

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2017년 1월 12일 (12.01.2017)



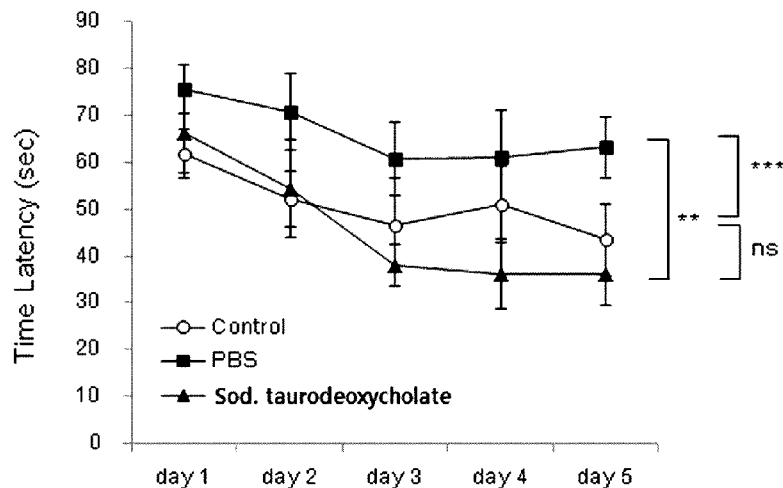
(10) 국제공개번호  
WO 2017/007099 A1

- (51) 국제특허분류:  
A61K 31/575 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)  
A61K 9/14 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/000447
- (22) 국제출원일: 2016년 1월 15일 (15.01.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2015-0095951 2015년 7월 6일 (06.07.2015) KR
- (71) 출원인: 서울대학교산학협력단 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) [KR/KR]; 08826 서울시 관악구 관악로 1 (신림동), Seoul (KR).
- (72) 발명자: 성승용 (SEONG, Seung Yong); 06286 서울시 강남구 영동대로 210 7 동 1003 호 (대치동, 쌍용아파트), Seoul (KR). 조정아 (CHO, Jung Ah); 06510 서울시 서초구 잠원로 3 길 8 102 동 1509 호 (잠원동, 반포한신타워아파트), Seoul (KR). 김태주 (KIM, Tae Joo); 04595 서울시 중구 다산로 32 23 동 1403 호 (신당동, 남산타운아파트), Seoul (KR). 김연희 (KIM, Youn Hee); 02843 서울시 성북구 인촌로 17 가길 64 102 동 504 호 (안암동 1가, 삼성래미안아파트), Seoul (KR).
- (74) 대리인: 김보민 (KIM, Bo-min); 137-900 서울시 서초구 바우피로 23 4 층 (우면동, 선일빌딩), Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTION, TREATMENT OR DELAY OF ALZHEIMER'S DISEASE OR DEMENTIA CONTAINING G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR 19 AGENT AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: G 단백질 결합형 수용체 19 작용제를 유효성분으로 함유하는 알츠하이머 질환 또는 치매를 예방, 치료 또는 지연하기 위한 약학적 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for prevention, treatment or delay of Alzheimer's disease or dementia and a food composition for prevention, treatment or delay of Alzheimer's disease or dementia containing a G protein-coupled receptor 19 (GPCR19) agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient. The G protein-coupled receptor 19 agent according to the present invention does not harm the health of an individual when administered to the individual, has efficacy in improvement of cognitive and behavioral disorders, inhibits cell death of brain tissues, increases immunity and decreases formation of amyloidβ plaque, and thus can show an efficacy of preventing Alzheimer's disease or dementia, or delaying or treating a progression of the diseases in an individual with an already developed form of the diseases.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2017/007099 A1



(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 G 단백질 결합형 수용체 19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머 질환(Alzheimer Disease, AD) 또는 치매를 예방, 치료 또는 지연시키기 위한 약학적 조성물 및 알츠하이머 질환 또는 치매를 예방, 개선 또는 지연시키기 위한 식품 조성물에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 G 단백질 결합형 수용체 19 작용제는, 개체에 투여 시 개체의 건강을 해치지 않으며, 인지장애 및 행동장애를 개선시키는 효능을 나타내고, 뇌 조직의 세포사멸을 억제하며, 면역력을 증강시키고, 아밀로이드  $\beta$  플라그의 형성을 감소시킴으로써 알츠하이머 질환 또는 치매를 예방하거나, 이미 질환이 발생한 개체에서 질환의 진행을 지연시키거나 치료하는 효능을 나타낼 수 있다.

## 명세서

### 발명의 명칭: G단백질 결합형 수용체19 작용제를 유효성분으로 함유하는 알츠하이머 질환 또는 치매를 예방, 치료 또는 지연하기 위한 약학적 조성물

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머 질환(Alzheimer Disease, AD) 또는 치매를 예방, 치료 또는 지연시키기 위한 약학적 조성물 및 알츠하이머 질환 또는 치매를 예방, 개선 또는 지연시키기 위한 식품 조성물에 관한 것이다.

[2]

#### 배경기술

- [3] 알츠하이머 질환(AD)은 점진적인 신경세포의 퇴화로 인해 인지능력 상실을 가져오는 치매 중 50 내지 70%를 차지하는 만성 신경퇴행성 질환으로, 뇌 조직내 아밀로이드 플라그 및 아밀로이드로서 존재하는, 원섬유 형태의  $\beta$ -아밀로이드 단백질(A $\beta$ )로 명명되는 39-43개 아미노산 펩티드의 축적을 특징으로 한다. 알츠하이머 병에서 A $\beta$  침착은 뇌의 신경세포 및 간질세포에게 유해하고, 그 결과 알츠하이머 병의 특징적인 특성인 뇌 염증 및 신경세포 사멸을 일으킨다. AD의 병인에 대해 많은 다양한 이론들이 개진되어 왔으며, 잘 정립된 이론들 중 하나가 콜린성 경로의 연관성을 제안하고 있으며, 이는 AD의 궁극적 발생 과정으로서 신경전달물질 아세틸콜린의 점진적 감소를 초래한다. AD는 또한 퍼옥시나이트라이트(peroxynitrite; ONOO-) 및 수퍼옥사이드 이온( $\cdot O_2^-$ )에의 노출과 같은 산화적 스트레스 상태와 통상적으로 관련된 A $\beta$  및 타우-관련 신경섬유 매듭(neurofibrillary tangles)의 침착을 병리적 특징으로 한다.

[4]

- [5] 알츠하이머 질환은 유전적 요인에 의해 나타나는 가족성 AD와 정확한 원인은 알 수 없으나 많은 수의 환자에게서 발병하는 산발성 AD로 나뉜다. 인간 AD 환자는 기억력 감퇴 및 증가된 불안과 과민 반응을 포함한 심신적 비정상과 같은 심리적 증후를 보임으로써 복합적 인지력 결함을 보인다.

[6]

- [7] AD로 사망한 환자의 두뇌에서는 노인성 플라그(senile plaque)와 신경원섬유의 엉킴(neurofibrillary tangles)이 병리학적 특성으로 나타난다. 이 중 노인성 플라그는 세포 외부에 단백질과 죽은 세포 등이 축적되어 형성되는 것으로, 주 구성 성분은 아밀로이드-베타(Amyloid- $\beta$ (A $\beta$ ))라는 펩티드이다.

- [8] AD 환자의 주요 특징인 인지 작용의 점진적 상실은 비정상적으로 축적된 A $\beta$ 에 의해 유발되는 것으로 보인다. A $\beta$ 는 아밀로이드 전구 단백질(amyloid precursor

protein: 이하 "APP"라 칭함)로부터 단백질 분해(proteolysis) 과정을 통해 생성된다. 전구물질인 APP는  $\beta$ -세크라타제(BACE) 및  $\gamma$ -세크라타제에 의해 분해되어  $A\beta$ 가 생성된다.

[9]

[10] 현재 각국에서 사용되고 있는 AD치료제는 ACh 분해효소 억제제가 대부분이며 타크린(tacrine), 그리고 아리셉트(aricept) 등이 이에 속한다. 이밖에도 머크, 바이엘 등의 제약회사가 이와 비슷한 약제를 시장에 내놓고 있다. 타크린의 경우 간 독성의 부작용이 커서 치료가 중지된 경우가 많은데, 최근에 개발된 아리셉트는 이러한 부작용이 덜하다고 한다.

[11] ACh의 합성을 촉진시키기 위해서 그 전구체인 콜린, 레시틴 아세틸 카니틴 등을 투여하는 임상실험이 여러 번 시도되었으나, 이들 물질이 blood-brain barrier를 통과하지 못하고 그 효력이 단기간이라는 결점으로 인해 현재는 주목을 받지 못하고 있다.

[12] 한편 니코틴 수용체 저해제인 ABT-418, 무스카린 수용체 저해제인 자노멜린, 아세틸콜린 전구체인 레시틴, 아세틸-L-카르니틴, 금속 킬레이터인 테스페리옥사민, 리오퀴놀, 베타-쉬트 브레이커인  $iA\beta 5$ ,  $iA\beta 11$ , 항산화제인 비타민 E, 은행잎 추출물, 멜라토닌, 이데베논, sAPP 방출제인 니코틴, 아세틸콜린, 카바콜, 베타 세크라타제 또는 감마 세크라타제 저해제인 OM99-1, OM99-2, OM99-3, Z-VLL-CHO, 항염증제인 NSAIDs계 약물 등이 개발되고 있으나, 아직 효과가 약간의 병리적 증상을 완화 또는 진행 정도를 늦추는 정도로 미미하거나 자체의 독성 때문에 실제 적용이 어려운 물질이 대부분이어서 안정하며 효과적인 AD 치료제의 개발이 시급하다.

