



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년05월25일  
(11) 등록번호 10-2256511  
(24) 등록일자 2021년05월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/137 (2006.01) A61F 13/00 (2006.01)  
A61F 13/36 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61L 15/44 (2006.01) A61M 31/00 (2006.01)  
A61P 15/08 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/137 (2013.01)  
A61F 13/00063 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2020-0007506  
(22) 출원일자 2020년01월20일  
심사청구일자 2020년01월20일  
(56) 선행기술조사문헌  
임상연구정보서비스(CRIS) CRIS등록번호  
KCT0004622(2020.01.13.) 1부.\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
연세대학교 원주산학협력단  
강원도 원주시 흥업면 연세대길 1  
(72) 발명자  
차승규  
강원도 원주시 일산로 20 연세대학교 원주의과대학 생리학교실  
박은영  
강원도 원주시 일산로 20 연세대학교 원주의과대학 산부인과학교실  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
김보정

전체 청구항 수 : 총 17 항

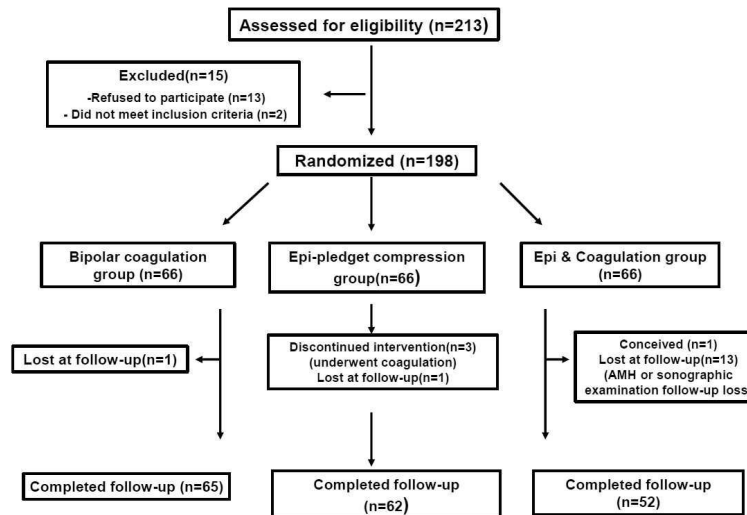
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 에피네프린-외과용거즈의 용도

(57) 요약

본 발명은 에피네프린-외과용거즈의 용도에 관한 것으로, 구체적으로, 복강경 난소 낭종 절제술 시 출혈 부위에 에피네프린을 적신 외과용거즈를 이용하였을 때, 기존 전기응고법과 비교하여 난소 조직의 항뮐러관호르몬(anti-mullerian hormone, AMH) 및 동난포 개수(antral follicle count, AFC) 감소율이 적은 것을 확인하였으므로, 상기 에피네프린-외과용거즈를 난소 기능 보존에 효과적인 조성물로 유용하게 이용할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61F 13/36* (2013.01)

*A61K 9/0014* (2013.01)

*A61L 15/44* (2013.01)

*A61M 31/002* (2013.01)

*A61P 15/08* (2018.01)

*A61M 2210/1408* (2013.01)

(72) 발명자

**김지희**

강원도 원주시 일산로 20 연세대학교 원주의과대학  
선도연구센터

**황규희**

강원도 원주시 일산로 20 연세대학교 원주의과대학  
생리학교실

공지예외적용 : 있음

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

에피네프린을 유효성분으로 함유하는 난소 기능 보존용 약학 조성물로서,  
상기 조성물은 외과적 수술시 유발될 수 있는 난소 기능 저하를 방지하고,  
상기 조성물은 국소 적용되는 것인, 난소 기능 보존용 약학 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 에피네프린은 0.0001 내지 10 % (w/v) 농도로 포함하는 것을 특징으로 하는, 난소 기능 보존용 약학 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 복강경 난소 낭종 절제술에 의한 항물러관호르몬(anti-mullerian hormone, AMH) 감소를 억제하는 것을 특징으로 하는, 난소 기능 보존용 약학 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 조성물은 복강경 난소 낭종 절제술에 의한 난소 기능 저하를 방지하는 것을 특징으로 하는, 난소 기능 보존용 약학 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 난소 낭종은 양성 난소 낭종(benign ovarian cyst), 성숙형 낭성 기형종(mature cystic teratoma), 자궁내막종(endometrioma), 장액낭선종(serous cystadenoma) 및 점액낭선종(mucinous cystadenoma)으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 난소 기능 보존용 약학 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 조성물은 거즈, 외과 드레싱, 지혈기 및 자궁 내 기구로 구성된 군에서 선택된 약학적으로 허용되는 기구로 투여하기 위한 것으로 제형화되는 것을 특징으로 하는, 난소 기능 보존용 약학 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조성물은 난소 낭종 절제 부위에 국소 투여되는 것을 특징으로 하는, 난소 기능 보존용 약학 조성물.

#### 청구항 8

난소 기능 보존용 약학 조성물에 있어서,  
조성물은 거즈 형태이고;

에피네프린을 유효성분으로 함유하는, 조성물로서,  
상기 조성물은 외과적 수술 부위에 국소 적용되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 조성물은 난소 낭종 절제 부위에 국소 투여되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

#### 청구항 10

제8항 및 제9항 중 어느 한 항의 난소 기능 보존용 약학 조성물; 및 설명서를 포함하는 난소 기능 보존용 키트.

