



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0010302
(43) 공개일자 2019년01월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/39 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39 (2013.01)
A61K 2039/55505 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0092902
(22) 출원일자 2017년07월21일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
계명대학교 산학협력단
대구광역시 달서구 달구벌대로 1095, 계명대학교
산학협력관 201호(신당동)
(72) 발명자
이상길
대구광역시 달서구 이곡공원로 33, 101동 102호(
이곡동, 성서동서화성타운)
라케시 바스톨라
대구광역시 달서구 호산동로35남길 52, 동림 201
호(호산동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인태백

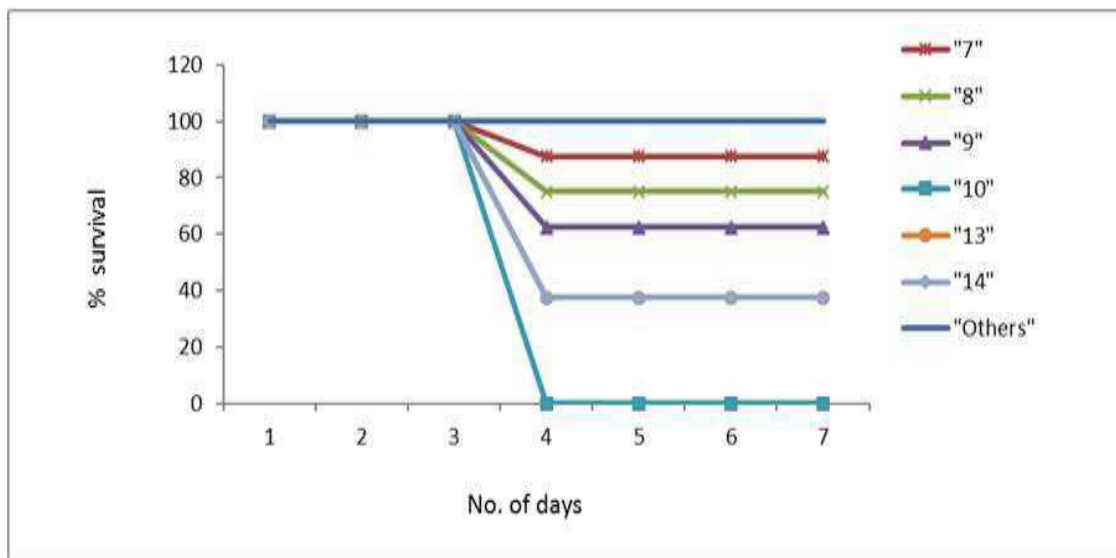
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 신규한 백신 아주버트 조성물 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 신규 백신 아주버트 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에서는 스쿠알렌 오일, 미네랄 오일, 스팬 80/크레모포어 ELP 혼합물, 카보머 940 및 카보머 947P로 이루어지는 나노입자 백신 아주버트 후보물질들을 제조하였으며, 입자도 및 제타전위 측정 결과, 균일하고 안정한 백신 아주버트 후보물질을 선별하고, 마우스를 이용한 안전성 시험 및 효력 시험을 통해 안전성 및 효능이 확보된 최종 백신 아주버트 후보물질을 선별하였다. 따라서, 본 발명의 나노입자 백신 아주버트 조성물은 생체 내에서 안전하고 우수한 아주버트 효과를 나타낼 수 있다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

A61K 2039/55511 (2013.01)

(72) 발명자

노규빈

경상남도 거창군 거창읍 강변로9길 10, 403호(한성 사랑채아파트)

금태광

대구광역시 달서구 서당로3길 5, 206호(신당동)

김주현

경기도 시흥시 죽율로 45-10, 110동 1701호(죽율동, 시흥6차푸르지오1단지)

신종일

경기도 시흥시 공단1대로 263, 102동 1106호(정왕동, 스마트히브 유휴 N-CITY)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 316094-2

부처명 농림축산식품부

연구관리전문기관 농림수산물기술기획평가원

연구사업명 가축질병대응기술개발사업

연구과제명 이상육 생성을 유발하지 않는 구제역 백신 보좌제 개발

기 여 율 1/1

주관기관 계명대학교 산학협력단

연구기간 2016.09.05 ~ 2018.09.04

명세서

청구범위

청구항 1

스쿠알렌 오일 및 미네랄 오일 중에서 선택된 1종 이상의 오일과, 스팬 80(span 80) 및 크레모포어 ELP(cremophor ELP) 중에서 선택된 1종 이상의 계명활성제로 이루어진 백신 아주번트 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 백신 아주번트 조성물은 카보머 940 및 카보머 947P 중에서 선택된 1종 이상의 고분자를 더 첨가하는 것을 특징으로 하는 백신 아주번트 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 백신 아주번트 조성물은 평균 입경이 10 내지 100 nm인 나노에멀전인 것을 특징으로 하는 백신 아주번트 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 백신 아주번트 조성물은 평균 입경이 0.1 내지 1 μm 인 마이크로에멀전인 것을 특징으로 하는 백신 아주번트 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 백신 아주번트 조성물의 다분산 지수(polydispersity index; PDI) 값은 0.3 이하, 제타 전위 값의 절대 값은 20 mV 이상인 것을 특징으로 하는 백신 아주번트 조성물.

