

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2024년 9월 26일 (26.09.2024) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호
WO 2024/196137 A1

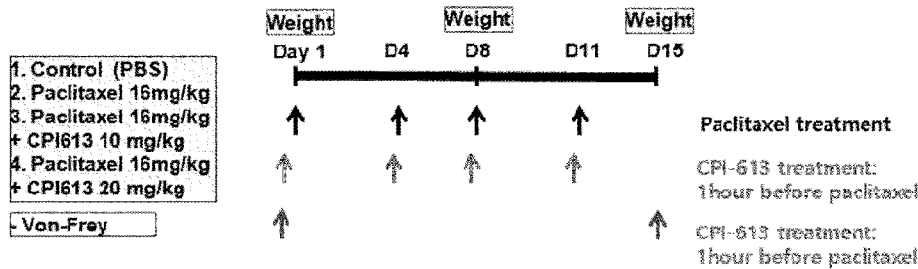
- (51) 국제특허분류:
A61K 31/20 (2006.01) C12Q 1/6883 (2018.01)
A61P 25/00 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2024/003473
- (22) 국제출원일: 2024년 3월 20일 (20.03.2024)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2023-0037813 2023년 3월 23일 (23.03.2023) KR
- (71) 출원인: 동아대학교 산학협력단 (DONG-A UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION FOR INDUSTRY-ACADEMY COOPERATION) [KR/KR];
49315 부산광역시 사하구 낙동대로550번길 37, 동아대학교 (하단동), Busan (KR).
- (72) 발명자: 김재현 (KIM, Jae Hyeon); 49315 부산광역시 사하구 낙동대로550번길 37, 동아대학교 (하단동), Busan (KR). 강경화 (KANG, Kyong Hwa); 49315 부산광역시 사하구 낙동대로550번길 37, 동아대학교 (하단동), Busan (KR). 이지현 (LEE, Ji Hyun); 49315 부산광역시 사하구 낙동대로550번길 37, 동아대학교 (하단동), Busan (KR). 고흥종 (KOH, Hyong Jong); 49315 부산광역시 사하구 낙동대로550번길 37, 동아대학교 (하단동), Busan (KR).
- (74) 대리인: 이희숙 (LEE, Hee Sook); 06247 서울특별시 강남구 논현로 401, 3층 (역삼동, 청송빌딩) 시원국제특허법률사무소, 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,

(54) Title: USE OF PDH INHIBITOR FOR TREATING NEUROPATHY

(54) 발명의 명칭: PDH 억제제의 신경병증 치료 용도

- * C57BL6, female, 9 week
- * Drug infusion (IP (복강주사)) & behavioral test schedule

AA



Formula for Dose Translation Based on BSA		
HED (mg/kg) = Animal dose (mg/kg) multiplied by	Animal Km	Human Km
2. Mouse PTX 16mg/kg = Human 49 mg/m ²		

Reagan-Shaw S, et al. FASEB J. 2008;22(3):659-61.

AA ... Drug infusion (IP (intraperitoneal)) & behavioral test schedule

(57) Abstract: The present invention reveals that PDH can be utilized as a new target for the treatment of neuropathy and, based on this finding, provides preventive and therapeutic agents for neuropathy. Additionally, the present invention provides a method for screening candidate substances for neuropathy prevention and treatment. The screening method of the present invention allows for the effective selection of new candidate substances that can prevent and/or treat neuropathy, and the substances selected by the screening method can be used to provide a pharmaceutical composition for the prevention and treatment of neuropathy.

[다음 쪽 계속]



MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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,
ME, 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 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 신경병증 치료의 새로운 타겟으로 PDH가 이용될 수 있음을 밝히고, 이에 기초하여 신경병증 예방 및 치료제를 제공한다. 또한, 신경병증 예방 및 치료제 후보물질을 스크리닝하는 방법을 제공한다. 본 발명의 스크리닝 방법에 의하면 신경병증을 예방 및/또는 치료할 수 있는 새로운 후보물질을 효과적으로 선별할 수 있으며, 본 발명의 스크리닝 방법에 따라 선별된 물질을 이용하여 신경병증 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공할 수 있는 효과가 있다.

명세서

발명의 명칭: PDH 억제제의 신경병증 치료 용도

기술분야

- [1] 본 출원은 2023년 03월 23일에 출원된 대한민국 특허출원 제10-2023-0037813호를 우선권으로 주장하고, 상기 명세서 전체는 본 출원의 참고문헌이다.
- [2] 본 발명은 PDH(pyruvate dehydrogenase) 억제제의 신경병증(neuropathy) 치료 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 PDH의 발현 또는 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 신경병증 예방, 개선 또는 치료용 조성물 및 이를 스크리닝 하는 방법에 관한 것이다.

[3]

배경기술

- [4] 신경병증은 신경조직에 직접 손상을 주거나 혹은 신경조직에 영향을 주는 질병에 의해 발병하는데, 영향을 받는 신경조직의 종류에 따라 감각신경병증(sensory neuropathy), 운동신경병증(motor neuropathy), 자율신경병증(autonomic neuropathy)으로 구별할 수 있다. 상술한 신경병증의 일종인 말초신경병증의 원인으로 다양한 요인들이 제시되었는데, 유전적 질환, 대사 및 내분비계통의 질환, 염증성 질환, 비타민 등 영양결핍, 암치료 과정에서 투여되는 항암제 등이 발병 원인으로 알려져 있다.
- [5] 이 중, 항암제에 의한 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)은 암이 신경조직을 직접 침범하여 신경을 압박하거나 골 전이를 하였을 때의 암성 통증과는 구별되는 것으로, 복합 항암화학요법을 받고 있는 환자의 약 40%에서 관찰된다. 항암 치료가 종료된 이후에도 수개월 내지 수년간 지속되기도 하며, 심한 경우에는 평생 동안 지속되면서 환자의 삶의 질에 나쁜 영향을 주는 요인이 되는 것으로, 일반적인 통증이나 염증성 통증과 같은 생리적 통증(급성 통증, physiological pain)과도 구분된다.
- [6] 이와 같이 항암제에 의한 말초 신경병증은 암 환자들의 삶의 질에 나쁜 영향을 주지만, 현재로서는 효과적인 예방과 정립된 치료법이 없다. 증상의 정도에 따라서 항암제의 스케줄을 바꾸거나 용량을 줄이고, 심할 경우에는 다른 항암제로 전환하는 것을 고려하게 된다.
- [7] 종래에, CIPN의 발생을 예방하기 위해 아미포스틴(amifostine), 항경련제, 항우울제, 비타민, CaMg 미네랄, 아세틸-L-카르니틴(acetyl-L-carnitine), 오메가-3 지방산 등을 사용한 연구들이 있었으나 대조군에 비해 유의한 효과를 입증하지 못한 상태이다. CIPN에 대한 치료에 있어서도 삼환계 항우울제인 아미트리프틸린(amitriptyline), 노르트리프틸린(nortriptyline)이나 항경련제인 가바펜틴(gabapentin)도 환자들의 증상을 유의하게 호전시키지는 못하였으나, 이 약제들이 항암제와 관련된 신경병증 이외의 다른 신경병증에서는 효과가 있었고 부작용이 경미하

므로, 현재로서는 항암제와 관련된 말초신경병증에 대하여 임상에서 사용되고 있다.

- [8] 그러나 이러한 약물들은 어지럼증, 졸림 등의 부작용을 내재하고 있고, 특히 고령의 환자에서는 삼환계 항우울제가 부작용을 일으킬 수 있으므로 주의가 필요하며, 낮은 안전역(safety margin)으로 인하여 고용량 투여가 불가능하다는 단점이 있다.

