

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2021년 9월 10일 (10.09.2021) **WIPO | PCT**



(10) 국제공개번호
WO 2021/177779 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 31/661 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2021/002747

(22) 국제출원일: 2021년 3월 5일 (05.03.2021)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2020-0027864 2020년 3월 5일 (05.03.2020) KR

(71) 출원인: 성균관대학교산학협력단 (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) [KR/KR]; 16419 경기도 수원시 장안구 서부로 2066, Gyeonggi-do (KR). 가톨릭대학교 산학협력단 (THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION

FOUNDATION) [KR/KR]; 06591 서울시 서초구 반포대로 222, Seoul (KR).

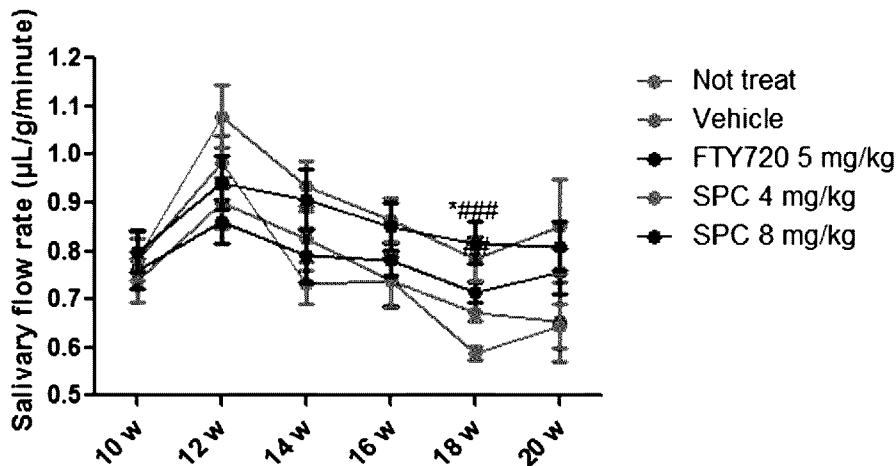
(72) 발명자: 박성환 (PARK, Sung-Hwan); 06601 서울시 서초구 서초중앙로 200, 24동 902호, Seoul (KR). 조미라 (CHO, Mi-La); 04427 서울시 용산구 이촌로 156, 1103호, Seoul (KR). 김다솜 (KIM, Da-Som); 25585 강원도 강릉시 강변로 206-4, Gangwon-do (KR). 나현식 (NA, Hyun-Sik); 06578 서울시 서초구 반포대로39길 46, 403호, Seoul (KR). 조근형 (CHO, Keun-Hyung); 02192 서울시 중랑구 용마산로86길 9-27, 101동 1102호, Seoul (KR). 배외식 (BAE, Yoe-Sik); 13597 경기도 성남시 분당구 내정로 185, 203동 1801호, Gyeonggi-do (KR). 이민규 (LEE, Min-Gyu); 14306 경기도 광명시 하안로 284, 1203동 606호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 위병갑 (WIE, Byoung-Gap); 06141 서울시 강남구 테헤란로33길7, 대영빌딩 7층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING SJ ÖGREN'S SYNDROME, CONTAINING SPHINGOSYLPHOSPHORYLCHOLINE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 스핑고실포스포릴콜린을 유효성분으로 함유하는 쇼그렌 증후군의 예방 및 치료용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to the effect of sphingosylphosphorylcholine or a derivative thereof on the prevention or treatment of Sj ögren's syndrome. Particularly, it is ascertained that sphingosylphosphorylcholine of the present invention enhances saliva secretion ability in a Sj ögren's syndrome mouse model and reduces the expression of CD4, CD19, BAFF, TNF alpha or IL-17 in salivary gland tissues of the Sj ögren's syndrome mouse model. In addition, it is ascertained that the present invention increases Treg cells, increases the expression of anti-inflammatory cytokines, and increases Treg cells and B cells in the spleen. Therefore, sphingosylphosphorylcholine of the present invention can be effectively used as a use of preventing or treating Sjögren's syndrome.

(57) 요약서: 본 발명은 스핑고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체의 쇼그렌 증후군 예방 또는 치료 효과에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명의 스핑고실포스포릴콜린이 쇼그렌 증후군 마우스 모델에서 타액분비능을 향상시키고, 쇼그렌 증후군 마우스 모델의 침샘 조직에서 CD4, CD19, BAFF, TNF alpha 또는 IL-17의 발현을 감소시킴을 확인하였다. 또한, Treg 세포를 증가시키고 항염증 사이토카인의 발현을 증가시키고, 비장에서 Treg 세포 및 B 세포를 증가시키는 효과를 확인하였다. 따라서 본 발명의 스핑고실포스포릴콜린은 쇼그렌 증후군의 예방 또는 치료 용도로 유용하게 활용될 수 있다.

[다음 쪽 계속]

AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, 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, 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, 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 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

명세서

발명의 명칭: 스펡고실포스포릴콜린을 유효성분으로 함유하는 쇼그렌 증후군의 예방 및 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 스펡고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체의 쇼그렌 증후군 예방 또는 치료 효과에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 면역반응은 생체 내로 침입하거나 주입되는 외부 물질인 항원에 대한 생체 내 자기 보호수단으로, 크게 1차 면역반응과 2차 면역반응으로 구분된다. 1차 면역반응은 주로 림프구에 의해 이루어지는데, 이들 림프구들은 골수에서 만들어져 혈액을 따라 림프 조직이나 림프절, 비장, 편도 등으로 순환하며 항원을 공격한다. 한편, 2차 면역반응을 주도하는 세포는 크게 B 세포와 T 세포로 구분할 수 있는데, 이 중 B 세포는 항원이 생체 내로 침입하면 빠르게 증식되어 항원과 반응하기 위한 항체를 만들어 낸다. 이와 같이 B 세포가 생산한 항체는 체액을 순환하며 체액성 면역을 수행한다. 또한, T 세포는 흉선에서 만들어져 림프 조직으로 이동하며 항원을 직접 공격하는 세포성 면역을 수행한다.
- [3] 자가면역질환은 체내의 면역체계가 정상적이고 건강한 조직이나 기관 또는 기타 체내 성분 등을 공격하게 되는 질환을 의미한다. 다수의 자가면역 질병은 인체의 면역이상 반응으로부터 기인하며 자가 파괴를 유발한다. 유명한 예는 류마티스 관절염 (RA), 전신경화증 (SSc), 전신홍반루푸스 (SLE), 경피증, 다발근육염, 피부근육염, 아나필락시스 자반증, 쇼그렌 증후군 등을 포함한다. 원발 췌관 간경화증 (PBC), 만성 활성 간염, 및 하시모토 갑상선염과 같은 기타 질병은 모두 자가면역 질병과 관련된다.
- [4] 이 중, 쇼그렌 증후군은 눈물샘(lacrimal gland)과 침샘(salivary gland)에 영향을 미치는 다양성 만성 염증(system chronic inflammatory) 질병이다 (NIAMS. November 2014. Archived from the original on 4 July 2016.). 쇼그렌 증후군은 미국에 4,000,000명의 환자를 포함하여 전세계 인구의 1-3%에 달하는 가장 널리 분포하는 자가면역질환이다. 쇼그렌 증후군을 가지고 있는 환자의 90% 이상이 여성이며, 이 질병은 다양한 다른 자가 면역현상과 동반되어 나타날 수도 있다 (Ferri, Fred F. (2010). Ferri's differential diagnosis : a practical guide to the differential diagnosis of symptoms, signs, and clinical disorders (2nd ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby. p. Chapter S. ISBN 978-0323076999.). 쇼그렌 증후군의 생리학적인 원인에 대해서는 정확히 이해되지 않고 있지만 두 개의 구별되는 현상이 일어나는 것으로 보고 있다. 자가 반응성 림프세포의 활성이 유도되는 시작단계와 눈물샘과 침샘에 병원성의 림프세포가 침투하여 누적하게 됨으로써

각각 눈물의 양과 침의 양을 감소시키는 효과가 나타나는 두 가지 구별되는 시기가 있다. 즉, 증상의 진행단계에 따라 1차성 쇼그렌 증후군과 2차성 쇼그렌 증후군으로 구별된다. 1차성 쇼그렌 증후군은 주로 안구, 구강, 피부 건조증이 나타나며, 눈의 건조감의 느낌이 있고 이물질이 들어있는 듯한 느낌이 들며 더 진행되면 눈이 따갑고 눈물이 나오지 않으며 충혈되거나 피로감이 있다. 그러나, 이러한 상태를 그대로 두면 각막과 결막 손상으로 이어지며 입은 침 분비 부족으로 치석이 많이 생기고 충치와 치주염도 자주 발생하게 된다. 또한, 피부의 땀샘과 피지선의 분비도 감소하여 피부가 마르는 것도 특징 중 하나이다. 2차성 쇼그렌 증후군은 류마티스 관절염, 루푸스, 전신성 경화증, 피부근염이 동반되기도 하는데, 병이 진행되면서 호흡기, 위장, 췌장 등 소화기 내분비계 손상과 신장, 심장 등의 신경계에 손상이 온다. 또한 쇼그렌 증후군 환자의 약 5% 정도에서는 림프종이 발생하는 것으로 알려져 있고, 쇼그렌 증후군 환자는 일반인에 비해 약 2.7배정도 사망률이 높은 것으로 알려져 있다.

