acid as an active ingredient, in which it was confirmed that the number of normal sensory hair cells increased by treating sensory hair cells damaged by gentamicin with malic acid, and thus the pharmaceutical composition comprising malic acid as an active ingredient can be used to prevent or treat hearing loss, a side effect of using gentamicin that is an antibiotic.

(57) 요약서: 말산을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로서, 젠타마이신에 의해 손상된 유모세포에 말산을 처리하여 정상 유모세포의 개수가 증가함을 확인하여, 말산을 유효성분으로 포함하는 약학조성물은 항생제인 젠타마이신을 사용함에 따른 부작용 난청을 예방 또는 치료하는데 활용될 수 있다.

WO 2024/154960 A1

명세서

발명의 명칭: 말산을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 치료용 약학 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 말산을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

배경기술

[2] 젠타마이신(gentamycin)은 오랫동안 우수한 항생제로 널리 사용되며 미국식품의약청(Food and Drug Administration)으로부터 허가를 받은 약물이다. 미크로모노스포라 푸르프레아(micromonospora purprea) 및 미크로모노스포라 에키노스포라(micromonospora echinospora)가 생산하는 아미노 글루코시드 계열의 항생물질로, 젠타마이신 C1, C2, C1a의 혼합물이다. 그람양성균 중 포도상구균과 그람음성균 중 대장균 살모넬라균 및 변형균 녹농균 등에 효과가 있다. 젠타마이신은 페니실린이나 앰피실린(ampicillin)과 함께 장내구균성 심내막염의 치료에도 사용된다. 비경구적인 방법으로 투여하거나 외용제로 많이 사용된다.

[3] 최근 연구 발표에 의하면 젠타마이신은 항생제 투여를 통하여 약효를 볼 수 있는 뒤센형 근위축증의 진전을 완전히 차단할 수 있다고 한다. 다만, 부작용으로 영구적인 청각 상실과 신장 손상 등이 대표적인 것으로 알려져 있다.

[4] 이독성 난청은 이독성 약물의 사용으로 인해 발생하는 부작용으로서, 아미노글리코사이드(aminoglycoside) 항생제 및 일부 항암제 등이 이독성을 유발하는 것으로 알려져 있다. 아미노글리코사이드 항생제는 박테리아 30s 리보솜 서브유닛에 결합하여 단백 합성을 억제함으로써 항균작용을 나타내며, 이러한 아미노글리코사이드 항생제가 와우각 세포(cochlear cell)에 지속적으로 노출되면 코르티(corti) 기관의 외유모세포(outer hair cell)와 유모세포(sensory hair cell)가 사멸(apoptosis)하게 된다. 사멸 기전은 아미노글리코사이드 항생제와 Ca++ 복합체가 형성하는 반응성 활성 산소종(ROS)에 의한 것으로 알려져 있다.

[5] 현재까지 개발되어 임상시험이 진행 중인 이독성 난청 보호 약물 대부분은 활성산소 차단을 기전으로 하고 있다. 활성산소 차단 기전의 약물은 강력한 친핵체를 가지고 있어 항생제와 착화합물을 형성하여 활성산소의 생성을 억제하는 효능을 가지고 있으나 항생제 효과 또한 이로 인하여 저하되며, 비특이적 기작으로 인하여 그 효과가 미미하다는 근본적 한계를 가지고 있다.

[6] 따라서, 항생제의 효과가 저해되지 않고 이독성 난청에 대한 치료 효과가 있는 치료제의 개발이 필요한 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[7] 본 발명의 목적은 말산(malic acid)을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데에 있다.

[8] 본 발명의 또 다른 목적은 말산(malic acid)을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 데에 있다.

[9] 본 발명의 또 다른 목적은 말산(malic acid)을 유효성분으로 포함하는 항균 보조제를 제공하는 데에 있다.

과제 해결 수단

[10] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 말산(malic acid)을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[11] 또한, 본 발명은 말산(malic acid)을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[12] 또한, 본 발명은 말산(malic acid)을 유효성분으로 포함하는 항균 보조제를 제공한다.