청구항 6

스쿠알렌 오일 및 미네랄 오일 중에서 선택된 1종 이상의 오일과 스팬 80 및 크레모포어 ELP 중에서 선택된 1종 이상의 계명활성제를 교반하여 제 1혼합물을 제조하는 제 1단계; 및

상기 제 1혼합물에 카보머 940 및 카보머 947P 중에서 선택된 1종 이상의 고분자를 첨가하고 교반하여 제 2혼합물을 제조하는 제 2단계;를 포함하는 백신 아주번트 조성물의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 백신 아주번트 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 백신은 항원 동물에 투여 시 질병을 예방하거나, 개선하거나, 또는 치료하는 항원 또는 항원의 조합을 포함한다. 전염성 질병용 백신은 최초에는 완전한, 약화된, 또는 죽은 병원균을 포함하였다. 그러나, 병원균 또는 세포의 소수 단백질 또는 단백질 단편들만이 보호 면역 반응을 자극하며, 사실상 완전한 세포로부터 유래된 외래 물질의 포함은 면역 반응을 방해할 수 있음이 곧 밝혀졌다. 따라서, 백신 개발은 특정한 단백질, 단백질 단편, 에피토프(epitope), 및 보호 면역 반응을 촉발시키는 에피토프를 코딩하는 DNA 단편의 규명에 초점을 두었다. 하지만, 항원 규명이 더욱 정확해졌음에도 불구하고, 백신효율은 감소하였다. 규명된 항원은 종종 항원 처리 세포(antigen processing cell; APC)에 의하여 인식될 수 없을 정도로 작은 분자였다. 따라서, 이러한 항원을 상기 항원의 항원성을 증강시키고 우수한 면역 반응을 유발하는 물질과 조합할 필요가 있었다. 이러한 물질이 아주번트(adjutant)이다.

[0003] 아주번트는 몇 가지 수단에 의하여 작용한다. 몇몇은 항원을 항원 처리 세포에 제시하는 것을 돕는다. 수중유

(oil-in-water) 에멀전(emulsion), 유중수(water-in-oil) 에멀전, 리포솜, 및 마이크로비드(microbead) 각각은 항원을 APC에 제시하는 것을 돕는다. 작은 항원 또는 합텐(hapten)은 종종 APC에 의한 인식을 촉진시키고자 보다 큰 면역원성(免疫原性)의 단백질 또는 다당체에 연결된다. 어떤 아주번트는 신체가 면역 반응을 취할 기회를 얻을 때까지 항원을 한 곳에 유지해두는 보관소 효과를 가지고 있다. 다른 아주번트는 일반적으로 항원에 대하여 유발된 특이적인 반응을 증대시키는 면역계를 자극한다.

[0004] 효과적인 백신은 항원을 항온 동물에 제공하여 그 동물이 그러한 항원에 대하여 보호 면역 반응을 취할 수 있도록 한다. 종종, 백신 조성물은 이러한 효과를 달성하기 위하여 아주번트를 포함하여야만 한다. 체액성 및 세포성 면역 반응 모두를 자극하고 안전하며 독성이 없는 아주번트는 모든 백신의 효능을 증진시킬 것이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제 10-1595949호(2016.02.15 등록)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 신규 백신 아주번트 조성물 및 이의 제조방법을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 스쿠알렌 오일 및 미네랄 오일 중에서 선택된 1종 이상의 오일과, 스팬 80(span 80) 및 크레모포어 ELP(cremophor ELP) 중에서 선택된 1종 이상의 계명활성제로 이루어진 백신 아주번트 조성물을 제공한다.

[0008] 또한, 본 발명은 스쿠알렌 오일 및 미네랄 오일 중에서 선택된 1종 이상의 오일과 스팬 80 및 크레모포어 ELP 중에서 선택된 1종 이상의 계명활성제를 교반하여 제 1혼합물을 제조하는 제 1단계 및 상기 제 1혼합물에 카보머 940 및 카보머 947P 중에서 선택된 1종 이상의 고분자를 첨가하고 교반하여 제 2혼합물을 제조하는 제 2단계를 포함하는 백신 아주번트 조성물의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

[0009] 본 발명에서는 스쿠알렌 오일, 미네랄 오일, 스팬 80/크레모포어 ELP 혼합물, 카보머 940 및 카보머 947P로 이루어지는 나노입자 백신 아주번트 후보물질들을 제조하였으며, 입자도 및 제타전위 측정 결과, 균일하고 안정한 백신 아주번트 후보물질을 선별하고, 마우스를 이용한 안전성 시험 및 면역 효력 시험을 통해 안전성과 효능이 확보된 최종 백신 아주번트 후보물질을 선별하였다. 따라서, 본 발명의 나노입자 백신 아주번트 조성물은 생체 내에서 안전하고 우수한 아주번트 효과를 나타낼 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 스쿠알렌 오일(squalene oil)을 이용한 마이크로에멀전의 상평형도를 나타낸 것이다.

도 2는 미네랄 오일(mineral oil)을 이용한 마이크로에멀전의 상평형도를 나타낸 것이다.