#### 청구항 11

에피네프린을 유효성분으로 함유하는, 난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물로서,  
상기 조성물은 외과적 수술시 유발될 수 있는 난소 기능 장애를 방지하고,  
상기 조성물은 국소 적용되는 것인, 난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 난소 기능 장애는 복강경 난소 낭종 절제술에 의해 유발되는 난소 기능 장애인 것을 특징으로 하는, 난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 난소 기능 장애는 조기난소부전, 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome), 무월경, 과소월경, 기능 이상성 자궁출혈, 조기폐경, 난임 및 자궁내막증 중에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물.

#### 청구항 14

제11항에 있어서, 상기 조성물은 거즈, 외과 드레싱, 지혈기, 자궁 내 기구로 구성된 군에서 선택된 약학적으로 허용되는 기구로 투여하기 위한 것으로 제형화되는 것을 특징으로 하는, 난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물.

#### 청구항 15

제11항에 있어서, 상기 조성물은 난소 낭종 절제 부위에 국소 투여되는 것을 특징으로 하는, 난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물.

#### 청구항 16

난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물에 있어서,  
조성물은 거즈 형태이고;  
에피네프린을 유효성분으로 함유하는, 조성물로서,

상기 조성물은 외과적 수술 부위에 국소 적용되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

## 청구항 17

제16항에 있어서, 상기 조성물은 난소 낭종 절제 부위에 국소 투여되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 에피네프린-외과용거즈의 용도에 관한 것으로, 보다 구체적으로 난소 기능 보존용 조성물로서 에피네프린 및 에피네프린-외과용거즈의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0003] 난소 기능의 조기 소실은 여성에게 있어 중대한 정신 사회적 후유증(psychosocial sequelae)을 초래할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 조기 폐경 이후의 체내 에스트로겐의 감소는 심혈관계질환의 위험도를 증가시키고 골다공증 발생을 증가시킬 수 있으며, 출산력(fertility)의 영구적 소실 및 여자다움(femininity) 상실에 대한 자가 인식으로 인하여 심각한 정신 사회적 문제 및 우울증을 초래할 수 있다. 또한, 조기폐경 여성의 경우 거의 2 배 정도의 사망률 증가를 보인다고 알려져 있다. 따라서 예방 가능한, 특히 의인성 조기 난소 기능 부족증을 예방하기 위한 노력의 필요성이 증대되고 있다.

[0004] 난소 낭종은 과거에 임신 및 출산 경험이 있는 여성에게서만 발생하는 것으로 알려졌지만, 최근에는 출산 경험이 없는 20~30대 미혼 여성과 청소년에 이르기까지 발생 연령층이 점점 낮아지며 확대되고 있다. 난소 낭종은 대개 수주에서 수개월 이내에 저절로 사라지지만, 종양의 크기가 8 cm 이상으로 크거나, 꼬임 또는 파열의 우려가 있을 경우에는 수술이 필요하다. 수술 방법은 복강경, 로봇수술 또는 개복수술 등이 있으며 환자의 연령, 폐경 여부, 혹의 크기와 모양, 증상 등에 따라 결정된다. 조기에 발견하는 경우에는 대부분 복강경 수술을 통해 혹만 제거하지만, 최근 수술 후 항뮐러관호르몬(anti-mullerian hormone, AMH)이 현저하게 감소하여 난소 기능 보존에 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려졌다. 건강한 난포의 소실을 초래하는 이유가 난소 조직 제거 이외에도 지혈에 이용되는 전기 외과적 응고 또는 봉합에 의해 직접적으로 손상될 수 있으며, 지혈을 위해 사용되는 양극전기응고법이 주변의 건강한 난소 조직을 손상시키거나 봉합 과정이 난소 내 압력 증가를 야기할 수 있다. 따라서 난소 낭종 절제술에서 난소 기능을 보존하기 위한 추가적인 연구들이 필요하다.

[0006] 이에 본 발명자들은 복강경 난소 낭종 절제술에 의한 난소 기능 저하를 억제하고, 난소 기능 보존에 효과가 있는 방법을 개발하기 위해 노력한 결과, 복강경 난소 낭종 절제술 시 절제 부위에 에피네프린을 적신 거즈를 덮고 압박하여 지혈하거나, 전기응고법과 병용하여 지혈할 경우 기존 전기응고법으로 지혈하는 경우와 비교하여 항뮐러관호르몬(anti-mullerian hormone, AMH) 및 동난포 개수(antral follicle count, AFC)의 감소율이 적은 것을 확인하였다. 따라서, 상기 에피네프린 및 이를 포함하는 외과용거즈를 복강경 난소 낭종 절제술에 의해 유발되는 난소 기능 저하를 방지하기 위한 난소 기능 보존용 조성물의 유효성분으로 유용하게 이용할 수 있음을 밝힘으로써, 본 발명을 완성하였다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 난소 기능 보존용 조성물로서 에피네프린 및 에피네프린-외과용거즈의 용도에 관한 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 에피네프린을 유효성분으로 함유하는 난소 기능 보존용 약학 조성물을 제공한다.

[0011] 또한, 본 발명은 난소 기능 보존용 약학 조성물에 있어서, 조성물은 거즈 형태이고; 에피네프린을 유효성분으로 함유하는, 조성물 및 이를 포함하는 난소 기능 보존용 키트를 제공한다.

[0012] 또한, 본 발명은 에피네프린을 유효성분으로 함유하는, 난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0013] 아울러, 본 발명은 난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물에 있어서, 조성물은 거즈 형태이고; 에피네프린을 유효성분으로 함유하는, 조성물을 제공한다.

