

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0086182

(43) 공개일자 2025년06월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/17 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)

A61P 15/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 38/1729 (2020.05)

A61P 15/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2023-0175592

(22) 출원일자 2023년12월06일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

한림대학교 산학협력단

강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)

(72) 발명자

손가현

서울특별시 강남구 압구정로29길 71, 13-703

홍지영

강원도 춘천시 동내면 외솔길19번길 80-7

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

강성혜

전체 청구항 수 : 총 7 항

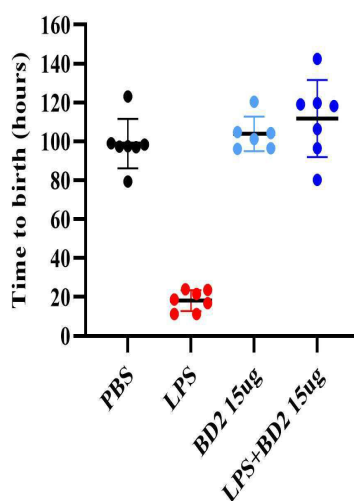
(54) 발명의 명칭 베타디펜신 2를 포함하는 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 베타디펜신 2를 유효성분으로 포함하는 조산 예방 및 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 베타디펜신 2는 염증유발 마우스 조산모델에서 조산율을 낮춤으로써 자궁 내 염증반응에 의해 유발되는 조산을 예방 또는 치료할 수 있다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61P 15/06 (2018.01)

(72) 발명자

이재준

강원도 춘천시 삭주로 77, 춘천성심병원 마취통증
의학과

이근영

서울특별시 서초구 서초대로34길 34, 102동 1401호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465039877
과제번호	HI21C1624
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	공익적 의료기술연구사업
연구과제명	저출산 극복을 위한 다중오믹스 기반 조산 발병 원인규명 및 치료기술 개발 연구
기 여 율	5/10
과제수행기관명	한림대학교산학협력단
연구기간	2021.07.01 ~ 2023.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711179378
과제번호	KMDF_PR_20210527_0005
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	(재단)범부처전주기의료기기연구개발사업단
연구사업명	범부처전주기의료기기연구개발
연구과제명	미숙아 예방 조산 자동화 스크리닝 의료서비스 핵심기술 개발
기 여 율	3/10
과제수행기관명	한림대학교산학협력단
연구기간	2021.04.01 ~ 2023.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711197581
과제번호	RS-2023-00252948
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구
연구과제명	질내 마이크로바이옴 불균형에 의한 조산발생기전 연구
기 여 율	2/10
과제수행기관명	한림대학교산학협력단
연구기간	2023.06.01 ~ 2026.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

베타디펜신 2를 유효성분으로 포함하는 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 베타디펜신 2는 자궁 내 염증반응에 의한 유발된 조산에 유효한 것인, 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

베타디펜신 2 단백질을 암호화하는 베타디펜신 2 유전자를 유효성분으로 포함하는 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

베타디펜신 2 유전자를 포함하는 재조합 발현 벡터를 유효성분으로 포함하는 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