발명의 효과

[13] 말산을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로서, 젠타마이신에 의해 손상된 유모세포에 말산을 처리하여 정상 유모세포의 개수가 증가함을 확인하여, 말산을 유효성분으로 포함하는 약학조성물은 항생제인 젠타마이신을 사용함에 따른 부작용 난청을 예방 또는 치료하는데 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[14] 도 1은 말산(malic acid)의 분자구조를 나타낸 것이다.

[15] 도 2는 말산(malic acid) 투여에 따른 제브라피쉬의 유모세포의 생존율을 확인한 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[16] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[17]

[18] 본 발명은 말산(malic acid)을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[19] 상기 난청은 이독성 난청, 돌발성 난청, 소음성 난청 및 노화성 난청으로 이루어진 군에서 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[20] 상기 이독성 난청은 항암제 또는 아미노글루코시드계 항생제에 의한 난청일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[21] 상기 항암제는 시스플라틴(cisplatin) 또는 카르보플라틴(carboplatin)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[22] 상기 아미노글루코시드계 항생제는 아미카신(amikacin), 아르베카신(arbekacin), 카나마이신(kanamycin), 젠타마이신(gentamicin), 네오마이신(neomycin), 네틸마이신(netilmicin), 디베카신(dibekacin), 시소마이신(sisomycin),

스트렙토마이신(streptomycin), 토브라마이신(tobramycin), 리보도마이신(livodomycin) 및 파로모마이신(paromomycin)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[23] 본 발명의 다른 구체예에서, 약학 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 항산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 구체적으로 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 사용할 수 있으며, 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있으며 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기재로는 위텝솔 (witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 약학 조성물은 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 복강내, 흉골내, 경피, 비측내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안구내 또는 피내 경로를 통해 통상적인 방식으로 대상체로 투여할 수 있다. 본 발명에 따른 유효성분의 투여량은 대상체의 상태 및 체중, 질환의 종류 및 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있으며 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 투여량이 0.01 mg/kg 내지 200 mg/kg, 바람직하게는 0.1 mg/kg 내지 200 mg/kg, 보다 바람직하게는 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg 일 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고 수회로 나누어 투여할 수도 있으며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

[24]

[25] 또한, 본 발명은 말산(malic acid)을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[26] 상기 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부

제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 천연 과일 주스, 합성 과일 주스 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 건강기능식품 조성물은 육류, 소세지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 껌류, 아이스크림류, 스프, 음료수, 차, 기능수, 드링크제, 알코올 및 비타민 복합제 중 어느 하나의 형태일 수 있다. 또한, 상기 건강기능식품은 식품첨가물을 추가로 포함할 수 있으며, "식품첨가물"로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한 식품의약품안전청에 승인된 식품첨가물공전의 총칙 및 일반 시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다. 상기 "식품첨가물공전"에 수재된 품목으로 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성품, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고랭색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-말산산나트륨 제제, 면류 첨가 알칼리제, 보존료제제, 타르색소 제제 등의 혼합 제제류 등을 들 수 있다. 이때, 건강기능식품을 제조하는 과정에서 식품에 첨가되는 유효성분은 필요에 따라 그 함량을 적절히 가감할 수 있으며, 바람직하게는 식품 100 중량부에 1 중량부 내지 90 중량부 포함되도록 첨가될 수 있다.

[27]

[28] 또한, 본 발명은 말산(malic acid)을 유효성분으로 포함하는 항균 보조제를 제공한다.

[29] 상기 항균 보조제는 젠타마이신(gentamicin)과 병용하여 투여될 수 있다.

[30] 상기 항균 보조제는 항암제와 동시에(simutaneous), 별도로(separate) 또는 순차적(sequential)으로 투여될 수 있다.

[31] 본 발명에 있어서, “항균 보조제”는 “항생제 보조제”와 같은 의미로 사용된다.