[13]

[14] 본 발명의 발명자들은 GPCR19 작용제인 소듐 타우로디옥시콜레이트(Sodium taurodeoxycholate) 및 그 유도체를 포함하는 조성물이 알츠하이머 질환 또는 치매에 효과가 있음을 발견하고 알츠하이머 질환 또는 치매의 예방 및 치료, 개선, 지연용 약제 성분으로서 제안하고자 한다. 현재까지 소듐 타우로디옥시콜레이트 및 그 유도체를 포함하는 조성물을 알츠하이머 질환 또는 치매의 개선 및 치료에 시도한 예는 전혀 알려져 있지 않으며, 알츠하이머 질환 또는 치매의 치료효과에 대해 보고된 바도 없다.

[15]

[16] [선행기술문헌]

[17] [특허문헌]

[18] 대한민국등록특허 제1,452,864호 (2014. 10. 14. 등록)

[19] 대한민국등록특허 제1,494,275호 (2015. 2. 11. 등록)

[20] 대한민국공개특허 제2015-0029043호 (2015. 3. 18. 공개)

[21] 대한민국등록특허 제785,656호 (2007. 12. 7. 등록)

[22]

- [23] [비특허문헌]  
 [24] Hardy, J. et al, Nat Neurosci. 1:355-358, 1998  
 [25] Craven, R., Nat Rev. Neurosci. 2: 533, 2001; David, H. S. et al., Nat Rev. Neurosci. 2: 595-598, 2001  
 [26] Yankner, B. A., Neuron 16: 921-932, 1996; Selkoe, D. J., Nature 399: A23-A31, 1999

[27]

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

- [28] 본 발명의 목적은 유효성분으로서 GPCR19 작용제를 포함하는, 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 조성물을 제공하는 것이며, 보다 구체적으로 GPCR19 작용제 중의 하나인 소듐 타우로디옥시콜레이트(Sodium taurodeoxycholate) 및 그 유도체를 유효성분으로 포함하는 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 조성물을 제공하는 것이다. 보다 더 구체적으로, 소듐 타우로디옥시콜레이트(Sodium taurodeoxycholate) 및 그 유도체를 유효성분으로 함유하는 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연제를 제공하는 것이다.

[29]

### 과제 해결 수단

- [30] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 GPCR19 작용제를 유효성분으로 함유하는 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물을 제공하거나, 구체적으로 소듐 타우로디옥시콜레이트 (Sodium taurodeoxycholate) 및 그 유도체를 유효성분으로 포함하는 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물이 제공되며, 상기 약학적 조성물은 주사제 및 경구제의 형태로 제형화 될 수 있고, 여기에는 약학적으로 허용 가능한 첨가제가 추가로 포함될 수 있다.

[31]

### 발명의 효과

- [32] 본 발명에 따른 G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제는, 개체에 투여 시 개체의 건강을 해치지 않으며, 인지장애 및 행동장애를 개선시키는 효능을 나타내고, 뇌 조직의 세포사멸을 억제하며, 면역력을 증강시키고, 아밀로이드 $\beta$ (A $\beta$ ) 플라그의 형성을 감소시킴으로써 알츠하이머 질환 또는 치매를 예방하거나, 이미 질환이 발생한 개체에서 질환의 진행을 지연시키거나 치료하는 효능을 나타낼 수 있다.

[33]

### 도면의 간단한 설명

- [34] 도 1은 대조군과 알츠하이머 마우스에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1

- mg/kg)를 일주일에 2회씩 총 20회 주사한 후 마우스의 체중 변화를 측정한 결과를 나타낸 것이다.
- [35] 도 2는 대조군과 알츠하이머 마우스에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1 mg/kg)를 일주일에 2회씩 총 20회 주사한 후, 수중 미로 실험을 수행하여 공간학습 능력을 평가한 결과를 나타낸 것이다.
- [36] 도 3은 대조군과 알츠하이머 마우스에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1 mg/kg)를 일주일에 2회씩 총 20회 주사한 후 플랫폼을 제거한 수조 내에서의 마우스 행동패턴을 트래킹한 대표적 이미지를 나타낸 것이다.
- [37] 도 4는 대조군과 알츠하이머 마우스에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1 mg/kg)를 일주일에 2회씩 총 20회 주사한 후 플랫폼을 제거한 수조 내에서의 마우스 행동패턴에서 플랫폼 위치를 왔다갔다(crossing)한 횟수 및 플랫폼 위치에 머문 시간을 측정한 결과를 나타낸 것이다.
- [38] 도 5 및 도 6은 대조군과 알츠하이머 마우스에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1 mg/kg)를 일주일에 2회씩 총 20회 주사한 후 마우스의 뇌 내 전두피질과 해마 조직에서 염증을 일으키는 아밀로이드 $\beta$ (A $\beta$ ) 플라그와, 염증반응을 일으키는 세포군인 마이크로글리아, 아스트로사이트를 형광염색한 결과를 나타낸 것이다.
- [39] 도 7은 대조군과 알츠하이머 마우스에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1 mg/kg)를 일주일에 2회씩 총 20회 주사한 후 마우스의 뇌 내 전두피질 영역 내 세포독성을 나타내는 ROS를 생산하는 iNOS의 발현을 형광염색한 결과를 나타낸 것이다.
- [40] 도 8은 약물을 투여한 알츠하이머 모델 마우스의 뇌 조직을 적출하여, 전두피질과 해마영역에서의 세포사멸이 발생한 영역을 형광염색한 결과를 나타낸 것이다.
- [41] 도 9는 대조군과 알츠하이머 마우스에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1 mg/kg)를 일주일에 2회씩 총 20회 주사한 후 마우스의 혈액을 채취하여 혈액 내 염증성 물질에 대해 분석한 결과를 나타낸 것이다.
- [42] 도 10은 대조군과 알츠하이머 마우스에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1 mg/kg)를 일주일에 2회씩 총 20회 주사한 후 각 실험군 별 마우스 혈액 내 대사물질(글루코우즈 등)의 양을 비교한 결과를 나타낸 것이다.

[43]

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [44] 본 발명은 G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머 질환(Alzheimer Disease, AD) 또는 치매를 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물에 관한 것이다.

- [45] 본 발명의 일 양태에서, 상기 G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제는 소듐 타우로디옥시콜레이트(Sodium taurodeoxycholate)이다.
- [46] 본 발명의 일 양태에서, 상기 약학적 조성물은 경구, 직장, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 비내 투여용 제제의 형태로 제형화될 수 있다.
- [47] 보다 구체적으로 상기 약학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 및 주사제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있다.
- [48] 상기 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 목적하는 바에 따라 경구, 직장, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 비내 투여될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 또한 상기 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다.
- [49] 본 발명의 일 실시양태에서, 경구 투여를 위한 약학적 제제는 예를 들어 당의정, 정제, 환제, 산제, 과립제 또는 캡슐제와 같은 투여량 단위 형태 및 앰플로 존재할 수 있다. 이들은 그 자체로 공지된 방법, 예를 들어 통상적인 혼합, 입상화, 당제 조제, 용해 또는 동결건조 방법에 의해 제조된다. 예를 들어, 경구 투여를 위한 제약학적 제제는 활성 성분을 고체 담체와 혼합하고, 혼합물을 입상화하고, 필요하다면 적절한 첨가제를 첨가한 후에, 혼합물 또는 과립을 정제 또는 당의정의 형태로 제형화 함으로써 제조될 수 있다.
- [50] 적절한 담체로는 특히 충전제, 예컨대 당, 예를 들어 락토스, 사카로스, 만니톨 또는 소르비톨, 셀룰로즈 제제 및/또는 인산칼슘, 예를 들어 인산삼칼슘 또는 인산수소칼슘, 및 결합제, 예컨대 예를 들어 옥수수, 밀, 쌀 또는 감자 전분을 사용한 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈, 및 필요한 경우 붕해제, 예컨대 상기 언급된 전분, 카르복시메틸 전분, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨이다.
- [51] 첨가제로는 특히 유동-조절제 및 윤활제, 예를 들어 규산, 탈크, 스테아르산 또는 그의 염, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 칼슘, 및/또는 폴리에틸렌글리콜이다. 위액에 저항성일 수 있는 적절한 코팅을 당의정 코어에 제공하고, 특히 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물 중에 임의로 아라비아고무, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄을 함유하는 농축된 당 용액, 또는 락커 용액이 사용되거나, 또는 위액에 저항성인 코팅을 형성하기 위하여, 아세틸셀룰로스 프탈레이트 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트와 같은 적절한 셀룰로스 제제의 용액이 사용될 수 있다.
- [52] 다른 경구 투여 가능한 약학적 제제로는 캡슐제가 있으며, 젤라틴으로 만들어진 건식-충진 캡슐, 및 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는

소르비톨로 만들어진 연질의 밀봉된 캡셀제이다. 건식-충진 캡셀은 입자의 형태, 예를 들어 충전제, 예컨대 락토스, 결합제, 예컨대 전분, 및/또는 활택제, 예컨대 탈크 또는 스테아르산마그네슘, 및 적절하다면 안정화제와의 혼합물의 형태로 활성 성분을 함유할 수도 있다. 연질 캡셀에서, 활성 성분을 적절한 액체, 예컨대 지방 오일, 파라핀 오일 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 현탁시키고, 여기에 안정화제를 첨가할 수도 있다.