청구항 4의 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주세포를 포함하는 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 자궁경부 손상 직후에 투여하는 것인, 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 임신 전에 투여하는 것인, 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 베타디펜신 2를 포함하는 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 좀 더 구체적으로는 본 발명자들은 염증이 동반된 조산 동물모델에서 베타디펜신 2의 조산 예방 또는 치료 효과를 확인하여 이를 조산 예방용 또는 치료용 약학 조성물로 유용함을 밝혔다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 조산은 보통 임신 기간을 기준으로 하여 20주 이후부터 36주 6일까지의 분만을 의미한다. 조산의 원인은 조기진통, 임신 시 출혈, 산모의 생활습관, 유전적 요인, 감염 등 다양하며 자연적인 조기진통이 조산의 원인 중 가장 많은 부분을 차지한다. 조산은 다양한 원인이 복합적으로 작용하여 발생하는 경우가 많으므로 완벽한 예방이나 치료는 쉽지 않다.
- [0003] 현재 조산을 근본적으로 막을 수 있는 치료제는 존재하지 않고 조기 진통이나 조기 양막파수, 자궁경부 변화 등의 조산연관 증상에 사용할 수 있는 약제로는 조기진통 억제제, 항생제, 프로게스테론 제제 등이 있다. 조기 진통이 있는 경우 증상 완화 목적으로 자궁수축억제제를 사용할 수 있지만 약제에 의한 임신기간 연장에 대한 효과는 제한적이다. 또한 프로게스테론의 경우 임신 중기 자궁경부길이가 짧은 조산 고위험군에 사용할 수 있고 사용하지 않은 군에 비해 임신기간의 연장을 기대할 수 있지만 치료 효과에 있어서 개인차가 크고 조산을 근본적으로 막지는 못한다. 또한 자궁경부길이가 정상인 임신부에서는 조산 예방을 위한 프로게스테론 사용의 근거가 없다.
- [0004] 따라서 이러한 조산 연관 증상의 완화목적으로 사용하는 약이나 특정한 조산고위험군에 사용할 수 있는 약 외에 자연 조산을 근본적으로 막을 수 있는 조산치료제가 반드시 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0005] 본 발명은 좀 더 효과적이고 안전하며 부작용이 적은 조산 예방제 또는 치료제를 제공하려는 것이다.
- [0006] 또한, 본 발명은 조산 연관 증상의 완화 또는 특정한 조산 고위험군에 사용 가능한 약 외에 자연 조산을 근본적으로 막을 수 있는 조산 예방 또는 치료제를 제공하려는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0007] 재태연령 15일된 마우스 (C57BL/6J) 자궁의 원위 자궁 뿔 (distal uterine horn) 양측에 지다당 (lipopolysaccharide; LPS)을 각각 2.5 ug씩 주입하여 조산 동물모델을 만들었다. 총 LPS 5 ug 이상을 자궁 내 투여하였을 때 LPS 주입후 24시간 이내 75% 이상에서 조산이 발생하였다.
- [0008] 마우스의 정상 분만은 재태연령 약 19일인데 반해 LPS를 위와 같은 용량 및 방법으로 투여한 경우 투여 후 24시간 내에 분만이 일어났다 (재태연령 16일 이내).
- [0009] 그러나 재태연령 14일된 마우스에 베타디펜신 2 (beta-defensin 2) 15 ug을 피하주사하고, 재태연령 15일에 5 ug의 LPS와 15 ug의 베타디펜신 2를 자궁의 원위 자궁 뿔 양측에 투여시 대조군과 같이 재태연령 19일 이후에 분만이 일어났다.
- [0011] 본 발명은 베타디펜신 2를 유효성분으로 포함하는 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0012] 본 발명은 상기 베타디펜신 2가 자궁 내 염증반응에 의한 유발된 조산에 유효한 것인, 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0013] 또한, 본 발명은 베타디펜신 2 단백질을 암호화하는 베타디펜신 2 유전자를 유효성분으로 포함하는 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0014] 또한, 본 발명은 베타디펜신 2 유전자를 포함하는 재조합 발현 벡터를 유효성분으로 포함하는 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0015] 또한, 본 발명은 상기 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주세포를 포함하는 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0016] 또한, 본 발명은 상기 조성물을 자궁경부 손상 직후에 투여하는 것인, 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0017] 또한, 본 발명은 상기 조성물을 임신 전에 투여하는 것인, 조산 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

- [0018] 본 발명에 있어서, 상기 베타디펜신 2를 유효성분으로 포함하는 조성물은 약학 조성물로 제조될 수 있다.
- [0019] 본 발명에서 용어 "예방"은 본 발명에 따른 조성물의 투여로 상기 조산의 발병을 억제시키거나 발병을 지연하는 모든 행위를 말하며, "치료"란 상기 조성물의 투여로 조산을 호전시키거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 말한다.
- [0020] 본 발명의 조산 예방 또는 치료용 역학 조성물은 조산이 발생할 가능성이 있거나 또는 발생한 개체에 투여함으로써 조산의 발병을 억제하거나 호전시키는데 사용될 수 있다.
- [0021] 본 발명의 상기 베타디펜신 2를 포함하는 조성물은 통상의 방법에 따른 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [0022] 베타디펜신 2를 유효성분으로 함유하는 약학 조성물은 약제학적 분야에서 통상적으로 허용되는 담체와 함께 배합하여 통상적인 방법에 의해 경구, 외용제 또는 주사 형태로 제형화할 수 있다. 경구용 조성물로는 예를 들면 정제 및 젤라틴 캡슐이 있으며, 이들은 활성 성분 이외에도 희석제 (예: 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활탁제 (예: 실리카, 탭크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고, 정제는 또한 결합제 (예: 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리돈)를 함유하며, 경우에 따라서 붕해제 (예: 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨염) 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제를 함유하는 것이 바람직하다. 주사용 조성물은 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하고, 언급한 조성물은 멸균되고/되거나 보존제 (예: 방부제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제 용액 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염/또는 완충제)를 함유한다. 또한, 이들은 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있다.
- [0023] 이와 같이 제조된 약제학적 제제는 목적하는 바에 따라 경구로 투여하거나, 비경구 방식 즉, 정맥 내, 피하, 복강 내 투여 또는 국소적용할 수 있다. 용량은 일일 투여량 $0.01\mu\text{g}\sim 100\text{mg/kg}$ 을 1 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 특정 환자에 대한 투여용량 수준은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 투여시간, 투여방법, 배설율, 질환의 중증도 등에 따라 변화될 수 있다.
- [0024] 나아가, 본 발명은 상기 베타디펜신 2를 유효성분으로 하고 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 조산 예방과 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [0026] 본 발명 실시예에 따르면 베타디펜신 2를 투여한 조산 동물모델에서 정상 분만 결과를 관찰할 수 있었다. 따라서, 베타디펜신 2를 유효성분으로 하는 조성물을 이용하는 경우 조산을 예방 및/또는 치료할 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [0028] 도 1은 마우스 자궁 양쪽에 시료를 주사하는 것을 나타내는 사진이다.
- 도 2는 투여되는 지다당 함량에 따른 조산 가능성을 나타내는 그래프이다.
- 도 3은 본 발명 실시예의 각 시료 투여에 따른 마우스 태아의 상태를 나타내는 사진이다.
- 도 4는 본 발명 실시예의 각 시료 투여에 따른 마우스 출산 시기를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 아래에서는 구체적인 실험예를 들어 본 발명의 구성을 자세히 설명한다. 그러나, 본 발명의 범위가 실험예의 기재에만 한정되는 것이 아님은 본 발명이 속한 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