[9]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [10] 이에, 본 발명자들은 신경병증 치료에 사용가능한 약물을 개발하기 위하여 연구를 거듭한 결과, PDH의 발현 또는 활성을 억제하는 물질이 이와 같은 효과를 달성할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.
- [11] 따라서, 본 발명의 목적은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 신경병증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 다른 목적은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제로 이루어진 신경병증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [13] 본 발명의 다른 목적은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제로 필수적으로 이루어진 신경병증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [14] 본 발명의 다른 목적은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 신경병증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [15] 본 발명의 다른 목적은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제로 이루어진 신경병증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [16] 본 발명의 다른 목적은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제로 필수적으로 이루어진 신경병증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [17] 본 발명의 다른 목적은 하기 단계를 포함하는 신경병증 예방 및 치료제 후보물질의 스크리닝 방법을 제공하는 것이다: (a) PDH의 mRNA 또는 단백질을 발현하는 세포에 시험물질을 처리하는 단계; (b) 상기 PDH의 mRNA 발현량, PDH 단백질의 발현량, 또는 PDH 단백질의 활성을 측정하는 단계; 및 (c) 대조군(미처리군)에 비하여 상기 PDH의 mRNA 발현량, PDH 단백질의 발현량, 또는 PDH 단백질의 활성을 감소시킨 물질을 후보물질로 선별하는 단계.
- [18] 본 발명의 다른 목적은 신경병증 치료용 조성물을 제조하기 위한 PDH의 발현 또는 활성 억제제의 용도를 제공하는 것이다.

[19] 본 발명의 다른 목적은 PDH의 발현 또는 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 신경병증 치료방법을 제공하는 것이다.

[20]

과제 해결 수단

[21] 전술한 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 신경병증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[22] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제로 이루어진 신경병증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[23] 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제로 필수적으로 이루어진 신경병증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[24] 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 신경병증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[25] 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제로 이루어진 신경병증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[26] 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제로 필수적으로 이루어진 신경병증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[27] 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 신경병증 예방 및 치료제 후보물질의 스크리닝 방법을 제공한다: (a) PDH의 mRNA 또는 단백질을 발현하는 세포에 시험물질을 처리하는 단계; (b) 상기 PDH의 mRNA 발현량, PDH 단백질의 발현량, 또는 PDH 단백질의 활성을 측정하는 단계; 및 (c) 대조군(미처리군)에 비하여 상기 PDH의 mRNA 발현량, PDH 단백질의 발현량, 또는 PDH 단백질의 활성을 감소시킨 물질을 후보물질로 선별하는 단계.

[28] 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 신경병증 치료용 조성물을 제조하기 위한 PDH의 발현 또는 활성억제제의 용도를 제공한다.

[29] 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 PDH의 발현 또는 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 신경병증 치료 방법을 제공한다.

[30] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[31] 본 발명은 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 신경병증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

- [32] 일 구현예에서, 상기 신경병증은 당뇨병성 신경병증(Diabetic neuropathy), 대상 포진후 신경병증, 삼차 신경병증(trigeminal neuropathy), 다발성 말초 신경병증(Peripheral Neuropathies), 단발성 말초 신경병증, 다발성 홀신경염(Mononeuritis multiplex), 자율신경병증, 염증성 신경병증(inflammatory neuropathy), 대사 또는 내분비이상에 의한 신경병증(metabolic or endocrine neuropathy), 중독 또는 약물에 의한 신경병증(toxic or drug-induced neuropathy), 영양신경병증(nutritional neuropathy), 혈관염증신경병증(vasculitic neuropathy), 종양관련신경병증(paraneoplastic neuropathy), 외상신경병증(traumatic neuropathy), 유전신경병증(hereditary neuropathy) 및 특발성 신경병증(idiopathic neuropathy)으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 할 수 있으며, 바람직하게는 약물에 의한 신경병증일 수 있다.
- [33] 일 구현예에서, 상기 약물에 의한 신경병증은 항암제에 의해 유발되는 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN)인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [34] 일 구현예에서, 상기 항암제는 플래티넘(platinum) 계열, 타산(taxane) 계열, 빈카알칼로이드(vinca alkaloids), 보르테조미브(bortezomib) 및 탈리도마이드(thalidomide)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [35] 일 구현예에서, 상기 PDH의 발현 억제제는 PDH 유전자의 DNA 또는 mRNA에 상보적으로 결합하는 siRNA(small interference RNA), shRNA(short hairpin RNA), miRNA(microRNA), 리보자임(ribozyme), DNAzyme, PNA(peptide nucleic acids), 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 앵타머인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [36] 일 구현예에서, 상기 PDH의 활성 억제제는 PDH 단백질에 특이적으로 결합하는 화합물, 펩티드, 펩티드 미메틱스, 융합 단백질, 항체 또는 앵타머인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [37] 일 구현예에서, 상기 PDH의 활성 억제제는 CPI-613(Devimistat), PDK(PDH kinase), PDK의 발현 또는 활성 촉진제, 또는 PDP(PDH phosphatase)의 발현 또는 활성 억제제인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [38] 일 구현예에서, 상기 PDK의 발현 촉진제는 DJ-1 또는 이의 발현 촉진제, 또는 HIF-1(hypoxia-inducible factor 1) 또는 이의 발현 촉진제인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [39] 본 명세서에 있어서, PDH 또는 PDP의 "발현 또는 활성 억제제"란 PDH 또는 PDP에 직접 또는 간접적으로 작용하여 PDH 또는 PDP의 발현 또는 활성을 감소 또는 억제시키는 물질을 의미하며, PDH 또는 PDP의 활성 또는 발현을 저해하는 물질이라면, 화합물, 단백질, 융합 단백질, 항체, 아미노산, 펩티드, 바이러스, 탄수화물, 지질, 핵산, 추출물, 분획물 등을 포함할 수 있고, 상기 물질의 종류에는 제한이 없다. 상기 물질이 PDH 또는 PDP의 발현 또는 활성을 억제하는 기작은 특별히 제한되지 않으며, 일례로 전사, 번역 등의 유전자 발현을 감소시키거나, 활성형을 비활성형으로 전환시키는 기작으로 작용할 수 있다.

- [40] 본 명세서에 있어서, “PDK, DJ-1 또는 HIF-1의 발현 촉진제”란 PDK, DJ-1 또는 HIF-1에 직접 또는 간접적으로 작용하여 PDK, DJ-1 또는 HIF-1의 발현을 개선, 유도, 자극, 증가시키는 물질을 의미하며, 상기 물질의 종류에는 제한이 없다.
- [41] 상기 물질이 PDK, DJ-1 또는 HIF-1의 발현을 촉진시키는 기작은 특별히 제한되지 않으며, 일례로 전사, 번역 등의 유전자 발현을 증대시키거나, 비활성형을 활성형으로 전환시키는 기작으로 작용할 수 있다.
- [42] 본 명세서에 있어서, “재조합 벡터(recombination vector)”란 PDK, DJ-1 또는 HIF-1를 발현시킬 수 있도록 제작된 벡터를 총칭하며, 바람직하게는 리포솜, 플라스미드 벡터, 코즈미드 벡터, 박테리오파아지 벡터, 바이러스 벡터 등을 포함하며, PDK, DJ-1 또는 HIF-1를 체내에서 발현시킬 수 있는 벡터라면 이에 제한되지 않는다. 상기 바이러스 벡터의 예로는 아데노바이러스(adenovirus), 아데노부속바이러스(adeno-associated virus), 레트로바이러스(retrovirus), 렌티바이러스(lentivirus), 단순포진바이러스(herpes simplex virus), 알파바이러스(alphavirus) 등이 있다.
- [43] 본 명세서에 있어서, “예방(prevention)”이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 신경병증을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [44] 본 명세서에 있어서, “치료(treatment)”란 본 발명에 따른 조성물의 투여로 신경병증 및 이로 인한 합병증의 증세를 호전시키거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면, 대한의학 협회 등에서 제시된 자료를 참조하여 본원의 조성물이 효과가 있는 질환의 정확한 기준을 알고, 개선, 향상 및 치료된 정도를 판단할 수 있을 것이다.
- [45] 본 명세서에 있어서, “개선(improvement)”이란, 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면, 증상의 정도를 적어도 감소시키는 행위를 의미한다. 이때 상기 본 발명의 조성물을 신경 퇴행성 질환의 예방 또는 개선을 위하여 치료를 위한 약제와 동시에 또는 별개로서 사용될 수 있다.
- [46] 본 발명의 조성물의 치료적으로 유효한 양은 여러 요소, 예를 들면 투여방법, 목적부위, 개체의 상태 등에 따라 달라질 수 있다.
- [47] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에서 사용되는 용어, “약학적으로 유효한 양”은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체의 건강상태, 신경 퇴행성 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여, 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