- [53] 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비경구 제제는 여러 방식, 예컨대 정맥내, 동맥내, 근육내, 복강내, 비내, 피내, 피하, 바람직하게는 정맥 내 방식으로 효과적인 주사액일 수 있다. 이러한 액체는 바람직하게는, 활성 성분을 단독으로 또는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 함유하는 동결 건조된 제제로부터 사용 전에 제조될 수 있는 등장성 수용액 또는 현탁액이다. 약학적 제제는 살균될 수 있고/있거나 보존제, 안정화제, 습윤제 및/또는 유화제, 용해제, 삼투압을 조절하기 위한 염 및/또는 완충액과 같은 첨가제를 함유할 수 있다.
- [54] 구체적으로 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기재로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [55] 본 발명의 일 양태에서, G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 인지 손상과 관련된 장애, 경증인지손상, 알츠하이머 질환과 관련된 주의력 결핍 증상, 알츠하이머 질환과 관련된 신경퇴행, 퇴행성 치매, 초로성 치매, 노인성 치매, 뇌혈관성 치매, 알코올성 치매, 파킨슨 질환과 관련된 치매, 픽장애 및 피질 기저핵 변성인 아밀로이드 $\beta$ -관련 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질환을 예방, 치료 또는 지연시킬 수 있다.
- [56] 본 발명의 일 양태에서, G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 0.1 mg/kg/일 내지 1000 mg/kg/일의 양, 구체적으로 1 mg/kg/일 내지 500 mg/kg/일의 양, 보다 구체적으로 10 mg/kg/일 내지 100 mg/kg/일의 양이 75 kg 체중의 온혈 동물에 투여됨으로써 알츠하이머 질환 또는 치매를 예방 또는 치료할 수 있다.
- [57] 본 발명의 일 양태에서, G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1주일에 1회 내지 3회, 구체적으로 1주일에 1회 내지 2회의 투여간격으로 투여될 수 있다.
- [58] 본 발명에서 사용하기 위한 G단백질 결합형 수용체19 작용제의 투여량 및 투여간격은 다양한 요인, 예컨대 활성 성분의 유효성 및 작용 지속시간, 투여방식, 온혈 동물의 성별, 연령, 체중 및 기타 질환의 중정도 등의 개별 조건에 따라 달라질 수 있다. 특정 투여경로 및 투여량은 투여받을 개체의 특징, 즉 연령,

체중, 질환상태, 몸의 컨디션 등의 조건에 따라 담당 의사/수의사에 의해 선택될 수 있다.

- [59] 본 발명은 또한 G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과, 인지 강화제, 기억강화제 및 콜린 에스테라아제 억제제로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 약물이 배합된 형태의 제제일 수 있다.
- [60] 보다 구체적으로, 본 발명에 따른 G단백질 결합형 수용체19 작용제는 알츠하이머 질환 또는 치매의 예방, 치료 또는 지연을 위하여 다른 약물과 조합/배합하여 투여될 수 있다. 따라서 본 발명은 G단백질 결합형 수용체19 작용제 및 상이한 알츠하이머 질환 또는 치매 예방/치료제와의 배합치료를 포함하는 알츠하이머 질환 또는 치매 환자의 치료방법을 또한 포함한다.
- [61] 본 발명은 G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 알츠하이머 질환(Alzheimer Disease, AD) 또는 치매를 예방, 개선 또는 지연용 식품 조성물에 관한 것이다.
- [62] 본 발명의 일 양태에서, 상기 G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제는 소듐 타우로디옥시콜레이트(Sodium taurodeoxycholate)이다.
- [63] 본 발명의 일 양태에서, 상기 G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 인지 손상과 관련된 장애, 경증인지손상, 알츠하이머 질환과 관련된 주의력 결핍 증상, 알츠하이머 질환과 관련된 신경퇴행, 퇴행성 치매, 초로성 치매, 노인성 치매, 뇌혈관성 치매, 알코올성 치매, 파킨슨 질환과 관련된 치매, 픽장애 및 피질 기저핵 변성인 아밀로이드 $\beta$ -관련 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질환을 예방, 개선 또는 지연시키기 위한 목적으로 사용될 수 있다.
- [64] 본 발명에서 "유효성분으로 함유하는"은 알츠하이머 질환 또는 치매의 예방, 치료 또는 지연의 효과를 가져오는 용량 범위로 함유하는 것을 의미하고, 중증도 및 제형에 따라 용량범위는 변할 수 있으며, 적용횟수도 적용 대상의 연령, 체중 및 체질에 따라 변할 수 있다.
- [65] 본 발명에서 "치료"는 본 발명의 약학 조성물을 알츠하이머 질환 또는 치매를 갖는 개체에 적용한 결과로서 알츠하이머 질환 또는 치매의 완치는 물론 알츠하이머 질환 또는 치매 증세의 부분적 완치, 호전 및 경감을 포함한다.
- [66] 본 발명에서 "예방"은 본 발명의 약학 조성물을 알츠하이머 질환 또는 치매를 갖는 개체에 적용하여 인지장애, 행동장애, 뇌신경 파괴 등의 증세 내지 현상을 억제 또는 차단함으로써, 알츠하이머 질환 또는 치매 증세가 사전에 발생되지 않도록 하는 것을 의미한다.
- [67] 또한 본 발명에 있어서, "개선"이란 증상의 경감, 예방 또는 치료를 포함하는 의미이다.
- [68] 또한 본 발명에 있어서, "유효성분"이란 단독으로 활성을 나타내거나 또는 그

자체는 활성이 없는 담체(carrier)와 함께 활성을 나타내는 성분을 의미한다.

- [69] 상기 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여되는데, 본 발명에서 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료 또는 개선에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [70] 본 발명에서 용어, "개체"란 알츠하이머 질환 또는 치매가 이미 발병되었거나, 발병될 수 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미하고 본 발명에 따른 GPCR19 작용제 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(Sodium taurodeoxycholate) 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 개체에게 투여함으로써, 상기 질환을 효과적으로 예방 및 개선할 수 있다.
- [71]
- [72] 또한, 본 발명은 G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 알츠하이머 질환(Alzheimer Disease, AD) 또는 치매에 걸린 개체에 투여하는 단계를 포함하는 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 지연 또는 치료방법을 제공한다.
- [73] 상기 개체는 알츠하이머 질환 또는 치매가 이미 발병되었거나, 발병될 수 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미하는 것으로, 인간, 말, 양, 돼지, 염소, 낙타, 개 등을 포함하는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [74] 상기 투여는 적절한 방법으로 인간을 포함하는 개체에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명에 따른 G단백질 결합형 수용체19 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있고, 유효성분이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수도 있는데, 바람직하게는 피하 주사 방법으로 투여될 수 있다.
- [75] 상기 치료는 본 발명의 G단백질 결합형 수용체19 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 알츠하이머 질환 또는 치매를 갖는 개체에 적용한 결과로서 알츠하이머 질환 또는 치매의 완치는 물론 알츠하이머 질환 또는 치매 증세의 부분적 완치, 호전 및 경감을 포함한다.
- [76] 상기 예방은 본 발명의 G단백질 결합형 수용체19 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 알츠하이머 질환 또는 치매를 갖는 개체, 또는 건강한 개체에 적용하여 인지장애, 행동장애, 뇌신경 파괴 등의 증세 내지 현상을 억제 또는 차단함으로써, 알츠하이머 질환 또는 치매 증세가 사전에 발생되지 않도록 하는 것을 의미한다.
- [77] 상기 개선은 증상의 경감, 예방 또는 치료를 포함하는 의미이다.
- [78]

- [79] 또한, 본 발명은 알츠하이머 질환(Alzheimer Disease, AD) 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물로 사용하기 위한 G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [80] 아울러, 본 발명은 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 개선 또는 지연용 식품 조성물로 사용하기 위한 G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [81] 본 발명에 따른 G단백질 결합형 수용체19 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 개체에 투여 시 개체의 건강을 해치지 않으며, 인지장애 및 행동장애를 개선시키는 효능을 나타내고, 뇌 조직의 세포사멸을 억제하며, 면역력을 증강시키고, 아밀로이드 $\beta$ (A $\beta$ ) 플라그의 형성을 감소시킴으로써 알츠하이머 질환 또는 치매를 예방하거나, 이미 질환이 발생한 개체에서 질환의 진행을 지연시키거나 치료하는 약학적 조성물 또는 식물조성물의 용도로 사용될 수 있다.
- [82]
- [83] 이하, 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위해 실시예 등을 들어 설명하기로 한다. 그러나 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며 본 발명의 권리범위가 아래의 실시예들에 의해 한정되는 것을 의미하는 것은 아니다.
- [84]
- [85] **실험예 1. 알츠하이머 마우스 모델(5xFAD)에서 소뿔 타우로디옥시콜레이트에 의한 체중변화 및 행동학적 차이 분석**
- [86] [실험방법] 대조군 마우스(Control mouse, 알츠하이머 유전자가 없는)와 알츠하이머 마우스(군당 4마리)에 PBS 또는 소뿔 타우로디옥시콜레이트 (1 mg/kg)를 일주일에 2번씩 총 20회 주사한 마우스의 체중 변화를 측정하였다.
- [87] 실험결과는 도 1에 나타냈다. 실험결과, 소뿔 타우로디옥시콜레이트 투여군에서 약물투여로 인한 마우스의 급격한 체중 변화가 나타나지 않았다. 소뿔 타우로디옥시콜레이트 투여가 동물의 건강을 해치지 않음을 알 수 있다.
- [88]
- [89] [실험방법: Morris Water maze] 지름×높이=150 cm×80 cm 크기의 원형 수조에 10 cm 지름의 아크릴 재질의 플랫폼을 설치하고, 수조가 놓인 천정에는 수조의 중심 위치에 카메라를 설치하였다. 수조 주변에는 가로, cue, 세로 격자 cue, 원형 물체 cue를 각각 배치하였다. 실험 준비는, 수조에 26°C 정도 온도의 물을 플랫폼 위로 1 cm 정도 높이까지 채우고 하얀색 수성페인트를 풀어주었다.
- [90] 실험 첫째 날은, 준비한 수조에 마우스를 수조의 한 쪽 위치에서 물에 빠뜨리고 3분간 수영하게 하게 한 다음, 3분 경과 후에는 실험자가 손을 이용해 마우스를 플랫폼 위치로 이동하게 유도하고 마우스가 플랫폼 위에 올라가면 1분간 방치시켰다. 1분 경과 후에는 마우스를 들어 두 손으로 감싼 뒤 1분간 기다린 후