### 발명의 효과

[0015] 본 발명에서는 에피네프린을 적신 외과용거즈를 복강경 난소 낭종 절제술 시 절제 부위에 이용하였을 때, 기존 전기응고법으로 지혈하는 경우와 비교하여 항물러관호르몬(anti-mullerian hormone, AMH) 및 동난포 개수(antral follicle count, AFC)의 감소율이 적은 것을 확인하였으므로, 상기 에피네프린 및 이를 포함하는 외과용거즈를 복강경 난소 낭종 절제술에 의해 유발되는 난소 기능 저하를 방지하기 위한 난소 기능 보존용 조성물의 유효성분으로 유용하게 이용할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 본 발명의 임상시험 피험자들을 모집, 무작위 배정 및 추적 관찰(follow up)한 단계를 나타낸 도이다.

도 2는 출혈 부위를 양극전기응고법 또는 에피네프린-외과용거즈를 이용하여 지혈하는 모습을 나타낸 도이다.

도 3A는 마우스의 난소에 접근하기 위하여 마우스의 등 쪽에서 횡 절개(transverse incision)한 모습을 나타낸 도이다.

도 3B는 마우스의 난소 조직을 양극전기응고법 또는 에피네프린-외과용거즈를 이용하여 지혈하고 헤마톡실린-에오신(Hematoxylin and Eosin, H&E), 메이슨 트리크롬(Masson-Trichrome, MTC) 또는 Ki-67로 염색한 모습을 나타낸 도이다.

도 4은 마우스의 손상된 병변 부위를 양극전기응고법 또는 에피네프린-외과용거즈를 이용하여 지혈하고 모의대조 그룹과 함께 섬유성(Fibrosis) 수준을 관찰하기 위하여 MTC로 염색한 모습을 나타낸 도이다.

도 5A는 마우스의 손상된 병변 부위를 양극전기응고법 또는 에피네프린-외과용거즈를 이용하여 지혈하고 모의대조 그룹과 함께 세포 분화능력(proliferative potential)을 평가하기 위하여 Ki-67로 염색한 모습을 나타낸 도이다.

도 5B는 수술 후 각 1일째와 4일째에 지혈 방법에 따른 Ki-67 지수를 나타낸 그래프이다.

도 5C는 수술 후 각 1일째와 4일째에 지혈 방법에 따른 동난포 개수(antral follicle count, AFC)를 나타낸 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0020] 본 발명은 에피네프린을 유효성분으로 함유하는 난소 기능 보존용 약학 조성물을 제공한다.

[0021] 본 발명에서, 상기 0.0001 내지 10 % (w/v) 농도로 포함할 수 있고, 구체적으로 0.005 내지 5 % (w/v) 농도로 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로 0.01 내지 1 % (w/v) 농도로 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않으며 용량에 따른 효과의 차이를 보이는 경우 이를 적절히 조절할 수 있다.

[0022] 상기 조성물은 복강경 난소 낭종 절제술에 의한 항물러관호르몬(anti-mullerian hormone, AMH) 감소를 억제하는 것이 바람직하다. 여기서 항물러관호르몬은 가임 여성의 난소에서 발현되는 것으로 미성숙난포의 생성을 억제하여 난소의 정상적인 기능을 돕는 것으로 알려져 있다. 항물러관호르몬의 농도가 높을수록 가임 여성의 난소 기능이 활발한 것을 나타내므로, 최근 주목받는 난소 기능 진단 마커로 사용되고 있다.

[0023] 또한, 상기 조성물은 복강경 난소 낭종 절제술에 의한 난소 기능 저하를 방지하는 것이 바람직하다. 여기서 상기 난소 낭종은 난포 낭종(follicle cyst), 루테인 낭종(lutein cyst or thecalutein cyst), 황체 낭종(corpus luteum cyst), 다낭성 난소 질환(polycystic ovarian disease), 경화성 낭포성 난소 질환(sclerocystic ovarian disease), 배상피 봉입낭종(germinal inclusion cyst), 자궁내막성 낭종(endometrial cyst), 복막 가점액종(pseudomyxoma peritoneii), 양성 난소 낭종(benign ovarian cyst), 성숙형 낭성 기형종(mature cystic teratoma), 자궁내막종(endometrioma), 장액낭선종(serous cystadenoma) 및 점액낭선종(mucinous cystadenoma)

a)으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있고, 보다 구체적으로 양성 난소 낭종(benign ovarian cyst), 성숙형 낭성 기형종(mature cystic teratoma), 자궁내막종(endometrioma), 장액낭선종(serous cystadenoma) 및 점액낭선종(mucinous cystadenoma)으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0024] 상기 조성물은 거즈, 외과 드레싱, 지혈기 및 자궁 내 기구로 구성된 군에서 선택된 약학적으로 허용되는 기구로 투여하기 위한 것으로 제형화될 수 있고, 보다 구체적으로 거즈 또는 외과 드레싱으로 제형화될 수 있으며, 보다 더 구체적으로 거즈로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 개체의 난소 낭종 절제 부위에 국소 투여하기 위한 제형이면 가능하다.

[0025] 따라서, 상기 조성물은 개체의 난소 낭종 절제 부위에 국소 투여되는 것이 바람직하며, 조성물을 국소 투여하고 지혈을 위해 압박을 가할 수 있다. 상기 개체는 포유동물, 구체적으로 인간, 인간이 아닌 영장류와 같은 비인간 포유동물, 및 그 밖의 포유동물, 예를 들어 토끼, 기니아피그, 햄스터, 개, 고양이, 침팬지, 고릴라, 원숭이와 같은 유인원류 동물일 수 있다.