도 3은 나노 및 마이크로에멀전의 입자도 측정결과를 나타낸 것이다.

도 4는 나노 및 마이크로에멀전의 제타전위 측정결과를 나타낸 것이다.

도 5는 고압증기멸균기(autoclave) 전·후의 물질 성상을 확인한 것이다.

도 6은 안전성 시험 생존율을 나타낸 것이다.

도 7은 고압증기멸균기 후 물질의 성상을 확인한 것이다.

도 8은 돼지 마이크로플라스마 항원과 후보 아주번트를 혼합하여 마우스 복강 내 접종한 다음 2주 후, 면역글로블린 양의 생성정도를 비교한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0011] 본 발명의 발명자들은 스쿠알렌 오일, 미네랄 오일, 스팬 80/크레모포어 ELP 혼합물, 카보머 940 및 카보머 947P로 이루어지는 백신 아주버트 후보물질들을 제조하였으며, 마우스를 이용한 안전성 시험 및 효력 시험 등을 수행하여 안전성 및 효능이 확보된 최종 백신 아주버트 후보물질을 선별하며 본 발명을 완성하였다.
- [0013] 본 발명은 스쿠알렌 오일 및 미네랄 오일 중에서 선택된 1종 이상의 오일과, 스팬 80(span 80) 및 크레모포어 ELP(cremophor ELP) 중에서 선택된 1종 이상의 계면활성제로 이루어진 백신 아주버트 조성물을 제공한다.
- [0014] 바람직하게는, 상기 백신 아주버트 조성물은 카보머 940 및 카보머 947P 중에서 선택된 1종 이상의 고분자를 더 첨가할 수 있다.
- [0015] 바람직하게는, 상기 백신 아주버트 조성물은 평균 입경이 10 내지 100 nm인 나노에멀전일 수 있다.
- [0016] 바람직하게는, 상기 백신 아주버트 조성물은 평균 입경이 0.1 내지 1 μm 인 마이크로에멀전일 수 있다.
- [0017] 바람직하게는, 상기 백신 아주버트 조성물의 다분산 지수(polydispersity index; PDI) 값은 0.3 이하, 제타전위 값의 절대 값은 20 mV일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아님을 명시한다.
- [0019] 또한, 본 발명은 스쿠알렌 오일 및 미네랄 오일 중에서 선택된 1종 이상의 오일과 스팬 80 및크레모포어 ELP 중에서 선택된 1종 이상의 계면활성제를 교반하여 제 1혼합물을 제조하는 제 1단계 및 상기 제 1혼합물에 카보머 940 및 카보머 947P 중에서 선택된 1종 이상의 고분자를 첨가하고 교반하여 제 2혼합물을 제조하는 제 2단계를 포함하는 백신 아주버트 조성물의 제조방법을 제공한다.
- [0021] **실시예 1 : 신규 나노 백신 아주버트 후보물질의 개발**
- [0022] 오일(oil)로는 스쿠알렌 오일(squalene oil), 미네랄 오일(mineral oil)을 사용하였으며, 계면활성제로는 스팬 80/크레모포어 ELP(span80/Cremophor ELP) 혼합물을 사용하였다. 스쿠알렌 및 미네랄 오일은 10 내지 90%를 사용하였고, 스팬 80/크레모포어 ELP는 1:1 내지 4로 사용하였다. 혼합물을 교반기로 혼합하여 나노입자 백신 아주버트를 제조시 이상현상이 없는 대량생산 공정기술을 확립하였다.
- [0023] 상평형도와 육안관찰을 통해 S(1/4)10~40, S(1/3)10~50, S(7/13)10~50, S(1/1)10~30, M(1/4)10~30, M(1/3)10~30, M(7/13)10~30, M(1/1)10~30 실험군을 나노입자 백신 아주버트 후보군으로 설정하였다.
- [0025] 도 1 및 도 2를 참조하여 보면, 스쿠알렌 및 미네랄 오일을 이용한 자발적인 유화에 의하여 마이크로에멀전을 형성하는 영역을 상평형도로 나타낸 것이다.
- [0026] 도 3을 참조하여 보면, 10 내지 100 nm 범위의 나노에멀전과 100 내지 1,000 nm 범위의 마이크로에멀전 제조가 모두 가능하였으며, 입자도 측정결과 모든 실험군에서 주사 가능한 50 μm 이하 입도의 백신 아주버트 후보군을 확보하였다.
- [0027] 도 4를 참조하여 보면, 모든 제제의 PDI 값은 0.3 이하, 제타전위 값의 절대값은 20 mV 이상의 값을 나타내어 균일하고 안정한 나노 백신 아주버트를 제조할 수 있었다.
- [0029] 이후, 상기 제제들의 아주버트로써의 기능을 더욱 강화하기 위하여 면역증강 고분자로써 카보머(carbomer) 2종 (카보머 940과 카보머 947P)을 다양한 농도로 배합한 후, 멸균공정을 거친 뒤 마우스를 이용한 독성시험을 실시하여 안전한 처방을 확보하였다.
- [0031] **실시예 2 : 1차 후보물질 선별**
- [0032] 하기 표 1 및 도 5를 참조하여 보면, 후보물질 중 대부분의 경우, 고압증기멸균 이후 변화가 없거나, 층 분리가

되더라도 흔들었을 때 재혼합되는 것을 확인하였다. 그러나 20번 후보물질의 경우, 층 분리가 되고 흔들거나 방치한 이후에도 재혼합이 되지 않아 성상의 특성 상 아주번트로 이용하기 부적합한 것으로 판정하였다.

