



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0093525
(43) 공개일자 2014년07월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/195 (2006.01) A61K 31/194 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0006050
(22) 출원일자 2013년01월18일
심사청구일자 2013년01월18일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스 내 (서천동, 경희대학교)
(72) 발명자
전복실
서울 동대문구 회기로31가길 19, 202호 (회경동)
주종필
서울특별시 동대문구 장안벚꽃로 167 래미안장안 2차아파트 203동 301호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김순웅

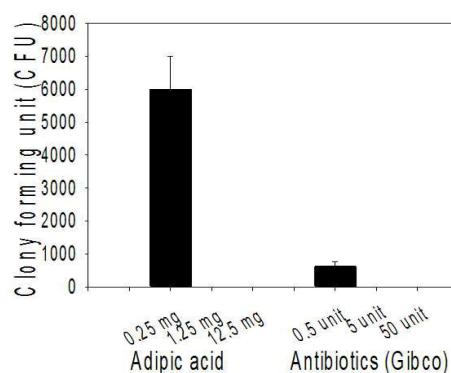
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 아디프 산을 유효성분으로 포함하는 폐렴 간균에 대한 항균용 조성물

(57) 요약

본 발명은 아디프 산 (Adipic acid)을 유효성분으로 포함하는 폐렴 간균(*Klebsiella pneumoniae*)에 대한 항균용 조성물 또는 폐렴 간균으로 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 아디프 산은 세포 및 동물 모델에서 폐렴 간균에 대한 강한 항균 활성을 가지고 있어, 이를 이용하여 폐렴 간균에 대한 항균용 조성물 또는 폐렴 간균에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 이용할 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

최영철

경기 화성시 봉담읍 동화역말길 22, 503동 1001호
(휴먼시아5단지아파트)

박관호

경기 수원시 권선구 매실로 70, 114동 204호 (호매
실동, 호매실GS아파트)

남성희

경기 수원시 팔달구 수성로101번길 20, 121동 120
2호 (화서동, 꽃피양지마을대우아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 PJ006893062012

부처명 농촌진흥청

연구사업명 산업곤충 및 녹색경관 이용 기술 개발

연구과제명 동애등에 유래 신소재 항균활성물질 개발

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교 산학협력단

연구기간 2009.09.01 ~ 2013.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

아디프 산 (Adipic acid)을 유효성분으로 포함하는 폐렴 간균(*Klebsiella pneumoniae*)에 대한 항균용 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 항균용 조성물은 약학적 조성물 또는 의약품 조성물인 것을 특징으로 하는, 항균용 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 의약품 조성물은 소독청결제, 샤워폼, 가그린, 물티슈, 세제비누, 핸드워시, 가슴기 충전제, 마스크, 연고제 및 필터충진제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 항균용 조성물.

청구항 4

아디프 산 (Adipic acid)을 유효성분으로 포함하는 폐렴 간균으로 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 폐렴 간균으로 유발되는 질환은 폐렴, 요로감염, 창상감염, 뇌막염, 내안구염, 안내염, 간농양, 폐혈증, 축농증, 비염, 중이염, 균혈증 및 이하선염으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 아디프 산 (Adipic acid)을 유효성분으로 포함하는 폐렴 간균(*Klebsiella pneumoniae*)에 대한 항균용 조성물 또는 폐렴 간균으로 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 최근 병원성 미생물에 의한 직접 혹은 간접적인 피해는 경제, 환경, 의학적으로 많은 문제를 야기시키고 있다. 병원성 미생물은 식품 산업에서의 식품 유통 과정 중의 부패로 인한 손실, 농산업에서의 농작물에 대한 과량의 화학 살충제의 사용으로 인한 인체의 유해성 및 환경오염, 항생제의 오남용으로 인한 항생제 내성 균주의 출현 등 사회 전반에서 많은 문제들을 야기시키고 있다.