- [0031] 1. 11주령 마우스, T.P 12일자를 준비한다 (1개의 케이지 당 1마리).
- [0032] 2. 2일간 적응 기간을 준다.

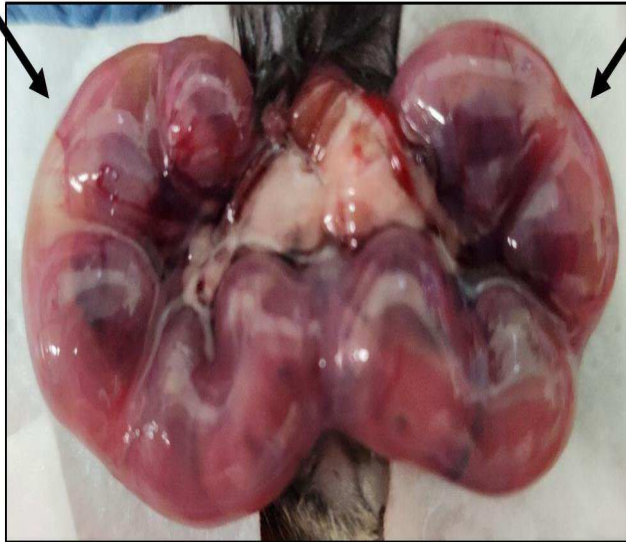
- [0033] 3. T.P 14일에 마우스를 호흡 마취 후 주사 부위를 소독액으로 살균한다 (마취는 마우스 중량 26g 기준 2%로 맞춘다).
- [0034] 4. PBS에 녹인 BD2 (beta-defensin 2) (15ug/100ul)를 피하 주사한다.
- [0035] 5. 24시간 후 마우스를 호흡 마취 후 고정시킨다.
- [0036] 6. 소독액으로 마우스의 배를 소독한다.
- [0037] 7. 복부 정 가운데 (마우스 생식기 입구 기준 약 1cm~2cm 위)를 1~1.5cm 절개한다 (가죽과 복막만 절개).
- [0038] 8. 핀셋으로 각 왼쪽과 오른쪽에 존재하는 태아를 꺼낸다 (모두 다 꺼낸다).
- [0039] 9. 생리 식염수로 적신 거즈 위에 태아를 올린다 (건조하지 않게 위도 적셔주면 좋다).
- [0040] 10. 각 자궁에 50ul씩 주사 (double distal injection) 한다 (distal uterine horn 기준 2번째 태아 위치.)
- [0041] 치료로는 각각 PBS (100ul), 지다당 (LPS, 5ug/100ul), BD2 (15ug/100ul), LPS+BD2 (LPS 5ug + BD2 15ug/100ul)를 주사하였다.
- [0042] 11. 주사 후 태아를 원래 위치 (복막 안쪽)으로 넣는다.
- [0043] 12. 복막을 봉합사를 이용 4~5mm 간격으로 약 3뿔 봉합한다(Horizontal mattress suture 방법 사용).
- [0044] 13. 가죽 역시 봉합사를 이용하여 12번 방식으로 4~5mm 간격으로 봉합한다.
- [0045] 14. 소독액으로 봉합한 자리를 소독 후 깨끗한 케이지에 옮긴다.
- [0046] 15. 마취에서 깨어난 후 걸을 수 있을 때까지 확인한다.
- [0047] 16. 1시간 간격으로 마우스를 체크하여 조산 여부를 확인한다.