표 1

No	Adjuvant	pH	Autoclave 후
1	P407(1)	6.67	변화 없음
2	P407(1)(0.06)	6.26	변화 없음
3	P407(1)(0.04)	6.24	변화 없음
4	P407(1)(0.02)	6.37	투명한 물질 약간 분리
5	P407(3)	6.72	투명한 물질 약간 분리
6	P407(5)	6.77	투명한 물질 층 분리(흔들어도 잘 안 풀림)-4℃ 보관후 풀림
7	M(7/13)20	6.68	점성 1
8	M(7/13)20(0.06)	6.19	점성 2-3
9	M(7/13)20(0.04)	6.16	점성 2-3
10	M(7/13)20(0.02)	6.39	점성 1
11	M(7/13)10	6.68	점성 2
12	M(1/3)10	6.70	점성 5
13	S(7/13)20(0.06)	5.84	점성 1
14	S(7/13)20(0.04)	6.43	점성 1

* 점성 정도 분류: 1 ~ 5	
1	간단히 섞임
2	
3	
4	
5	강하게 흔들어야 섞임

15 내지 20 g의 암컷 BALB/c 마우스에 대한 후보물질을 복강 접종한 후, 1주일 간 활력 및 피모상태, 폐사 여부를 확인하였으며, 이의 결과를 하기 표 2 및 도 6에 나타내었다. 접종 후, 1일 차에 폐사가 관찰되지 않아 접종으로 인한 쇼크사는 발생하지 않은 것으로 확인하였다.

접종 4일 차에 폐사가 관찰된 6종의 물질(7 내지 10번, 13번 및 14번)과 폐사가 관찰되지는 않았지만 피모가 거칠어진 소견을 보인 20번 물질은 아주번트로 부적합한 성상을 가지는 것으로 판단되어 후보에서 제외하였고, 그 외의 후보물질들은 모두 안전성을 가지는 것으로 확인하였다.

표 2

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	-	-	-	-	-	거침	거침	거침	-	-	거침	거침	-	-	-	-	-	거침	-	-	-	-	-	-	-	-
2일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	-	-	-	-	-	거침	거침	거침	-	-	거침	거침	-	-	-	-	-	거침	-	-	-	-	-	-	-	-
3일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	-	-	-	-	-	거침	거침	거침	-	-	거침	거침	-	-	-	-	-	거침	-	-	-	-	-	-	-	-
4일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	1	2	3	8	0	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

실시예 3 : 2차 후보물질 선별

하기 표 3 및 도 7을 참조하여 보면, 고압증기멸균 이후, 일부 후보물질들에서 층 분리 현상이 관찰되었으나, 흔들었을 때 재혼합되는 양상을 보여 성상에 따른 제외는 없었다.

표 3

No	Adjuvant	pH	Autoclave 후
1	S30, 3%(0.01%, C971P)	6.17	충분리X, 이물질X, 점성 약함
2	S30, 5%(0.01%, C971P)	6.23	충분리X, 이물질X, 점성 약함
3	S30, 10%(0.01%, C971P)	5.96	충분리X, 이물질 심함(병밀에 Gel이 묻쳐 덩어리짐), 점성 약함
4	S30, 3%(0.02%, C971P)	5.79	충분리X, 이물질 보임(1cm정도의 Gel이 용액에 떠있고, 응집현상X), 점성 약함
5	S30, 5%(0.02%, C971P)	5.98	충분리X, 이물질 보임(3cm정도의 Gel이 용액에 떠있고, 응집현상X), 점성 약함
6	S30, 10%(0.02%, C971P)	6.24	충분리X, 이물질 보임(3cm정도의 Gel이 용액에 떠있고, 응집현상X), 점성 약간 강함
7	S30, 3%(0.01%, C940)	6.53	충분리X, 이물질X, 점성 약함
8	S30, 5%(0.01%, C940)	6.56	충분리X, 이물질X, 점성 약함
9	S30, 10%(0.01%, C940)	6.46	충분리X, 이물질 보임(1cm정도의 Gel이 용액에 떠있고, 응집현상X), 점성 약간 강함
10	S30, 3%(0.02%, C940)	6.37	충분리X, 이물질X, 점성 약함
11	S30, 5%(0.02%, C940)	6.23	충분리X, 이물질X, 점성 약함
12	S30, 10%(0.02%, C940)	6.40	충분리X, 이물질 심함(병밀에 Gel이 묻쳐 덩어리짐), 점성 약함
13	S30, 3%59	6.63	충분리X, 이물질X, 점성 약함
14	M20, 7%(0.01%, C971P)	6.48	충분리X, 이물질 심함(병밀에 Gel이 묻쳐 덩어리짐), 점성 약함
15	M20, 5%(0.01%, C971P)	6.38	충분리X, 이물질 보임(0.5cm정도의 Gel이 용액에 떠있고, 응집현상X), 점성 약함
16	M20, 3%(0.01%, C971P)	6.46	충분리X, 이물질X, 점성 약함
17	M20, 7%(0.02%, C971P)	6.46	충분리X, 이물질 심함(병밀에 Gel이 묻쳐 덩어리짐), 점성 약함
18	M20, 5%(0.02%, C971P)	6.40	충분리X, 이물질 보임(1cm정도의 Gel이 용액에 떠있고, 응집현상X), 점성 약함
19	M20, 3%(0.02%, C971P)	7.20	충분리X, 이물질 보임(1cm정도의 Gel이 용액에 떠있고, 응집현상X), 점성 약함
20	M20, 7%(0.01%, C940)	6.54	충분리X, 이물질 보임(0.5cm정도의 Gel이 용액에 떠있고, 응집현상X), 점성 약간 강함
21	M20, 5%(0.01%, C940)	6.51	충분리X, 이물질 심함(병밀에 Gel이 묻쳐 덩어리짐), 점성 약함
22	M20, 3%(0.01%, C940)	6.70	충분리X, 이물질X, 점성 약함
23	M20, 7%(0.02%, C940)	6.40	충분리X, 이물질 심함(병밀에 Gel이 묻쳐 덩어리짐), 점성 약함
24	M20, 5%(0.02%, C940)	6.24	충분리X, 이물질 보임(0.5cm정도의 Gel이 용액에 떠있고, 응집현상X), 점성 약함
25	M20, 3%(0.02%, C940)	6.16	충분리X, 이물질X, 점성 약함
26	S30, 5%59	6.53	충분리X, 이물질 보임(1cm정도의 Gel이 용액에 떠있고, 응집현상X), 점성 약함
27	S30, 10%59	6.32	충분리X, 이물질 보임(1cm정도의 Gel이 용액에 떠있고, 응집현상X), 점성 약함
28	PBS	-	-