[0003] 특히, 폐렴은 폐실질의 급성 염증질환의 일종으로 혈성 가래의 감염원은 주로 폐렴 구균(*Streptococcus pneumoniae*)과 폐렴 간균(*Klebsiella pneumoniae*)이다. 폐렴(Pneumonias)으로 매년 전세계적으로 100만 명 이상의 5세 이하의 어린이가 사망하고는 것으로 추정되며 이는 심지어 AIDS나 말라리아 보다 높은 사망률을 보이고 있다고 WHO는 보고하고 있다. 특히 개발도상국에서 폐렴은 신생아의 가장 중요한 세균성 질환 중의 하나이다.

[0004] 폐렴을 유발하는 원인균 중 폐렴 간균은 폐렴, 요로감염, 폐혈증 등의 주요 원인균으로서, 1883년 Friedlander

에 의해 폐렴 환자에서 처음 분리되어, 호흡기 계통 감염증의 주요 원인으로 알려져 왔고, 면역력이 약한 어린이나 노약자 또는 수술 환자들에게 중증 감염을 일으키는 기회 감염균으로 주목 받고 있다.

[0005] 이에 본 발명자들은 신규한 폐렴 간균에 대한 항균용 조성물을 개발하고자 노력한 결과, 아디프 산이 세포 및 동물 모델에서 폐렴 간균에 대한 강한 항균 효과를 나타냄을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 아디프 산을 유효성분으로 포함하는 폐렴 간균에 대한 항균용 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 또 다른 목적은 아디프 산을 유효성분으로 포함하는 폐렴 간균으로 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 아디프 산을 유효성분으로 포함하는 폐렴 간균에 대한 항균용 조성물을 제공한다.

[0009] 또한, 본 발명은 아디프 산을 유효성분으로 포함하는 폐렴 간균으로 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0010] 본 발명에 따른 아디프 산은 세포 및 동물 모델에서 폐렴 간균에 대한 강한 항균 활성을 가지고 있어, 이를 이용하여 폐렴 간균에 대한 항균용 조성물 또는 폐렴 간균에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1 및 도 2는 아디프 산의 폐렴 간균에 대한 항균 활성을 나타낸 도이다.

도 3은 폐렴 간균에 감염된 동물 모델에 아디프 산을 구강 (Oral T) 또는 복강 (IP T)으로 투여하였을 때 시간에 따른 몸무게의 변화를 나타낸 도이다.

도 4는 폐렴 간균에 감염된 동물 모델에 아디프 산을 구강 (Oral T) 또는 복강 (IP T)으로 투여하였을 때 폐 조직에서 폐렴 간균의 양상을 나타낸 도이다.

도 5는 폐렴 간균에 감염된 동물 모델에 아디프 산을 구강 (Oral T) 또는 복강 (IP T)으로 투여하였을 때 폐 조직에서의 염증 반응을 나타낸 도이다.

도 6은 아디프 산의 세포 독성을 MTT 어세이를 통해 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

[0013] 본 발명은 아디프 산을 유효성분으로 포함하는 폐렴 간균에 대한 항균용 조성물을 제공한다.

[0014] 본 발명의 아디프 산은 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ 의 화학식을 갖는 물질로, 시판되는 것 또는 천연물로부터 분리한 것 등을 제한 없이 이용할 수 있다.

[0015] 본 발명에서 "항균"은 균에 저항하는 능력을 의미하며, 세균이나 곰팡이와 같은 미생물의 작용으로부터 방어하기 위해 이루어지는 모든 기작을 의미한다.

