

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015년 5월 7일 (07.05.2015)



(10) 국제공개번호
WO 2015/064988 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/443 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2014/010141
- (22) 국제출원일: 2014년 10월 27일 (27.10.2014)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2013-0128920 2013년 10월 29일 (29.10.2013) KR
- (71) 출원인: 한림대학교 산학협력단 (INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, HALLYM UNIVERSITY) [KR/KR]; 200-702 강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동), Gangwon-do (KR).
- (72) 발명자: 송동근 (SONG, Dong-Keun); 200-795 강원도 춘천시 동면 삭주로 231, 107동 303호(두산위브아파트), Gangwon-do (KR). 정전섭 (JUNG, Jun-Sub); 200-770 강원도 춘천시 충열로 32, 105동 803호(우두동, 동부아파트), Gangwon-do (KR). 안원균 (AHN, Won-Gyun); 250-920 강원도 홍천군 홍천읍 높은터로 60-9, Gangwon-do (KR). 박영주 (PARK, Young-Joo); 225-

702 강원도 횡성군 횡성읍 읍하로 25번길 17, 101동 201호 (금광포란재아파트), Gangwon-do (KR).

(74) 대리인: 조영신 (CHO, Youngshin); 135-933 서울시 강남구 테헤란로 14길 6,5층 (역삼동), 해오름국제특허법률사무소, Seoul (KR).

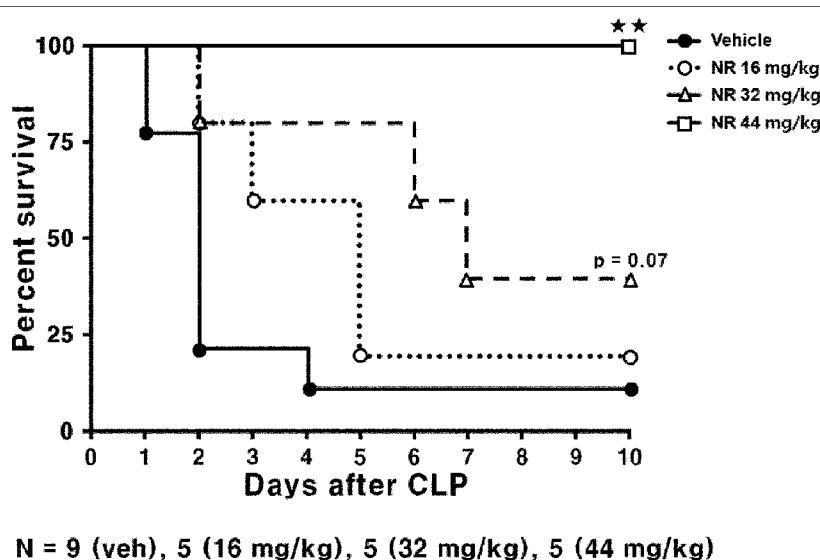
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, 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.

(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,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING OR PREVENTING SEPSIS, CONTAINING NICOTINAMIDE RIBOSIDE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 니코틴아마이드 라이보사이드를 유효성분으로 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물



(57) Abstract: The present invention provides a pharmaceutical composition for treating or preventing sepsis, containing nicotinamide riboside as an active ingredient. The pharmaceutical composition of the present invention can be effectively used for sepsis treatment. In addition, the pharmaceutical composition of the present invention can improve conventional sepsis treatment effects by being used in combination with a drug such as a conventional antibiotic for sepsis.

(57) 요약서: 본 발명에서는 니코틴아마이드 라이보사이드를 유효성분으로 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물이 제공된다. 본 발명의 약제학적 조성물은 패혈증 치료에 효과적으로 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 약제학적 조성물은 패혈증에 대한 기존의 항생제와 같은 약제와 병용되어 기존의 패혈증 치료효과를 증진시킬 수 있다.