케이지에 다시 넣어주었다. 이 과정을 총 3회 반복하였다. 실험 둘째 날부터는, 준비한 수조에 마우스를 수조의 한 쪽 위치(“1번 위치”)에서 물에 빠뜨리고 마우스가 플랫폼을 찾을 때까지의 시간을 기록하였다. 90초 경과 시에도 플랫폼을 찾지 못했을 경우에 실험자가 손으로 마우스를 플랫폼 위치로 이동하게 유도하고 마우스가 플랫폼 위에 올라가면 30초간 방치시킨 다음 마우스를 들어 두 손으로 감싼 뒤 1분간 기다렸다. 1분 경과 후에는 수조의 다른 두 위치에서(“2번 위치”, “3번 위치”)에서 반복하고 마지막으로 다시 “1번 위치”에서 반복하였다. 이 과정을 마우스 그룹 간 차이가 좁아질 때까지 매일 반복하였다. 실험 마지막 날에는, 수조 내 플랫폼을 제거한 후 마우스를 수조에 빠뜨리고 90초간의 영상을 녹화한 다음 분석 소프트웨어를 이용하여 수조 내 마우스의 이동 경로와 플랫폼 통과 횟수, 플랫폼 위치에 머문 시간 등을 분석하였다.

[91] 대조군 마우스(Control mouse)와 알츠하이머 마우스(군당 4마리)에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1 mg/kg)를 일주일에 2번씩 총 20회 주사한 후, 수중 미로(water maze) 실험을 통해 공간 학습(spatial learning) 능력을 평가한 결과는 도 2에 나타냈다. 소듐 타우로디옥시콜레이트 약물 투여에 의해 알츠하이머 마우스가 플랫폼을 찾는데 까지 걸리는 소요 시간이 단축됨을 확인하였다.

[92] 대조군 마우스(Control mouse)와 알츠하이머 마우스(군당 10마리 이상)에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트 (1 mg/kg)를 일주일에 2번씩 총 20회 주사한 후 플랫폼(platform)을 제거한 수조 내에서의 마우스 행동패턴을 트래킹(tracking)하였다. 플랫폼을 제거한 수조 내에서의 마우스 이동 트래킹 결과의 대표적 이미지는 도 3에 나타냈다. 소듐 타우로디옥시콜레이트 투여 마우스군에서 플랫폼의 위치로의 이동패턴이 더 활발히 관찰되었다.

[93] 위 실험에서 마우스가 플랫폼 위치를 왔다갔다(crossing)한 횟수 및 플랫폼 위치에 머문 시간을 측정된 결과를 도 4에 나타냈고, 소듐 타우로디옥시콜레이트 투여 마우스에서 플랫폼을 기억하는 정도가 높음을 확인하였다. 프로브 테스트(probe test)에서, 각 실험군 별 마우스의 플랫폼 위치 왔다갔다(crossing)한 횟수 및 머문 시간을 비교한 결과, 소듐 타우로디옥시콜레이트 투여시 플랫폼의 위치를 찾아가는 횟수와 머문 시간이 유의하게 증가하였다.

[94]

[95] 실험예 2. 알츠하이머 동물 모델(5xFAD)에서 소듐 타우로디옥시콜레이트에 의한 뇌 조직의 변화 분석

[96] [실험방법: 조직형광염색] 마우스를 마취시킨 후 팔다리를 고정시킨 다음 가위와 핀셋 등으로 심장이 드러나도록 절개하였다. 우심방 위쪽을 가위로 살짝 잘라 구멍을 내고 좌심실 쪽에 바늘을 꽂고 PBS를 주입하여 퍼퓨전(perfusion) 시켰다. 혈관과 장기의 색깔이 하얗게 되면 4% PFA(paraformaldehyde) 용액으로 교체하고 근육 수축이 일어나고 발바닥이 딱딱해질 때까지 주입하였다. 뇌

적출은 가위로 목을 자른 후 머리 가죽을 벗기고, 근육을 잘라준 후 끝에서부터 포셉과 가위를 이용해 벗겨나가고 두개골의 가운데 부분을 길게 잘라준 후 양 귀 쪽 뼈를 으스러뜨렸다. 대뇌, 소뇌, 연수까지 분리해 PFA에 담궈서 20시간 반응시키고 30% 수크로오즈(sucrose)로 옮겨서 3일간 반응시켰다. 조직은 OCT 화합물(compound)을 통한 프로즌(frozen) 상태에서 마이크로톰(microtome)을 이용하여 30  $\mu\text{m}$  두께로 잘랐다. 잘려진 조직 단편은 붓을 이용하여 슬라이드에 붙이고, 비특이적 항체 결합을 막기 위한 블로킹을 한 다음, 보고자하는 단백질에 대해 특이적인 항체(형광이 결합된)와 반응시켰다. 염색이 완료된 슬라이드는 공초점 현미경을 이용해 형광 정도를 확인한 후 이미지를 촬영하였다. 촬영된 이미지는 분석용 소프트웨어를 이용해 각각의 형광에 대해 형광의 강도를 측정하여 수치로 환산하였다.

- [97] 대조군 마우스(Control mouse)와 알츠하이머 마우스(군당 3마리)에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1 mg/kg)를 일주일에 2번씩 총 20회 주사한 후, 마우스의 뇌 내 전두피질(frontal cortex)와 해마(hippocampus) 조직에서 염증을 일으키는 아밀로이드 $\beta$  플라그와 염증반응을 일으키는 세포군인 마이크로글리아(microglia), 아스트로사이트(astrocyte)를 형광염색하였다. 그 결과는 도 5 및 도 6에 나타냈다. 실험 결과, 소듐 타우로디옥시콜레이트 투여에 의해 뇌 전두피질 영역의 아밀로이드  $\beta$  플라그 형성 및 마이크로글리아와 아스트로사이트 세포 분포가 모두 유의하게 감소하는 것으로 나타났고, 뇌 해마 영역의 경우 아스트로사이트 세포 분포가 현저히 감소하는 것으로 나타났다.
- [98] 알츠하이머 마우스(군당 3마리)에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1 mg/kg)를 일주일에 2번씩 총 20회 주사한 후, 마우스의 뇌 내 전두피질 영역 내 세포독성을 나타내는 ROS를 생산하는 iNOS의 발현을 형광염색한 결과는 도 7에 나타냈다. 소듐 타우로디옥시콜레이트 투여에 의해 뇌 전두피질 영역의 iNOS 발현이 현저히 감소하는 것으로 나타났다.
- [99] 약물을 투여한 알츠하이머 모델 마우스의 뇌 조직을 적출하여, 전두피질과 해마 영역에서의 세포사멸 영역(apoptotic lesion)과 같은 병변 현상의 감소 여부를 형광 염색하여 측정하였으며, 그 결과는 도 8에 나타낸 바와 같다. 알츠하이머 마우스에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트를 투여하였고, 투여 마우스의 전두피질 부위에서 세포사멸(apoptosis)에 의해 손상된 부위를 TUNEL 염색하여 분석하였다. 실험 결과, 소듐 타우로디옥시콜레이트 투여에 의해 뇌 조직 내 세포사멸 영역(apoptotic region)이 감소하였다.
- [100]
- [101] 실험예 3. 알츠하이머 동물 모델에서 소듐 타우로디옥시콜레이트에 의한 혈액 성분 변화 분석
- [102] [실험방법: 혈액분석] 마우스로부터 심장채혈 혹은 안와채혈을 통해 혈액을 획득하였다. 염증성 물질 분석을 위해서는, 획득한 혈액을 상온에서 2시간 방치시킨 뒤 원심분리를 하여 상등액을 취한 다음, 바이오플렉스(Bioplex)용

키트와 장비를 이용해 각각의 염증성 물질을 정량을 분석하였다. 생화학 및 혈구세포 분석을 위해서는, 획득한 혈액을 적절한 튜브 혹은 용기에 넣고 생화학분석기기 그리고 혈구분석기기에 각각 적용하여 데이터를 획득하였다.