[0026] 상기 약학 조성물은 필요에 따라 희석제, 부형제, 활택제, 결합제, 붕해제, 완충제, 분산제, 계면 활성제, 안정화제, pH 조정제 등의 첨가제를 포함할 수 있다.

[0028] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 본 발명자들은 복강경 난소 낭종 절제술 시 절제 부위에 에피네프린-외과용거즈를 이용하거나, 전기응고법과 함께 지혈하는 경우 기존 전기응고법과 비교하여 항물러관호르몬(anti-mullerian hormone, AMH) 및 동난포 개수(antral follicle count, AFC)의 감소율이 적은 것을 확인하였다.

[0029] 보다 구체적으로, 본 발명자들은 임상시험에서 복강경 난소 낭종 절제술 시 지혈 방법으로 1) 양극전기응고법, 2) 에피네프린-외과용거즈, 및 3) 에피네프린 및 전기응고법을 이용하였을 때, 에피네프린-외과용거즈 및 에피네프린 및 전기응고법 그룹에서 AMH의 감소가 억제되며, 마우스를 이용하여 같은 실험을 진행하였을 때, 에피네프린-외과용거즈 그룹에서 양극전기응고법 그룹과 다르게 조직 및 여포의 손상을 개선하고, 세포 분화능력을 평가하기 위한 Ki-67 지수 및 AFC가 유지되는 것을 확인하였으므로, 상기 에피네프린을 난소 기능 보존에 효과적인 조성물로 유용하게 이용할 수 있다.

[0031] 또한, 본 발명은 난소 기능 보존용 약학 조성물에 있어서, 조성물은 거즈 형태이고; 에피네프린을 유효성분으로 함유하는, 조성물을 제공한다.

[0032] 또한, 본 발명은 상기 난소 기능 보존용 약학 조성물; 및 설명서를 포함하는 난소 기능 보존용 키트를 제공한다.

[0033] 상기 에피네프린은 0.0001 내지 10 % (w/v) 농도로 포함할 수 있고, 구체적으로 0.005 내지 5 % (w/v) 농도로 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로 0.01 내지 1 % (w/v) 농도로 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않으며 용량에 따른 효과의 차이를 보이는 경우 이를 적절히 조절할 수 있다.

[0034] 상기 조성물은 복강경 난소 낭종 절제술에 의한 항물러관호르몬 감소를 억제하는 것이 바람직하고, 복강경 난소 낭종 절제술에 의한 난소 기능 저하를 방지하는 것이 바람직하다.

[0035] 상기 조성물은 개체의 난소 낭종 절제 부위에 국소투여되는 것이 바람직하고, 조성물을 국소 투여하고 지혈을 위해 압박을 가할 수 있다.

[0036] 상기 약학 조성물은 필요에 따라 희석제, 부형제, 활택제, 결합제, 붕해제, 완충제, 분산제, 계면 활성제, 안정화제, pH 조정제 등의 첨가제를 포함할 수 있다.

[0037] 또한, 상기 약학 조성물은 키트의 형태로 제공되는 담체나 조성물에 필요한 성분을 단독으로 또는 조합으로 포함할 수 있다.

[0038] 본 발명의 키트는 상기 외에 본 발명의 담체 및 조성물의 제조 방법 및 투여 방법 등에 관하여, 예를 들면 서면으로 된 설명서나 CD, DVD 같은 전자 기록 매체같은 사용설명서를 포함할 수 있다.

[0039] 본 발명에서는 복강경 난소 낭종 절제술 시 절제 부위에 에피네프린-외과용거즈를 이용하거나, 전기응고법과 함께 지혈하는 경우 기존 전기응고법과 비교하여 AMH 및 AFC의 감소율이 적은 것을 확인하였으므로, 상기 에피네프린-외과용거즈를 난소 기능 보존에 효과적인 조성물로 유용하게 이용할 수 있다.

[0041] 또한, 본 발명은 에피네프린을 유효성분으로 함유하는, 난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한



다.