- [0016] 본 발명에서 “항균용 조성물”이란 항미생물제를 총칭하는 의미인 항생제와 같은 의미일 수 있고, 항균제, 살균제, 방부제, 보존제 또는 제균제와 같은 의미일 수 있으며, 바람직하게는 세균의 발육과 생활 기능을 저지 또는 억제할 수 있는 물질을 의미한다.
- [0017] 본 발명에 따른 아디프 산은 세포 및 동물 모델에서 폐렴 간균에 대한 강한 항균 활성을 가지고 있어, 이를 이용하여 폐렴 간균에 대한 항균용 조성물 또는 폐렴 간균에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 이용할 수 있다.
- [0018] 본 발명의 항균용 조성물은 바람직하게 의약품 조성물 또는 약학적 조성물일 수 있다.
- [0019] 본 발명의 의약품 조성물은 다른 의약품 또는 의약품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적절하게 결정될 수 있다.
- [0020] 상기 의약품 조성물은 소독청결제, 샤워폼, 가그린, 물티슈, 세제비누, 핸드워시, 가슴기 충전제, 마스크, 연고제 또는 필터충진제일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0021] 또한, 본 발명은 아디프 산을 유효성분으로 포함하는 폐렴 간균으로 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0022] 본 발명에서 폐렴 간균으로 유발되는 질환이란, 폐렴 간균이 원인균이 되는 모든 질환을 포함하며, 예를 들어 폐렴, 요로감염, 창상감염, 뇌막염, 내안구염, 안내염, 간농양, 패혈증, 축농증, 비염, 중이염, 균혈증, 이하선염 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0023] 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 아디프 산 뿐만 아니라, 폐렴 간균에 대한 항균 활성 또는 폐렴 간균으로 유발되는 질환의 예방 또는 치료 효과를 갖는 공지의 유효성분을 1종 이상 더 함유할 수 있다.
- [0024] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0025] 본 발명에서 "약학적으로 허용가능한 담체"는 임의의 대상 조성물 또는 성분을 하나의 기관, 또는 신체의 부분으로부터 다른 기관, 또는 신체의 부분으로의 운반 또는 수송하는 것에 관여하는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 제약상 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 지칭하며, 본 발명의 조성물은 투여를 위해서 상기 기재한 유효성분 이외에 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 스테아린산 마그네슘 및 광물유를 들 수 있다.
- [0026] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 상제하계는 제형화할 경우 통상 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등을 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0027] 뿐만 아니라, 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태,

투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 필요에 따라 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있으며, 폐렴 간균 감염에 대한 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 약물 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0028] 이하 본 발명의 내용을 실시예 및 제제예를 통하여 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들은 본 발명을 보다 상세하게 설명하기 위한 것으로 본 발명의 권리범위가 이들에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0029] **실시예 1. 아디프 산의 항 폐렴 간균 활성 검증**

[0030] 아디프 산의 폐렴 간균에 대한 항균 활성을 in vitro에서 검증하기 위하여, 공지된 방법에 따라 하기와 같은 실험을 수행하였다. 아디프 산은 Sigma (Cat No: 09582-250G, Lot#BCBF5457V)에서 구입하였으며, 폐렴 간균 (*Klebsiella pneumonia*)은 KCTC 2253 (Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, Daejeon, Korea)을 이용하였다. 먼저, 아디프 산을 다양한 농도 (0.25~12.5mg)로 폐렴 간균과 혼합한 후, LB broth (DuchefaBiochemie, Haarlem, Netherlands)에서 37℃, 24시간 배양하고, 맥콘키-아가 (MacConkey-Agar, BD, 211387, USA)에서 CFU(clony forming unit)를 측정하였다. 양성대조군으로 항생제 (Penicillin/streptomycin, Gibco)를 이용하였다. 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0031] 도 1 및 도 2에 나타난 바와 같이, 아디프 산은 폐렴 간균의 억제하는 우수한 항균 활성을 가지고 있음을 확인하였다.

[0032] **실시예 2. 아디프 산의 폐렴 간균에 의한 감염 억제 활성 검증**

[0033] 아디프 산의 폐렴 간균에 의한 감염 억제 활성을 in vivo에서 검증하기 위하여, 공지된 방법에 따라 Balb/c 마우스를 폐렴 간균 (*Klebsiella pneumonia*, 5×10^7 CFU/mouse)으로 감염시키고, 1 일 후 아디프 산 (2.5mg/mouse)을 구강 또는 복강으로 투여하였다. 감염 8일 후까지 체중을 측정하였으며, 치료 후 1일째 각 마우스를 희생시켜 폐 조직에서 폐렴 간균의 양상을 확인하고, H&E 염색을 통해 관찰하였다. 양성대조군으로 알려진 항생제인 P/S (Gibco)를 사용하였다. 그 결과를 각각 도 3 내지 도 5에 나타내었다.