[103] 대조군 마우스(control mouse)와 알츠하이머 마우스에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1 mg/kg)를 일주일에 2번씩 총 20회 주사한 마우스의 혈액을 채취한 후 혈액 내 염증성 물질에 대해 분석하였으며, 그 결과는 도 9에 나타낸 바와 같다. 각 실험군 별 마우스 혈액 내 사이토카인의 양을 비교한 결과, 소듐 타우로디옥시콜레이트 투여 마우스군의 혈액 내 CCL3 양이 증가한 것으로 나타났다.

[104] 대조군 마우스(control mouse)와 알츠하이머 마우스에 PBS 또는 소듐 타우로디옥시콜레이트(1 mg/kg)를 일주일에 2번씩 총 20회 주사한 마우스의 혈액을 채취한 후 혈액 내 생화학 성분에 대해 분석하였다. 그 결과는 도 10에 나타낸 바와 같다. 각 실험군 별 마우스 혈액 내 대사물질의 양을 비교한 결과, 소듐 타우로디옥시콜레이트 투여 마우스군의 혈액 내 글루코오스의 감소가 나타났다.

[105]

[106] 이하, 본 발명에 따른 각 제제의 제조예를 예시한다. 하기 제조예는 본 발명의 실시예에 대한 이해를 돕기 위한 것이지 본 발명에 따른 제형의 제조방법이 하기 제조예로 한정되는 것을 의미하지 않는다.

[107]

[108] 제조예 1. 산제의 제조

[109] 소듐 타우로디옥시콜레이트 10 mg

[110] 수크로오즈 100 mg

[111] 탈크 10 mg

[112] 상기 성분들을 분말화하여 혼합한 후 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

[113]

[114] 제조예 2. 정제의 제조

[115] 소듐 타우로디옥시콜레이트 10 mg

[116] 전분 100 mg

[117] 수크로오즈 100 mg

[118] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[119] 통상의 정제의 제조방법에 따라 상기 성분들을 혼합한 후 이를 타정하여 정제를 제조한다.

[120]

[121] 제조예 3. 캡셀제의 제조

[122] 소듐 타우로디옥시콜레이트 10 mg

[123] 결정성 셀룰로오즈 3 mg

[124] 락토오즈 15 mg

- [125] 스테아린산 마그네슘 1 mg
- [126] 통상의 캡셀제의 제조방법에 따라 상기 성분들을 혼합한 후 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡셀제를 제조한다.
- [127]
- [128] 제조예 4. 과립제의 제조
- [129] 소듐 타우로디옥시콜레이트 10 mg
- [130] 대두 추출물 50 mg
- [131] 포도당 200 mg
- [132] 전분 500 mg
- [133] 상기 성분들을 혼합한 후 30% 에탄올 100mL를 첨가하여 60°C에서 건조시켜 과립을 형성한 후 포에 충전하여 과립제를 제조한다.
- [134]
- [135] 제조예 5. 환제의 제조
- [136] 소듐 타우로디옥시콜레이트 10 mg
- [137] 유당 1,500 mg
- [138] 글리세린 1,500 mg
- [139] 전분 980 mg
- [140] 상기 성분들을 혼합한 후 통상의 환제의 제조방법에 따라 1환 당 4g이 되도록 제조한다.
- [141]
- [142] 제조예 6. 주사제의 제조
- [143] 소듐 타우로디옥시콜레이트 10 mg
- [144] 만니톨 180 mg
- [145] 주사용 멸균 증류수 2,970 mg
- [146]  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  30 mg
- [147] 통상의 주사제 제조방법에 따라 1 앰플당 (2mL)가 되도록 상기 성분을 혼합하여 제조한다.
- [148]
- [149] 제조예 7. 액제의 제조
- [150] 소듐 타우로디옥시콜레이트 10 mg
- [151] 이성화당 10,000 mg
- [152] 만니톨 5,000 mg
- [153] 정제수 적량
- [154] 통상의 액제 제조방법에 따라 정제수에 상기 성분을 용해시키고, 적절한 향을 가한 다음 병에 충전하여 멸균시켜 제조한다.
- [155]
- [156]

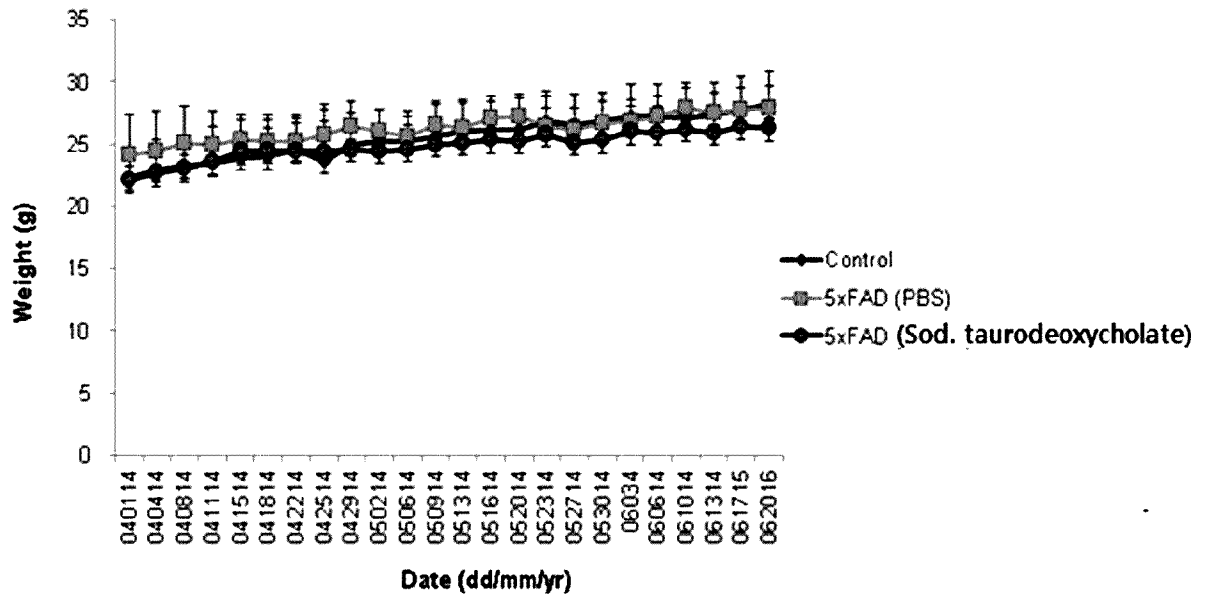
## 청구범위

- [청구항 1] G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머 질환(Alzheimer Disease, AD) 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,  
상기 G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제는 소듐 타우로디옥시콜레이트(Sodium taurodeoxycholate)인 것을 특징으로 하는 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,  
상기 약학적 조성물은 경구, 직장, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 비내 및 경피 투여용 제제의 형태로 제형화 되는 것을 특징으로 하는 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,  
G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 인지 손상과 관련된 장애, 경증인지손상, 알츠하이머 질환과 관련된 주의력 결핍 증상, 알츠하이머 질환과 관련된 신경퇴행, 퇴행성 치매, 초로성 치매, 노인성 치매, 뇌혈관성 치매, 알코올성 치매, 파킨슨 질환과 관련된 치매, 픽장애 및 피질 기저핵 변성인 아밀로이드 $\beta$ -관련 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질환을 예방, 치료 또는 지연시키기 위한 것을 특징으로 하는, 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,  
G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 0.1 mg/kg/일 내지 1000 mg/kg/일의 양으로 투여되도록 제제화된 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,  
G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1 mg/kg/일 내지 500 mg/kg/일의 양으로 투여되도록 제제화된 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,  
G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 10 mg/kg/일 내지 100 mg/kg/일의 양으로 투여되도록 제제화된 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물.

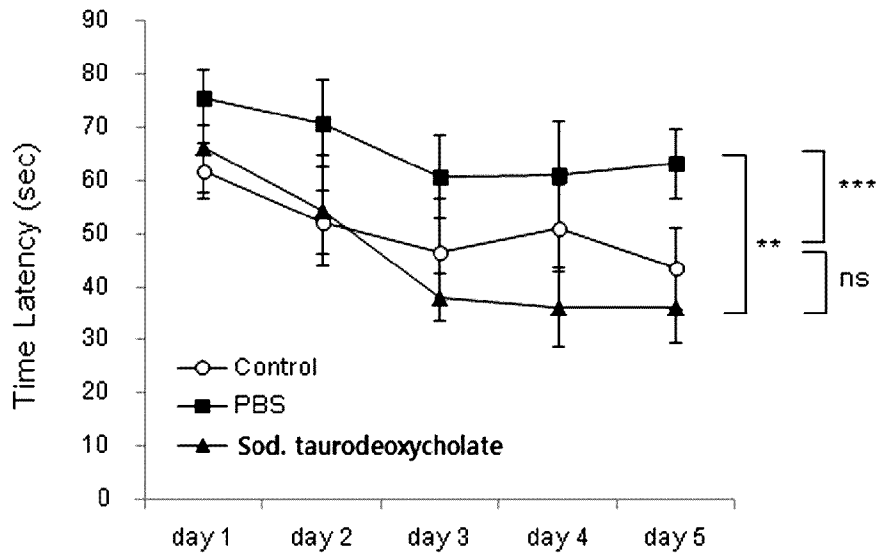
- [청구항 8] 제1항에 있어서,  
G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1주일에 1회 내지 3회 투여되는 것을 특징으로 하는, 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,  
G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과, 인지 강화제, 기억강화제 및 콜린 에스테라아제 억제제로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 약물이 배합된 것을 특징으로 하는, 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물.
- [청구항 10] G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 알츠하이머 질환(Alzheimer Disease, AD) 또는 치매를 예방, 개선 또는 지연용 식품 조성물.
- [청구항 11] 제10항에 있어서,  
상기 G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제는 소듐 타우로디옥시콜레이트(Sodium taurodeoxycholate)인 것을 특징으로 하는 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 개선 또는 지연용 식품 조성물.
- [청구항 12] 제10항에 있어서,  
상기 G단백질 결합형 수용체19(GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 인지 손상과 관련된 장애, 경증인지손상, 알츠하이머 질환과 관련된 주의력 결핍 증상, 알츠하이머 질환과 관련된 신경퇴행, 퇴행성 치매, 초로성 치매, 노인성 치매, 뇌혈관성 치매, 알코올성 치매, 파킨슨 질환과 관련된 치매, 껍장애 및 피질 기저핵 변성인 아밀로이드 $\beta$ -관련 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질환을 예방, 개선 또는 지연시키기 위한 것을 특징으로 하는, 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 개선 또는 지연용 식품 조성물.
- [청구항 13] G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 알츠하이머 질환(Alzheimer Disease, AD) 또는 치매에 걸린 개체에 투여하는 단계를 포함하는 알츠하이머 질환 또는 치매 지연 또는 치료방법.
- [청구항 14] G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 알츠하이머 질환 또는 치매 예방 방법.
- [청구항 15] 알츠하이머 질환(Alzheimer Disease, AD) 또는 치매 예방, 치료 또는 지연용 약학적 조성물로 사용하기 위한 G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.
- [청구항 16] 알츠하이머 질환 또는 치매 예방, 개선 또는 지연용 식품 조성물로