- [0042] 본 발명에서, 상기 에피네프린 함량, 조성물의 투여 형태는 상기 에피네프린을 유효성분으로 함유하는, 난소 기능 보존용 약학 조성물에 기재된 내용과 동일하므로, 구체적인 설명은 상기 내용을 원용하고 이하에서는 난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물의 특유한 구성에 관해서만 설명하도록 한다.
- [0043] 본 발명에서, 상기 난소 기능 장애는 복강경 난소 낭종 절제술에 의해 유발되는 난소 기능 장애인 것이 바람직하다. 여기서, 난소 낭종은 난포 낭종(follicle cyst), 루테인 낭종(lutein cyst or thecalutein cyst), 황체 낭종(corpus luteum cyst), 다낭성 난소 질환(polycystic ovarian disease), 경화성 낭포성 난소 질환(sclerocystic ovarian disease), 배상피 봉입낭종(germinal inclusion cyst), 자궁내막성 낭종(endometrial cyst), 복막 가점액종(pseudomyxoma peritoneii), 양성 난소 낭종(benign ovarian cyst), 성숙형 낭성 기형종(mature cystic teratoma), 자궁내막종(endometrioma), 장액낭선종(serous cystadenoma) 및 점액낭선종(mucinous cystadenoma)으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있고, 보다 구체적으로 양성 난소 낭종(benign ovarian cyst), 성숙형 낭성 기형종(mature cystic teratoma), 자궁내막종(endometrioma), 장액낭선종(serous cystadenoma) 및 점액낭선종(mucinous cystadenoma)으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0044] 또한, 상기 난소 기능 장애는 조기난소부전, 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome), 무월경, 과소월경, 기능 이상성 자궁출혈, 조기폐경, 난임 및 자궁내막증 중에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0045] 본 발명에서는 복강경 난소 낭종 절제술 시 절제 부위에 에피네프린-외과용거즈를 이용하거나, 전기응고법과 함께 지혈하는 경우 기존 전기응고법과 비교하여 AMH 및 AFC의 감소율이 적은 것을 확인하였으므로, 상기 에피네프린-외과용거즈를 난소 기능 보존에 효과적인 조성물로 유용하게 이용할 수 있다.
- [0047] 또한, 본 발명은 난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물에 있어서, 조성물은 거즈 형태이고; 에피네프린을 유효성분으로 함유하는, 조성물을 제공한다.
- [0048] 본 발명에서, 상기 에피네프린 함량, 조성물의 투여 방법은 상기 에피네프린을 유효성분으로 함유하는, 난소 기능 보존용 약학 조성물에 기재된 내용과 동일하므로, 구체적인 설명은 상기 내용을 원용하고 이하에서는 난소 기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물의 특유한 구성에 관해서만 설명하도록 한다.
- [0049] 본 발명에서, 상기 난소 기능 장애는 복강경 난소 낭종 절제술에 의해 유발되는 난소 기능 장애인 것이 바람직하다. 여기서, 난소 낭종은 난포 낭종(follicle cyst), 루테인 낭종(lutein cyst or thecalutein cyst), 황체 낭종(corpus luteum cyst), 다낭성 난소 질환(polycystic ovarian disease), 경화성 낭포성 난소 질환(sclerocystic ovarian disease), 배상피 봉입낭종(germinal inclusion cyst), 자궁내막성 낭종(endometrial cyst), 복막 가점액종(pseudomyxoma peritoneii), 양성 난소 낭종(benign ovarian cyst), 성숙형 낭성 기형종(mature cystic teratoma), 자궁내막종(endometrioma), 장액낭선종(serous cystadenoma) 및 점액낭선종(mucinous cystadenoma)으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있고, 보다 구체적으로 양성 난소 낭종(benign ovarian cyst), 성숙형 낭성 기형종(mature cystic teratoma), 자궁내막종(endometrioma), 장액낭선종(serous cystadenoma) 및 점액낭선종(mucinous cystadenoma)으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0050] 또한, 상기 난소 기능 장애는 조기난소부전, 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome), 무월경, 과소월경, 기능 이상성 자궁출혈, 조기폐경, 난임 및 자궁내막증 중에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0051] 본 발명에서는 복강경 난소 낭종 절제술 시 절제 부위에 에피네프린-외과용거즈를 이용하거나, 전기응고법과 함께 지혈하는 경우 기존 전기응고법과 비교하여 AMH 및 AFC의 감소율이 적은 것을 확인하였으므로, 상기 에피네프린-외과용거즈를 난소 낭종 절제술에 의해 유발되는 난소 기능 장애 예방 또는 치료에 효과적인 조성물로 유용하게 이용할 수 있다.
- [0053] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.
- [0054] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 의하여 한정되는 것은 아니다.



[0056] <실시예 1> 에피네프린(epinephrine) 및 에피네프린-외과용거즈(epi-pledget)의 제조

[0057] 본 발명에서는 50 ml의 식염수에 0.5 mg/ml의 에피네프린을 희석한 0.1 % 농도의 에피네프린을 사용하였고, 같은 농도의 에피네프린에 외과용거즈를 담가 에피네프린-외과용거즈를 제조하였다.

[0059] <실시예 2> 임상시험 피험자 선정

[0060] 에피네프린 및 이를 포함하는 외과용거즈의 난소 기능 보존 효과 확인을 위한 임상시험의 피험자는 다음과 같이 선정하였다.

[0061] 구체적으로, 2017년 5월부터 2018년 7월 사이 연세 원주 세브란스 기독교병원 산부인과에서 복강경 난소 낭종 절제술을 받은 환자 중 초음파 검사로 3 내지 15 cm의 일측 난소 낭종을 진단받고, 미국 마취과학회에서 정한 신체 상태 분류체계 1 또는 2에 해당하는 환자들을 대상으로 하였다. 이때 당뇨병, 갑상선 기능 장애, 고프로락틴혈증 및 쿠싱 증후군과 같은 내분비 이상이나, 폐경, 임신, 수술 전 석 달 동안 경구 피임약의 사용과 같은 호르몬 치료, 부속기(난관, 난소) 수술, 또는 수술 중 합병증 경험이 있는 대상자는 제외하였고, 수술 도중 개복술로 전환되거나 추적 검사 중 불규칙한 출석을 한 참가자 또한 제외하였다(도 1).

[0062] 그 다음, 상기 피험자들을 1) 양극전기응고법(bipolar coagulation), 2) 에피네프린-외과용거즈(epi-pledget), 및 3) 에피네프린 및 전기응고법(epi&coagulation)에 무작위 배정하고, 수술 전후에 모든 피험자들의 경질 및/또는 경직장 초음파 검사 및 혈액검사를 수행하였다.