WO 2015/064988 A1



MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, **공개:**

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,

KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG). — 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

명세서

발명의 명칭: 니코틴아마이드 라이보사이드를 유효성분으로 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 니코틴아마이드 라이보사이드를 유효성분으로 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 패혈증(sepsis)은 다양한 병원성 세균에 의해 생체가 감염된 경우 생체의 면역체계가 과도하게 활성화됨으로써 유발되는 전신 염증 반응으로서, 증상이 심할 경우 쇼크를 동반하기도 한다. 중증패혈증 (severe sepsis)은 병원 중환자 병동에 입원한 환자가 사망하는 주요한 원인이 되며, 이에 의한 치사율이 보통 20 ~ 30%로 매우 심각한 질병이고, 미국에서만 중증패혈증으로 1년에 200,000명이 넘는 사람이 사망하고 있다 (Angus et al., Crit. Care Med. 29, 1303-1310, 2001).
- [3] 의학기술의 발전에도 불구하고 아직도 전 세계적으로 수술의 후유증으로 감염이 되어 패혈증이 발생하는 경우도 많으며, 또한 신생아나 노인들과 같이 체내의 면역력이 약한 사람이 감염이 되었을 경우 패혈증으로 진행되는 경우도 많다. 대표적으로 신생아 패혈증의 경우, 만삭아의 경우 1,000명 중 3명 정도가 발생하는 것으로 알려져 있고, 미숙아의 경우 발병률이 3 내지 4배 증가하는 것으로 알려져 있다.
- [4] 패혈증에 걸렸을 경우 대개 항생제 치료를 받게 되지만, 적절한 처치가 늦어져 균들이 많이 증식했을 경우나 항생제에 내성이 강한 균주에 의해 감염이 되었을 경우에는 항생제만으로는 효과적인 치료를 할 수 없다. 이처럼 다양한 항생제에 대한 내성을 갖는 병원균이 점차로 증가하는 현상과 관련하여, 이의 치료가 매우 중요한 문제로 대두되고 있으나, 아직까지 이에 대한 적합한 치료제가 개발되지 못하고 있다 (Aneja & Fink, Trends Microbiol. 15, 31-37, 2007).
- [5] 니코틴아마이드 라이보사이드 (nicotinamide riboside; NR)는 새롭게 발견된 비타민의 일종으로, 우유나 맥주 등 몇 가지 음식물에 함유되어 있으며, 수용성 비타민으로 부작용은 없는 것으로 알려져 있으나, 이에 대한 약리학적 효과에 대한 연구는 미미한 실정이다.
- [6] 니코틴아마이드 라이보사이드 (NR)은 마우스를 이용한 동물실험에서, 400 mg/kg/day 의 용량으로 12 주 동안 먹이에 섞어서 투여하였을 때, 고 지질 식단으로 유발된 비만의 발생을 경감시킨다고 보고된바 있다 (Canto 등, The NAD(+) precursor nicotinamideriboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity, Cell Metab, 15, 838-47, 2012). 또한 니코틴아마이드 라이보사이드는 마우스를 이용한 동물실험에서, 250 mg/kg/day

의 용량으로 3개월 동안 음수로 투여하였을 때, 알츠하이머 질환 모델 생쥐인 Tg2576 마우스에서 유발되는 인지기능 장애의 발생을 경감시킨다고 보고된 바 있다 (Gong 등, Nicotinamideriboside restores cognition through an upregulation of proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 regulated β -secretase 1 degradation and mitochondrial gene expression in Alzheimer's mouse models, *Neurobiol Aging*, 34, 1581-8, 2013).

- [7] 그러나 니코틴아마이드 라이보사이드가 패혈증에 치료적 효과가 있는지 여부는 알려진바 없다.

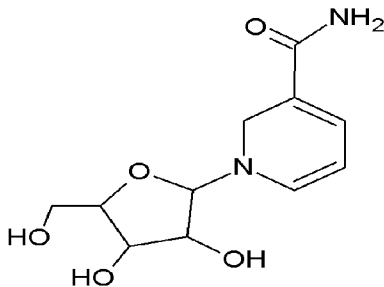
발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 본 발명자들은 종래 기술에서의 요구에 부응하기 위해 패혈증 치료제에 관한 연구를 지속한 결과, 패혈증 동물모델 (cecal ligation & puncture (CLP) 수술된 마우스)에 니코틴아마이드 라이보사이드를 투여했을 때 패혈증에 의한 사망률이 현저히 감소함을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.
- [9] 따라서 본 발명의 목적은 니코틴아마이드 라이보사이드를 유효성분으로 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [10] 또한 본 발명의 목적은 유효성분인 니코틴아마이드 라이보사이드와 항생제, 항균제, 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제 및 항알러지제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [11] 또한 본 발명의 목적은 상기 약제학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 패혈증의 치료 또는 예방 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [12] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 니코틴아마이드 라이보사이드를 유효성분으로 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [13] 본 발명의 유효성분인 니코틴아마이드 라이보사이드는 하기 구조식을 가지며, 합성하거나 상업적으로 입수할 수 있다:
- [14] 화학식 1



- [15] 또한 상기 식의 니코틴아마이드 라이보사이드는 비대칭 중심을 가지므로 상이한 거울상 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 모든 광학 이성질체 및 R 또는

S형 입체 이성질체 및 이들의 혼합물도 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 한다. 본 발명은 유효성분인 니코틴아마이드 라이보사이드를 라세미체, 하나 이상의 거울상 이성질체 형태, 하나 이상의 부분 입체 이성질체 형태 또는 이들의 혼합물로 포함할 수 있으며, 이들은 당업계에서 알려진 이성질체의 분리 방법이나 제조과정을 통하여 제조될 수 있다.