[32] 본 발명에 있어서, 상기 항균 보조제는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 인체에 투여될 수 있다. 비경구 투여, 예를 들어 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 조성물은 또한 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물은 항생제 치료에 일반적으로 사용되는 약제학적 담체와 함께 투여될 수 있으며, 이런 담체로 생리학적 식염수를 예로 들 수 있다.

[33] 본 발명의 항균 보조제는 치료학적으로 유효한 양으로 투여한다. 용어 "치료학적으로 유효한(therapeutically effective amount)"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효량은 병용되는 항암요법의 종류, 질병의 중증도, 연령, 성별, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 예컨대 성인기준으로 1회 1mg 내지 500mg의 본 발명의 항균 보조제를 투여할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[34] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예 등은 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예 등에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예 등은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[35]

[36] **<실험 예 1> 제브라피쉬 사육**

[37] 제브라피쉬 유생(Wild type, Brn3c:EGFP 등)을 본 연구기관의 사육실에서 배양하였다. 각각의 유생은 embryo 배지에서 배양(15mM NaCl, 0.5mM KCl, 1mM $CaCl_2$, 1mM $MgSO_4$, 0.15mM KH_2PO_4, 0.05mM NH_2PO_4 및 0.7mM $NaHCO_3$)하였다.

[38]

[39] **<실험 예 2> 제브라피쉬의 유모세포(hair cell)**

[40] 수정 후 5일경 된 제브라피쉬에 이독성 유발물질인 젠타마이신을 투여하여 제브라피쉬의 측선(lateral line)의 유모세포(hair cell)의 손상을 50% 정도 유발하는 시스플라틴의 농도(LC 50)와 시간을 산정하였다. 연구 결과에서 젠타마이신 50μM, 1시간 투여시에 유모세포의 50% 정도가 손상되어 이를 선택하였다. 이에 말산을 10μM을 젠타마이신 50μM에 1시간 동시에 투여하였을시에 그 효과를 확인할 수 있었다.

[41] 제브라피쉬의 유모세포의 위치는 안와(SO1 and SO2), 귀(O1) 및 후두(OC1)의 4곳으로, 유모세포의 개수를 현미경(형광현미경, Confocal 현미경 등)을 통하여 분석하였다. 젠타마이신에 의한 유모세포의 손상을 억제할 수 있는 후보물질을 농도를 달리하여 제브라피쉬 유생에 투여하여 그 효과를 비교 분석하였다.

[42]

[43] **<실시 예 1> 말산의 제브라피쉬 유모세포 보호 효과 검증**

[44] 말산의 제브라피쉬 유모세포 보호 효과를 검증하기 위해 제브라피쉬에 말산과 젠타마이신을 함께 투여하여 대조군과 유모세포의 생존율을 비교하였다.

[45] 그 결과, 도 2에 따르면, 말산을 투여하지 않고 젠타마이신만 50μM 투여한 대조군의 경우 유모세포가 생존율이 55%까지 감소하였으나, 이후 말산을 10μM, 젠타마이신 50μM과 함께 투여한 군에서는 대조군에 비하여 유모세포의 생존율이 69%로 증가함을 확인할 수 있었다.

[46] 따라서, 말산이 유모세포의 보호 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

[47]

[48] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

[49] 본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

청구범위

[청구항 1] 말산(malic acid)을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 2] 청구항 1에 있어서,
상기 난청은 이독성 난청, 돌발성 난청, 소음성 난청 및 노화성 난청으로 이루어진 군에서 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 3] 청구항 2에 있어서,
상기 이독성 난청은 항암제 또는 아미노글루코시드계 항생제에 의한 난청인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 4] 청구항 3에 있어서,
상기 항암제는 시스플라틴(cisplatin) 또는 카르보플라틴(carboplatin)인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 5] 청구항 3에 있어서,
상기 아미노글루코시드계 항생제는 아미카신(amikacin), 아르베카신(arbekacin), 카나마이신(kanamycin), 젠타마이신(gentamicin), 네오마이신(neomycin), 네틸마이신(netilmicin), 디베카신(dibekacin), 시소마이신(sisomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 토브라마이신(tobramycin), 리보도마이신(livodomycin) 및 파로모마이신(paromomycin)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약학조성물.