표 1

[0063]

	전기응고군 (65명)	Epi-pledget군 (62명)	에피네프린 및 전기응고군 (52명)	P값
환자 평균 연령	32.6±9.1	32.8±8.0	32±9.6	0.911
신체 질량지수(kg/m <sup>2</sup> )	21.5±3.7	21.9±5.1	23.6±6.2	0.074
미산	49(75%)	51(82%)	34(65%)	
경산부	16(15%)	11(18%)	18(35%)	
난소 낭종 최대 직경(cm)	6.3±2.3	6.9±1.7	6.8±2.2	0.304
수술 전 헤모글로빈 수치 (mg/dl)	12.13±1.1	12.31±1.2	12.62±2.2	0.427
수술 전 AMH 수치(ng/dl)	5.16(2.54-7.26)	5.47(2.6-7.66)	3.90(2.89-5.9)	0.057
수술 전 AFC(개)	2.52±1.08	2.21±0.94	2.25±1.04	0.211

[0064] 상기 표 1은 세 개 그룹 환자의 평균 연령, 신체 질량지수(body mass index, BMI), 난소 낭종의 최대 직경 및 헤모글로빈 수치의 차이가 없음을 보여주고, 세 그룹간 수술 전 AMH 및 AFC 수치 또한 차이가 없음을 보여준다.

[0066] <실험예 1> 복강경 난소 낭종 절제술에서 에피네프린 및 이를 포함하는 외과용거즈의 난소 기능 보존 효과 확인

[0067] 복강경 수술은 일반적인 방식으로 수행되었다. 전체 낭종 부분을 바소프레신(vasopression) 없이 난소 피질(ovarian cortex)로부터 분리한 후, 양극전기응고법(bipolar coagulation), 에피네프린-외과용거즈(epi-pledget) 또는 에피네프린 및 전기응고법(epi&coagulation)을 이용하여 절제 부위를 지혈하였다. 양극전기응고법 그룹에서는 35 내지 40 W 정도 세기로 전기응고법을 시행하였고, 에피네프린-외과용거즈 그룹은 출혈 부위를 상기 <실시예 1>에서 제조한 에피네프린에 담근 외과용거즈로 덮고 복강경 어플리케이터(laparoscopic applicator)를 이용하여 직접 압박하였다(도 2). 에피네프린 및 전기응고법 그룹에서는 상기 에피네프린-외과용거즈를 이용하여 출혈 부위를 압박한 후 1 분 동안 최소한의 전기응고법을 시행하였다. 모든 환자는 열 및 마약성 진통제 없이 수술 2 내지 3 일 후 병원에서 퇴원하였고, 수술 후 6 내지 8 주 동안 관찰되었다.

표 2

[0068]

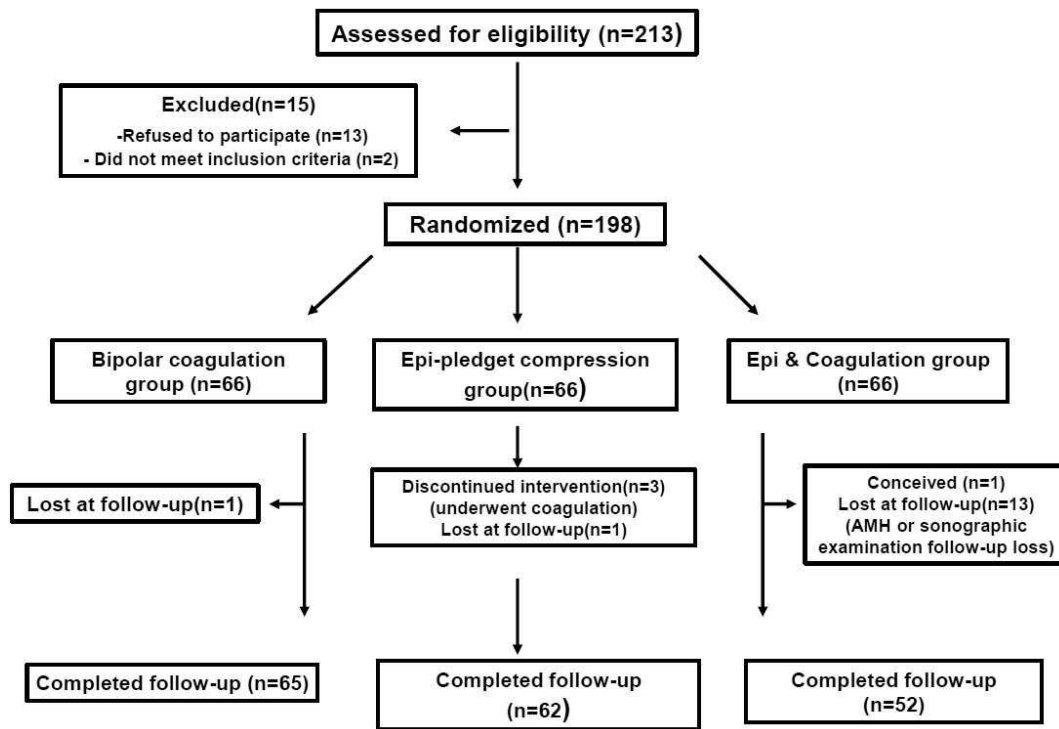
	지혈의 종류		
	전기응고	Epi-pledget	에피네프린&전기응고
AMH 감소율(%)	24.5 (8.1-40.4)	0.8 (-18.7-39.2)*	10.34 (-17-30.0)*
AFC 감소율(%)	33.3(-41.7-60.0) <sup>#</sup>	25.0(-100-50)	25.0 (-50-50)