- [48] 일 구현예에서, 상기 약제학적 조성물은 경구형 제형, 외용제, 좌제, 멸균 주사 용액 및 분무제를 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제형일 수 있다.
- [49] 본 발명의 조성물은 또한 생물학적 제제에 통상적으로 사용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 둘 이상의 이들의 조합을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 조성물을 생체 내 전달에 적합한 것이면 특별히 제한되지 않으며, 예를 들면, 당업계에 알려진 화합물, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로스 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 이용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주이용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 더 나아가 당 분야의 적절한 방법으로 또는 당업계에 알려진 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.
- [50] 본 발명의 조성물에 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1 종 이상 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 유효성분을 0.0001 내지 10 중량 %로, 바람직하게는 0.001 내지 1 중량 %를 포함한다.
- [51] 본 발명의 약제학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 이때 약학적으로 허용 가능한 첨가제로는 전분, 젤라틴화 전분, 미결정 셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이달실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엷, 아라비아고무, 전호화전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바 납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당, 텍스트로스, 소르비톨 및 탈크 등이 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 상기 조성물에 대해 0.1 중량부 내지 90 중량부 포함되는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [52] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 비경구 투여(예를 들어 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)하거나 경구 투여할 수 있으며, 경구 투여하는 것이 가장 바람직하다. 투여량은 개체의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여 시간, 투여방법, 배설률 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다.
- [53] 본 발명의 조성물의 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 통상적으로 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 다양한 부형제, 예컨대 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 함께 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제 등이 포함된다.
- [54] 본 발명에서 상기 조성물은 사용목적 내지 양상에 따라 함량은 크게 제한되지 않으며, 예를 들면 조성물 총 중량을 기준으로 0.01~99 중량%, 바람직하게는 0.5~50 중량%, 더 바람직하게는 1~30 중량%일 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 유효성분 외에 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제

와 같은 첨가제를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 방법으로 제조된 화합물을 0.1 내지 99.9 중량%로 포함하고, 담체를 99.9% 내지 0.1 중량%로 포함할 수 있다.

- [55] 본 발명은 또한 PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제를 유효 성분으로 포함하는 신경병증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [56] 본 발명의 식품 조성물은 건강 기능성 식품(functional food), 영양보조제(nutritional supplement), 건강식품(health food) 및 식품 첨가제(food additives) 등의 모든 형태를 포함한다.
- [57] 상기 유형의 식품 조성물은 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있다. 이에 한정되지 않지만 예를 들면, 건강식품으로는 상기 유효성분을 차, 주스 및 드링크의 형태로 제조하여 음용할 수 있도록 액상화, 과립화, 캡슐화 및 분말화하여 섭취할 수 있다. 또한, 상기 유효성분과 함께 피부 상태 개선에 효과가 있다고 알려진 공지의 활성 성분과 함께 혼합하여 조성물의 형태로 제조할 수 있다. 또한, 기능성 식품으로는 이에 한정되지 않지만 음료(알콜성 음료 포함), 과일 및 그의 가공식품(예: 과일통조림, 병조림, 잼, 마말레이드 등), 어류, 육류 및 그 가공식품(예: 햄, 소시지 콘비이프 등), 빵류 및 면류(예: 우동, 메밀국수, 라면, 스파게티, 마카로니 등), 과즙, 각종 드링크, 쿠키, 엿, 유제품(예: 버터, 치즈 등), 식용식물유지, 마아가린, 식물성 단백질, 레토르트 식품, 냉동식품, 각종 조미료(예: 된장, 간장, 소스 등) 등에 상기 유효성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한, 상기 유효성분을 첨가제의 형태로 사용하기 위해서는 분말 또는 농축액 형태로 제조하여 사용할 수 있다.
- [58] 본 발명의 식품 조성물 중 상기 유효성분의 바람직한 함유량으로는 이에 한정되지 않지만 바람직하게는 최종적으로 제조된 식품 중 0.1 내지 90 중량%이다. 더 바람직하게는, 본 발명의 상기 식품 조성물은 특히, 신경병증 예방 또는 개선 효과가 있는 것으로 알려진 활성 성분과 함께 혼합하여 건강기능식품 또는 식이보충제의 형태로 제조될 수 있다.
- [59] 본 발명은 또한 하기 단계를 포함하는 신경병증 예방 및 치료제 후보물질의 스크리닝 방법을 제공한다: (a) PDH의 mRNA 또는 단백질을 발현하는 세포에 시험물질을 처리하는 단계; (b) 상기 PDH의 mRNA 발현량, PDH 단백질의 발현량, 또는 PDH 단백질의 활성을 측정하는 단계; 및 (c) 대조군(미처리군)에 비하여 상기 PDH의 mRNA 발현량, PDH 단백질의 발현량, 또는 PDH 단백질의 활성을 감소시킨 물질을 후보물질로 선별하는 단계.
- [60] 상기 PDH의 활성을 감소시키는 물질은 siRNA, shRNA, miRNA, 리보자임(ribozyme), DNase, PNA(peptide nucleic acids), 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 펩타이드, PDH 단백질에 특이적인 항체, 앵타머, 천연추출물 또는 화학물질일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니며, 당업계에서 유전자 및/또는 단백질의 발현을 저해하기 위해 사용되는 또는 장래에 사용될 물질들을 모두 포함하는 개념이다.