[0034] 도 3에 나타난 바와 같이, 약물을 투여하지 않은 대조군 (Inf)은 폐렴 간균 감염 후 현저하게 몸무게가 감소하였으나, 본 발명의 아디프 산을 구강 또는 복강으로 투여한 군에서는 이러한 몸무게 감소 정도가 낮게 나타남을 확인하였다.

[0035] 또한, 도 4에 나타난 바와 같이, 마우스의 폐 조직에서 폐렴 간균의 양상 (Lung bacterial load, CFU)을 관찰한 결과, 약물을 투여하지 않은 대조군 (Inf)에 비해 본 발명의 아디프 산을 구강 또는 복강으로 투여한 군에서 현저하게 적은 양의 CFU가 검출됨을 확인하였다.

[0036] 또한, 도 5에 나타난 바와 같이, 마우스의 폐 조직을 H&E 염색하여 염증 반응을 관찰한 결과, 정상군 (Naive)에 비해 폐렴 간균 감염군에서 호중구 (neutrophils)의 침윤이 현저하게 증가함을 확인하였으며, 본 발명의 아디프 산을 구강 또는 복강으로 투여한 군은 상대적으로 적은 양의 호중구 침윤이 나타남을 확인하였다.

[0037] 이상의 실험 결과를 통하여, 본 발명의 아디프 산은 in vivo에서 폐렴 간균에 대해 우수한 항균 효과를 가지고 있으며, 상기 폐렴 간균으로 인해 발생하는 염증 반응 등을 예방 또는 치료할 수 있음을 확인하였다.

[0038] **실시예 4. 아디프 산의 항 세포 독성 검증**

[0039] 아디프 산의 세포 독성을 검증하기 위하여, HEp-2(Human epithelial cell)에서 공지된 방법에 따라 MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 어세이를 수행하였다. 그 결과를 도 6에 나타내었다.

[0040] 도 6에 나타난 바와 같이, 아디프 산은 216 ug/ml의 농도까지 세포 독성을 나타내지 않음을 확인하였다.

[0041] 이하 본 발명의 약학적 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0042] **제제예 1. 산제의 제제**

[0043] 아디프 산 2g

[0044] 유당 1g

[0045] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0046] **제제예 2. 정제의 제제**

[0047] 아디프 산 100mg

[0048] 옥수수전분 100mg

[0049] 유당 100mg

[0050] 스테아린산 마그네슘 2mg

[0051] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0052] **제제예 3. 캡슐제의 제제**