- [16] 니코틴아마이드 라이보사이드는 수용성 비타민의 일종이므로 안전성이 보장된다.
- [17] 본 발명의 약제학적 조성물은 유효성분인 니코틴아마이드 라이보사이드는 용량의존적으로 패혈증에 의한 사망율을 감소시킨다 (도 1).
- [18] 본 발명의 유효성분인 니코틴아마이드 라이보사이드의 최적 투여량은 30 ~ 172 $\mu\text{mol/kg}$ 이다 (도 2).
- [19] 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있고, 경구 또는 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다.
- [20] 경구투여용 약제학적 조성물은 별개의 단위, 예를들면, 캡셀제 또는 정제; 산제 또는 과립제; 용제, 시럽 또는 현탁제로 제형될 수 있다.
- [21] 정제 또는 경질젤라틴 캡셀제에 적합한 부형제로는 락토스, 옥수수전분 또는 이의 유도체, 스테아르산 또는 이의 염이 있다. 연질 젤라틴 캡셀제에 사용하기 적합한 부형제로는 예를들어, 식물성오일, 왁스, 지방, 반-고형물 또는 액상폴리올 등이 있다. 용제 및 시럽제를 제조하기 위해 사용될 수 있는 부형제로는 예를들어, 물, 폴리올 및 당이 있다. 현탁제를 제조하기 위해, 오일(예: 식물성오일)을 사용하여 수중유 또는 유중수 현탁제를 제공할 수 있다.
- [22] 비경구 투여용 약제학적 조성물에는, 산화방지제, 완충제, 정균제(bacteriostat) 및 용질(수용자의 혈액과 실질적으로 등장성인)을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균주사 용제; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성멸균 현탁제가 포함된다. 주사용 용제에 사용될 수 있는 부형제에는 예를 들어, 물, 알코올, 폴리올, 글리세린 및 식물성 오일이 포함된다. 이러한 조성물은 단위-용량(1회분) 또는 다중-용량(수회분) 용기, 예를 들면, 밀봉된 앰플 및 바이알에 제시될 수 있고, 사용 직전에 멸균성 액상 담체, 예를 들면, 주사용수의 부가만을 요구하는 동결-건조 조건하에 저장할 수 있다. 즉석의 주사용제 및 현탁제는 멸균성산제, 과립제 및 정제로부터 제조할 수 있다.
- [23] 본 발명의 약제학적 조성물은 추가로 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제, 항생제, 항균제 및 항알러지제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 포함할 수 있다. 이 경우의 본 발명의 약제학적 조성물에서 추가 약제는 니코틴아마이드 라이보사이드와 혼합되어 제형될 수도 있고, 니코틴아마이드 라이보사이드와 별도로 포장되는 형태로 제형될 수도 있다.
- [24] 본 발명에서 사용될 수 있는 항생제, 항균제, 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제, 및 항알러지제는 패혈증 치료에 통상적으로 사용되는 항생제, 항균제, 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제 및 항알러지제이다.

- [25] 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다.
- [26] 본 발명에서 "약제학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용가능한 합리적인 수혜/위험비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질병 종류 및 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여시간, 투여경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 "약제학적으로 유효한 양"은 예를들면, 본 발명의 약제학적 조성물의 유효성분을 0.001 ~ 10 g/kg/일으로 투여하는 것이 바람직하다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다.
- [27] 또 다른 양태로서, 본 발명은 또한 본 발명의 목적은 a) 상기 약제학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 패혈증의 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [28] 본 발명의 치료방법은 b) 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제, 항생제, 항균제 및 항알러지제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는 (a) 단계 및 (b) 단계는 동시, 순차적 또는 역순으로 수행될 수 있다.
- [29] 본 발명에서 용어, "개체"는 패혈증 질환에 걸렸거나 패혈증 질환에 걸릴 위험이 있는 인간과 소, 말, 양, 돼지, 염소, 낙타, 영양, 개 등의 포유동물을 의미하나, 이에 제한되지 않는다.
- [30] 본 발명에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 개체에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 약제학적 조성물의 투여경로는 목적조직에 도달할 수 있는한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 약제학적 조성물은 활성물질이 표적세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다.