\* p<0.05 versus 전기응고군; # p<0.05 vs Epi-pledget 군

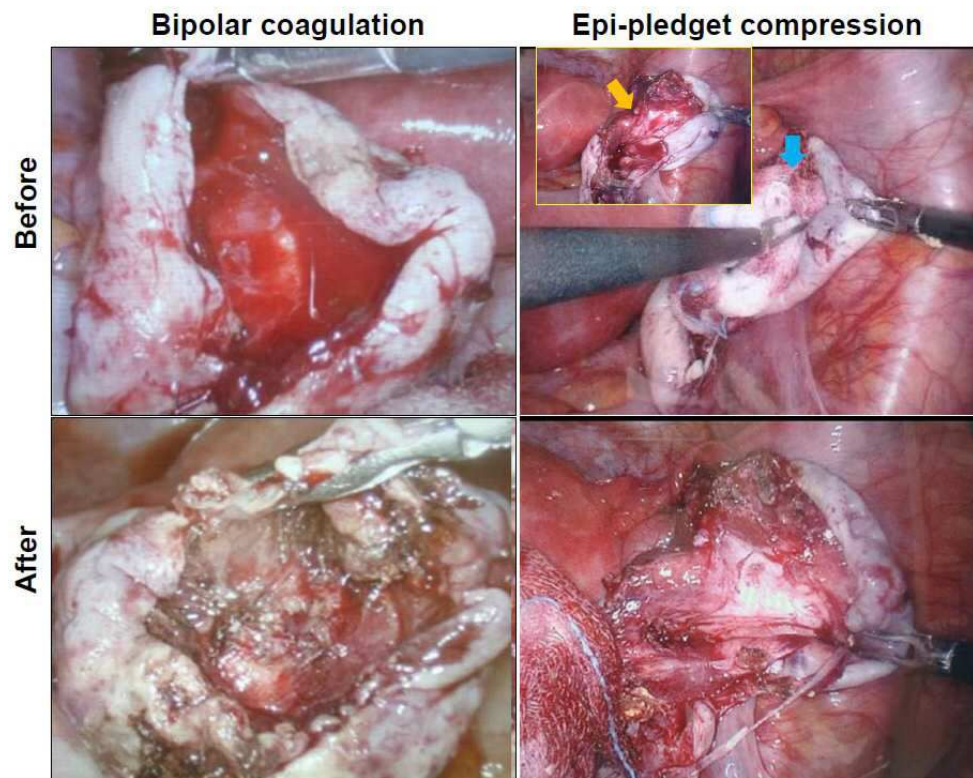
- [0069] 상기 표 2는 세 개 그룹 환자의 수술 후 AMH 및 AFC 수치의 변화를 보여준다. AMH 및 AFC 수치는 에피네프린-외과용거즈 그룹 및 에피네프린 및 전기응고법 그룹에 비하여 양극전기응고법 그룹에서 현저히 감소하였다.
- [0071] <실험예 2> 동물모델에서 에피네프린-외과용거즈의 난소 기능 보존 효과 확인
- [0072] 12 주령의 21 내지 23 g의 암컷 마우스(C57B6/7)를 지혈 방법에 따라 모의대조(비절개)(sham control(no-incision)) 그룹, 양극전기응고법(bipolar coagulation) 그룹 및 에피네프린-외과용거즈(epi-pledget) 그룹으로 나누었다.
- [0073] 마우스는 흡입을 통한 방법으로 마취되었고, 마우스의 등 쪽에서 횡 절개(transverse incision) 후(도 3A) 후복막공간(retroperitoneal space)을 통하여 진입해 난소에 인공적인 절개 상처를 내어 출혈을 발생시켰고, 손상된 난소의 출혈 부위에 양극전기응고법 또는 에피네프린-외과용거즈를 적용하여 지혈 후 피부를 봉합하였다. 그룹마다 10 마리의 마우스로 수술을 진행하였으며, 5 마리의 마우스는 수술 후 1 일째에 희생시키고, 나머지 5 마리의 마우스는 수술 후 4 일째에 희생시키며 활력 징후(vital signs) 및 합병증(complications)을 검사하였다.
- [0074] 마우스의 난소는 정상 및 상처 부위를 포함하도록 채취되었다. 모든 조직을 실온에서 48 시간 동안 4 %의 파라포름알데하이드(paraformaldehyde)에 고정한 후, 난소를 농도 차가 있는 에탄올(ethanol) 및 자일렌(xylene)을 이용하여 탈수시키고 파라핀에 밀착시켰다. 그 다음, 박편을 5  $\mu$ m의 두께로 잘라 슬라이드에 부착하고, 박편을 자일렌에서 탈파라핀화하여 농도 차가 있는 알코올(alcohol)로 재수화(rehydrate)시켰다. 탈 이온수(deionized water)로 수화한 후, 박편을 헤마톡실린-에오신(hematoxylin and eosin, H&E) 염색, 섬유성(fibrosis)을 검출하기 위한 메이슨 트리크롬(masson-trichrome, MTC) 염색, 또는 증식(proliferation)을 검출하기 위한 Ki-67 염색을 수행하였다. 그 다음, 현미경(OLYMPUS DP73 High Resolution Research Digital Camera, OLYMPUS, JAPAN)으로 염색된 부분을 관찰하고 영상분석 소프트웨어(cellsens software, OLYMPUS, JAPAN)를 이용하여 섬유성 영역을 측정한 후, 분석 소프트웨어(image j, National Institutes of Health, US)를 이용하여 분석하였다.
- [0075] 데이터 분석은 프리즘 소프트웨어(prism software version 6, GraphPad Software, US)를 이용하였다. 일원 분산분석(one-way ANOVA)을 사용하여 세 그룹 간에 기준 임상 특성(baseline clinical characteristics) 및 연구 결과를 비교한 후 터키 다중 비교(Tukey's multiple comparison)를 수행하였다. 0.05 또는 0.01 미만의 통계 P값(P-values)을 유의한 것으로 간주하였다.
- [0076] 그 결과, 양극전기응고법 그룹은 피저성 부위 주변의 호산구 육아종 조직(eosinophilic granulomatous tissue)을 형성하여 광범위한 조직 손상을 일으켜 모낭의 성장이 감소한 반면, 에피네프린-외과용거즈 그룹은 조직 및 여포의 손상을 개선하였다(도 3B).
- [0077] 또한, 지혈에 의한 섬유성(fibrosis) 수준을 분석하기 위한 메이슨 트리크롬 염색으로, 양극전기응고법은 에피네프린을 이용한 지혈보다 마우스 난소에서 혈관 허탈(blood vessel collapse) 및 섬유성 변화(fibrotic changes)를 악화시키는 것으로 나타났다(도 4).
- [0078] 또한, 지혈 후 세포 분화능력(proliferative potential)을 평가하기 위한 Ki-67 염색으로, 성장 난포(growing follicle)의 과립세포층(granulosa cell layer)의 Ki-67 면역반응력(immunoreactivity)이 양극전기응고법 그룹에서 현저하게 감소된 것을 확인할 수 있었고, 에피네프린-외과용거즈 그룹에서는 Ki-67 양성 세포(positive cells)를 유지하는 것을 관찰할 수 있었다(도 5A). 이것은 Ki-67 지수에 의해 추가로 확인되었으며, 에피네프린-외과용거즈 그룹과 비교하여 양극전기응고법 그룹에서 현저히 낮아진 것으로 나타났고(도 5B), 수술 후 4일째, 난소 조직(ovarian tissue)의 AFC가 감소된 것을 확인하였다(도 5C).