[0045]

[0047]

1차 선별과 마찬가지로 진행한 안전 시험 평가 결과는 하기 표 4에 나타내었으며, 모든 후보물질에서 접종 후, 1일 차에 폐사가 관찰되지 않아 접종으로 인한 쇼크사는 발생하지 않은 것으로 확인하였고, 접종 5일 차에 폐사가 관찰된 6종(12번, 14번, 15번, 18번, 20번, 23번)의 물질은 후보에서 제외하였다.

표 4

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	거침	-	거침	거침	-	-	거침	-	-	거침	-	거침	거침	-	거침	거침	-	거침	-	-	-	-	-	-	거침	-
2일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	거침	-	-	거침	-	-	거침	-	-	거침	-	거침	거침	-	거침	거침	-	거침	-	-	거침	-	-	-	거침	-
3일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	-	-	-	-	-	-	거침	-	-	거침	-	거침	거침	-	거침	거침	-	거침	-	-	거침	-	-	-	-	-
4일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	거침	-	거침	거침	-	-	거침	-	거침	-	-	거침	-	-	-	-	-
5일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	3	0	0	1	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7일차	폐사두수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	피모상태	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0049]

[0051]

실시예 4 : 마우스 이용한 돼지 마이코플라스마 항원에 대한 후보 아주버트 효력 검증 시험

[0052]

나노입자 백신 아주버트 후보물질들을 돼지 마이코플라스마 항원과 함께 배합하여 마우스 복강 내에 접종하고 2 주일째에 혈액을 채취하여 면역글로불린의 생성 정도를 확인하였다. 그 결과, 도 8을 참조하여 보면, 신규로 제조된 백신 아주버트들은 대부분 시판 아주버트인 알루미늄겔과 emulsigen D와 동등 이상의 면역 유도능을 지니고 있음을 확인할 수 있었다. 특히 SQ7과 M012 조성의 경우에는 월등한 면역 유도능을 나타냄을 확인하였다.