발명의 효과

- [31] 본 발명의 약제학적 조성물은 패혈증 치료에 효과적으로 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 약제학적 조성물은 패혈증에 대한 기존의 항생제와 같은 약제와 병용되어 기존의 패혈증 치료효과를 증진시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [32] 도 1은 패혈증 모델동물에서 본 발명의 약제학적 조성물의 패혈증 치료 효과를 보여주는 그래프이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 유효성분의 용량의존적으로 패혈증 동물모델의 사망률을 유의하게 억제하였다.
- [33] 도 2는 패혈증 모델동물에서 본 발명의 유효성분인 니코틴아마이드 라이보사이드의 최적 투여량을 보여주는 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [34] 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기

실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것 일뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[35]

[36] 실시예

[37] 참조예 1: 실험 재료 및 동물의 준비

[38] 니코틴아마이드 라이보사이드는 국내 벤처회사인 4Chem Laboratory 사 (경기도 수원시, Fitech New Technology Business Incubating Center, 201호)가 합성한 것을 구입하여 사용하였다.

[39] 실험 동물인 ICR 마우스 (생후 6주, M&J Ltd.)는 7일 또는 8일의 적응기간을 거친 후에 사용하였다. ICR 마우스는 폴리카보네이트 우리당 5 또는 4 마리를 온도 (20°C ~ 25°C), 습도 (40% ~ 45%)가 조절된 방에 배정하였다. 명기 : 암기사이클은 12 시간: 12 시간이며, 먹이 (삼양, Korea) 및 물은 접근하기 쉽게 제공하였다.

[40] 모든 실험동물은 'Guide for the Care' 및 'Use of Laboratory Animals by Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Science, National Research Council, USA on 1996, Washington D.C.'에 부합하도록 처리하였다.

[41]

[42] 참조예 2: 패혈증 동물모델의 준비

[43] ICR 마우스에 맹장 결찰 및 천공 (CLP; cecal ligation and puncture) 수술을 수행하여 복막염을 통한 패혈증을 유발하여 패혈증 동물모델로 사용하였다.

[44] 구체적으로는, ICR 마우스를 펜토바비탈 (pentobarbital)에 의한 마취 하에 개복하여 맹장을 노출하고, 노출된 맹장은 회맹판(ileocecal valve) 바로 아래를 이중결찰한 다음 22-게이지 주사침을 이용하여 2회 관통시킨 후 일반적인 방법에 준하여 복강을 폐쇄하였다.

[45] CLP 모델은 인간의 급성복막염을 가장 가깝게 모방한 것으로 패혈증과 가장 임상적으로 연관된 동물모델이고 항-패혈증 효과를 탐지하기 위한 가치있는 동물모델로 여겨져 왔다 (Urbaschek 및 Urbaschek, 1987; Yan et al., 2004; Ghiselliet al., 2006; Wirtz et al., 2006). CLP 모델은 인간의 복부 패혈증의 임상과정을 더 가깝게 반영한 것으로, 내인성의 세균병소는(septic focus) 전신성 염증반응 증후군과 함께 다균성 감염을 초래한다 (Dejager et al., Trends Microbiol. 19, 198-208, 2011).

[46]

[47] 시험예 1: 패혈증 동물모델에서 니코틴아마이드 라이보사이드의 치료 효과

[48] 참조예 2에서 준비된 패혈증 동물모델에 CLP 수술 후 2 시간부터, 12 시간 간격으로 6회를 각 용량의 니코틴아마이드 라이보사이드를 피하 주사하였다. 비히클 대조군에서는 니코틴아마이드 라이보사이드 대신 동일한 양의 생리식염수를 동일한 방법으로 투여하였다. 생존수 및 사망수는 CLP 수술 후 10일 동안 하루에 한번씩 측정하였다. 통계학적 분석은 log-rank test을 사용하여

수행하였다.

[49] 구체적으로는 패혈증 동물모델인 ICR 마우스를 비히클 대조군 (생리식염수 투여군, 9마리), 니코틴아마이드 라이보사이드(NR) 16 mg/kg(62 μ mol/kg) 투여군 (5마리), NR 32 mg/kg(125 μ mol/kg) 투여군 (5마리), NR 44 mg/kg(172 μ mol/kg) 투여군 (5마리)으로 나누었다. 투여는 매 12시간 6회 피하 투여로 생리식염수를 매체로 사용하여 10 ml/kg으로 투여하였다.