- [5] 한편, 이러한 쇼그렌 증후군을 치료할 수 있는 근본적인 치료법은 아직 없는 상태로서 침범되는 각 부위별 증상의 진행을 완화시키고 합병증을 방지하기 위한 보조적인 약물 치료가 전부이다. 또한, 구강 건조는 평상시 물을 자주 마시거나 스프레이식 인공타액 생성제를 사용하도록 하며 펠로카르핀(pilocarpine)을 투여하기도 한다. 또한, 건조한 피부에는 보습을 충분히 하도록 하며, 염증 완화를 위해 비스테로이드 계통의 소염진통제를 사용하고 있으나, 치료 효과가 미비하고 부작용이 있는 등 쇼그렌 증후군의 근본적인 치료 방법이라고 볼 수 없다. 따라서, 보다 근본적이면서 효과적인 새로운 쇼그렌 증후군의 치료제에 대한 개발이 시급한 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명의 목적은 쇼그렌 증후군의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [7] 아울러, 본 발명의 목적은 쇼그렌 증후군의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [8] 아울러, 본 발명의 목적은 약학적으로 유효한 양의 상기의 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 쇼그렌 증후군의 예방 및 치료 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [9] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 스펡고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체를 유효성분으로 포함하는 쇼그렌 증후군의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [10] 아울러, 본 발명은 스펡고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체를 유효성분으로 포함하는 쇼그렌 증후군의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

- [11] 또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 상기의 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 쇼그렌 증후군의 예방 및 치료 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [12] 본 발명에 따르면, 스펡고실포스포릴콜린이 쇼그렌 증후군 마우스 모델에서 타액분비능을 향상시키고, 쇼그렌 증후군 마우스 모델의 침샘 조직에서 CD4, CD19, BAFF, TNF alpha 또는 IL-17의 발현을 감소시킴을 확인하였다. 또한, Treg 세포를 증가시키고 항염증 사이토카인의 발현을 증가시키고, 비장에서 Treg 세포 및 B 세포를 증가시키는 효과가 있다. 따라서, 스펡고실포스포릴콜린을 쇼그렌 증후군의 예방 또는 치료 용도로 유용하게 활용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [13] 도 1은 SPC의 타액 분비율 증가 효과를 확인한 도이다.
- [14] 도 2a는 SPC의 침샘 조직 염증 조절 효과를 확인하기 위하여, H&E 염색으로 조직을 관찰한 도이다.
- [15] 도 2b는 SPC의 침샘 조직 염증 조절 효과를 각군의 면역세포 분포 결과로 정량화한 도이다.
- [16] 도 3a는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 염증성 사이토카인 CD4 억제 효과를 면역화학조직 염색으로 확인한 도이다.
- [17] 도 3b는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 염증성 사이토카인 CD4 억제 효과를 정량화한 것이다.
- [18] 도 3c는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 염증성 사이토카인 BAFF 억제 효과를 면역화학조직 염색으로 확인한 도이다.
- [19] 도 3d는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 염증성 사이토카인 BAFF 억제 효과를 정량화한 것이다.
- [20] 도 3e는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 염증성 사이토카인 IL-17 억제 효과를 면역화학조직 염색으로 확인한 도이다.
- [21] 도 3f는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 염증성 사이토카인 IL-17 억제 효과를 정량화한 것이다.
- [22] 도 3g는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 염증성 사이토카인 CD19 억제 효과를 면역화학조직 염색으로 확인한 도이다.
- [23] 도 3h는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 염증성 사이토카인 CD19 억제 효과를 정량화한 것이다.
- [24] 도 3i는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 염증성 사이토카인 TNF alpha 억제 효과를 면역화학조직 염색으로 확인한 도이다.
- [25] 도 3j는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 염증성 사이토카인 TNF alpha 억제 효과를 정량화한 것이다.
- [26] 도 4a는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 Treg 세포(Foxp3 양성 세포)의 증가를 면역화학조직 염색으로 확인한 도이다.

- [27] 도 4b는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 Treg 세포(Foxp3 양성 세포)의 증가를 정량화한 것이다.
- [28] 도 4c는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 IL-10의 발현 증가를 면역화학조직 염색으로 확인한 도이다.
- [29] 도 4d는 침샘 조직에서의 SPC에 의한 IL-10의 발현 증가를 정량화한 것이다.
- [30] 도 5a는 비장 조직에서의 SPC에 의한 Treg 세포를 생성하는 B 세포 증가 효과를 유세포분석으로 확인한 도이다.
- [31] 도 5b는 비장 조직에서의 SPC에 의한 Treg 세포를 생성하는 B 세포 증가 효과를 정량화한 것이다.
- [32] 도 5c는 비장 조직에서의 SPC에 의한 IL-10을 생성하는 B 세포 증가 효과를 유세포분석으로 확인한 도이다.
- [33] 도 5d는 비장 조직에서의 SPC에 의한 IL-10을 생성하는 B 세포 증가 효과를 정량화한 것이다.

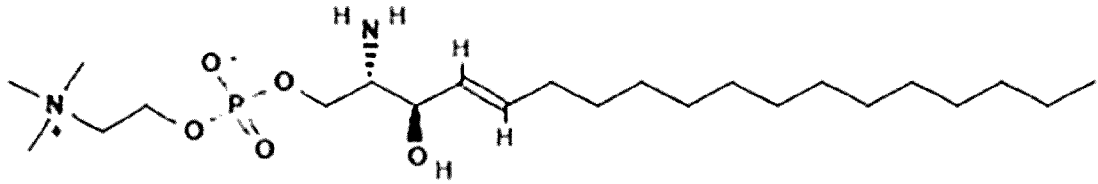
발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [34] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 구현예로 본 발명을 상세히 설명하기로 한다. 다만, 하기 구현예는 본 발명에 대한 예시로 제시되는 것으로, 당업자에게 주지 저명한 기술 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 수 있고, 이에 의해 본 발명이 제한되지는 않는다. 본 발명은 후술하는 특허청구범위의 기재 및 그로부터 해석되는 균등 범주 내에서 다양한 변형 및 응용이 가능하다.
- [35] 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어(terminology)들은 본 발명의 바람직한 실시예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다. 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [36] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 본 발명에 도입된다.
- [37]
- [38] 일 측면에서, 본 발명은 스핑고실포스포릴콜린(Sphingosylphosphorylcholine, SPC) 또는 이의 유도체를 유효성분으로 포함하는 쇼그렌 증후군의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[39] 일 구현예에서, 스펡고실포스포릴콜린은 하기 화학식 1의 구조를 가질 수 있다:

[40] [화학식 1]

[41]



[42] 일 구현예에서, 스펡고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체는 침샘 조직에서 Treg 세포의 활성을 증가시킬 수 있다.

[43] 일 구현예에서, 스펡고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체는 타액 분비를 증가시킬 수 있다.

[44] 일 구현예에서, 스펡고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체는 CD4, CD19, BAFF, TNF alpha 또는 IL-17의 발현을 감소시킬 수 있다.

[45] 일 구현예에서, 스펡고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체는 IL-10의 발현을 증가시킬 수 있다.

[46] 일 구현예에서, 스펡고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체는 비장에서 Treg 세포 및 B 세포를 증가시킬 수 있다.

[47] 본 발명에 따른 상기 스펡고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체는 염, 바람직하게는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용될 수 있다. 상기 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의하여 형성된 산 부가염이 바람직하며, 상기 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있다. 상기 유기산은 이에 제한되는 것은 아니나, 구연산, 초산, 젖산, 주석산, 말레인산, 푸마르산, 포름산, 프로피온산, 옥살산, 트리플로오로아세트산, 벤조산, 글루콘산, 메타술폰산, 글리콜산, 숙신산, 4-톨루엔술폰산, 글루탐산 및 아스파르트산을 포함한다. 또한 상기 무기산은 이에 제한되는 것은 아니나, 염산, 브롬산, 황산 및 인산을 포함한다. 본 발명에 따른 커큐민 화합물은 천연으로부터 분리되거나 당업계에 공지된 화학적 합성법으로 제조된 것을 사용할 수 있다.

[48] 본 발명의 약학적 조성물에는 보조제(adjuvant)를 추가로 포함할 수 있다. 상기 보조제는 당해 기술분야에 알려진 것이라면 어느 것이나 제한 없이 사용할 수 있으나, 예를 들어 프로인트(Freund)의 완전 보조제 또는 불완전 보조제를 더 포함하여 그 면역성을 증가시킬 수 있다.

[49] 본 발명의 용어, "치료"란, 달리 언급되지 않는 한, 상기 용어가 적용되는 질환 또는 질병, 또는 상기 질환 또는 질병의 하나 이상의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 그 진행을 억제하거나, 또는 예방하는 것을 의미하며, 본원에서 사용된 상기 치료란 용어는 치료하는 행위를 말한다.

[50] 본 발명에서 사용된 용어 "포유동물"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상인

포유동물을 말하며, 바람직하게는 인간을 말한다.

- [51] 만약, 수혜동물이 조성물의 투여에 견딜 수 있거나, 조성물의 그 동물에의 투여가 적합한 경우라면, 조성물은 "약학적으로 또는 생리학적으로 허용가능함"을 나타낸다. 투여된 양이 생리학적으로 중요한 경우에는 상기 제제는 "치료학적으로 유효량"으로 투여되었다고 말할 수 있다. 상기 제제의 존재가 수혜 환자의 생리학적으로 검출가능한 변화를 초래한 경우라면 상기 제제는 생리학적으로 의미가 있다.
- [52] 본 발명의 조성물의 치료적으로 유효한 양은 여러 요소, 예를 들면 투여방법, 목적부위, 환자의 상태 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 인체에 사용 시 투여량은 안전성 및 효율성을 함께 고려하여 적정량으로 결정되어야 한다. 동물실험을 통해 결정한 유효량으로부터 인간에 사용되는 양을 추정하는 것도 가능하다. 유효한 양의 결정시 고려할 이러한 사항은, 예를 들면 Hardman and Limbird, eds., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed.(2001), Pergamon Press; 및 E.W. Martin ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed.(1990), Mack Publishing Co.에 기술되어 있다.
- [53] 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, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 질병의 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.
- [54] 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, Merck Index, 13th ed., Merck & Co. Inc. 에 기재된 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 적정한 방법으로 또는 Remington's Pharmaceutical Science(Mack Publishing Company, Easton PA, 18th, 1990)에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각

질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

- [55] 본 발명의 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [56] 본 발명에서 사용되는 용어, "약학적으로 허용가능한"이란 상기 조성물에 노출되는 세포나 인간에게 독성이 없는 특성을 나타내는 것을 의미한다.
- [57] 본 발명의 약학적 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, 덱스트로스, 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.
- [58] 본 발명에서 사용되는 용어, "투여"란, 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 목적하는 방법에 따라 비 경구 투여(예를 들어 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 주사 제형으로 적용)하거나 경구 투여할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설률 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다.
- [59] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 비 경구 투여(예를 들어 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)하거나 경구 투여할 수 있으며, 투여량은 개체의 연령, 체중, 성별, 신체 상태 등을 고려하여 선택된다. 상기 약학적 조성물 중 포함되는 유효성분의 농도는 대상에 따라 다양하게 선택할 수 있음은 자명하며, 바람직하게는 약학적 조성물에 0.01 ~ 5,000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 포함되는 것이다. 그 농도가 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 미만일 경우에는 약학 활성이 나타나지 않을 수 있고, 5,000 $\mu\text{g/ml}$ 를 초과할 경우에는 인체에 독성을 나타낼 수 있다.
- [60] 본 발명의 약학적 조성물은 다양한 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화될 수 있다. 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경질, 연질 캡슐제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 상기 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제를 함유할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한,

비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제제이며, 주사용 제제의 용매로서 물, 링거액, 등장성 생리식염수 또는 현탁액을 들 수 있다. 상기 주사용 제제의 멸균 고정 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 사용할 수 있으며 모노-, 디-글리세라이드를 포함하여 어떠한 무자극성 고정오일도 이러한 목적으로 사용될 수 있다. 또한, 상기 주사용 제제는 올레산과 같은 지방산을 사용할 수 있다.