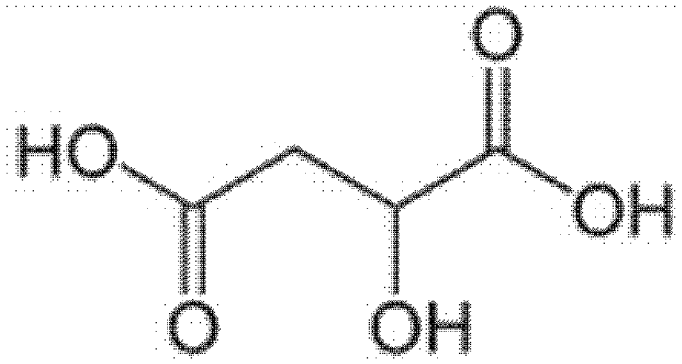
[청구항 6] 말산(malic acid)을 유효성분으로 포함하는 난청 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

[청구항 7] 말산(malic acid)을 유효성분으로 포함하는 항균 보조제.

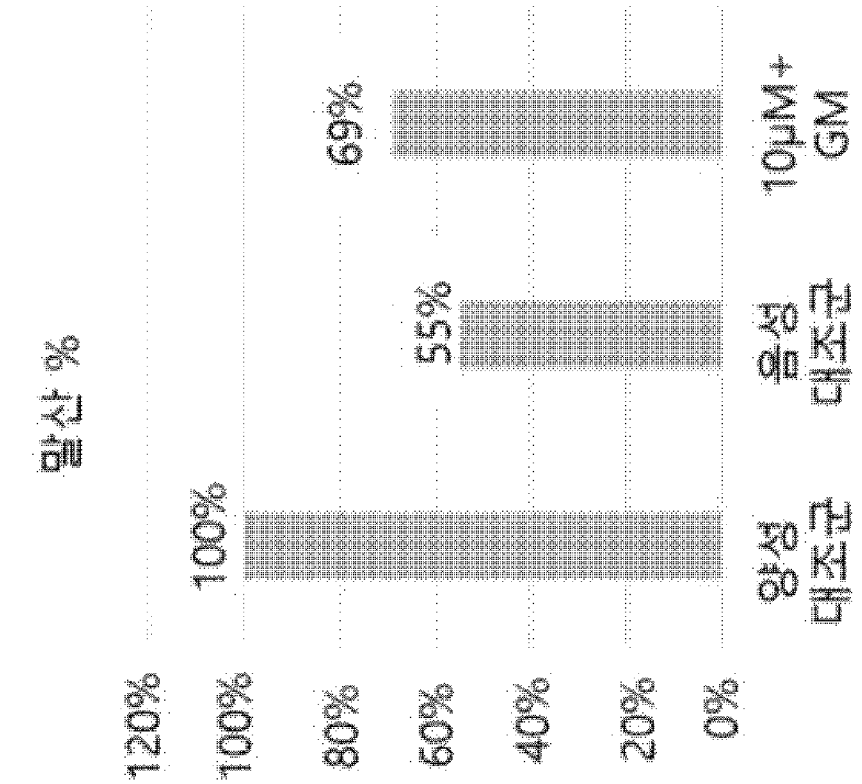
[청구항 8] 청구항 7에 있어서,
상기 항균 보조제는 젠타마이신(gentamicin)과 병용하여 투여되는 것을 특징으로 하는 항균 보조제.

[청구항 9] 청구항 7에 있어서,
상기 항균 보조제는 항암제와 동시에(simutaneous), 별도로(separate) 또는 순차적(sequential)으로 투여되는 것을 특징으로 하는 항균 보조제.