사용하기 위한 G단백질 결합형 수용체19(G protein-Coupled Receptor19, GPCR19) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

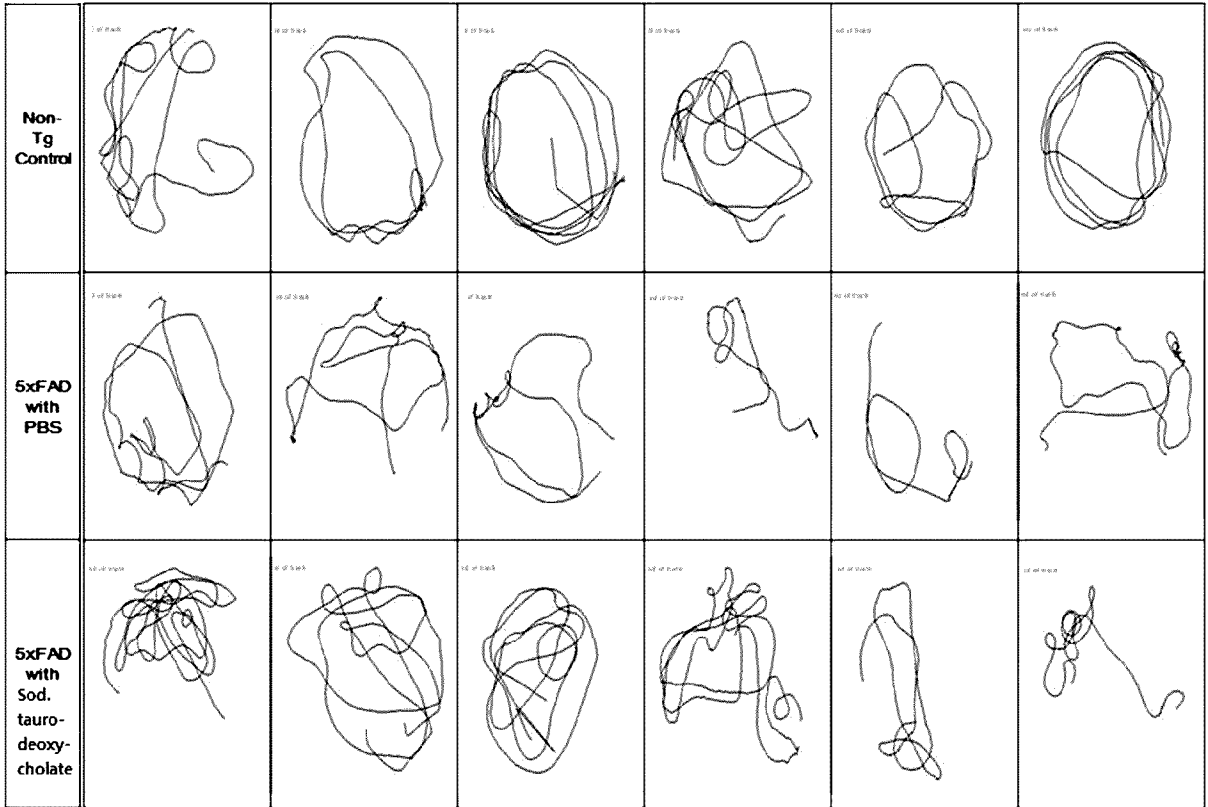
[도1]



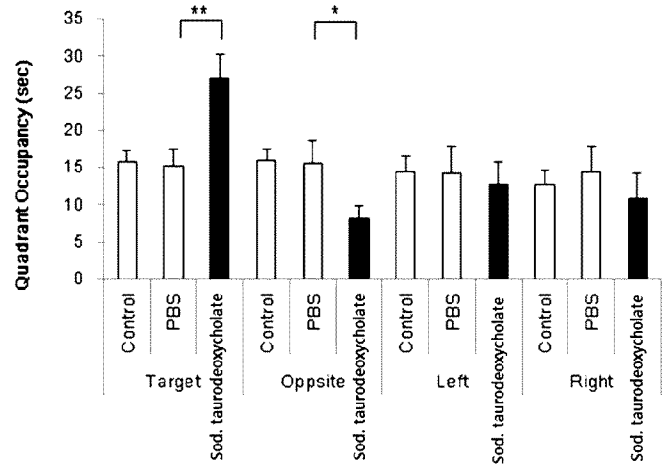
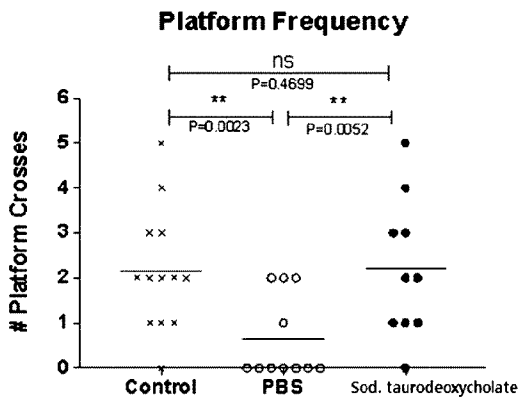
[도2]



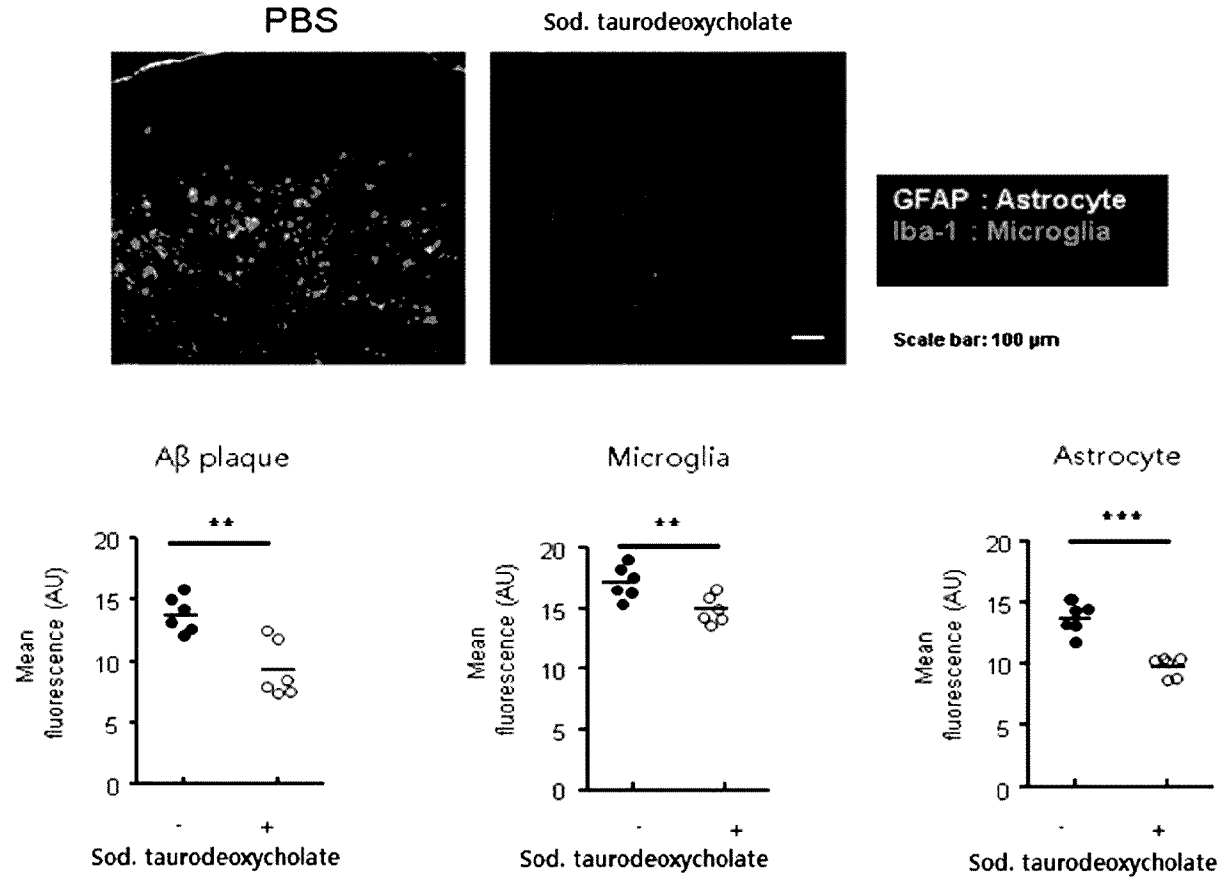
[도3]