- [61] 본 발명에서, 용어 "예방"이란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 쇼그렌 증후군의 발생, 확산 및 재발을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [62] 일 측면에서, 본 발명은 스펅고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체를 유효성분으로 포함하는 쇼그렌 증후군의 예방 또는 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.
- [63] 일 구현예에서, 스펅고실포스포릴콜린은 상기 화학식 1의 구조를 가질 수 있다.
- [64] 본 발명의 조성물을 식품 조성물로 사용하는 경우, 상기 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상의 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 상기 조성물은 유효성분 이외에 식품학적으로 허용가능한 식품보조첨가제를 포함할 수 있으며, 유효성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.
- [65] 본 발명에서 사용되는 용어 "식품보조첨가제"란 식품에 보조적으로 첨가될 수 있는 구성요소를 의미하며, 각 제형의 건강기능식품을 제조하는데 첨가되는 것으로서 당업자가 적절히 선택하여 사용할 수 있다. 식품보조첨가제의 예로는 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충전제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등이 포함되지만, 상기 예들에 의해 본 발명의 식품보조첨가제의 종류가 제한되는 것은 아니다.
- [66] 본 발명에서 사용되는 용어 "음료"란 갈증을 해소하거나 맛을 즐기기 위하여 마시는 것의 총칭을 의미하며 기능성 음료를 포함한다. 상기 음료는 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 쇼그렌 증후군 개선 또는 예방용 조성물을 포함하는 것 외에 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.
- [67] 본 발명의 식품 조성물에는 건강기능식품이 포함될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 용어 "건강기능식품"이란 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상 및 환 등의 형태로 제조 및 가공한 식품을 말한다. 여기서 '기능성'이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 본 발명의 건강기능식품은 통상의 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조시에는 통상의 기술분야에서

통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 상기 건강기능식품의 제형 또한 건강기능식품으로 인정되는 제형이면 제한없이 제조될 수 있다. 본 발명의 식품용 조성물은 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있으며, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나, 본 발명의 건강기능식품은 관절염 또는 골다공증 치료제의 효과를 증진시키기 위한 보조제로 섭취가 가능하다.

- [68] 또한, 본 발명의 조성물이 사용될 수 있는 건강식품의 종류에는 제한이 없다. 아울러 본 발명의 SPC를 활성성분으로 포함하는 조성물은 당업자의 선택에 따라 건강기능식품에 함유될 수 있는 적절한 기타 보조 성분과 공지의 첨가제를 혼합하여 제조할 수 있다. 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 본 발명에 따른 SPC를 주성분으로 하여 제조한 즙, 차, 젤리 및 주스 등에 첨가하여 제조할 수 있다.
- [69] 나아가 상기 기술한 것 이외에 본 발명의 쇼그렌 증후군 개선 또는 예방을 위한 식품용 조성물을 함유하는 식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충전제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있으며, 상기 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 본원발명의 식품용 조성물을 함유하는 식품에 있어서, 상기 본 발명에 따른 조성물의 양은 전체 식품 중량의 0.001중량% 내지 90중량%로 포함할 수 있으며, 바람직하게는 0.1중량% 내지 40중량%로 포함할 수 있고, 음료의 경우, 100ml를 기준으로 0.001g 내지 2g, 바람직하게는 0.01g 내지 0.1g의 비율로 포함할 수 있으나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 건강 조절을 목적으로 하는 장기간 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로 사용될 수 있으므로 상기 범위에 한정되는 것은 아니다.
- [70] 일 측면에서, 본 발명은 본 발명의 조성물을 하나 이상의 단위 투여 형태로 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [71] 일 구현예에서, 본 발명에서 기술되는 투여 형태는 투여 형태의 사용에 대한 설명서와 함께 블리스터 팩으로서 또는 병에 포장될 수 있다. 예를 들어, 설명서는 패키지 삽입물로서 제공되거나 블리스터 팩, 병에 부착된 표지물 상 또는 블리스터 팩 또는 병이 사람 피험자에게 제공되었던 이차적인 포장재 상에 직접적으로 제공될 수 있다. 설명서는, 예를 들어, 투약 횟수, 음식과 함께 또는 음식 없이 투여되는 투여 형태의 투여, 투여 형태를 구성하는 활성 성분 및 투여 형태를 포함할 수 있다.

[72] 일 측면에서, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 상기의 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 쇼그렌 증후군의 예방 및 치료 방법에 관한 것이다.

[73] 본 발명의 약학적 조성물은 치료적 유효량 또는 약학으로 유효한 양으로 투여한다. 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 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.

발명의 실시를 위한 형태

[74] 하기의 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 그러나 하기 실시예는 본 발명의 내용을 구체화하기 위한 것일 뿐 이에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

[75]

[76] 실시예 1. SPC의 타액분비능 증가 효과

[77] 본 발명자들은 쇼그렌 증후군의 치료를 위한 스프링고실포스포릴콜린(sphingosylphosphorylcholine, SPC)의 효과를 확인하고자 하였다. 구체적으로, 쇼그렌 증후군의 동물 모델인 NOD(Non-obese diabetic) 마우스가 10주령이 되는 시점부터 스프링고실포스포릴콜린을 4mg/kg 또는 8mg/kg으로 주 3회 피하 주사하였다. 그 후, 마우스의 쇼그렌 증후군의 발병척도인 타액분비능을 타액 분비율(분 당 saliva/weight 수치인 flow rate으로 측정)로 평가하여 평균±표준 편차로 기록하였다 (Not treat 군 대비 * $P<0.05$; Vehicle군 대비 ## $P<0.01$, ### $P<0.005$; w, weeks). 대조군으로 무처리군 및 D.W를 투여한 군 (Vehicle)을 나누었고, 양성 대조군으로 제발성감퇴제인 FTY720 5mg/kg을 투여한 군을 이용하였다. 타액량은 0.1 mg의 필로카르핀(pilocarpine)을 투여한 후 타액을 수집하여 측정하였다.

[78] 그 결과, SPC를 처리한 군에서 대조군(vehicle)에 비하여 타액분비능이 현저히 증가되어 있었으며, 양성대조군에 비해서도 현저히 높은 것으로 나타났다 (도 1). 따라서, SPC가 타액분비를 증가 및 유지시키는 효과가 있어 쇼그렌 증후군의 치료에 사용될 수 있음을 확인하였다.

[79]

[80] 실시예 2. SPC의 침샘 조직 염증 조절 효과

[81] 본 발명자들은 쇼그렌 증후군의 치료를 위한 SPC의 효과를 확인하고자 하였다. 이를 위하여, 쇼그렌 증후군 동물 모델 마우스의 침샘(Salivary gland) 조직을 파라핀 블록 제작한 뒤, 세포의 형태 유지 여부 및 면역세포의 분포를 H&E 염색법을 통해 확인하고 면역세포 분포 결과를 평균±표준 편차로 기록하였다.

[82] 그 결과, SPC를 투여한 경우에는 대조군에 비해 침샘에서의 세포의 형태가 잘 유지되고 있었으며, 면역세포의 침윤이 현저히 감소됨을 확인하였다 (도 2a 및 2b). 따라서, SPC는 침샘의 세포 형태를 유지시키고, 면역세포의 침윤을 감소시킴으로써 쇼그렌 증후군의 치료에 효과적임을 확인하였다.

[83]

[84] 실시예 3. 침샘에서의 SPC의 염증성 사이토카인 감소 효과

[85] 본 발명자들은 쇼그렌 증후군 마우스 모델에 상기 실시예에서와 같이 SPC를 투여한 후, 마우스 희생 시점에 침샘(Salivary gland, SG) 조직을 파라핀 블록 제작하였다. 제작된 파라핀 블록에서 사이토카인 CD4, CD19, BAFF, TNF alpha 및 IL-17에 대한 IHC 염색을 각각 수행한 뒤, 각 군의 개체에서 CD4, CD19, BAFF, TNF alpha 또는 IL-17 발현 세포 수를 평균±표준 편차로 기록하여 그래프로 나타내었다 (* $P < 0.05$).

[86] 그 결과, SPC를 주입한 경우에는 대조군 (no treat 및 vehicle)에 비해 침샘에서 CD4, CD19, BAFF, TNF alpha 및 IL-17 발현이 현저히 감소되는 것을 확인하였다 (도 3a 내지 3j). 따라서, SPC는 침샘에서 염증성 사이토카인인 CD4, CD19, BAFF, TNF alpha 및 IL-17의 발현량을 감소시킴으로써 쇼그렌 증후군의 치료에 효과적임을 확인하였다.

[87]

[88] 실시예 4. SPC에 의한 마우스 T 세포에서 Th17/Treg 세포 조절 효과

[89] 본 발명자들은 쇼그렌 증후군 마우스 모델에 상기 실시예에서와 같이 SPC를 투여한 후, 마우스 희생 시점에 침샘 조직을 파라핀 블록 제작하였다. 제작된 파라핀 블록에서 Treg 세포 마커인 Foxp3 및 항염증성 사이토카인인 IL-10에 대한 IHC 염색을 수행하였으며, 각 군의 개체의 전체 foci 세포 수 대비 Foxp3 또는 IL-10 발현 세포 수의 비율을 그래프로 나타내었다.

[90] 그 결과, SPC는 침샘 조직에서 Treg 세포를 증가시켰으며, 항염증 사이토카인인 IL-10의 발현을 증가시키는 것으로 나타났다 (도 4a 내지 4d). 따라서, SPC는 Treg 세포를 증가시키고 항염증 사이토카인의 발현을 증가시킴으로써 쇼그렌 증후군의 치료에 효과적임을 확인하였다.

[91]

[92] 실시예 5. SPC의 비장 조직에서의 면역세포 조절 효과

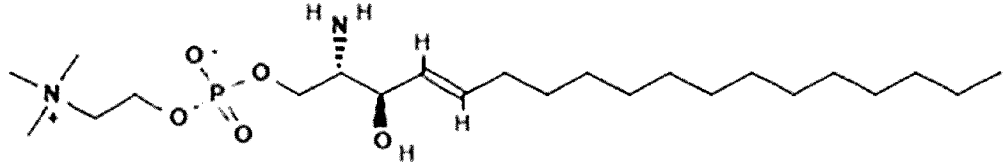
[93] 본 발명자들은 쇼그렌 증후군 마우스 모델에 상기 실시예에서와 같이 SPC를 투여한 후, 마우스 희생 시점에 비장 조직에서 세포를 분리하여 Treg 및 B 세포 (B10) 마커로 각각 염색하였다. 염색 후 유세포분석기(flow cytometry)로 분석하고, 각 군 개체의 면역세포 수 결과를 평균±표준 편차로 기록하여 그래프화 하였으며 (** $P < 0.01$, *** $P < 0.005$), 각 면역세포에 대한 군 별 대표 dot plot을 나열하였다.

