

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0003976 (43) 공개일자 2014년01월10일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 38/19 (2006.01) A61K 38/16 (2006.01) C07K 14/715 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01) (21) 출원번호 10-2012-0071977 (22) 출원일자 2012년07월02일 심사청구일자 2012년07월27일		(71) 출원인 울산대학교 산학협력단 울산광역시 남구 대학로 93 (72) 발명자 김정훈 서울특별시 서초구 동광로30길 23, 303호(방배동, 성지 라빌레트 A) (74) 대리인 특허법인 충정

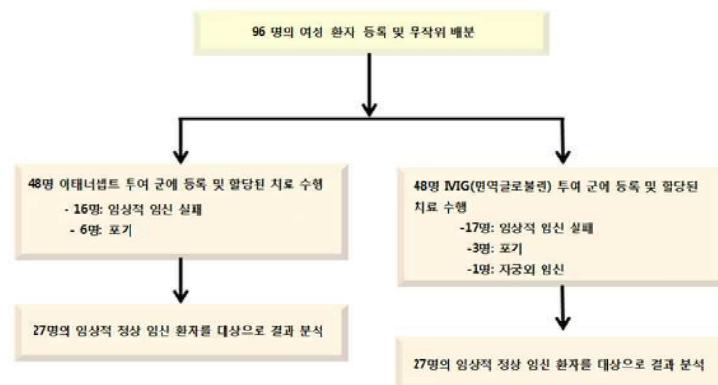
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 이태너셉트를 포함하는 습관성 유산의 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 이태너셉트(etanercept)를 포함하는 원발성 습관성 유산 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 활성성분인 이태너셉트를 치료적 유효량으로 포함하는 습관성 유산 치료용 조성물 및 상기 조성물을 포함하는 습관성 유산 치료제는 원인불명의 원발성 습관성 유산 환자에게 투여되어 독성 및 부작용 없이 습관성 유산을 효과적으로 예방 및 치료할 뿐 아니라 생존아 출산율(live birth rate)을 높일 수 있다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

이테너셉트(etanercept)를 치료적 유효량으로 포함하는 습관성 유산(recurrent pregnancy loss, RPL)의 치료용 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 이테너셉트는 0.1 내지 1 mg/kg체중의 양으로 1주 내지 3주에 1회 투여되는 것을 특징으로 하는 습관성 유산의 치료용 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 이테너셉트는 피하 주사 형태로 투여되는 것을 특징으로 하는 습관성 유산의 치료용 조성물.

청구항 4

제 1 항의 조성물을 제형화(formulation)시켜 제조한 습관성 유산 치료제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 이테너셉트(etanercept)를 포함하는 습관성 유산(recurrent pregnancy loss, RPL)의 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 활성성분인 이테너셉트를 치료적 유효량으로 포함하는 습관성 유산 치료용 조성물 및 상기 조성물을 제형화시켜 제조한 습관성 유산 치료제는 원인불명의 원발성(primary) RPL 환자에게 투여되어 독성 및 부작용 없이 습관성 유산을 효과적으로 예방 및 치료할 뿐 아니라 생존아 출산율(live birth rate)을 현저히 높일 수 있다.

배경기술

[0002] 이테너셉트(etanercept, 시판 상표명: 엔브렐(Enbrel))는 수용성 염증 사이토카인인 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)를 저해하는 자가면역질환(autoimmune diseases) 치료제로서, TNF 수용체(receptor) 2의 수용성(soluble) 단편과 면역글로불린(immunoglobulin, Ig) G1의 Fc 영역을 융합시킨 분자량 150 kDa의 융합 단백질(fusion protein)이다. 이테너셉트는 TNF α 와의 결합을 통해 그 활성을 저해하여 인간을 포함하는 포유류에서의 과도한 염증반응과 관련된 여러 질환들, 예를 들면 류마티스 관절염(rheumatoid), 연소성 류마티스 관절염(juvenile rheumatoid), 건선 관절염(psoriatic arthritis), 판성 건선(plaque psoriasis) 및 강직성 척추염(ankylosing spondylitis) 등의 자가면역질환에 대한 치료효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.