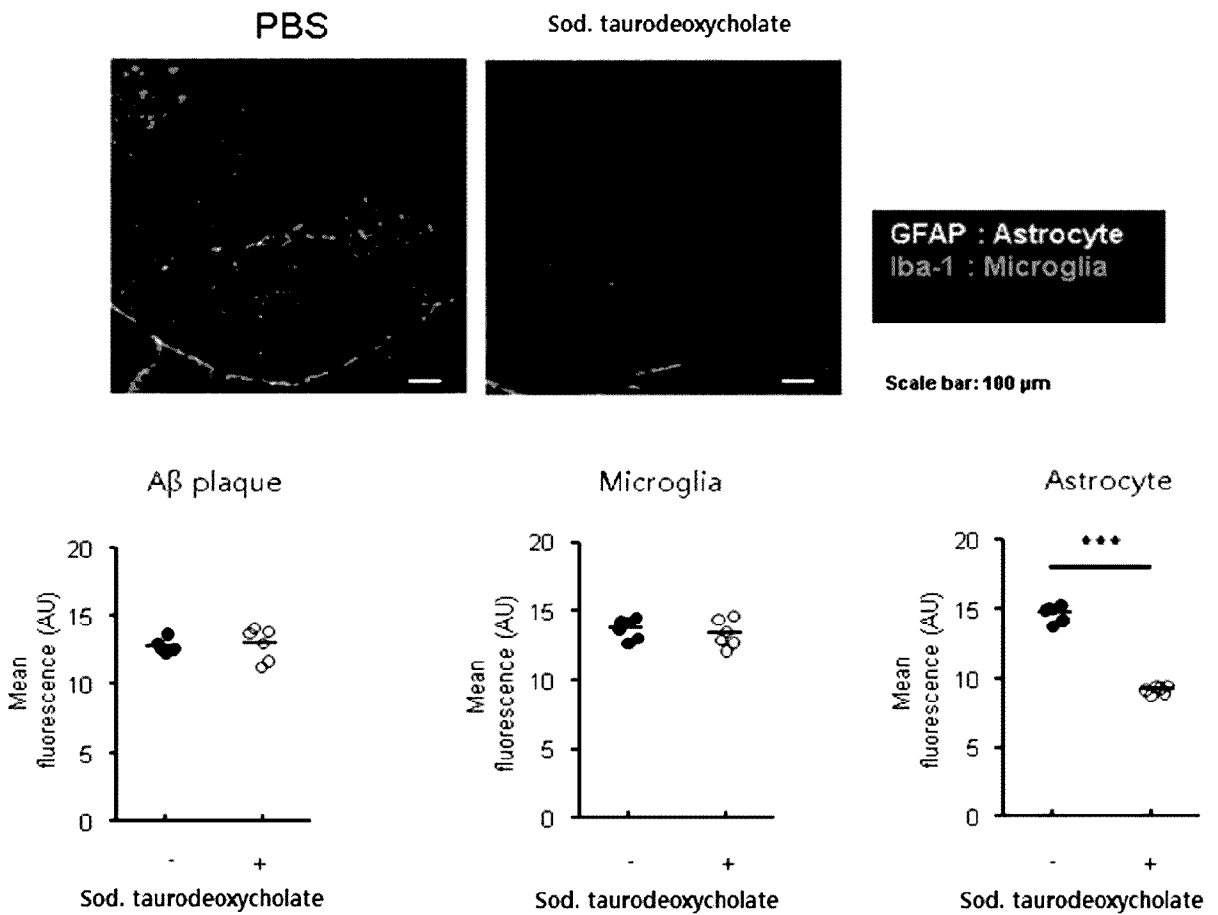
[도4]



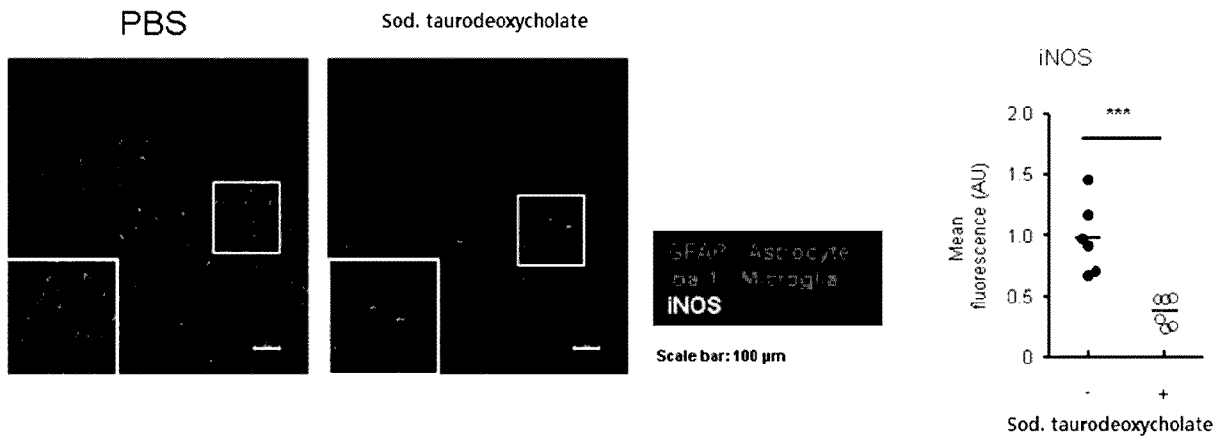
[도5]



[도6]



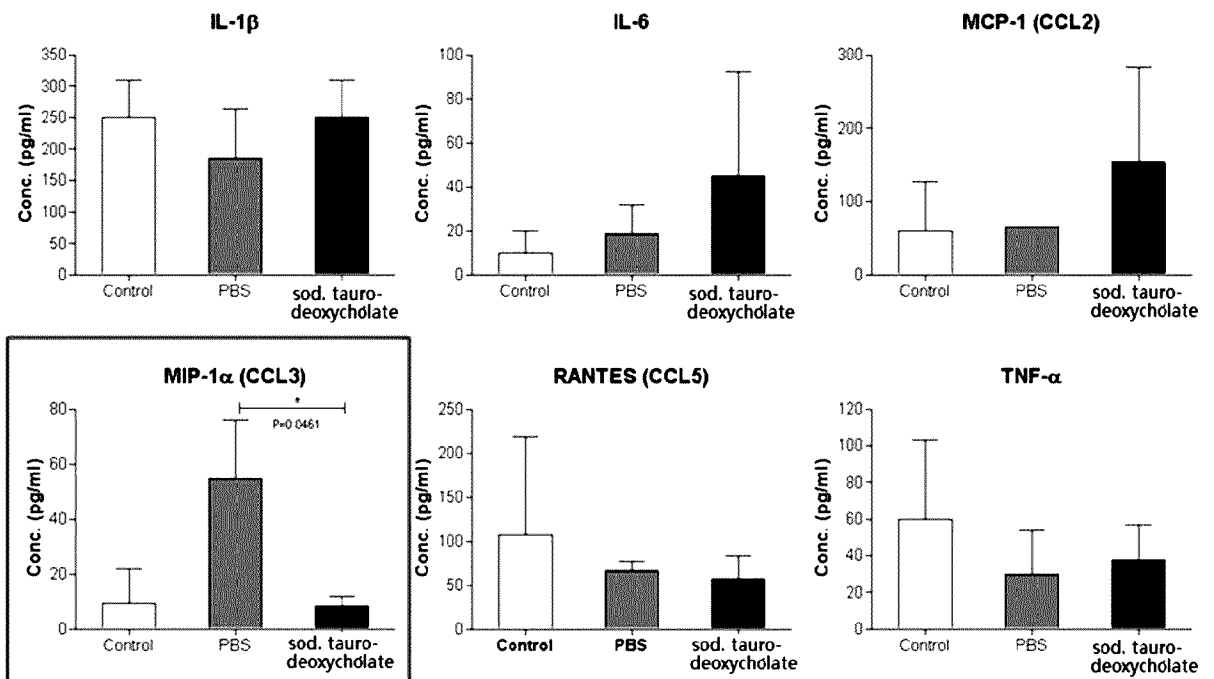
[도7]