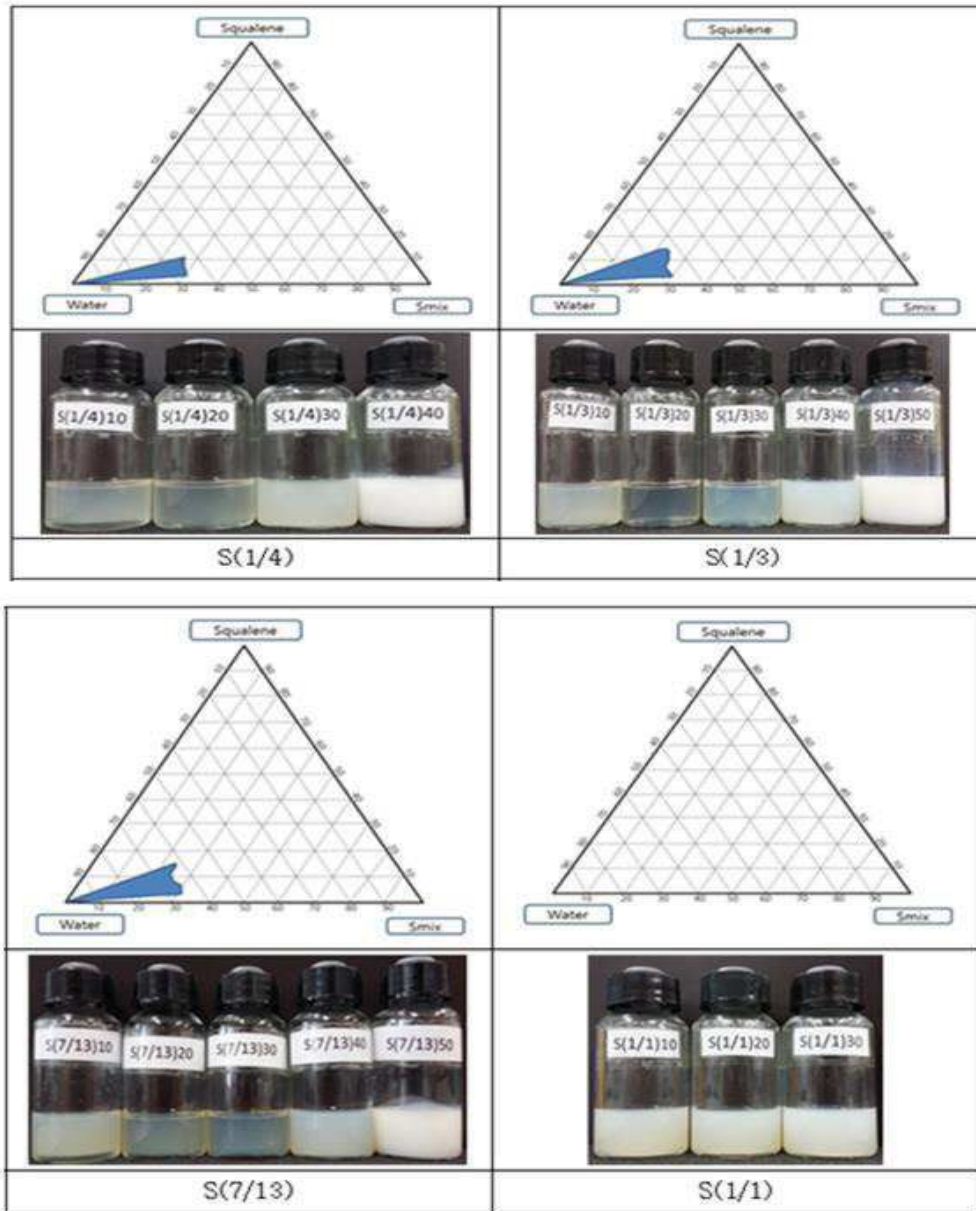
[0054]

이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술한 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

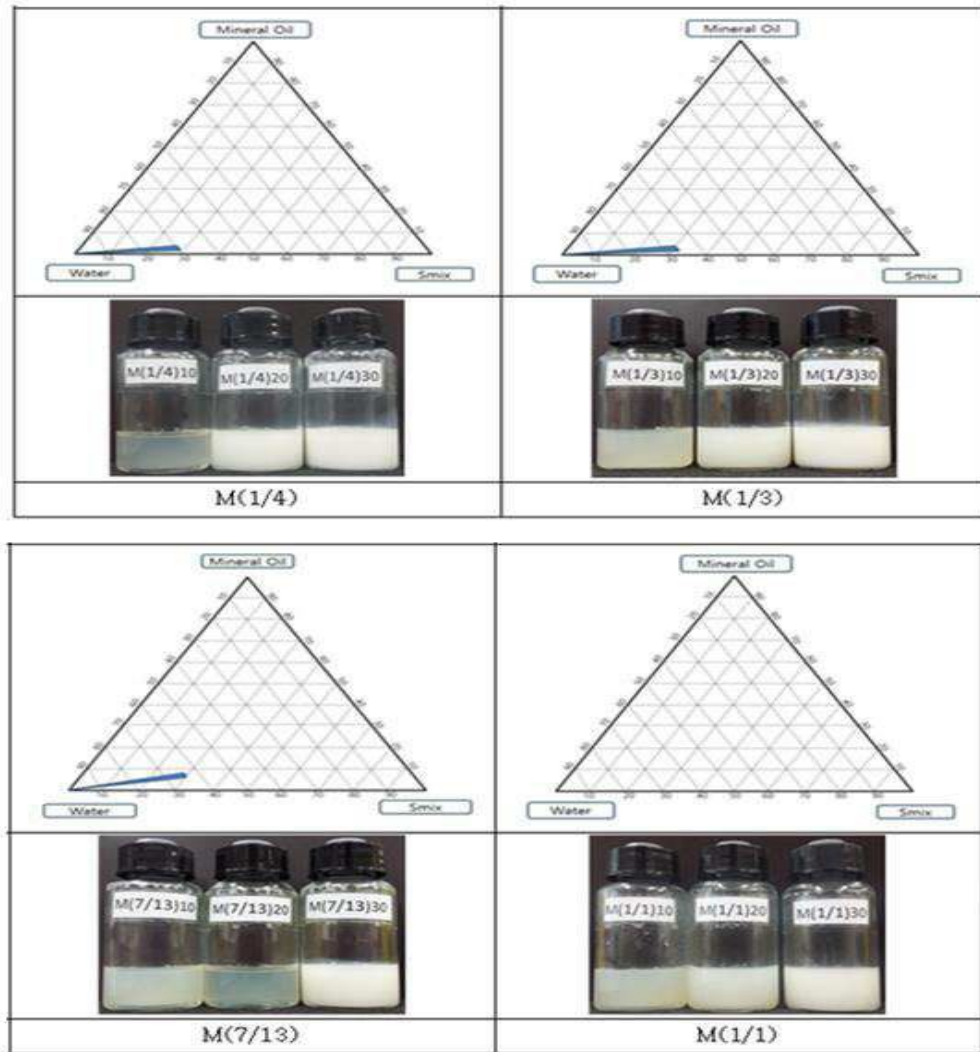
[0055] 본 발명의 범위는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