- [61] 본 발명에서 상기 PDH의 mRNA 발현량 측정은 RT-PCR, 정량적 또는 반정량적 RT-PCR(Quantitative or semi-Quantitative RT-PCR), 정량적 또는 반정량적 리얼 타임 RT-PCR(Quantitative or semi-Quantitative real-time RT-PCR), 노던 블롯(northern blot) 및 DNA 또는 RNA 칩(chip)을 이용하여 측정될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [62] 본 발명에서 상기 PDH의 단백질 발현량 측정은 웨스턴 블롯, ELISA, 방사선면역분석법, 방사면역확산법, 오우크레로니(Ouchterlony) 면역확산법, 로케트 면역전기영동, 면역조직화학염색, 면역침전분석, 보체고정분석, FACS 및 단백질 칩으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 방법을 이용하여 측정될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [63] 본 발명에서 상기 (c) 단계 이후에, 적합한 in vivo 모델에서 약리활성을 평가하는 단계가 추가로 수행될 수 있다.
- [64] 본 발명은 또한 신경병증 치료용 조성물을 제조하기 위한 PDH의 발현 또는 활성 억제제의 용도를 제공한다.
- [65] 본 발명은 또한 PDH의 발현 또는 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 신경병증 치료 방법을 제공한다.
- [66] 본 발명의 상기 '유효량'이란 개체에게 투여하였을 때, 신경병증 또는 신경병증의 개선, 치료, 검출, 진단 또는 상기 질환의 억제 또는 감소 효과를 나타내는 양을 말하며, 상기 '개체'란 동물, 바람직하게는 포유동물, 특히 인간을 포함하는 동물일 수 있으며, 동물에서 유래한 세포, 조직, 기관 등일 수도 있다. 상기 개체는 상기 효과가 필요한 환자(patient) 일 수 있다.
- [67] 본 발명의 상기 '치료'는 신경병증 또는 상기 질환으로 인한 증상을 개선시키는 것을 포괄적으로 지칭하고, 이는 상기 질환을 치유하거나, 실질적으로 예방하거나, 또는 상태를 개선시키는 것을 포함할 수 있으며, 상기 질환으로부터 비롯된 한 가지 증상 또는 대부분의 증상을 완화시키거나, 치유하거나 예방하는 것을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [68] 본 명세서에서 용어 "을 포함하는(comprising)"이란 "함유하는(including)" 또는 "특징으로 하는(characterized by)"과 동일한 의미로 사용되며, 본 발명에 따른 조성물 또는 방법에 있어서, 구체적으로 언급되지 않은 추가적인 구성 성분 또는 방법의 단계 등을 배제하지 않는다. 또한 용어 "로 이루어지는(consisting of)"이란 별도로 기재되지 않은 추가적인 요소, 단계 또는 성분 등을 제외하는 것을 의미한다. 용어 "필수적으로 이루어지는(essentially consisting of)"이란 조성물 또는 방법의 범위에 있어서, 기재된 물질 또는 단계와 더불어 이의 기본적인 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 물질 또는 단계 등을 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [69]

발명의 효과

[70] 본 발명은 신경병증 치료의 새로운 타겟으로 PDH가 이용될 수 있음을 밝히고, 이에 기초하여 신경병증 예방 및 치료제를 제공한다. 또한, 신경병증 예방 및 치료제 후보물질을 스크리닝하는 방법을 제공한다. 본 발명의 스크리닝 방법에 의하면 신경병증을 예방 및/또는 치료할 수 있는 새로운 후보물질을 효과적으로 선별할 수 있으며, 본 발명의 스크리닝 방법에 따라 선별된 물질을 이용하여 신경병증 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공할 수 있는 효과가 있다.

[71]

도면의 간단한 설명

[72] 도 1a는 항암제 paclitaxel에 의해 heat probe 자극에 민감해진 초파리 모델에 PDH를 억제하는 PDK 유전자를 감각신경에 과량발현 (*ppk>PDK*)한 결과이다.

[73] 도 1b는 항암제 paclitaxel에 의해 heat probe 자극에 민감해진 초파리 모델이 PDH를 활성화하는 PDP 유전자에 돌연변이를 유도하자 (*PDP^P*) 그 민감성이 정상화되는 것을 확인한 결과이다.

[74] 도 2는 항암제 paclitaxel 투여에 의해 heat probe 자극에 민감해진 초파리 모델이 CPI-613을 동시 투여하자 그 민감성이 정상화되는 것을 확인한 결과이다.

[75] 도 3a는 항암제 paclitaxel 투여에 의해 von-frey filament 자극 민감성의 변화를 관찰하기 위한 실험 과정을 모식도로 나타낸 것이다.

[76] 도 3b는 항암제 paclitaxel 투여에 의해 von-frey filament 자극에 민감해진 생쥐 모델이 CPI-613을 동시 투여하자 그 민감성이 정상화되는 것을 확인한 결과이다.

[77]

발명의 실시를 위한 형태

[78] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명이 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

[79]

[80] 실험방법

[81] 1. PDK 유전자 과량발현 및 PDP 유전자 돌연변이 초파리 모델

[82] 초파리 PDK 유전자를 감각신경에 특이적으로 발현시키기 위하여, 초파리 감각신경에 효모의 전사인자를 특이적으로 발현하는 *ppk-GAL4* 초파리(*ppk*)와, GAL4의 특이적인 promoter인 UAS에 초파리 PDK 유전자가 결합된 transgene을 가진 *UAS-PDK* 초파리를 교배하여 감각신경에 PDK 유전자를 발현하는 초파리 모델 (*ppk>PDK*)을 제작하였다. PDP 유전자 돌연변이 초파리로 PDP 유전자에 초파리의 transposon인 p-element가 삽입되어 PDP 유전자의 발현이 저해된 *PDP^P* 초파리를 사용하였고, 대조군으로 야생형 초파리인 *w¹¹¹⁸* 초파리 (Con)를 사용하였다.

[83]

[84] 2. Paclitaxel-induced Peripheral Neuropathy 초파리 모델

[85] 초파리를 48-72시간 동안 짝짓기한 후 알을 받아 일반 초파리 배지(30ml 기준 이스트 1.5g + 포도당 2.1g + Agar 0.15g + 콘밀 1.125g)에서 72시간 동안 배양하여 3령기 (L3)유충을 확보하였다. 약물 배지는 일반 초파리 배지에 Control(DMSO), Paclitaxel 10uM, Paclitaxel 10uM + CPI-613 5mM, CPI-613 5mM로 4가지 조합의 약물을 첨가하여 제작하였다. L3 유충을 증류수로 행군 후 각 약물배지에 옮겨 48시간 동안 배양한 다음 유충의 열통각을 측정하였다.

[86]

[87] **3. 초파리 열통각 (thermal nociception) 측정법 (Larval thermal nociception assays)**

[88] L3 유충 (산란 후 120시간)을 증류수로 행군 후 페트리 접시에서 10초 동안 적응한 후, 유충의 복부 A4 - A5 세그먼트를 마이크로프로세서에 의해 온도가 섭씨 40도로 제어된 0.6mm 폭 열 탐침으로 자극하였다. 각 유충마다 열 통각에 특이적인 구름 반응을 유도하는 데 필요한 시간을 측정하여 기록하였고, 20초 내에 구름 반응이 없는 유충은 반응이 없는 것으로 간주하였다. 각 그룹별 최소 30마리 이상의 유충을 분석하고, 구름반응을 유도하는데 걸리는 평균시간과 각 그룹간 평균시간 차이의 통계적 유의성을 Graphpad 사의 Prism 9 프로그램으로 계산하였다.

[89]

[90] **4. Paclitaxel-induced Peripheral Neuropathy 생쥐 모델**

[91] 9주령 C57BL6 암컷 생쥐를 입수하여 약물 투여 전 von-Frey 검사를 통해 감각 이상을 가진 생쥐들을 선별하여 제외하고 실험을 수행하였다. 복강주사법을 통해 PBS (control) 및 PBS에 용해된 paclitaxel (16mg/kg) 및 CPI-613 (10mg/kg, 20mg/kg)을 그림에 표시한 약물조합과 일정에 따라 투여하였고, CPI-613은 paclitaxel투여 1시간 전에 먼저 투여하였다. 약물 투여를 완료하고 15일 째에 von-Frey 검사를 통해 생쥐 각각의 기계적 이질통 반응을 측정하였다.