도면

도면1

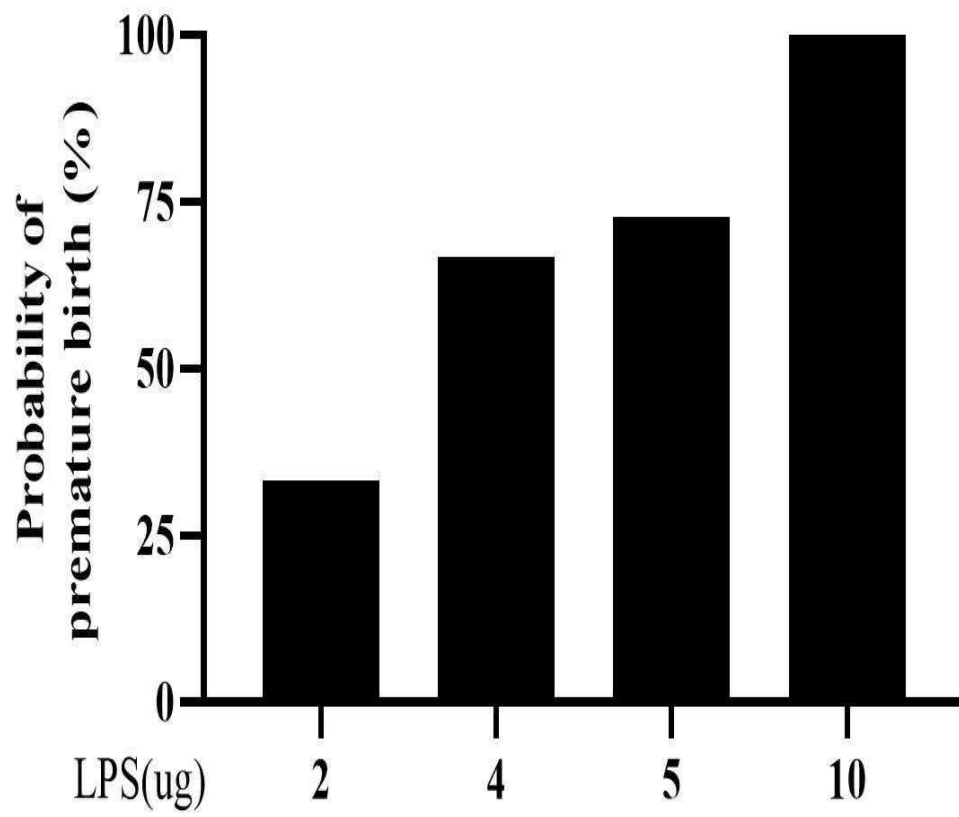
Uterus
injection

injection

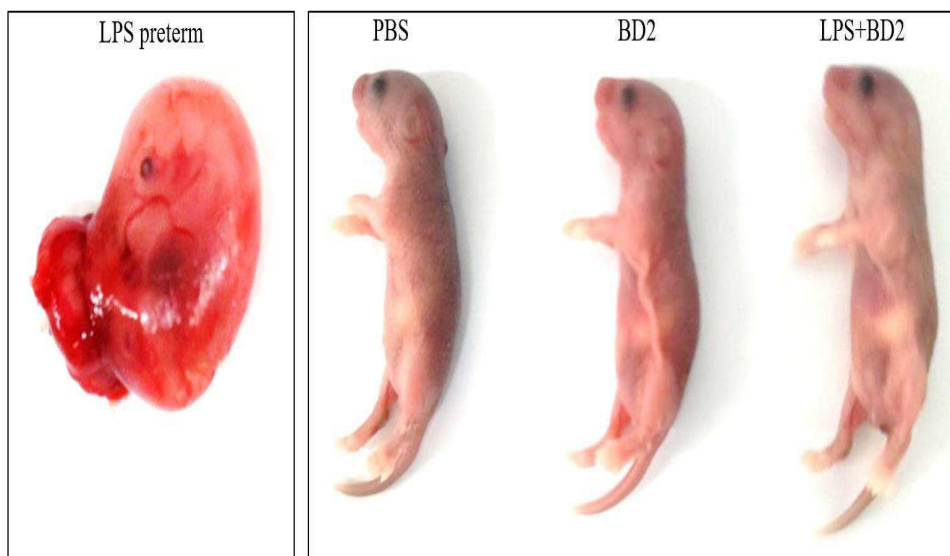


Double distal injection

도면2



도면3



도면4