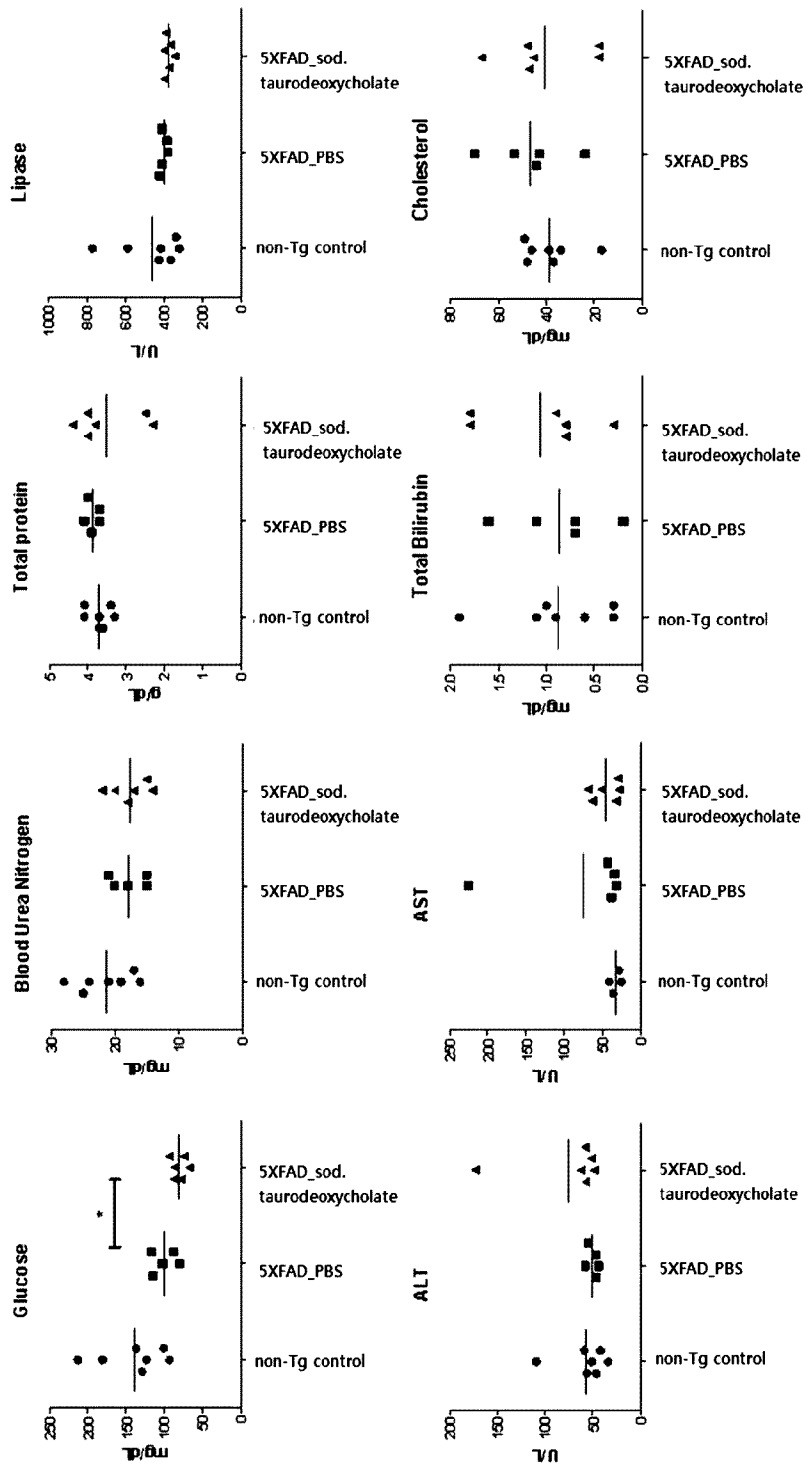
[도8]



[도9]



[도 10]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/000447

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61K 31/575(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/14(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A23L 1/30(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/575; A61K 31/138; G01N 33/566; G01N 33/74; A61K 31/56; C12N 5/0781; A61P 25/28; A61K 9/00; A61K 9/14; A61K 9/20; A23L 1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above  
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) &amp; Keywords: GPCR19, sodium taurodeoxycholate, Alzheimer's disease

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2015-0029043 A (SEOUL TECHNO HOLDINGS, INC.) 18 March 2015 See abstract; and claims 1-10.	1-12,15,16
A	THATHIAH, A. et al., "The Role of G Protein-coupled Receptors in the Pathology of Alzheimer's Disease", Nature Reviews Neuroscience, 2011, vol. 12, pages 73-87 See the entire document.	1-12,15,16
A	KR 10-2013-0103468 A (SNU R&DB FOUNDATION) 23 September 2013 See the entire document.	1-12,15,16
A	US 2008-0312332 A1 (PEI, G. et al.) 18 December 2008 See the entire document.	1-12,15,16
A	WO 2004-083867 A2 (ARENA PHARMACEUTICALS INC.) 30 September 2004 See the entire document.	1-12,15,16

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 JULY 2016 (27.07.2016)

Date of mailing of the international search report

28 JULY 2016 (28.07.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,  
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/000447

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **13, 14**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 13 and 14 pertain to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2016/000447**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2015-0029043 A	18/03/2015	CN 104853759 A	19/08/2015
		EP 2910247 A1	26/08/2015
		EP 2910247 A4	13/04/2016
		JP 2016-505616 A	25/02/2016
		KR 10-1548955 B1	02/09/2015
		KR 10-2015-0024805 A	09/03/2015
		US 2015-0290219 A1	15/10/2015
		WO 2015-030328 A1	05/03/2015
KR 10-2013-0103468 A	23/09/2013	KR 10-1452864 B1	04/11/2014
		KR 10-1494275 B1	24/02/2015
		KR 10-2013-0054702 A	27/05/2013
		KR 10-2013-0103469 A	23/09/2013
US 2008-0312332 A1	18/12/2008	CN 1991364 A	04/07/2007
		EP 1967527 A1	10/09/2008
		EP 1967527 A4	10/03/2010
		JP 2009-521238 A	04/06/2009
		US 2012-0004254 A1	05/01/2012
		US 8026073 B2	27/09/2011
		WO 2007-073687 A1	05/07/2007
WO 2004-083867 A2	30/09/2004	AU 2004-220864 A1	30/09/2004
		AU 2004-220864 B2	26/05/2011
		CA 2519230 A1	30/09/2004
		EP 1604212 A2	14/12/2005
		US 2008-0125491 A1	29/05/2008
		US 7776558 B2	17/08/2010
		WO 2004-083867 A3	17/03/2005

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**  
**A61K 31/575(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/14(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A23L 1/30(2006.01)i**

**B. 조사된 분야**  
 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)  
 A61K 31/575; A61K 31/138; G01N 33/566; G01N 33/74; A61K 31/56; C12N 5/0781; A61P 25/28; A61K 9/00; A61K 9/14; A61K 9/20; A23L 1/30

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌  
 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  
 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))  
 eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: GPCR19, 소듐타우로디옥시콜레이트, 알츠하이머



**C. 관련 문헌**

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2015-0029043 A (서울대학교기술지주 주식회사) 2015.03.18 요약; 및 청구항 1-10 참조.	1-12, 15, 16
A	THATHIAH, A. 등, 'The role of G protein-coupled receptors in the pathology of Alzheimer`s disease' Nature Reviews Neuroscience, 2011, 12권, 페이지 73-87 문헌 전체 참조.	1-12, 15, 16
A	KR 10-2013-0103468 A (서울대학교산학협력단) 2013.09.23 문헌 전체 참조.	1-12, 15, 16
A	US 2008-0312332 A1 (PEI, G. 등) 2008.12.18 문헌 전체 참조.	1-12, 15, 16
A	WO 2004-083867 A2 (ARENA PHARMACEUTICALS INC.) 2004.09.30 문헌 전체 참조.	1-12, 15, 16

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.  대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:  
 "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌  
 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌  
 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌  
 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌  
 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌  
 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌  
 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.  
 "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.  
 "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2016년 07월 27일 (27.07.2016)	국제조사보고서 발송일 2016년 07월 28일 (28.07.2016)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 이기철 전화번호 +82-42-481-3353 
--	---

**제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)**

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

- 1.  청구항: 13, 14  
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉, 청구항 제13항 및 제14항은 치료에 의한 인체의 치치방법에 관한 것이므로 PCT 17(2)(a)(i) 및 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
- 2.  청구항:  
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
- 3.  청구항:  
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

**제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)**

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

- 1.  출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
- 2.  추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
- 3.  출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
- 4.  출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에  
관한 기재

- 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2015-0029043 A	2015/03/18	CN 104853759 A	2015/08/19
		EP 2910247 A1	2015/08/26
		EP 2910247 A4	2016/04/13
		JP 2016-505616 A	2016/02/25
		KR 10-1548955 B1	2015/09/02
		KR 10-2015-0024805 A	2015/03/09
		US 2015-0290219 A1	2015/10/15
		WO 2015-030328 A1	2015/03/05
KR 10-2013-0103468 A	2013/09/23	KR 10-1452864 B1	2014/11/04
		KR 10-1494275 B1	2015/02/24
		KR 10-2013-0054702 A	2013/05/27
		KR 10-2013-0103469 A	2013/09/23
US 2008-0312332 A1	2008/12/18	CN 1991364 A	2007/07/04
		EP 1967527 A1	2008/09/10
		EP 1967527 A4	2010/03/10
		JP 2009-521238 A	2009/06/04
		US 2012-0004254 A1	2012/01/05
		US 8026073 B2	2011/09/27
		WO 2007-073687 A1	2007/07/05
WO 2004-083867 A2	2004/09/30	AU 2004-220864 A1	2004/09/30
		AU 2004-220864 B2	2011/05/26
		CA 2519230 A1	2004/09/30
		EP 1604212 A2	2005/12/14
		US 2008-0125491 A1	2008/05/29
		US 7776558 B2	2010/08/17
		WO 2004-083867 A3	2005/03/17