[92]

[93] **5. 생쥐 기계적 이질통 측정법 (von-Frey 검사)**

[94] 바닥을 제외한 사방이 막힌 투명한 플라스틱 박스(10×10 cm)를 철망(3×3 mm) 위에 놓고 실험동물을 넣어 약 20분간 적응시켰다. 각각 다른 강도의 총 8개로 구성된 뾰뚱한 나일론 von-Frey 단일 필라멘트 시리즈(3.61, 3.84, 4.08, 4.31, 4.56, 4.74, 4.93 and 5.18mN, Stoelting, Wood Dale, IL, USA; equivalent in grams to 0.4, 0.6, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 and 15.0)를 이용하였고 50%문턱 값을 사용한 up-down 방법을 적용하여 통증반응을 평가하였다. 우선 8개 von-Frey 필라멘트 가운데 중간인 2.0 g (4.31 mN)의 필라멘트를 필라멘트가 구부러질 정도의 힘으로 양쪽 발바닥의 여러 부위를 3~4초 동안 찔러서 가장 민감한 부위를 찾아 실험을 진행하였다. 만약 발의 회피반응이 나타나지 않는다면 그보다 한 단계 더 강한 강도의 필라멘트로 실험을 반복하였다. 만약 반응이 있다면 더 약한 필라멘트로 최초 선별

된 민감한 부위에 자극을 가하여 회피반응을 평가하였다. 각각의 자극은 2초의 간격을 두고 행하여 바로 전에 시행한 자극에 의한 영향을 최소화하도록 하였다

[95]

[96] 실험결과

[97] 도 1a 및 도 1b에 나타난 바와 같이, 항암제 paclitaxel에 의해 heat probe 자극에 민감해진 초파리 모델이 PDH를 억제하는 PDK 유전자를 감각신경에 과량발현 ($ppk>PDK$)하거나(도 1a), PDH를 활성화하는 PDP 유전자에 돌연변이를 유도하자(PDP^P) 그 민감성이 정상화되는 것으로 확인되었다(도 1b).

[98] 도 2에 나타난 바와 같이, 항암제 paclitaxel 투여에 의해 heat probe 자극에 민감해진 초파리 모델이 PDH 저해제인 CPI-613을 동시 투여하자 그 민감성이 정상화되는 것으로 확인되었다.

[99] 도 3b에 나타난 바와 같이, 항암제 paclitaxel 투여에 의해 von-frey filament 자극에 민감해진 생쥐 모델이 CPI-613을 동시 투여하자 그 민감성이 정상화되는 것을 확인할 수 있었다.

[100]

산업상 이용가능성

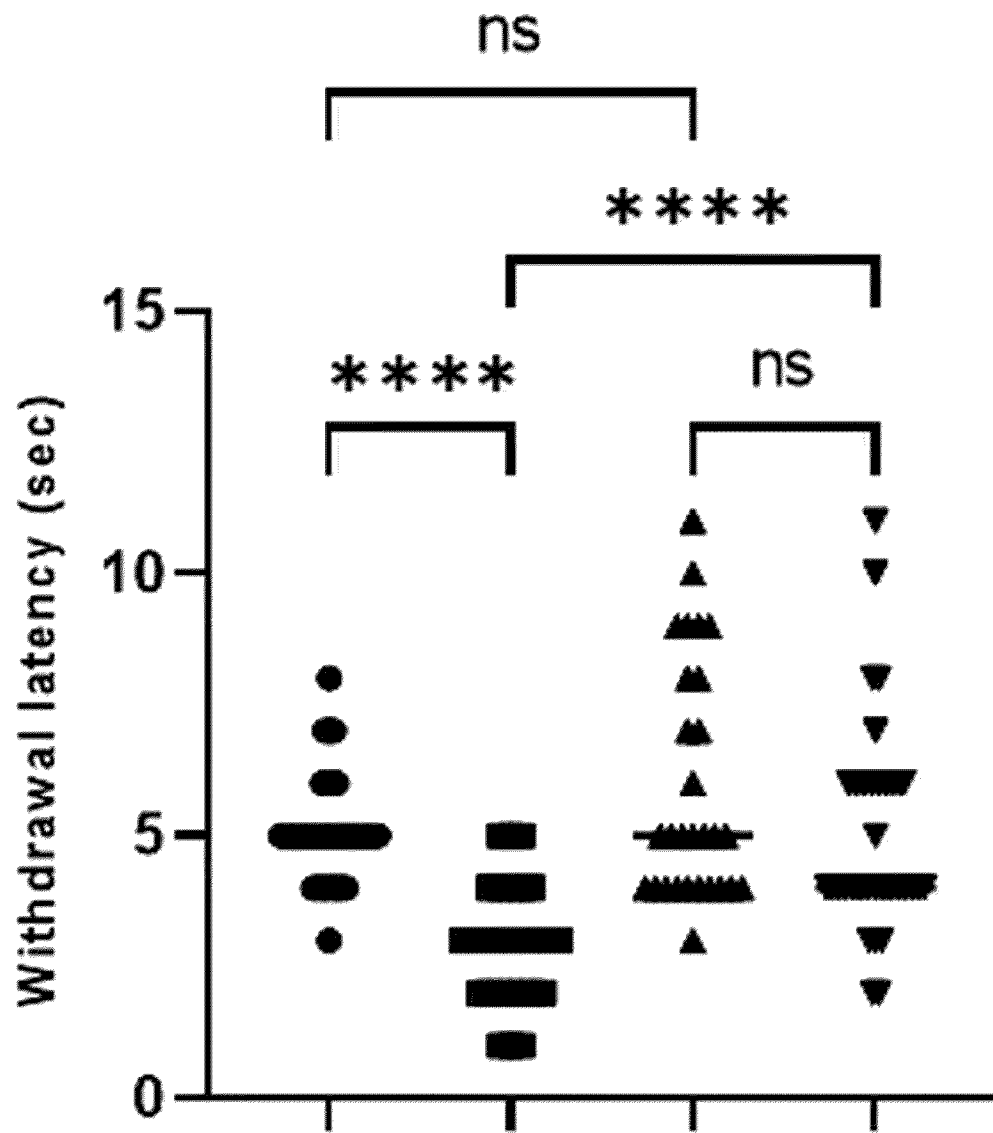
[101] 본 발명은 신경병증 치료의 새로운 타겟으로 PDH가 이용될 수 있음을 밝히고, 이에 기초하여 신경병증 예방 및 치료제를 제공한다. 또한, 신경병증 예방 및 치료제 후보물질을 스크리닝하는 방법을 제공한다. 본 발명의 스크리닝 방법에 의하면 신경병증을 예방 및/또는 치료할 수 있는 새로운 후보물질을 효과적으로 선별할 수 있으며, 본 발명의 스크리닝 방법에 따라 선별된 물질을 이용하여 신경병증 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공할 수 있는 효과가 있어 산업상 이용가능성이 높다.