[0003] 한편, 태아에 대한 산모의 비정상 면역 반응은 원인불명의(unexplained) 습관성 유산(recurrent pregnancy loss, RPL)과 연관된 것으로 알려져 있다. 이러한 질환 환자들에 대한 치료법으로는 면역글로불린 정맥 투여(intravenous immunoglobulin, IVIG) 등을 포함하는 면역치료법(immunotherapies)이 주로 사용되고 있으나, 이에 대한 임상에서의 연구는 여러 상충되는 결과들을 보여주고 있는 실정이다.

[0004] 이에 본 발명자들은 원발성(primary) RPL 환자에 대한 효과적인 치료방법에 대해 연구한 결과, 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)- α 의 저해제인 이테너셉트(etanercept)가 기존 치료제인 IVIG와 비교하여 현저히 우수한 치료 효과를 나타냄을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0005] 따라서 본 발명의 목적은 습관성 유산을 효과적으로 치료할 수 있는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.
- [0006] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 조성물을 제형화(formulation)시켜 제조한 습관성 유산 치료제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0007] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 이테너셉트(etanercept)를 치료적 유효량으로 포함하는 습관성 유산(recurrent pregnancy loss, RPL)의 치료용 조성물을 제공한다.
- [0008] 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상기 조성물을 제형화(formulation)시켜 제조한 습관성 유산 치료제를 제공한다.

발명의 효과

- [0009] 본 발명은 이테너셉트(etanercept)를 포함하는 습관성 유산(recurrent pregnancy loss, RPL) 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 활성성분인 이테너셉트를 치료적 유효량으로 포함하는 습관성 유산 치료용 조성물 및 상기 조성물을 포함하는 습관성 유산 치료제는 기존 치료제인 면역글로불린(immunoglobulin, IVIG)과 비교하여 원인불명의 원발성(primary) RPL 환자에게 투여되어 독성 및 부작용 없이 습관성 유산을 효과적으로 예방 및 치료할 뿐 아니라 생존아 출산율(live birth rate)을 현저히 높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0010] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따라 96명의 원발성 RPL 환자를 대상으로 이테너셉트(etanercept)와 기존 원발성 RPL 치료제인 면역글로불린(IVIG) 각 시험군의 무작위 선별 과정을 통한 배분, 시험 및 분석 과정을 나타낸 흐름도(flow)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0011] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0012] 본 발명의 일실시예에 따르면, 이전의 출산 경험 없이 3번 이상 원인불명의 유산을 겪은 것으로 확인된 원발성 습관성 유산(unexplained primary RPL(recurrent pregnancy loss)) 환자 96명을 대상으로, 도 1에 나타낸 바와 같이 무작위 배분을 통해 48명의 환자를 이테너셉트(etanercept) 군 그리고 나머지 48명의 환자를 면역글로불린(immunoglobulin, IVIG) 군으로 나누어 각각 이테너셉트와 IVIG를 투여하여 치료하였다. 이때, 이테너셉트 군의 경우 회임 12주차까지 매주 1회 25 mg의 이테너셉트를, 이후 회임 주차에서는 2주에 1회 동량을 피하주사 투여하였고, IVIG 군의 경우 회임 12주차까지 매주 1회 10 mg의 IVIG를, 이후 회임 주차에서는 2주에 1회 동량을 피하주사 투여하였다. 이후 임상적 정상 임신(clinical intrauterine pregnancy)으로 선별된 시험 각 군당 27명의 환자들을 대상으로 결과 분석을 수행하였으며, 그 결과 이테너셉트 군의 생존아 출산율(live birth rate)(85.2%) 및 고사난자(blighted ovum)를 배제시킨 임상적 임신에서의 생존아 출산율(88.5%)이 기존 원발성 RPL 치료제인 IVIG 군(생존아 출산율: 55.6%, 고사난자(blighted ovum)를 배제시킨 임상적 임신에서의 생존아 출산율: 60.0%)과 비교하여 현저히 높으면서도 별다른 부작용이나 독성을 나타내지 않는 것을 확인하였다.
- [0013] 따라서 본 발명에 따른 이테너셉트를 치료적 유효량으로 포함하는 RPL 치료용 조성물은 기존 IVIG 투여와 비교하여 원발성 RPL 환자에 투여되었을 때 유산 질환의 예방 및 치료는 물론 생존아 출산율을 현저히 향상시킬 수 있음을 알 수 있다.
- [0014] 본 발명의 조성물에서 활성성분인 이테너셉트의 투여량은 연령, 성별, 체중, 증상, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있으며, 본 발명의 일실시예에 따르면 사람을 포함하는 포유동물에 0.01 내지 10 mg/kg체중, 바람직하게는 0.1 내지 1 mg/kg체중의 양으로 1주 내지 3주에 1회 비경구적, 바람직하게는 피하주사 형태로 투여할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한 일부 경우에 있어서, 상기 언급된 범위 보다 적은 투여량 수치가 보다 적합할 수 있고, 해로운 부작용을 일으키지 않으면서도 보다 많은 투여량이 사용될 수도 있으며, 보다 많은 투여량의 경우는 수회의 적은 투여량으로 분배되어 투여될 수 있다.
- [0015] 본 발명의 치료용 조성물은 통상적인 방법에 따라 약제학적 제제에 적합한 어떠한 형태로든 제형화하여 사용될 수 있으며, 예를 들면 정제, 환제, 산제, 캡셀제, 시럽, 에멀전, 마이크로에멀전 등을 포함하는 다양한 경구 투