[도1]



[도2]



	%
정상 대조군	100%
염증 대조군	55%
10μM+GM	69%

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/021058

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/194(2006.01)i; **A61P 27/16**(2006.01)i; **A61P 31/04**(2006.01)i; **A23L 33/10**(2016.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/194(2006.01); A01N 43/16(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A23L 33/105(2016.01); A61K 31/196(2006.01); A61K 31/4709(2006.01); A61K 36/16(2006.01); A61K 36/899(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 말산(malic acid), 난청(hearing loss), 젠타마이신(gentamycin), 항균제(antifungal agent), 항암제(anticancer drug)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2002-0066118 A (BIOSKINTECH CORPORATION) 14 August 2002 (2002-08-14) See abstract; and claim 1.	7
Y		8-9
A		1-6
Y	KR 10-2017-0107876 A (INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY et al.) 26 September 2017 (2017-09-26) See claims 5-6 and 9-10.	8-9
A	KR 10-1476349 B1 (SK CHEMICALS CO., LTD.) 24 December 2014 (2014-12-24) See entire document.	1-9
A	KR 10-1905865 B1 (AJOU UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 08 October 2018 (2018-10-08) See entire document.	1-9

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 April 2024	**17 April 2024**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/021058

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHA, S.-H. et al. Are aminoglycoside antibiotics excitotoxic?. Neuroreport. 1998, vol. 9, no. 17, pp. 3893-389. See entire document.	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/021058

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2002-0066118 A	14 August 2002	None	
KR 10-2017-0107876 A	26 September 2017	EP 3443975 A1	20 February 2019
		EP 3443975 B1	10 May 2023
		US 11033598 B2	15 June 2021
		US 2019-0076499 A1	14 March 2019
		WO 2017-159964 A1	21 September 2017
KR 10-1476349 B1	24 December 2014	CN 104244950 A	24 December 2014
		CN 104244950 B	23 June 2017
		WO 2013-147556 A1	03 October 2013
KR 10-1905865 B1	08 October 2018	EP 3610869 A1	19 February 2020
		US 11376233 B2	05 July 2022
		US 2020-0121629 A1	23 April 2020
		WO 2018-190608 A1	18 October 2018

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/021058

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/194(2006.01)i; **A61P 27/16**(2006.01)i; **A61P 31/04**(2006.01)i; **A23L 33/10**(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/194(2006.01); A01N 43/16(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A23L 33/105(2016.01); A61K 31/196(2006.01); A61K 31/4709(2006.01); A61K 36/16(2006.01); A61K 36/899(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 말산(malic acid), 난청(hearingloss), 젠타마이신(gentamycin), 항균제(antifungal agent), 항암제(anticancer drug)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2002-0066118 A ((주) 바이오스킨테크) 2002.08.14 요약; 청구항 1	7
Y		8-9
A		1-6
Y	KR 10-2017-0107876 A (전남대학교산학협력단 등) 2017.09.26 청구항 5-6, 9-10	8-9
A	KR 10-1476349 B1 (에스케이케미칼주식회사) 2014.12.24 전체 문헌	1-9
A	KR 10-1905865 B1 (아주대학교산학협력단) 2018.10.08 전체 문헌	1-9

☑ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2024년04월16일(16.04.2024)	**2024년04월17일(17.04.2024)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 **+82-42-481-8578**

심사관

허주형

전화번호 **+82-42-481-5373**

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	SHA, S.-H.등, 'Are aminoglycoside antibiotics excitotoxic?', Neuroreport, 1998, 제9권, 제17호, 페이지 3893-389 전체 문헌	1-9

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/021058

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2002-0066118 A	2002/08/14	없음	
KR 10-2017-0107876 A	2017/09/26	EP 3443975 A1	2019/02/20
		EP 3443975 B1	2023/05/10
		US 11033598 B2	2021/06/15
		US 2019-0076499 A1	2019/03/14
		WO 2017-159964 A1	2017/09/21
KR 10-1476349 B1	2014/12/24	CN 104244950 A	2014/12/24
		CN 104244950 B	2017/06/23
		WO 2013-147556 A1	2013/10/03
KR 10-1905865 B1	2018/10/08	EP 3610869 A1	2020/02/19
		US 11376233 B2	2022/07/05
		US 2020-0121629 A1	2020/04/23
		WO 2018-190608 A1	2018/10/18