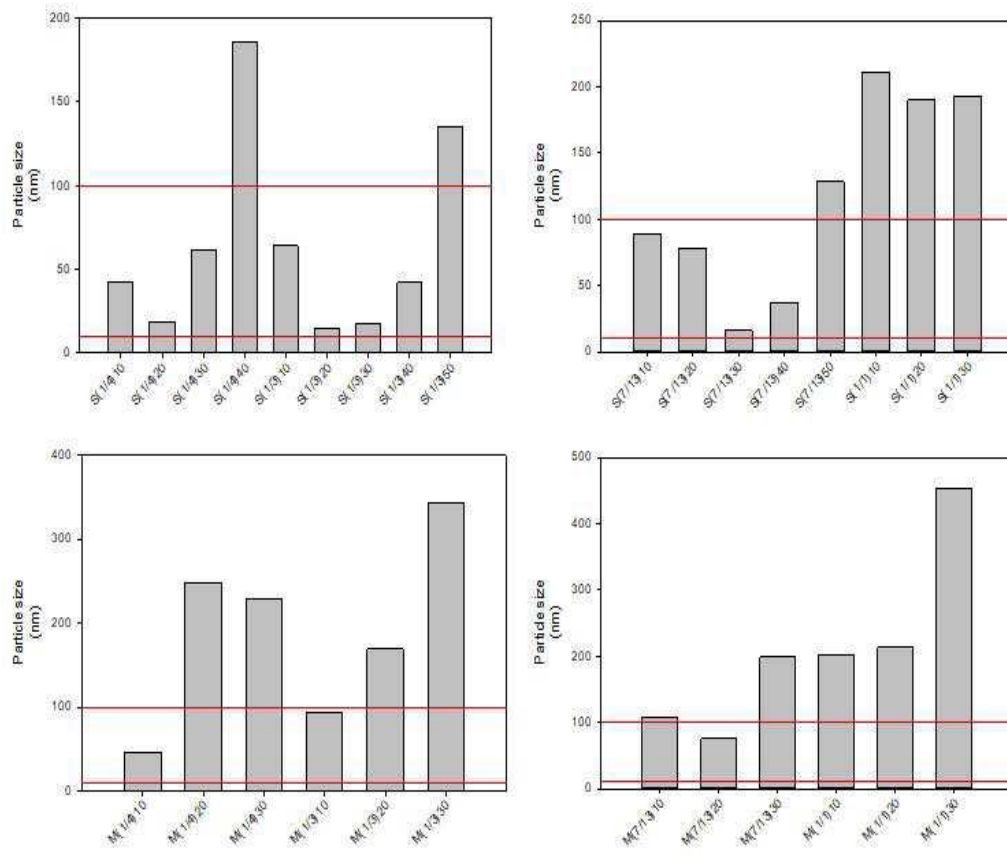
도면1



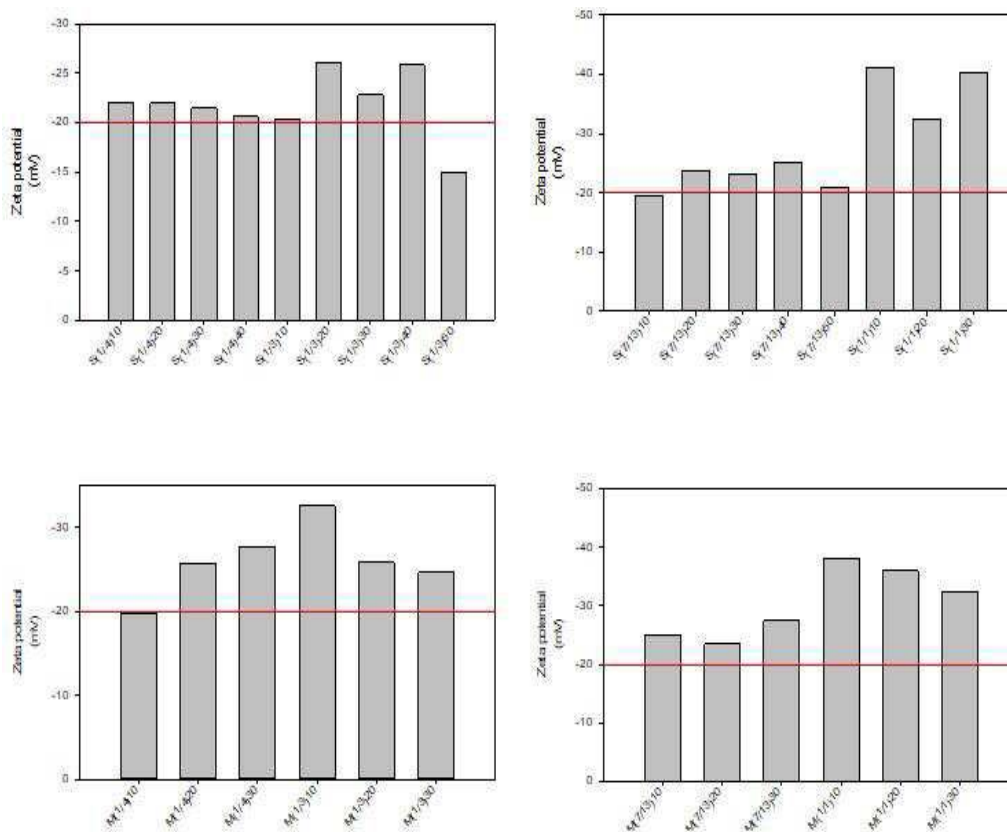
도면2