[50] 각군의 마우스의 사망률을 10일 동안 관찰하여 그 결과를 표 1과 도 1에 나타냈다.

[51] 표 1

[Table 1]

일수시료	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
비히클 대조군	9	7	2	2	1	1	1	1	1	1	1
NR 16 mg/kg(62 μ mol/kg)투여군	5	5	4	3	3	1	1	1	1	1	1
NR 32 mg/kg(125 μ mol/kg) 투여군	5	5	4	4	4	4	3	2	2	2	2
NR 44 mg/kg(172 μ mol/kg) 투여군	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

[52] <일별 생존 마우스 수>

[53] 표 1과 도 1에서 확인할 수 있듯이, 생리식염수만을 투여한 대조군 마우스는 10일까지 9마리 중에서 1마리만 생존하였으나 (생존률 11%), 니코틴아마이드 라이보사이드 16 mg/kg의 용량으로 투여된 마우스 군에서는 전체 5 마리 중에서 1 마리가 10일까지 생존하였고 (생존률 20%), 니코틴아마이드 라이보사이드 32 mg/kg 로 투여된 마우스 군에서는 전체 5 마리 중에서 2 마리가 10일까지 생존하였고 (생존률 40%, $p = 0.07$), 니코틴아마이드 라이보사이드 44 mg/kg 투여된 마우스 군에서는 10일까지 5마리 모두가 생존하였던 바 (생존률 100%, $p < 0.01$). 니코틴아마이드 라이보사이드는 용량의존적으로 CLP에 의한 사망으로부터 유의한 보호효과를 가졌다.

[54] 이와 같은 결과로부터 니코틴아마이드 라이보사이드 투여군에서 용량의존적으로 CLP에 의한 사망을 감소 효과 즉, 패혈증에 대한 치료효과를 나타낸다는 것을 알 수 있다.

[55]

[56] 시험예 2: 니코틴아마이드 라이보사이드의 최적 투여량

[57] 패혈증에 대하여 니코틴아마이드 라이보사이드의 최적 투여량을 도출하기 위하여 더 많은 패혈증 동물모델에 니코틴아마이드 라이보사이드를 다양한 농도별로 투여하여 시험하였다.

- [58] 기본적으로는, 시험예 1에서와 마찬가지로, 참조예 2에서 준비된 패혈증 동물모델에 CLP 수술 후 2 시간부터, 12 시간 간격으로 6회를 각 용량의 니코틴아마이드 라이보사이드를 피하 주사하였다. 비히클 대조군에서는 니코틴아마이드 라이보사이드 대신 동일한 양의 생리식염수를 동일한 방법으로 투여하였다. 생존수 및 사망수는 CLP 수술 후 10일 동안 하루에 한번씩 측정하였다. 통계학적 분석은 log-rank test을 사용하여 수행하였다.
- [59] 구체적으로는 패혈증 동물모델인 ICR 마우스를 비히클 대조군 (생리식염수 투여군, 17마리), 니코틴아마이드 라이보사이드 (NR) 15 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 (17마리), NR 30 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 (17마리), NR 60 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 (17마리), 및 NR 120 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 (17마리)으로 나누었다. 투여는 매 12시간 6회 피하 투여로 생리식염수를 매체로 사용하여 10 ml/kg으로 투여하였다.
- [60] 각군의 마우스의 사망률을 10일 동안 관찰하여 그 결과를 표 2와 도 2에 나타냈다.

[61] 표 2

[Table 2]

일수시료	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
비히클 대조군	17	15	12	7	6	6	6	5	5	4	4
NR 15 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군	17	17	15	9	9	8	7	7	7	7	7
NR 30 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군	17	17	16	15	13	13	13	11	11	11	11
NR 60 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군	17	17	16	15	14	12	12	12	10	10	10
NR 120 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군	17	17	17	17	16	16	16	14	14	14	14

[62] <일별 생존 마우스 수>

[63] 표 2와 도 2에서 확인할 수 있듯이, 생리식염수만을 투여한 대조군 마우스는 10일까지 17마리 중에서 4마리만 생존하였다 (생존률 약 24%). 실험군에서는 NR 15 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 마우스는 17마리 중에서 7마리가 10일까지 생존하였다 (생존률 약 41%). NR 30 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 마우스는 17마리 중에서 11마리가 10일까지 생존하였고 (생존률 약 65%), NR 60 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 마우스는 7일까지 12마리가 생존하다가 최종 10일에는 10마리가 생존하였고 (생존률 약 59%), NR 120 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 마우스는 6일까지 16마리가 생존하다가 최종 14마리가 생존하였다 (생존률 약 82%).