[94] 그 결과, SPC는 비장 조직에서 Treg 세포를 현저히 증가시켰으며, IL-10을 분비하는 B 세포(B10)를 현저히 증가시키는 것으로 나타났다 (도 5a 내지 5d).

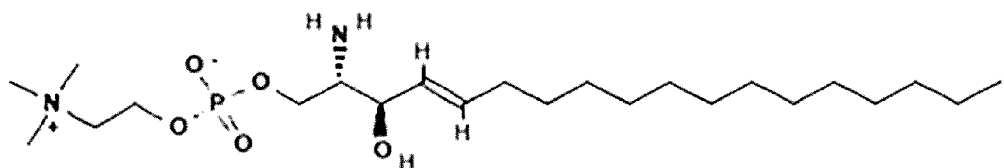
이를 통해, SPC가 Treg 세포 및 B 세포를 증가시킴으로써 쇼그렌 증후군의 치료에 효과적임을 확인하였다.

청구범위

- [청구항 1] 스프링고실포스포릴콜린(Sphingosylphosphorylcholine, SPC) 또는 이의 유도체를 유효성분으로 포함하는 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 스프링고실포스포릴콜린은 하기 화학식 1의 구조를 갖는 쇼그렌 증후군의 예방 또는 치료용 약학 조성물:
- [화학식 1]

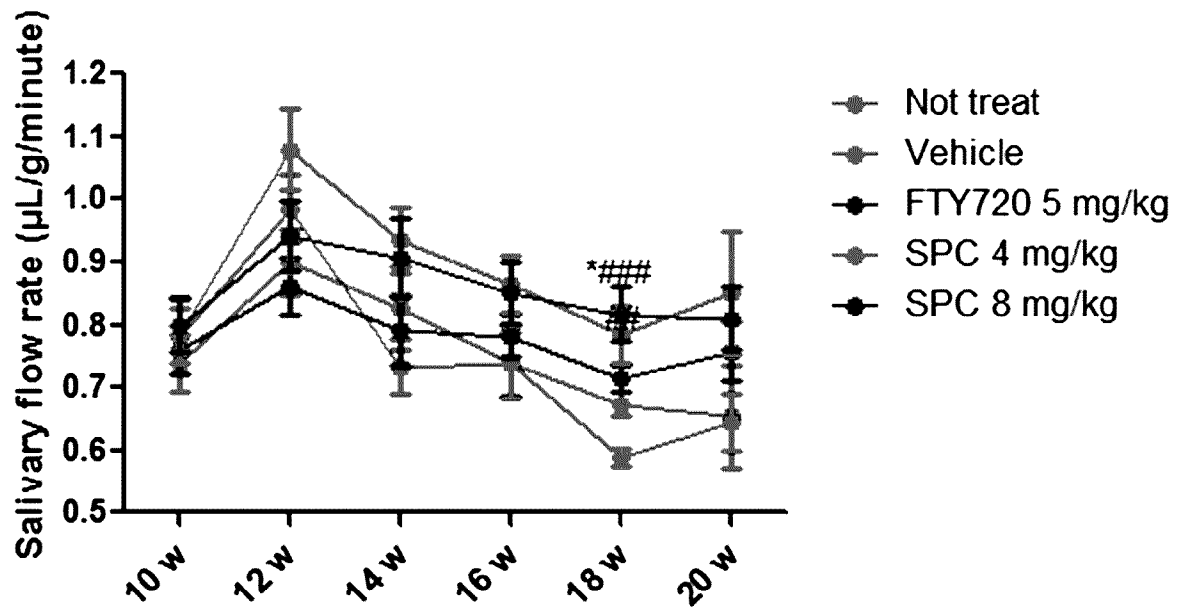


- [청구항 3] 제 1항에 있어서, 스프링고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체는 Treg 세포의 활성을 증가시키는 쇼그렌 증후군의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 4] 제 1항에 있어서, 스프링고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체는 타액 분비를 증가시키는 쇼그렌 증후군의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 5] 제 1항에 있어서, 스프링고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체는 CD4, CD19, BAFF, TNF alpha 또는 IL-17의 발현을 감소시키는 쇼그렌 증후군의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 6] 제 1항에 있어서, 스프링고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체는 IL-10의 발현을 증가시키는 쇼그렌 증후군의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 7] 제 1항에 있어서, 스프링고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체는 비장에서 Treg 세포 및 IL-10을 생성하는 B 세포를 증가시키는 쇼그렌 증후군의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 8] 스프링고실포스포릴콜린 또는 이의 유도체를 유효성분으로 포함하는 쇼그렌 증후군의 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 9] 제 8항에 있어서, 스프링고실포스포릴콜린은 하기 화학식 1의 구조를 갖는 쇼그렌 증후군의 예방 또는 개선용 식품 조성물:
- [화학식 1]

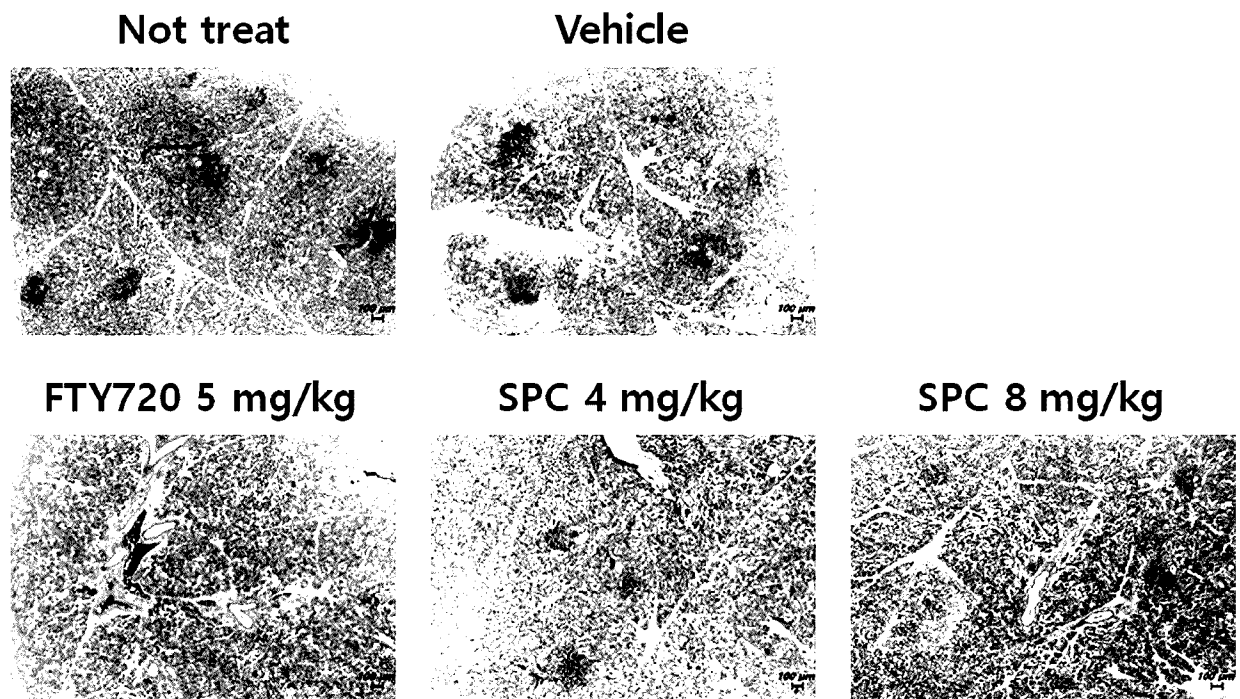


- [청구항 10] 약학적으로 유효한 양의 제1항의 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 쇼그렌 증후군의 예방 및 치료 방법.

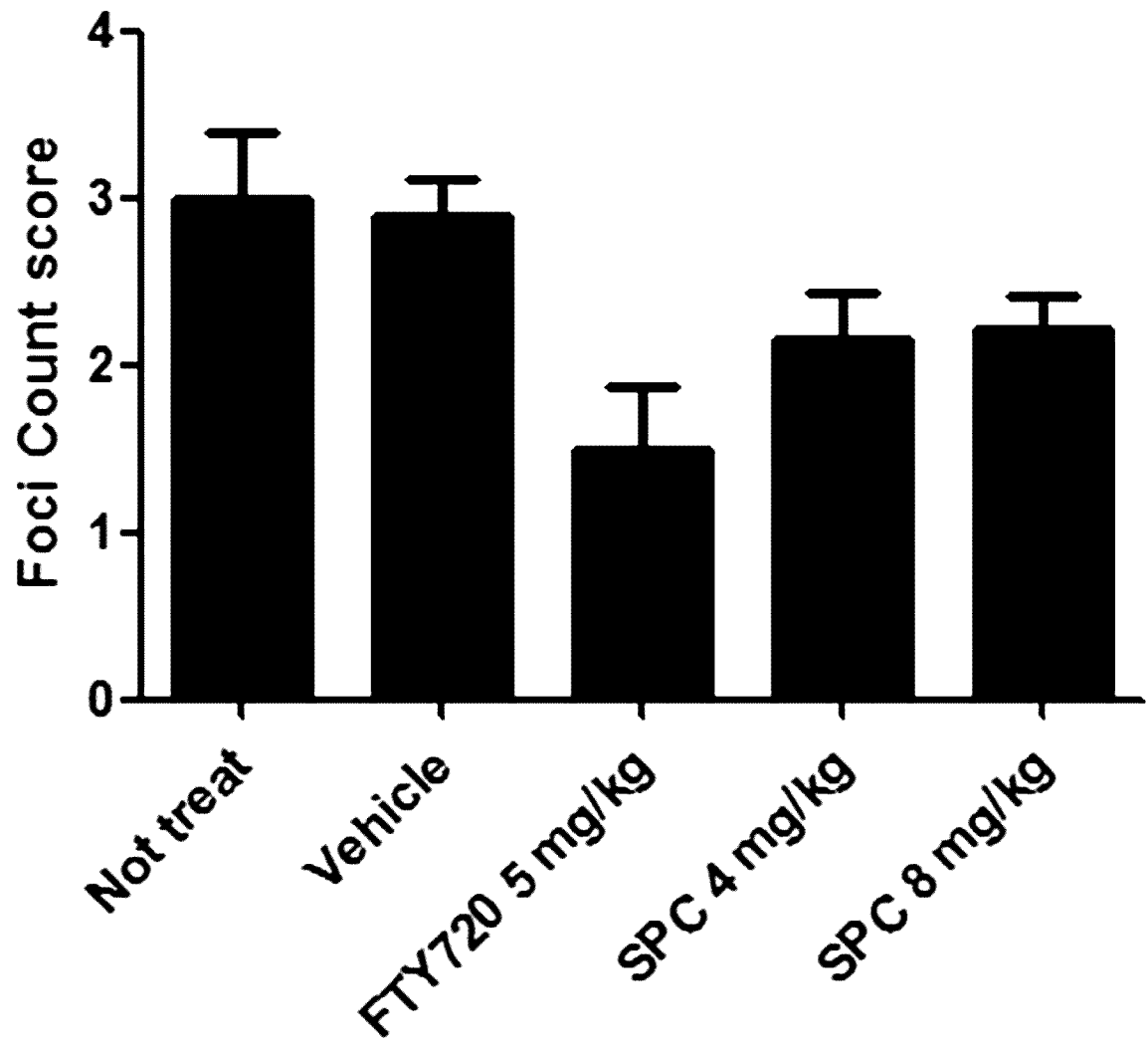
[도1]