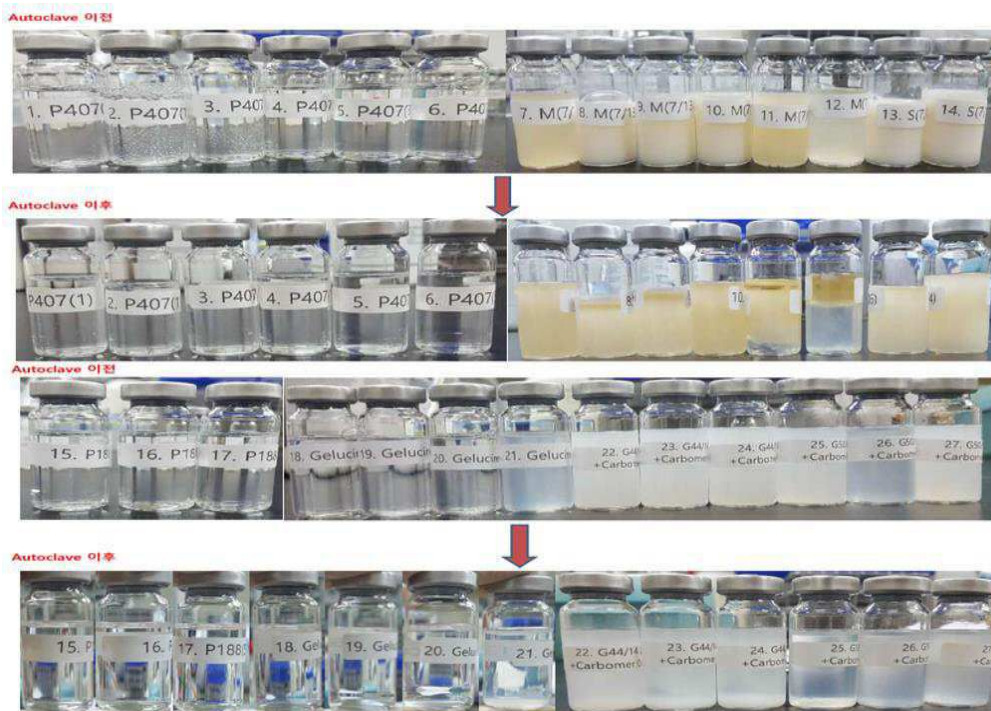
도면3



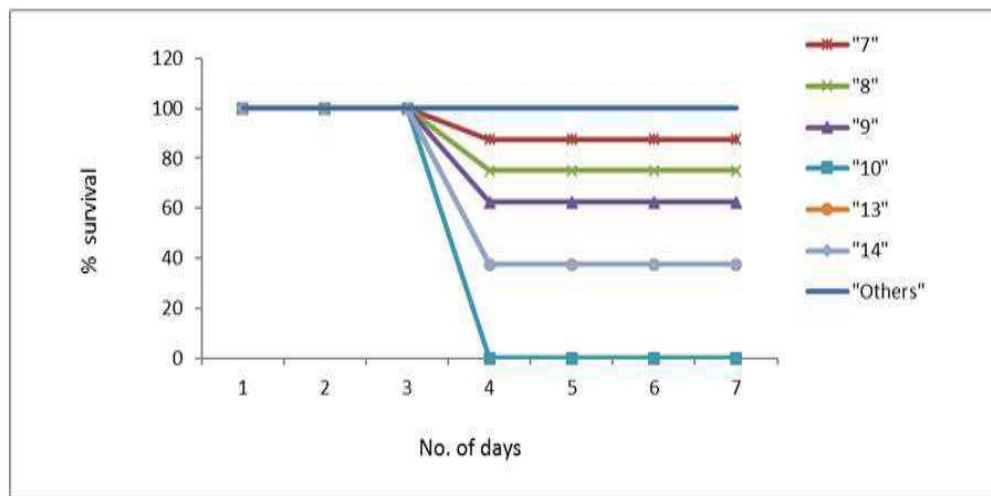
도면4



도면5



도면6



도면7



도면8