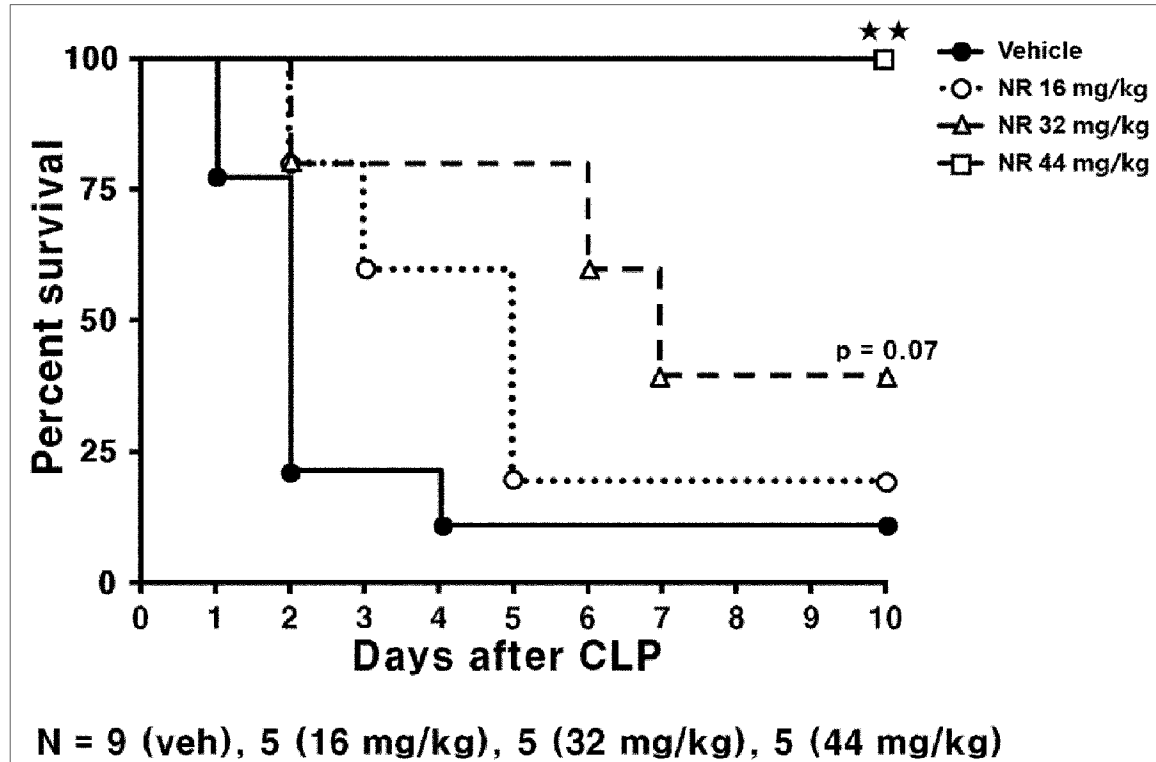
[64] 시험예 1의 결과와 시험예 2의 결과를 종합하여 볼때, 패혈증 치료 또는 예방 효과를 위한 니코틴아마이드 라이보사이드의 최적 투여량은 30 ~ 172 $\mu\text{mol/kg}$ 임을 알 수 있다.