[도2a]

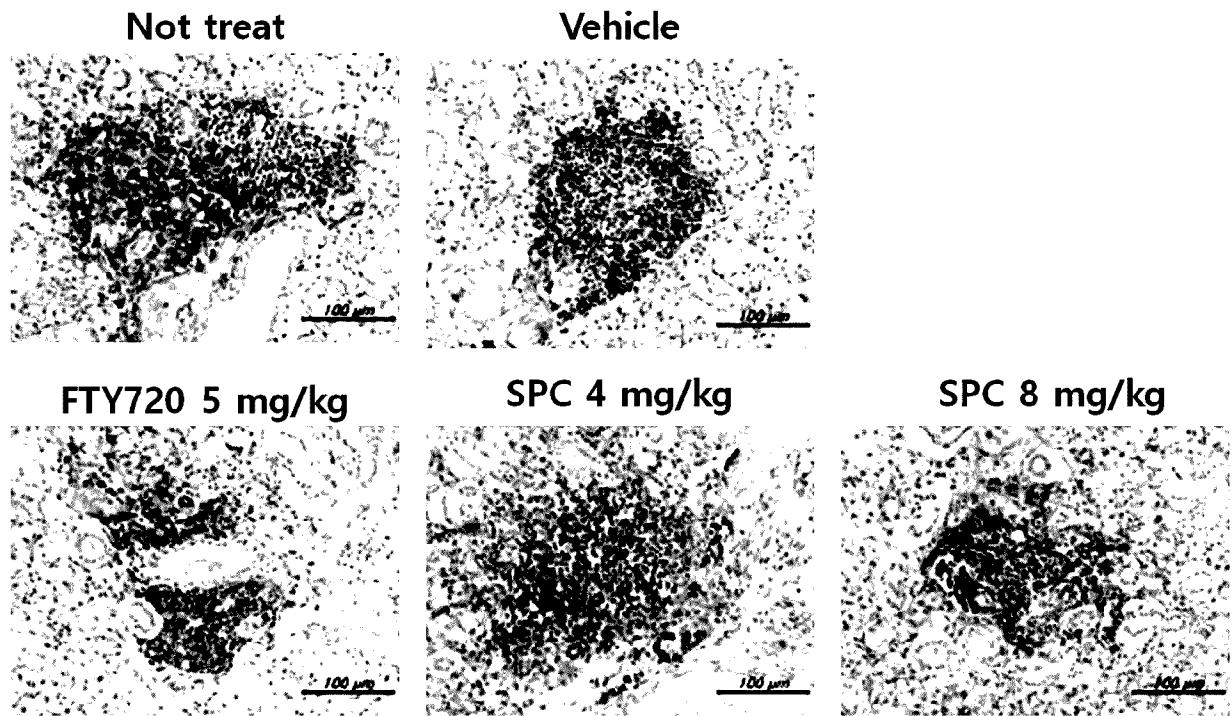


[도2b]

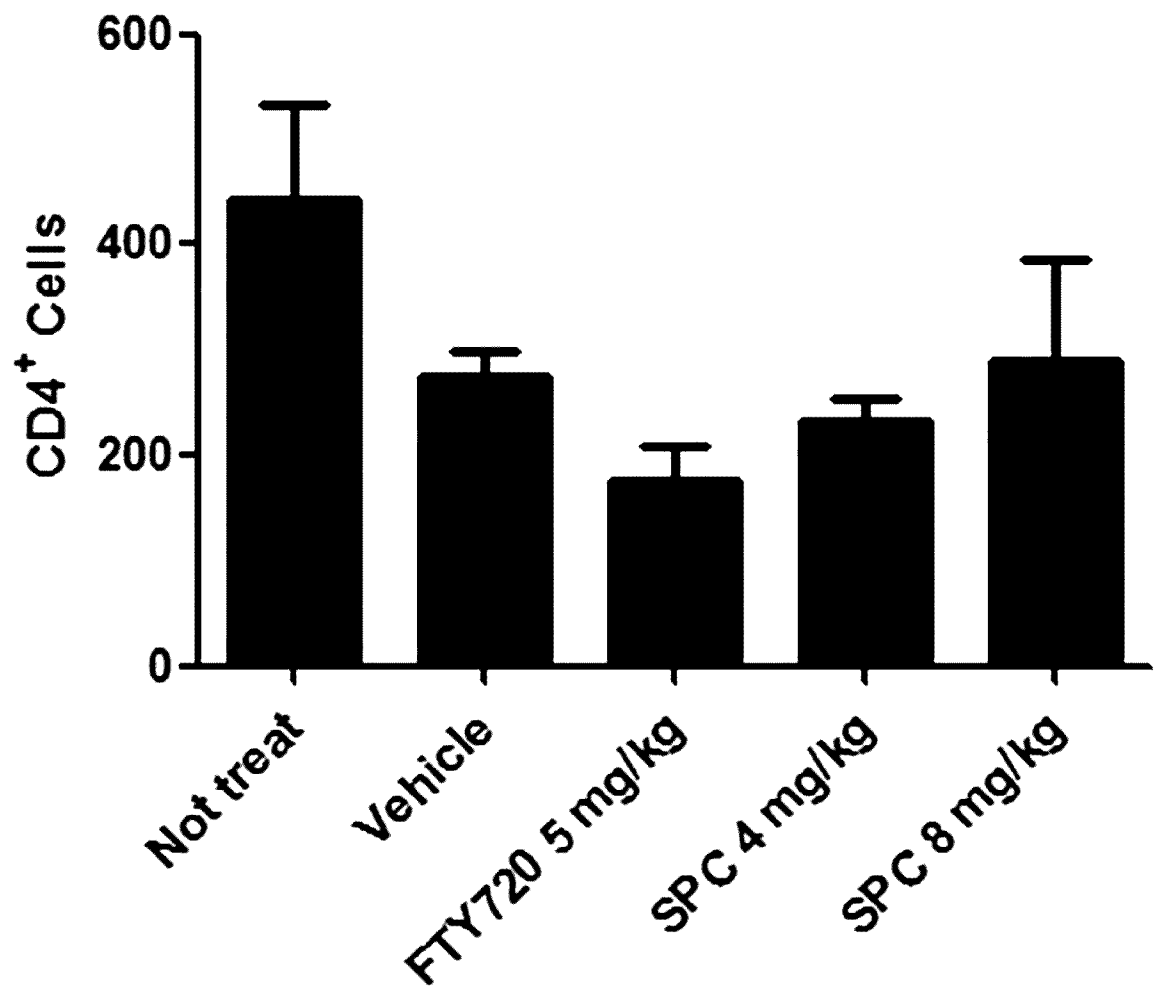


[도3a]