도면

도면1

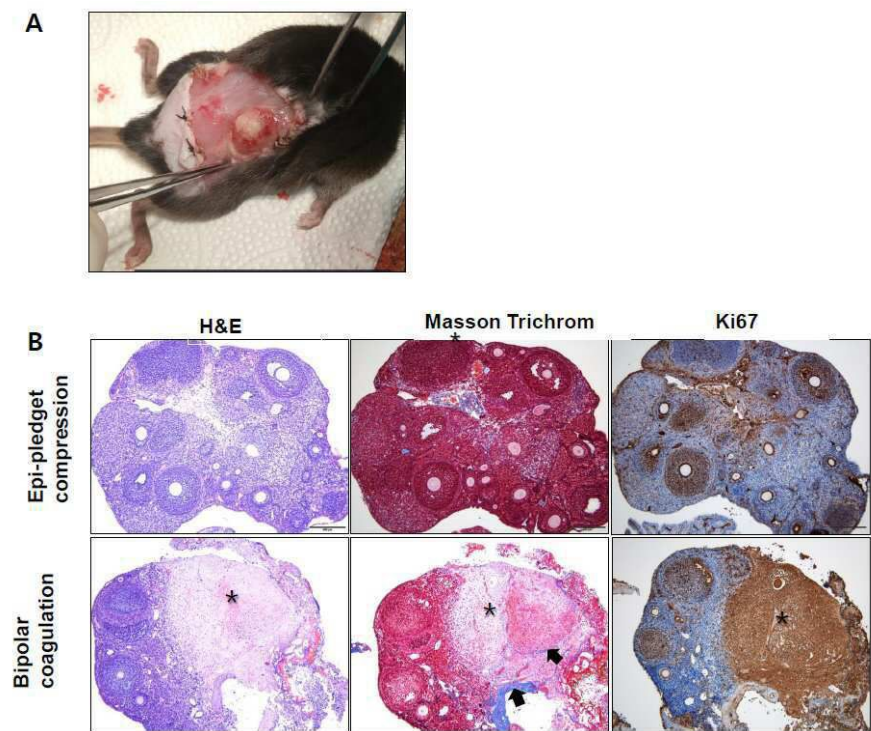


도면2

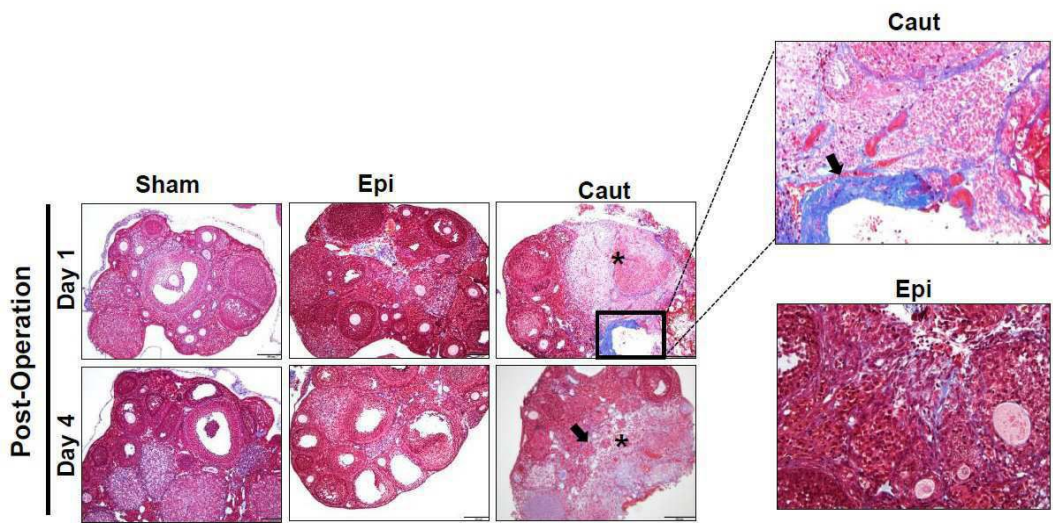




도면3



도면4



도면5