청구범위

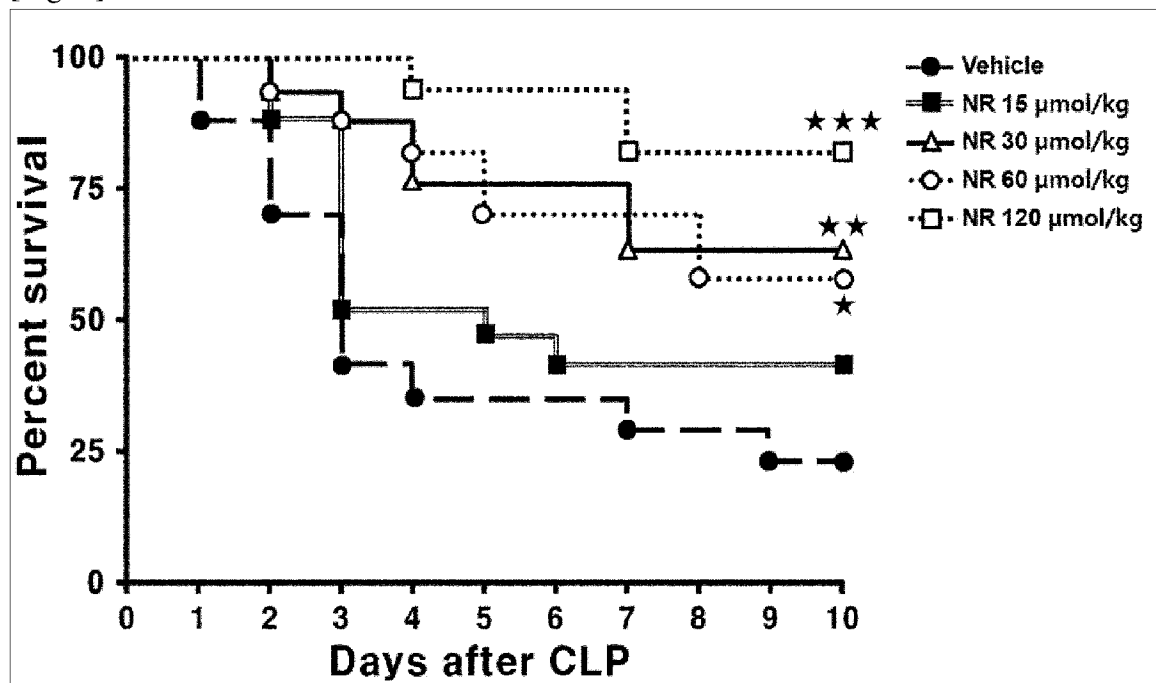
- [청구항 1] 니코틴아마이드 라이보사이드 (nicotinamide riboside)를 유효성분으로 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 항생제, 항균제, 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제 및 항알러지제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 약제를 포함하는 것을 특징으로 하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.
- [청구항 3] 제 2항에 있어서, 상기 추가 약제는 니코틴아마이드 라이보사이드와 별도로 포장된 형태로 제형되어 있는 것을 특징으로 하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.
- [청구항 4] 제 3항에 있어서, 니코틴아마이드 라이보사이드 보다 추가 약제가 먼저 투여되는 것을 특징으로 하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.
- [청구항 5] 제 3항에 있어서, 니코틴아마이드 라이보사이드가 추가 약제 보다 먼저 투여되는 것을 특징으로 하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.
- [청구항 6] 제 1항 내지 제 5항중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 담체, 부형제 및 희석제로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상을 추가로 포함하는 것인 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.
- [청구항 7] 제 1항에 있어서, 니코틴아마이드 라이보사이드는 30 ~ 172 $\mu\text{mol/kg}$ 으로 포함되는 것을 특징으로 하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.
- [청구항 8] 니코틴아마이드 라이보사이드를 개체에 투여하는 단계를 포함하여 이루어지는 패혈증의 치료 또는 예방 방법.
- [청구항 9] 제 8항에 있어서, 항생제, 항균제, 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제 및 항알러지제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 약제를 함께 투여하는 것을 특징으로 패혈증의 치료 또는 예방 방법.
- [청구항 10] 제 8항에 있어서, 항생제, 항균제, 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제 및 항알러지제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 약제를 니코틴아마이드 라이보사이드 투여 전 또는 후에 투여하는 것을 특징으로 패혈증의 치료 또는 예방 방법.
- [청구항 11] 제 8항에 있어서, 상기 개체는 패혈증 질환에 걸렸거나 패혈증 질환에 걸릴 위험이 있는 포유동물인 것을 특징으로 하는 패혈증의 치료 또는 예방 방법.