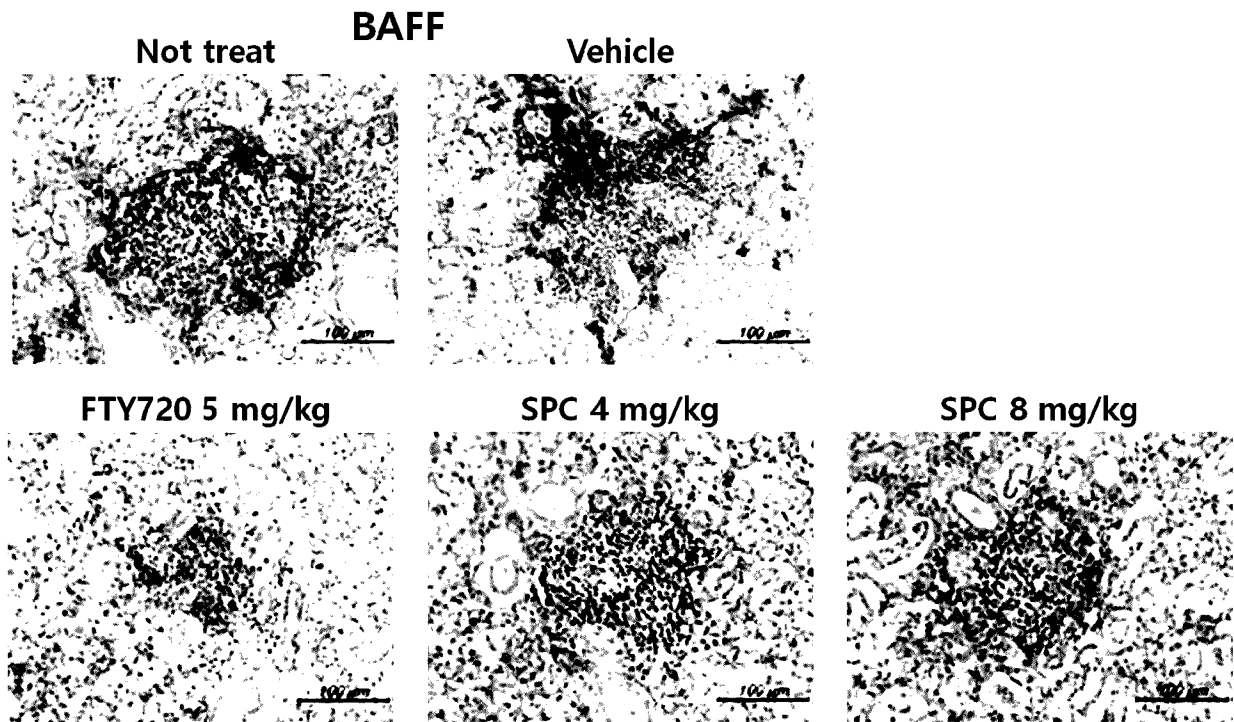
CD4



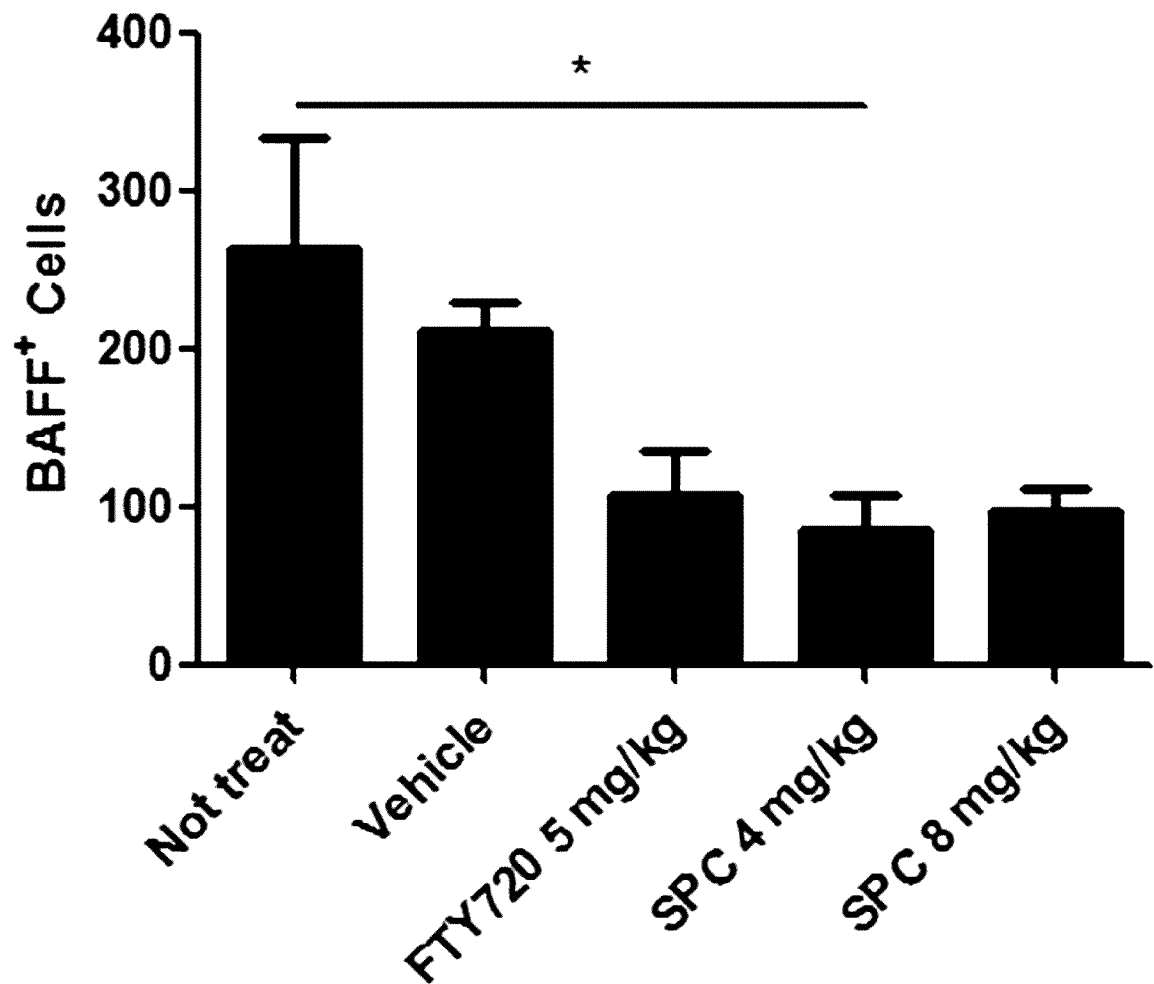
[도3b]



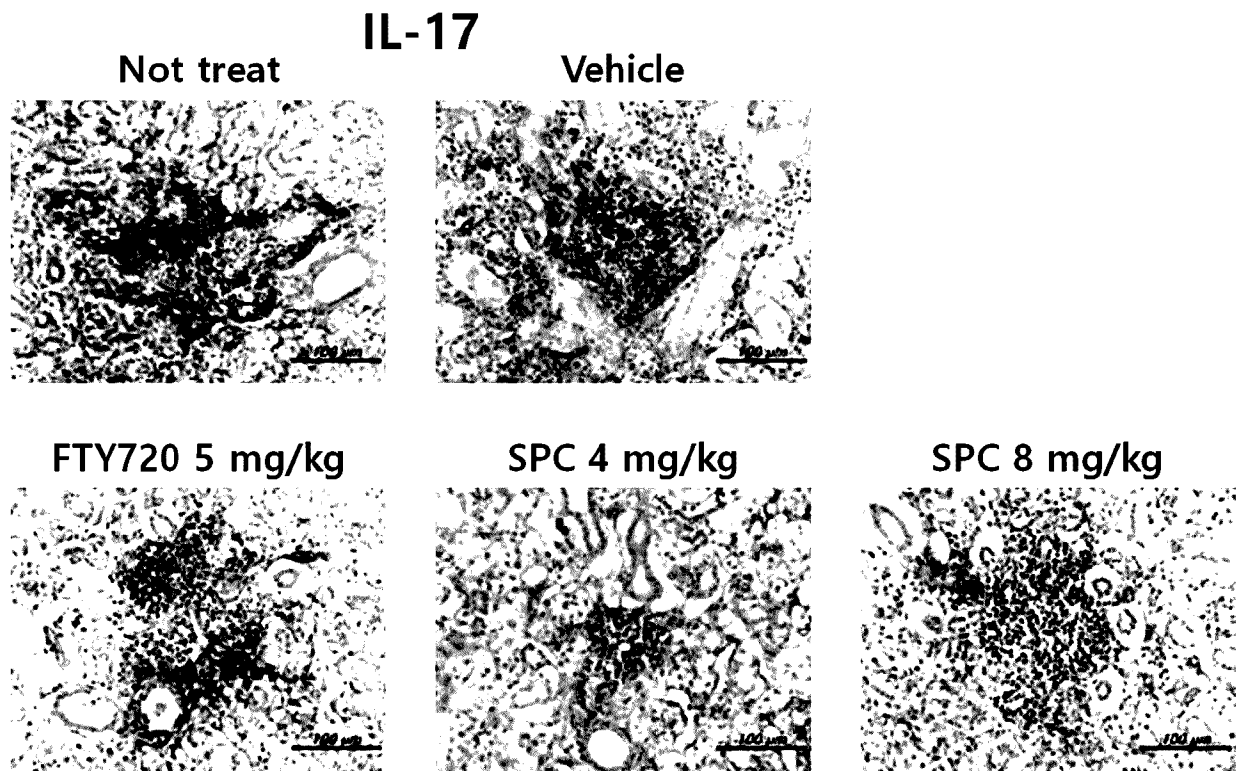
[도3c]



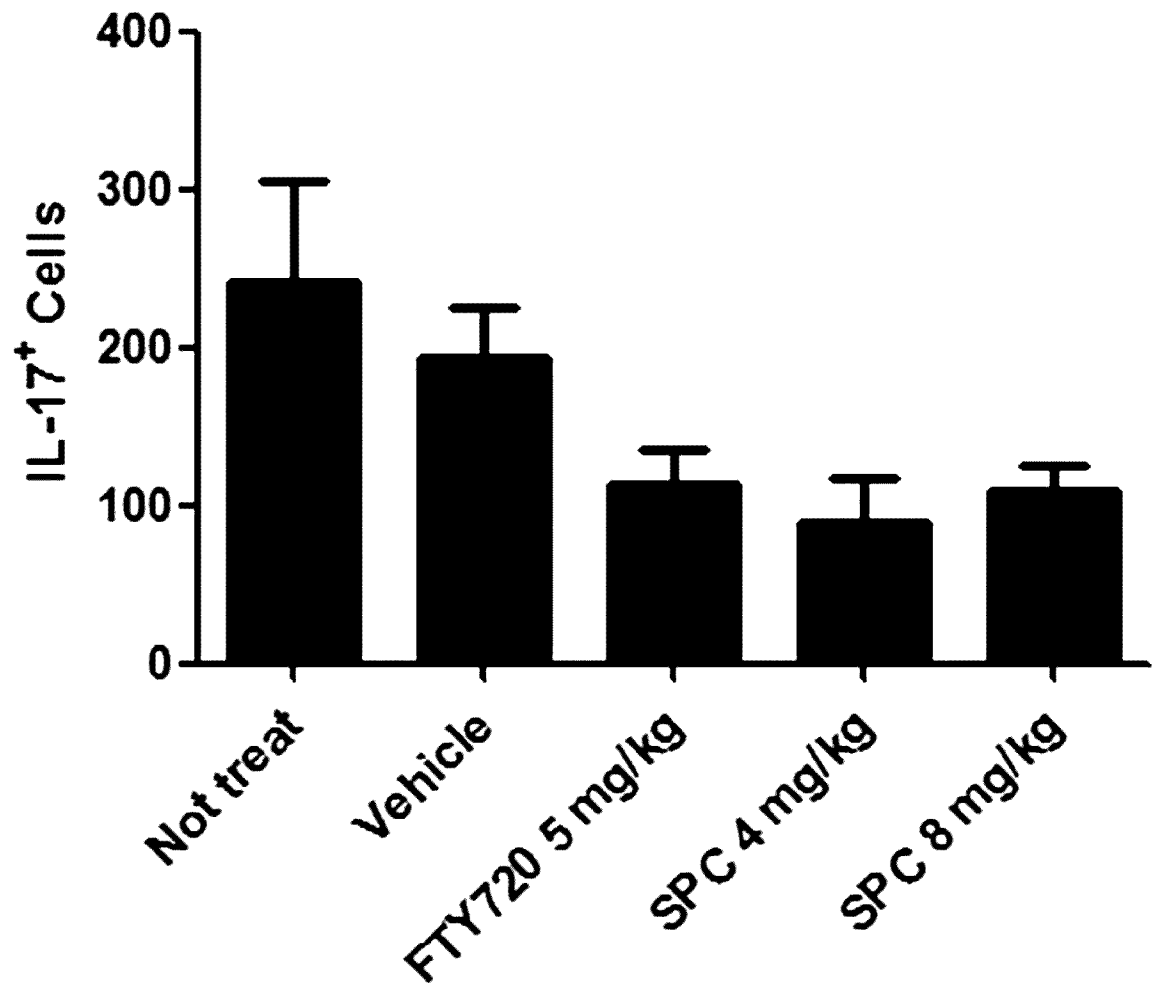
[도3d]