여 형태로, 또는 근육내, 정맥내 또는 피하 주사를 위한 멸균 주사용액 형태 또는 연고, 크림 등의 외용제, 또는 좌제 등을 포함하는 다양한 비경구 투여 형태로 제형화될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0016] 또한, 본 발명의 이태너셉트를 함유하는 치료용 조성물은 그 투여 형태에 따라 약학적 조성물의 제형화에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있으며, 본 발명의 치료용 조성물이 경구제형의 형태로 제조되는 경우에는 사용되는 담체의 예로 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수전분, 락토오스, 수크로스, 텍스트로스, 인산칼슘 및 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 젤라틴, 탈크, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등을 들 수 있고, 주사제의 형태로 제조되는 경우에는 담체의 예로 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르(예: 폴리에틸렌글리콜 200), 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드, 계면활성제, 현탁제, 유화제 등을 들 수 있다.

[0017] 본 발명의 조성물의 약학적 투여 형태는 이들의 약학적 허용가능한 염의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 타약학적 활성 약물과 결합하거나 적당한 조합의 형태로 사용될 수 있다.

[0018] 상기 본 발명의 이태너셉트를 치료적 유효량으로 함유하는 치료용 조성물은 원인불명의 원발성 RPL 환자에 투여되어 심각한 독성 및 부작용 없이 효과적으로 질환을 치료하고 생존아 출산율을 높이므로 치료 목적으로 안심하고 사용할 수 있다. 따라서 본 발명에서는 상기 조성물을 제형화(formulation)시켜 제조한 습관성 유산 치료제를 제공한다.

[0019]

[0020] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는 것은 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0021] 실시예: 원인불명의 원발성 습관성 유산환자에 대한 이태너셉트의 효과

[0022] 1) 시험방법

[0023] 이전의 출산 경험 없이 3번 이상 원인불명의 유산을 겪은 것으로 확인된 원인불명의 원발성 습관성 유산(unexplained primary RPL(recurrent pregnancy loss)) 환자 96명을 대상으로 다음과 같은 시험을 수행하였다. 상기 환자들을 봉인된 봉투 및 컴퓨터 제작 리스트(computer-generated list)를 사용하여 무작위로 배분하였으며, 이렇게 배분된 48명의 환자를 이태너셉트(etanercept) 군 그리고 나머지 48명의 환자를 면역글로불린(immunoglobulin, IVIG) 군으로 나누었다. 각 군에서의 치료는 임신 주기(conception cycle)의 초기 황체기(early luteal phase)로부터 시작하여 회임(gestation) 32주차까지 지속하였다. 이태너셉트 군의 경우 회임 12주차까지 25 mg의 이태너셉트를 매주 피하주사법으로 투여하였으며, 이후 회임 주차에서는 2주에 한번씩 투여하였다. 또한, IVIG 군에서는 회임 12주차까지 10 mg의 IVIG를 매주 피하주사 투여하고 이후 회임 주차에서는 2주에 한번 투여하였다. 각 시험군의 무작위 선별 과정을 통한 배분, 시험 및 분석에 대한 흐름도(flow)를 도 1에 나타내었으며, 이와 같이 임상적 정상 임신(clinical intrauterine pregnancy)으로 선별된 각 군 당 27명의 환자를 대상으로 하기와 같이 시험 결과를 분석하였다.