- [청구항 12] 제 11항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인 것을 특징으로 하는 폐혈증의 치료 또는 예방 방법.
- [청구항 13] 제 8항에 있어서, 상기 니코틴아마이드 라이보사이드는 30 ~ 172 $\mu\text{mol/kg}$ 으로 투여되는 것을 특징으로 하는 폐혈증 치료 또는 예방 방법.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2014/010141**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****A61K 31/443(2006.01)i, A61K 31/4427(2006.01)i, A61P 29/00(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 31/443; A61K 31/455; A61K 31/60; A61K 45/00; A61P 31/06; A61K 31/4427; A61P 29/00

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), Google Scholar Search & Keywords: nicotinamide riboside, sepsis, antimicrobial agent, antibiotics, anti-inflammatory drug, antipyretic-analgesics, anticoagulants, anti-allergy agent

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Han YY et al., "Liposomal atp or NAD ⁺ protects human endothelial cells from energy failure in a cell culture model of sepsis", Res Commun Mol Pathol Pharmacol., Vol. 110 (1-2), pages 107-116 (July-August 2001) See abstract	1-7
A	Kwon WY et al., "Niacin attenuates lung inflammation and improves survival during sepsis by downregulating the nuclear factor- κ B pathway", Crit Care Med., Vol. 39(2), pages 328-334 (February 2011) See abstract	1-7
A	JP 2013-537184 A (HU, Yanmin, COATES, Anthony R. M.) 30 September 2013 See claims 10, 19	1-7
A	KR 10-2011-0036540 A (CERENIS THERAPEUTICS S.A.) 07 April 2011 See claims 1, 116	1-7



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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 JANUARY 2015 (20.01.2015)

Date of mailing of the international search report

21 JANUARY 2015 (21.01.2015)

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/KR2014/010141

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.: **8-13**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 8-13 claim a method for treating and preventing sepsis comprising the administration of drugs to individuals, and pertain to a method for treatment of the human body, and thus relate 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/KR2014/010141

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 2013-537184 A	30/09/2013	CA 2809203 A1	15/03/2012
		EP 2613774 A2	17/07/2013
		GB 201015079 D0	27/10/2010
		US 2013-0243886 A1	19/09/2013
		WO 2012-032360 A2	15/03/2012
		WO 2012-032360 A3	10/05/2012
KR 10-2011-0036540 A	07/04/2011	AU 2009-249600 A1	26/11/2009
		CA 2724594 A1	26/11/2009
		CN 102083466 A	01/06/2011
		EP 2303327 A2	06/04/2011
		JP 2011-521915 A	28/07/2011
		US 2010-0015220 A1	21/01/2010
		WO 2009-142731 A2	26/11/2009
		WO 2009-142731 A3	14/01/2010

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/443(2006.01)i, A61K 31/4427(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/443; A61K 31/455; A61K 31/60; A61K 45/00; A61P 31/06; A61K 31/4427; A61P 29/00 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), 구글학술검색 & 키워드: 니코틴아마이드 라이보사이드, 패혈증, 항균제, 항생제, 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제, 항알러지제		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	Han YY 외 5명, "Liposomal atp or NAD+ protects human endothelial cells from energy failure in a cell culture model of sepsis", Res Commun Mol Pathol Pharmacol., Vol. 110(1-2), pages 107-116 (2001년 7-8월) 요약 참고	1-7
A	Kwon WY 외 3명, "Niacin attenuates lung inflammation and improves survival during sepsis by downregulating the nuclear factor-κB pathway", Crit Care Med., Vol. 39(2), pages 328-334 (2011년2월) 요약 참고	1-7
A	JP 2013-537184 A (Yanmin Hu, Anthony RM Coates) 2013.09.30 청구항 10, 19 참고	1-7
A	KR 10-2011-0036540 A (세레니스 테라퓨틱스 에스.에이.) 2011.04.07 청구항 1, 116 참고	1-7
☐ 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 2015년 01월 20일 (20.01.2015)		국제조사보고서 발송일 2015년 01월 21일 (21.01.2015)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 ++82 42 472 3473		심사관 정의준 전화번호 ++82-42-481-8148 

제2기제란 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: 8 - 13
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 8 내지 13은 약물을 개체에 투여하는 것을 포함하는 패혈증의 치료 또는 예방 방법을 청구하고 있고, 이는 인간의 치료방법에 관한 것이므로, PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 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.

제3기제란 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
JP 2013-537184 A	2013/09/30	CA 2809203 A1 EP 2613774 A2 GB 201015079 D0 US 2013-0243886 A1 WO 2012-032360 A2 WO 2012-032360 A3	2012/03/15 2013/07/17 2010/10/27 2013/09/19 2012/03/15 2012/05/10
KR 10-2011-0036540 A	2011/04/07	AU 2009-249600 A1 CA 2724594 A1 CN 102083466 A EP 2303327 A2 JP 2011-521915 A US 2010-0015220 A1 WO 2009-142731 A2 WO 2009-142731 A3	2009/11/26 2009/11/26 2011/06/01 2011/04/06 2011/07/28 2010/01/21 2009/11/26 2010/01/14