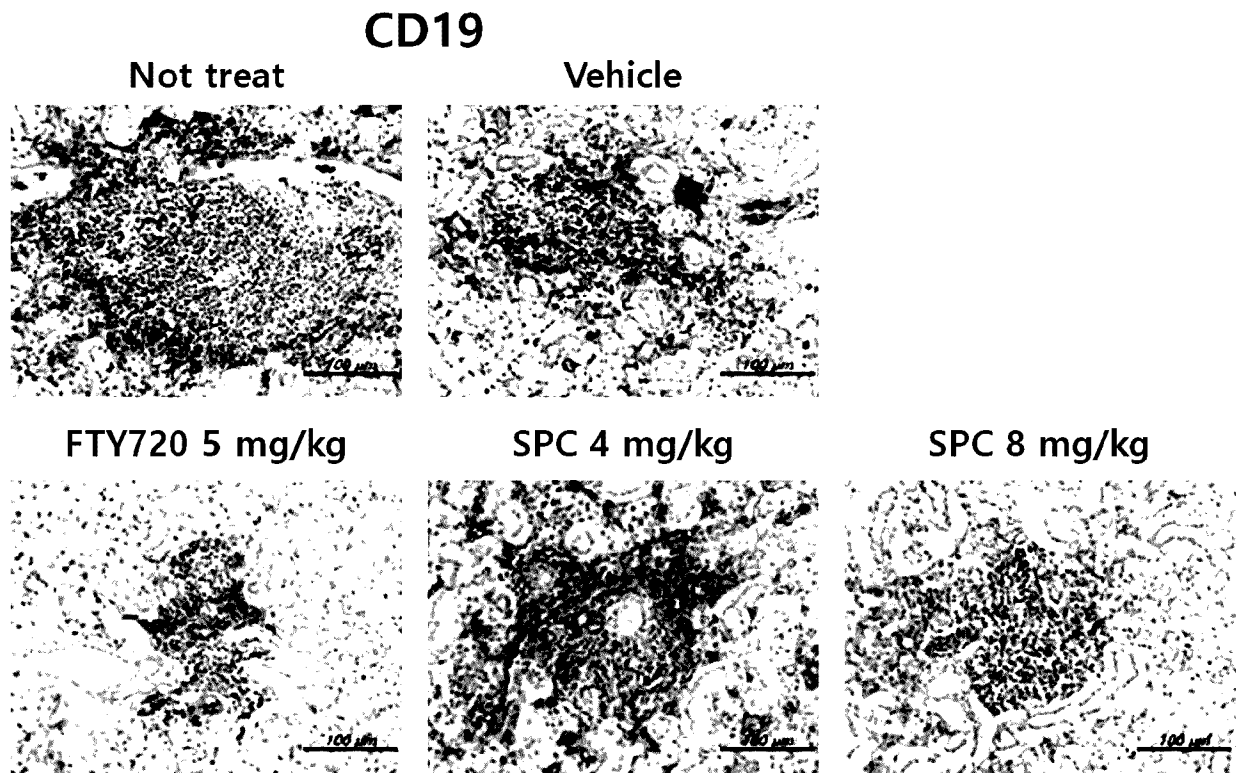
[도3e]



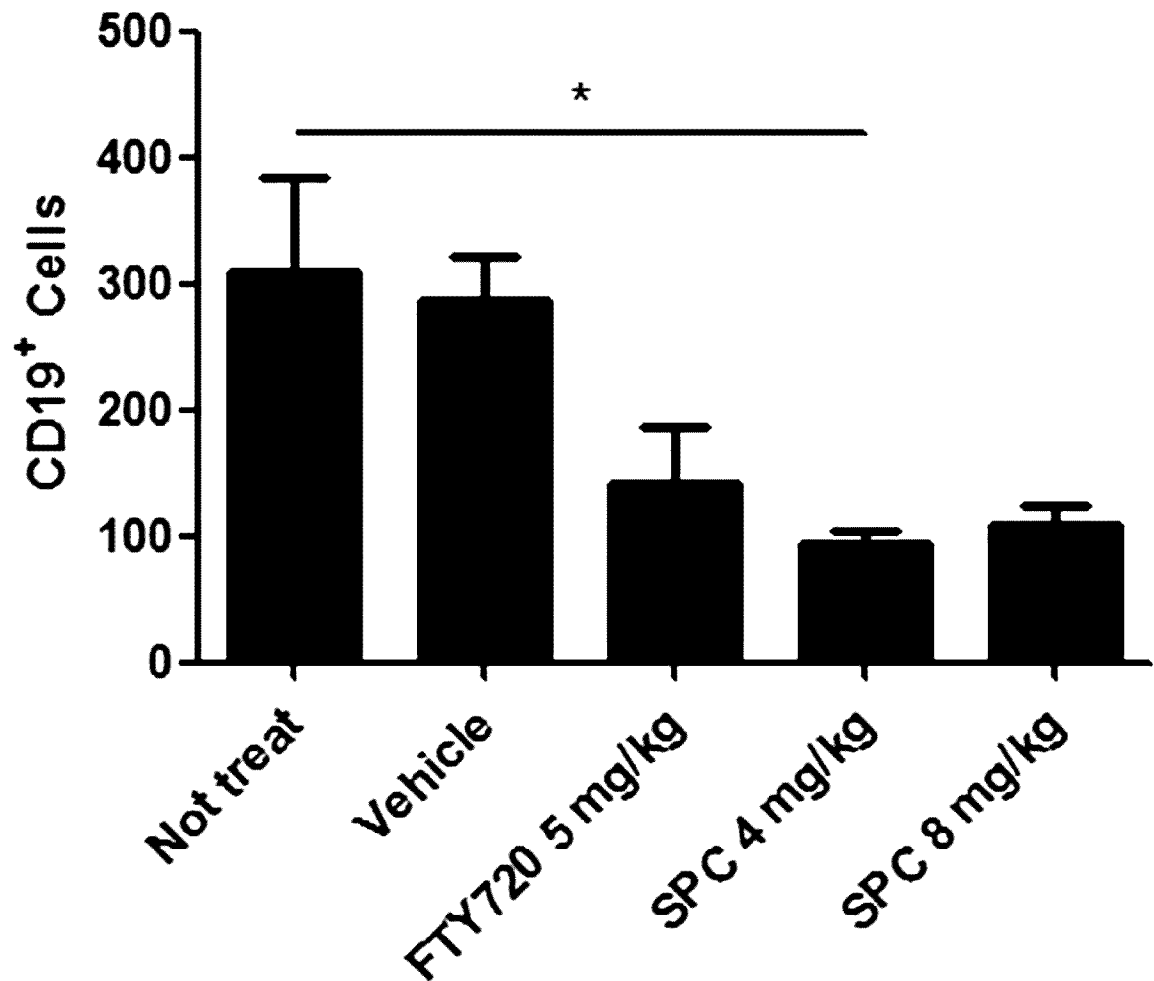
[도3f]



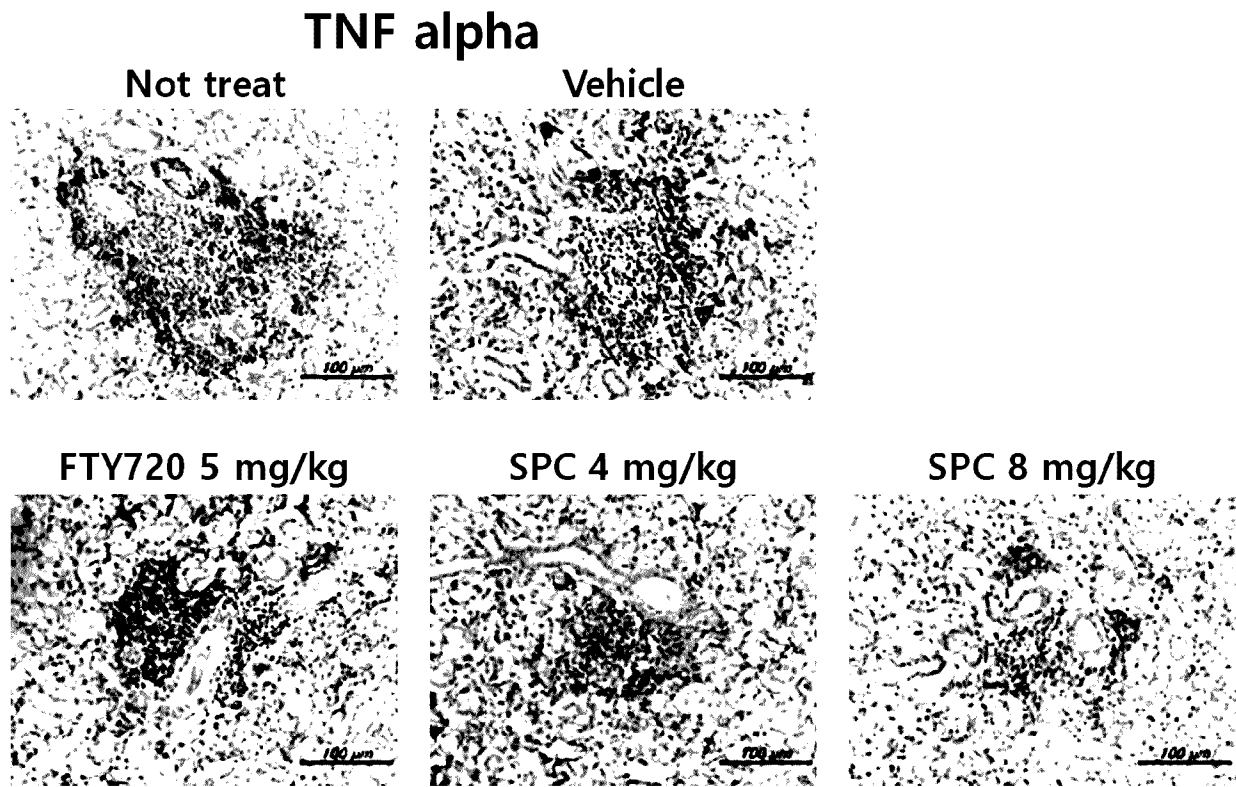
[도3g]