청구범위

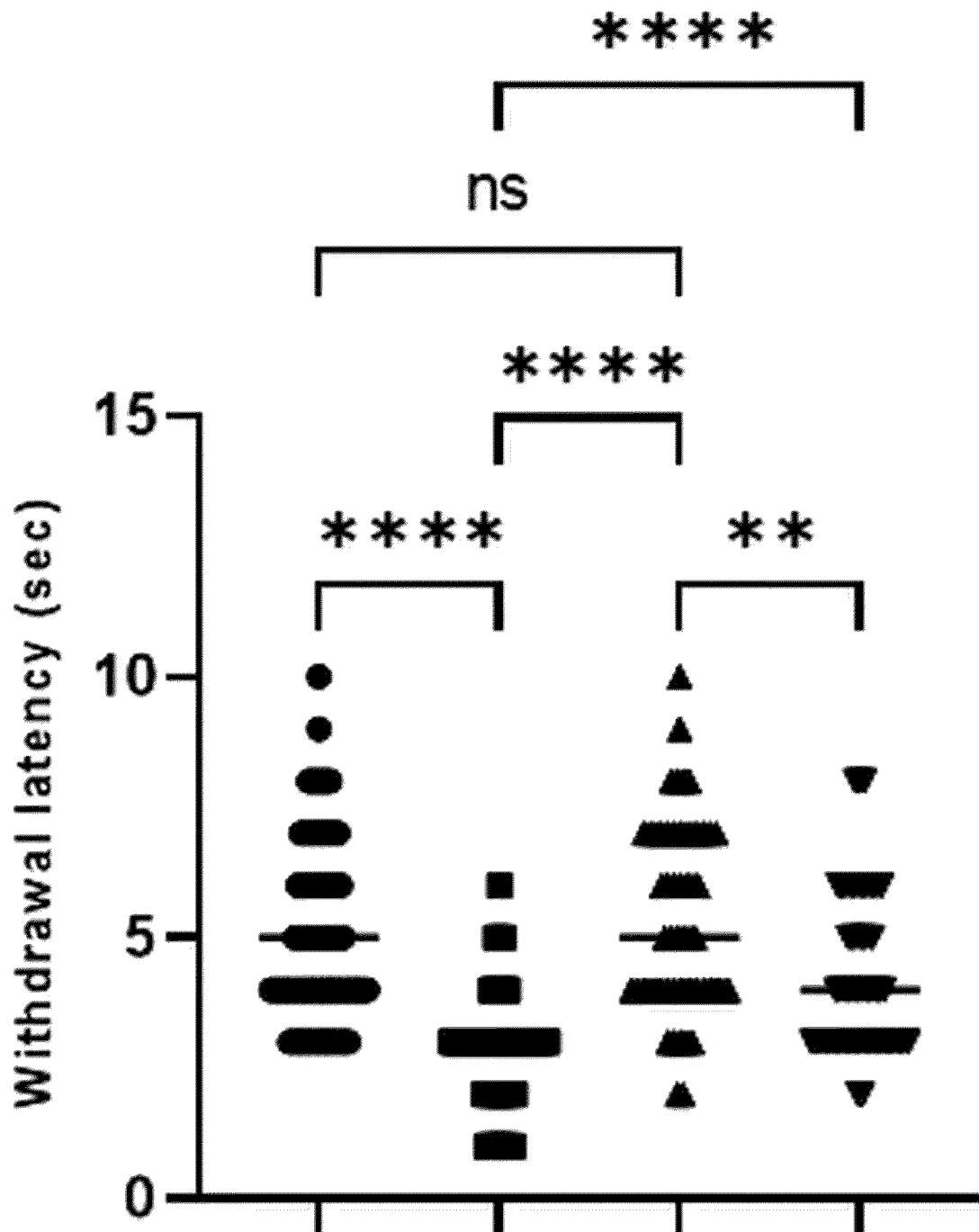
- [청구항 1] PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 신경병증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 신경병증은 당뇨병성 신경병증(Diabetic neuropathy), 대상포진후 신경병증, 삼차 신경병증(trigeminal neuropathy), 다발성 말초 신경병증(Peripheral Neuropathies), 단발성 말초 신경병증, 다발성 홑신경염(Mononeuritis multiplex), 자율신경병증, 염증성 신경병증(inflammatory neuropathy), 대사 또는 내분비이상에 의한 신경병증(metabolic or endocrine neuropathy), 중독 또는 약물에 의한 신경병증(toxic or drug-induced neuropathy), 영양신경병증(nutritional neuropathy), 혈관염증신경병증(vasculitic neuropathy), 종양관련신경병증(paraneoplastic neuropathy), 외상신경병증(traumatic neuropathy), 유전신경병증(hereditary neuropathy) 및 특발성 신경병증(idiopathic neuropathy)으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 약물에 의한 신경병증은 항암제에 의해 유발되는 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN)인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 항암제는 플래티넘(platinum) 계열, 택산(taxane) 계열, 빈카알칼로이드(vinca alkaloids), 보르테조미브(bortezomib) 및 탈리도마이드(thalidomide)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 PDH의 발현 억제제는 PDH 유전자의 DNA 또는 mRNA에 상보적으로 결합하는 siRNA(small interference RNA), shRNA(short hairpin RNA), miRNA(microRNA), 리보자임(ribozyme), DNAzyme, PNA(peptide nucleic acids), 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 앵타머인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 PDH의 활성 억제제는 PDH 단백질에 특이적으로 결합하는 화합물, 펩티드, 펩티드 미메틱스, 융합 단백질, 항체 또는 앵타머인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 PDH의 활성 억제제는 CPI-613(Devimistat), PDK(PDH kinase), PDK의 발현 또는 활성 촉진제, 또는 PDP(PDH phosphatase)의 발현 또는 활성 억제제인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, PDK의 발현 촉진제는 DJ-1 또는 이의 발현 촉진제, 또는 HIF-1(hypoxia-inducible factor 1) 또는 이의 발현 촉진제인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

- [청구항 9] 하기 단계를 포함하는 신경병증 예방 및 치료제 후보물질의 스크리닝 방법:
- (a) PDH의 mRNA 또는 단백질을 발현하는 세포에 시험물질을 처리하는 단계;
 - (b) 상기 PDH의 mRNA 발현량, PDH 단백질의 발현량, 또는 PDH 단백질의 활성을 측정하는 단계; 및
 - (c) 대조군(미처리군)에 비하여 상기 PDH의 mRNA 발현량, PDH 단백질의 발현량, 또는 PDH 단백질의 활성을 감소시킨 물질을 후보물질로 선별하는 단계.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 PDH의 mRNA 발현량 측정은 RT-PCR, 정량적 또는 반정량적 RT-PCR(Quantitative or semi-Quantitative RT-PCR), 정량적 또는 반정량적 리얼 타임 RT-PCR(Quantitative or semi-Quantitative real-time RT-PCR), 노던 블롯(northern blot) 및 DNA 또는 RNA 칩(chip)으로 이루어지는 군에서 선택된 어느 하나의 방법을 이용하여 측정되는 것을 특징으로 하는 스크리닝 방법.
- [청구항 11] 제9항에 있어서, 상기 PDH의 단백질 발현량 측정은 웨스턴 블롯, ELISA, 방사선면역분석법, 방사면역확산법, 오우크레로니(Ouchterlony) 면역확산법, 로케트 면역전기영동, 면역조직화학염색, 면역침전분석, 보체고정분석, FACS 및 단백질 칩으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 방법을 이용하여 측정되는 것을 특징으로 하는 스크리닝 방법.
- [청구항 12] PDH(pyruvate dehydrogenase)의 발현 또는 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 신경병증 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 13] 신경병증 치료용 조성물을 제조하기 위한 PDH의 발현 또는 활성 억제제의 용도.
- [청구항 14] PDH의 발현 또는 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 신경병증 치료 방법.