[0024] 2)결과

[0025] 시험대상인 두 군의 환자들의 특징을 하기 표 1에 나타내었다. 표 1에서의 통계분석은 독립표본 t-검정법(student t-test)을 사용하여 유의확률 상 큰 차이가 없음을 확인하였으며, 각 수치는 평균±표준편차를 의미한다.

표 1

	이태너셉트 군	IVIG 군
시험환자 수	27	27
환자 연령(세)	36.1 ± 2.4	35.7 ± 2.3
배우자 연령(세)	39.6 ± 4.2	38.7 ± 4.5
BMI(체질량지수)(kg/m ²)	21.3 ± 1.5	21.1 ± 1.4

비흡연자수(백분율)	25/27(88.9%)	26/27(92.6%)
흡연자수(백분율)	3/27(11.1%)	2/27(7.4%)
난포수	9.0 ± 3.4	9.3 ± 4.0
시험전 유산 횟수	4.0 ± 1.0	3.7 ± 1.0
시험전 20주 이상 임신 횟수	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.4

[0027] 상기 표 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 양 시험군의 환자들 간의 특징에는 별다른 차이점이 발견되지 않았으며, 시험전 평균 유산 횟수는 이태너셉트 군의 경우 4.0 ± 1.0 이고 IVIG 군의 경우 3.7 ± 1.0 이었다. 이태너셉트 군의 27명의 임신부들 중 15명은 자연주기(natural cycle)에서의 계획된 부부관계(timed coitus)를 통해, 8명은 IVF-ET(시험관아기 시술)를 통해, 그리고 4명은 과배란 유도(controlled ovarian stimulation, COS)를 통한 자궁내 수정(intrauterine insemination, IUI)을 수행하여 임신되었으며, IVIG 군의 경우 27명 중 16명이 자연주기에서의 계획된 부부관계로, 6명이 IVF-ET를 통해, 그리고 5명이 COS를 동반한 UI를 통해 임신되었다.

[0028] 이러한 두 군의 환자들을 대상으로 상기 시험방법에 따라 치료 효과 시험을 수행한 후 그 결과를 토대로 각 약물의 치료 효과를 분석하여 하기 표 2에 나타내었다. 표 2에서의 통계분석은 카이-제곱 검정(Chi-square test) 또는 직접확률계산 검정(Fishers exact test)을 사용하여 유의확률 상 큰 차이가 없음을 확인하였다.

표 2

[0029]

	이태너셉트 군	IVIG 군
시험환자 수	27	27
유산율(백분율)	4/27(14.8%)	12/27(44.4%)
생존아 출생율(백분율)	23/27(85.2%)	15/27 (55.6%)
고사난자를 배제한 생존아 출생율(백분율)	23/26 (88.5%)	15/25 (60.0%)
유산발생 회임 주차 수 (주)	9.0 ± 1.0	9.6 ± 3.5
생존아 조산율(백분율)	1/23(4.3%)	2/15(13.3%)
조산 회임주차	회임 34주차	회임 각 30 및 35주차

[0030] 그 결과, 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 이태너셉트 군의 생존아 출산율(live birth rate)은 85.2%(23/27)로 IVIG 군의 55.6%(15/27)와 비교하여 현저히 높은 것을 확인하였다(P (유의확률)=0.035). 또한, 이태너셉트 군의 고사난자(blighted ovum)를 배제시킨 임상적 임신에서의 생존아 출산율도 88.5%(23/26)로 IVIG 군의 60.0%(15/25)와 비교하여 현저히 높은 것을 확인하였다(P =0.027). 이때, 이태너셉트 군에서의 한 산모는 회임 34 주차에 조산(preterm birth)하였고, IVIG 군에서의 두 산모는 각각 회임 30 주차 및 35 주차에 조산하였다. 신생아의 선천성 기형(congenital anomalies)은 두 군 모두에서 관찰되지 않았으며, 모든 환자들에서 이태너셉트 또는 IVIG의 투여로 인한 부작용은 확인되지 않았다.

[0031] 따라서, 본 발명에 따른 이태너셉트를 포함하는 조성물은 기존 IVIG 투여와 비교하여 원인불명의 원발성 RPL 환자에 투여되었을 때, 독성 또는 부작용이 없이 습관성 유산의 예방 및 치료 뿐 아니라 생존아 출산율을 현저히 향상시킬 수 있음을 알 수 있다.

[0032] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

도면1