[0053] 아디프 산 100mg

[0054] 옥수수전분 100mg

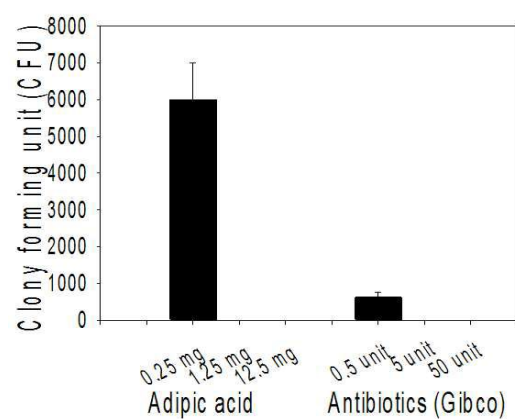
[0055] 유당 100mg

[0056] 스테아린산 마그네슘 2mg

[0057] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

도면

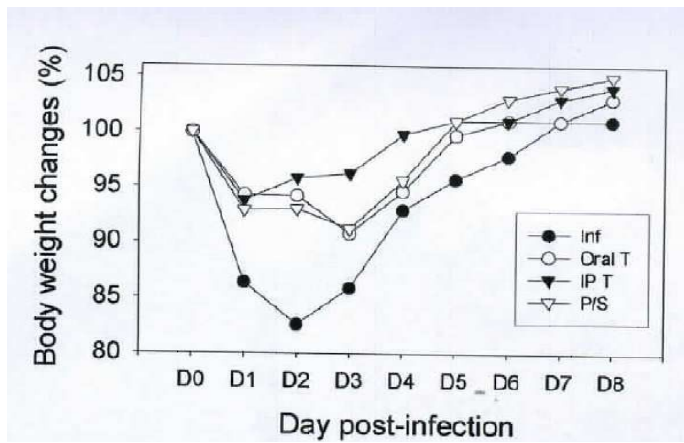
도면1



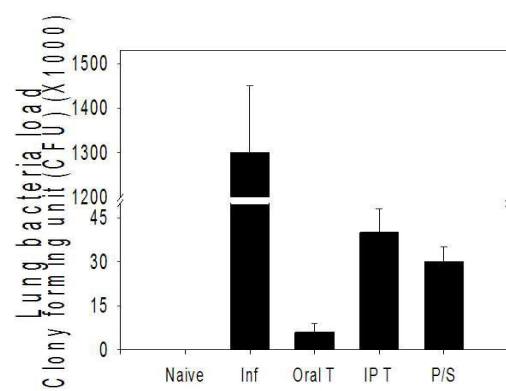
도면2



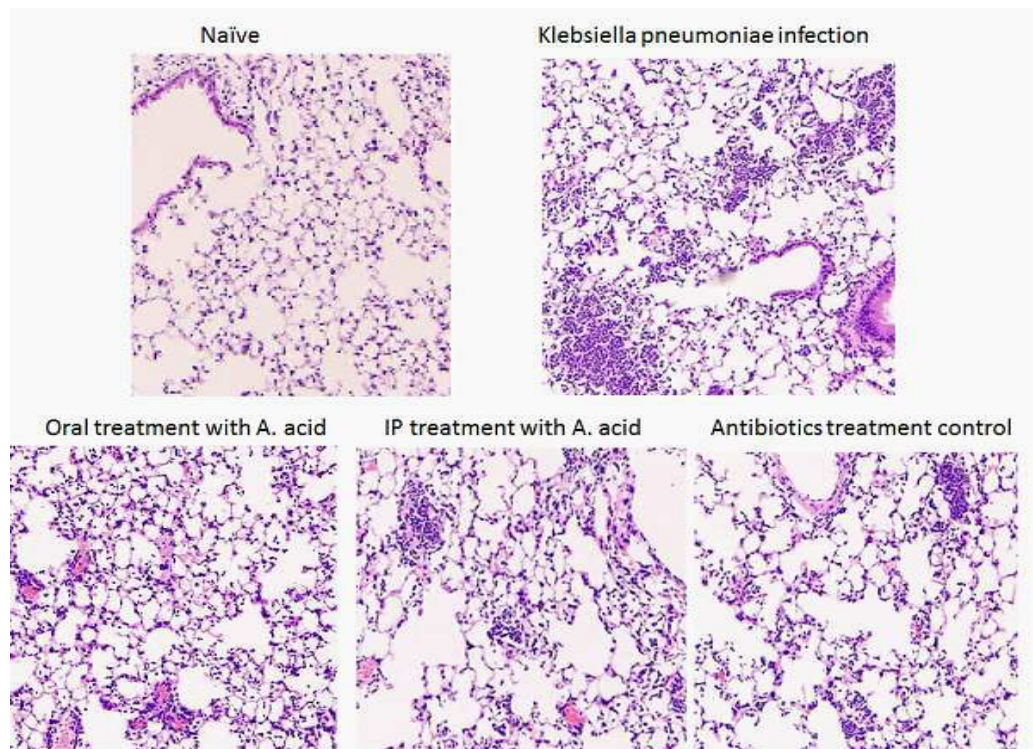
도면3



도면4



도면5



도면6