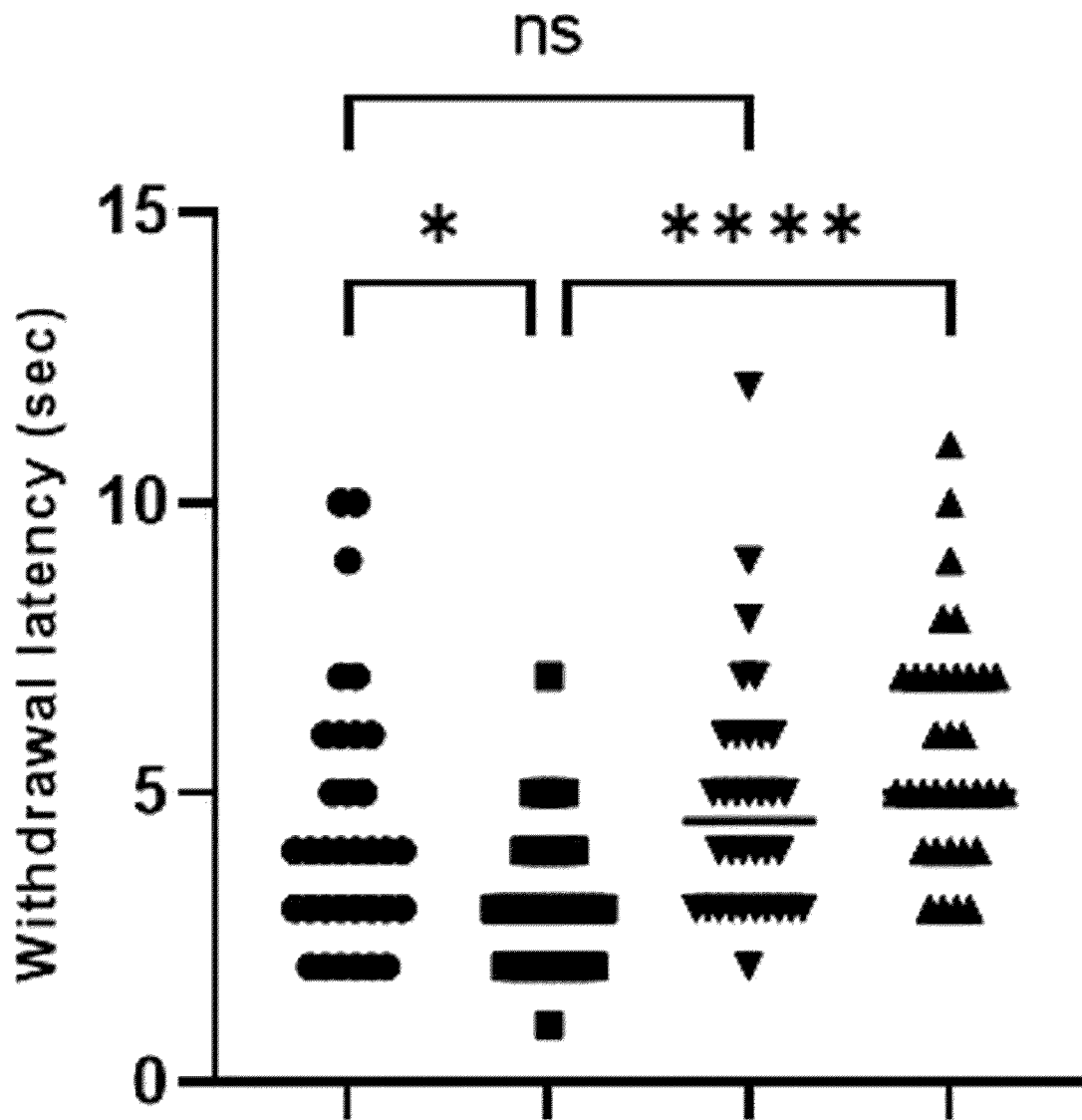
[도 1a]



[도 1b]



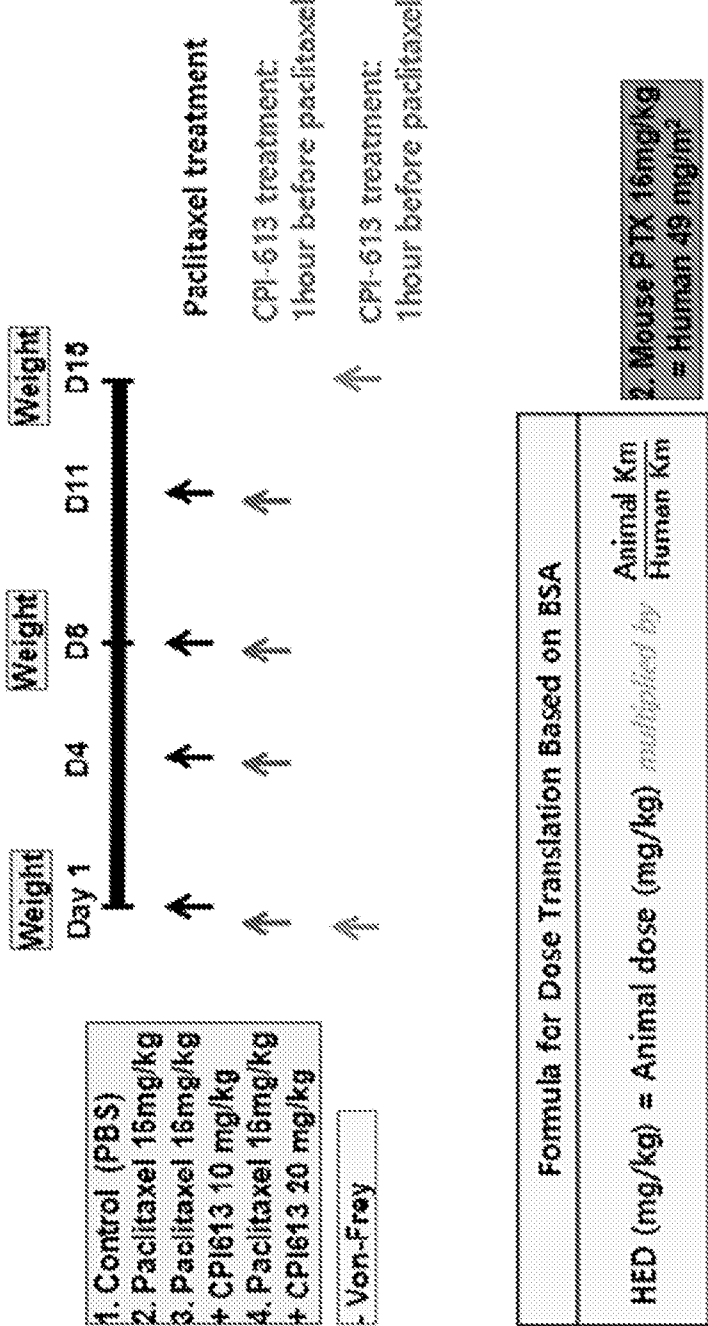
[도2]



[도3a]

4/5

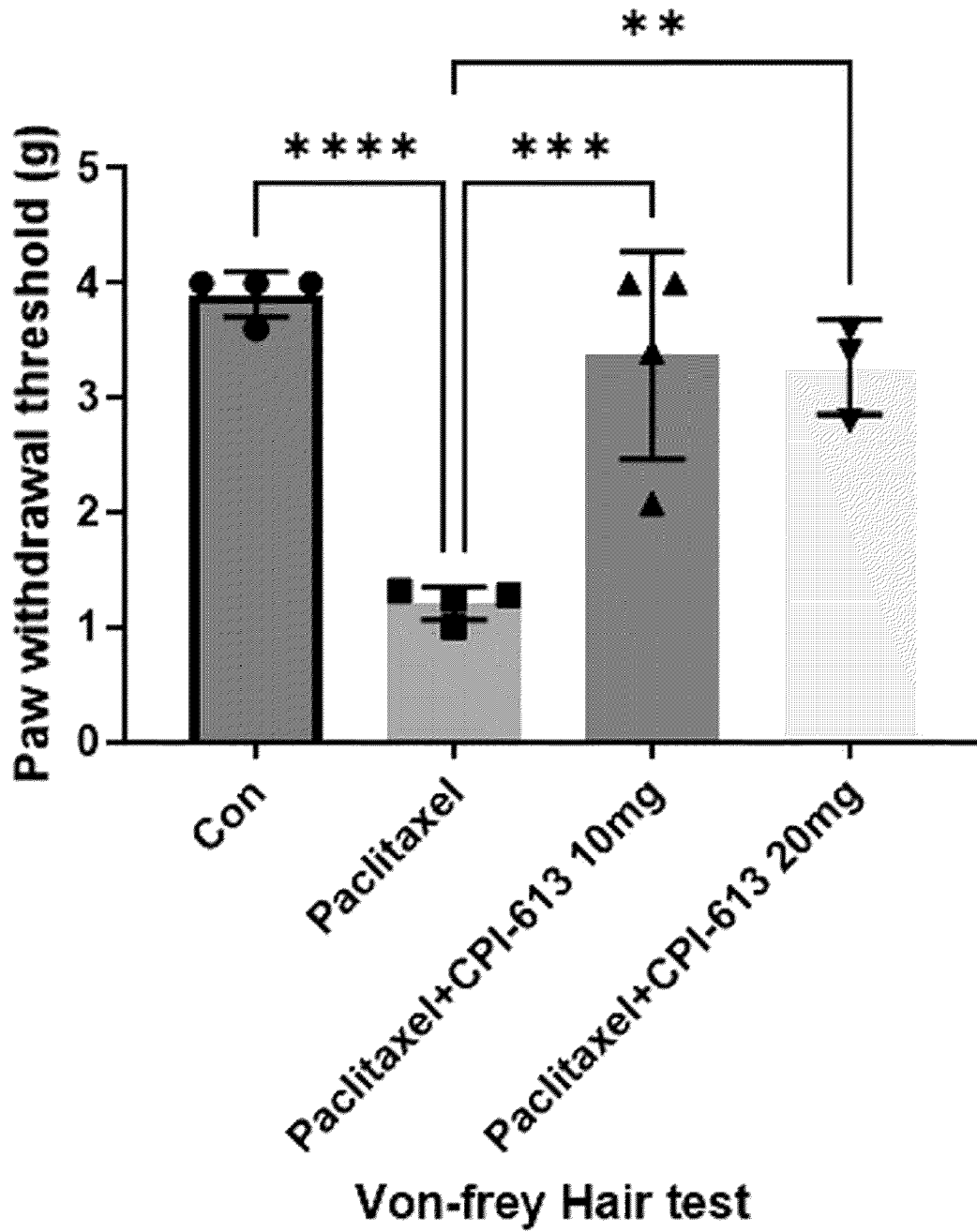
- C57BL6, female, 9 week
- Drug infusion (IP (복강주사)) & behavioral test schedule



Formula for Dose Translation Based on BSA	
HED (mg/kg) = Animal dose (mg/kg)	multiplied by $\frac{\text{Animal Km}}{\text{Human Km}}$

Reagan-Shaw S, et al. FASEB J. 2008;22(3):659-61.

[도3b]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/003473

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/20(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/02(2006.01)i; C12Q 1/6883(2018.01)i; G01N 33/68(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)j

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 31/20(2006.01); A61K 35/00(2006.01); A61P 11/00(2006.01); C12Q 1/68(2006.01)

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) & keywords: 피루브산 탈수소효소(pyruvate dehydrogenase; PDH), 피루브산 탈수소효소 키네이스(pyruvate dehydrogenase kinase; PDK), 저산소증 유발 인자 1(hypoxia-inducible factor 1; HIF1), 신경병증(neuropathy), 항암제 유발 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN), 스크리닝(screening)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROJAS, Daniel Rangel et al. Hypoxia-inducible factor 1 α protects peripheral sensory neurons from diabetic peripheral neuropathy by suppressing accumulation of reactive oxygen species. Journal of Molecular Medicine. 25 October 2018 (Online), pp. 1-11. Retrieved from <DOI: https://doi.org/10.1007/s00109-018-1707-9 >. See abstract; and pages 1 and 10.	1-13
A	SHIM, Hyun Soo et al. Peripheral and central oxidative stress in chemotherapy-induced neuropathic pain. Molecular Pain. 2019, vol. 15, pp. 1-11. See abstract; and pages 4 and 10.	1-13
A	WO 2023-281335 A1 (DE SIMONE, Claudio) 12 January 2023 (2023-01-12) See claims 1 and 14.	1-13
A	KR 10-2017-0127280 A (KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 21 November 2017 (2017-11-21) See entire document.	1-13



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
“D” document cited by the applicant in the international application
“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

“T” 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

02 July 2024

Date of mailing of the international search report

02 July 2024

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/003473

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LEE, Yoonjeong et al. Pyruvate Dehydrogenase Kinase Protects Dopaminergic Neurons from Oxidative Stress in Drosophila DJ-1 Null Mutants. <i>Molecules and Cells</i>. 21 April 2022 (Online), vol. 45, no. 7, pp. 454-464. See entire document.	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/003473

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.: **14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 14 pertains to a method for treatment of the human body [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).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2024/003473

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
WO	2023-281335	A1	12 January 2023	KR 10-2024-0035481	A	15 March 2024
KR	10-2017-0127280	A	21 November 2017	KR 10-1836466	B1	08 March 2018

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/20(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/02(2006.01)i; C12Q 1/6883(2018.01)i; G01N 33/68(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/20(2006.01); A61K 35/00(2006.01); A61P 11/00(2006.01); C12Q 1/68(2006.01)

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: 피루브산 탈수소효소(pyruvate dehydrogenase; PDH), 피루브산 탈수소효소 키네이스(pyruvate dehydrogenase kinase; PDK), 저산소증 유발 인자 1(hypoxia-inducible factor 1; HIF1), 신경병증(neuropathy), 항암제 유발 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN), 스크리닝(screening)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	ROJAS, DANIEL RANGEL 등, "Hypoxia-inducible factor 1 α protects peripheral sensory neurons from diabetic peripheral neuropathy by suppressing accumulation of reactive oxygen species", Journal of Molecular Medicine, 2018.10.25(Online), 페이지 1-11, <DOI: https://doi.org/10.1007/s00109-018-1707-9 > 요약; 및 페이지 1, 10 참조.	1-13
A	SHIM, HYUN SOO 등, "Peripheral and central oxidative stress in chemotherapy-induced neuropathic pain", Molecular Pain, 2019, 15권, 페이지 1-11 요약; 및 페이지 4, 10 참조.	1-13
A	WO 2023-281335 A1 (DE SIMONE, CLAUDIO) 2023.01.12 청구항 1, 14 참조.	1-13
A	KR 10-2017-0127280 A (경북대학교 산학협력단) 2017.11.21 전체 문헌 참조.	1-13

☒ 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

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 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

2024년07월02일(02.07.2024)

국제조사보고서 발송일

2024년07월02일(02.07.2024)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동,
정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	LEE, YOONJEONG 등, “Pyruvate Dehydrogenase Kinase Protects Dopaminergic Neurons from Oxidative Stress in Drosophila DJ-1 Null Mutants”, Molecules and Cells, 2022.04.21(Online), 45권, 7호, 페이지 454-464 전체 문헌 참조.	1-13

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: **14**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 14는 인체를 대상으로 하는 치료방법에 해당합니다 [PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)].
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.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2023-281335 A1	2023/01/12	KR 10-2024-0035481 A	2024/03/15
KR 10-2017-0127280 A	2017/11/21	KR 10-1836466 B1	2018/03/08