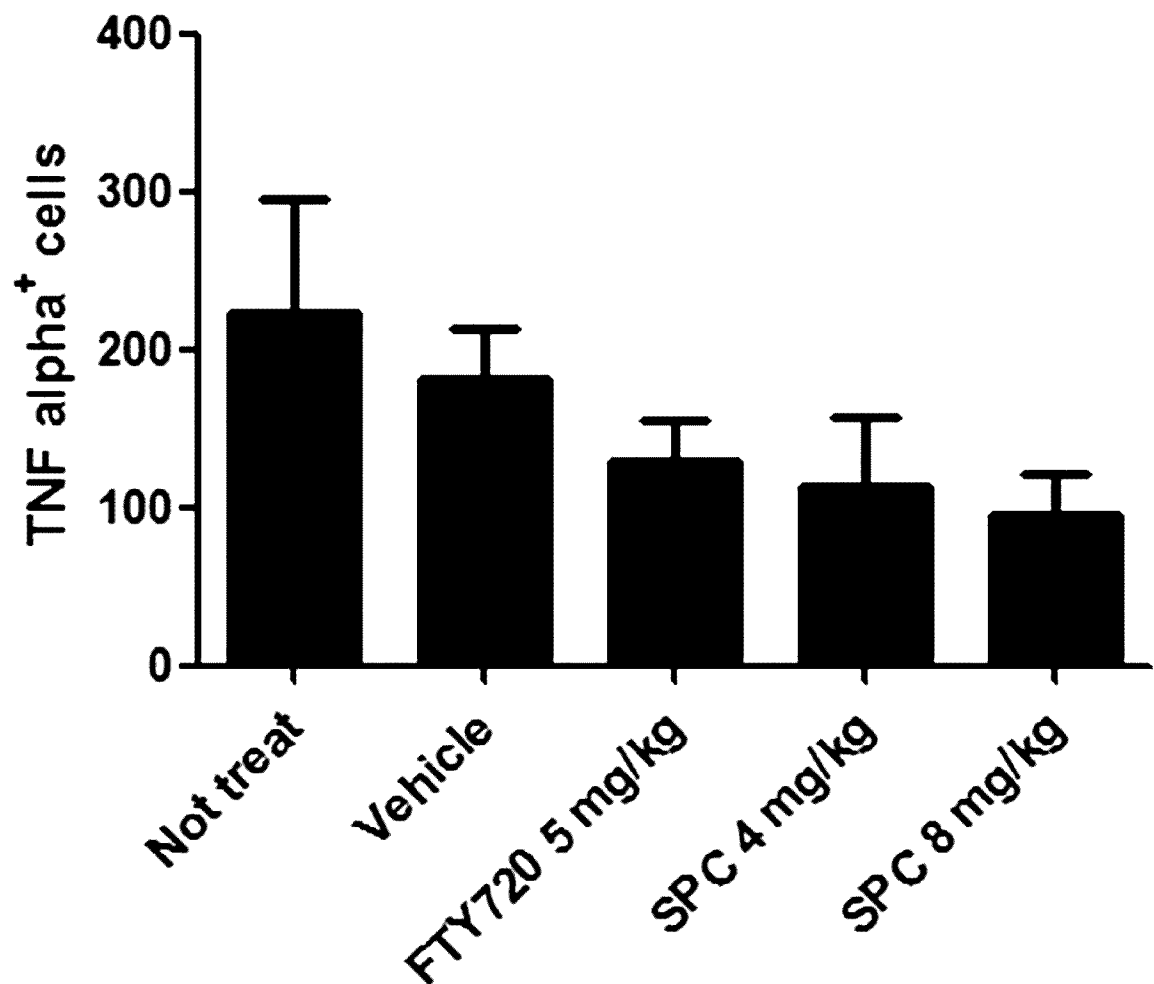
[도3h]



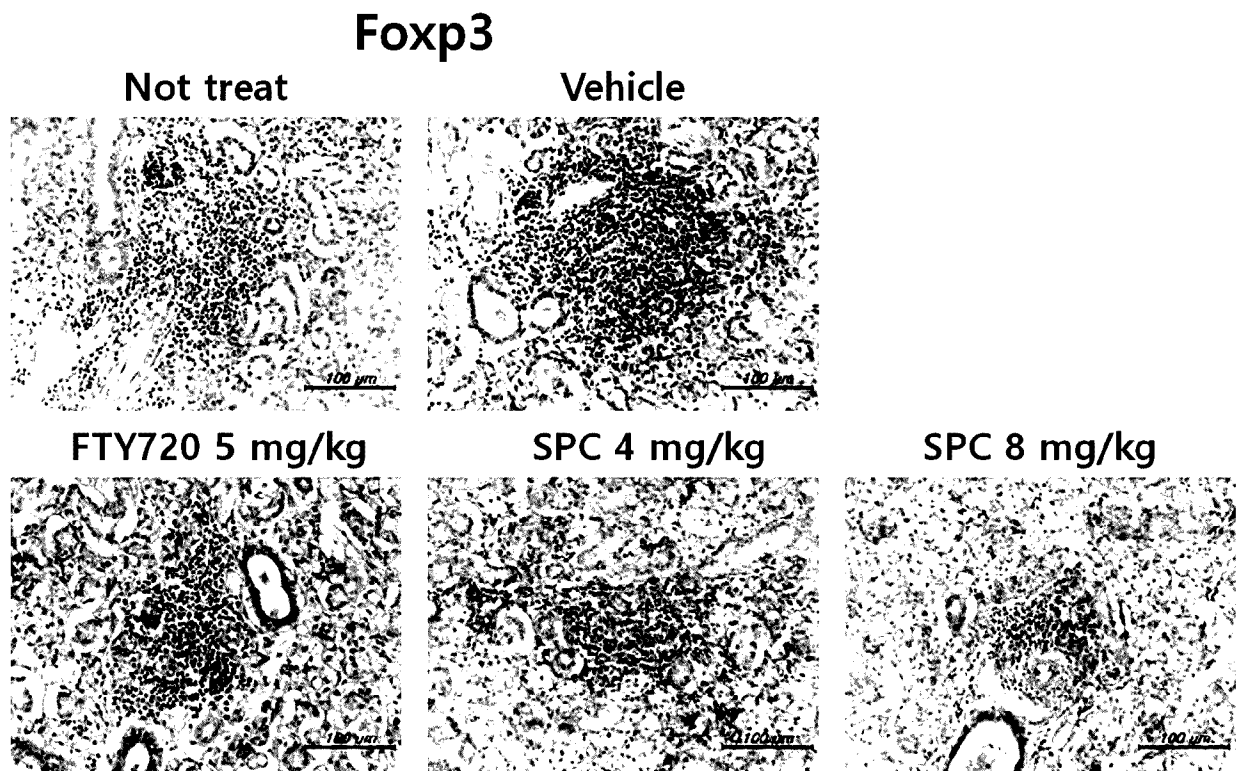
[도3i]



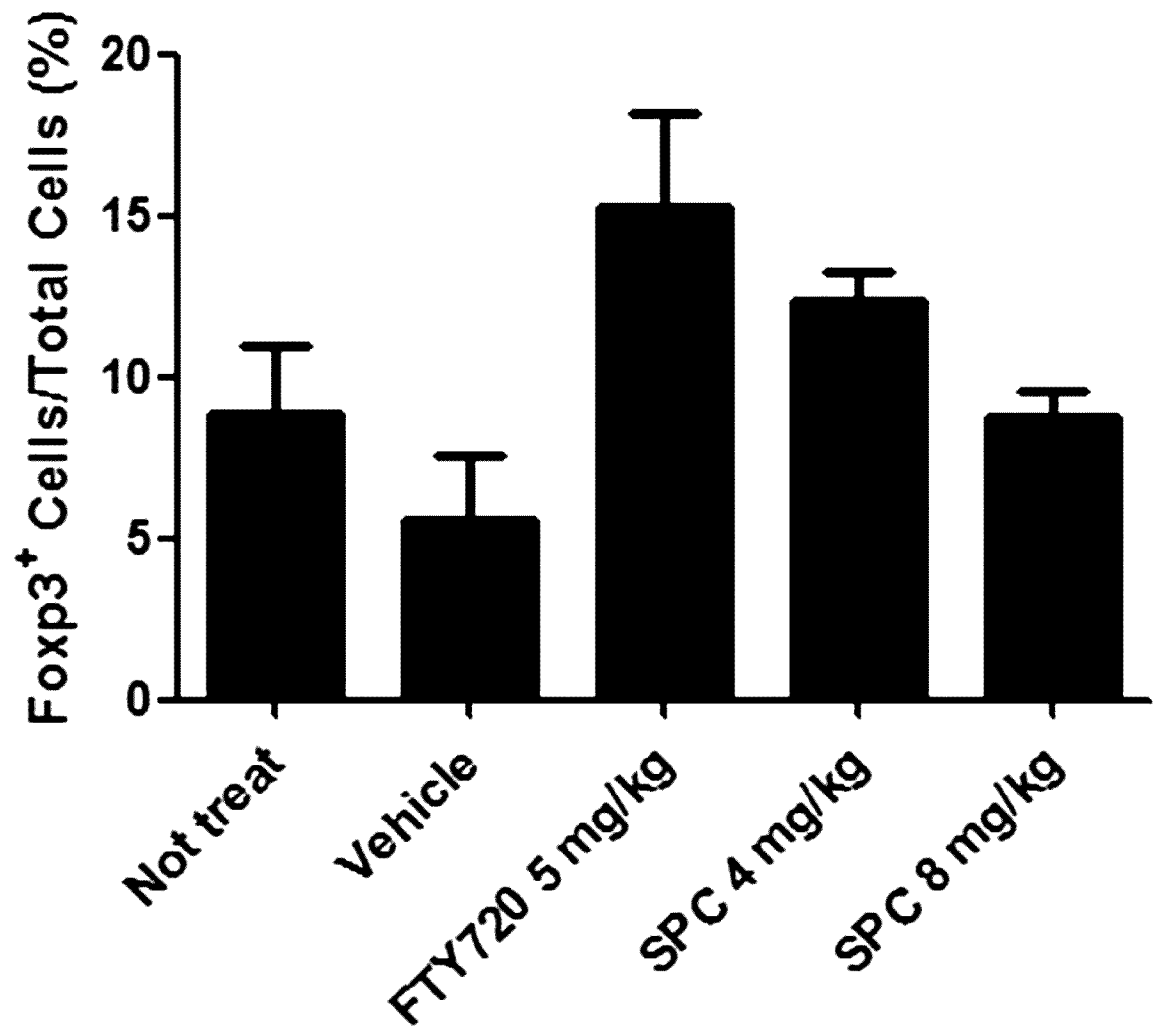
[도3j]



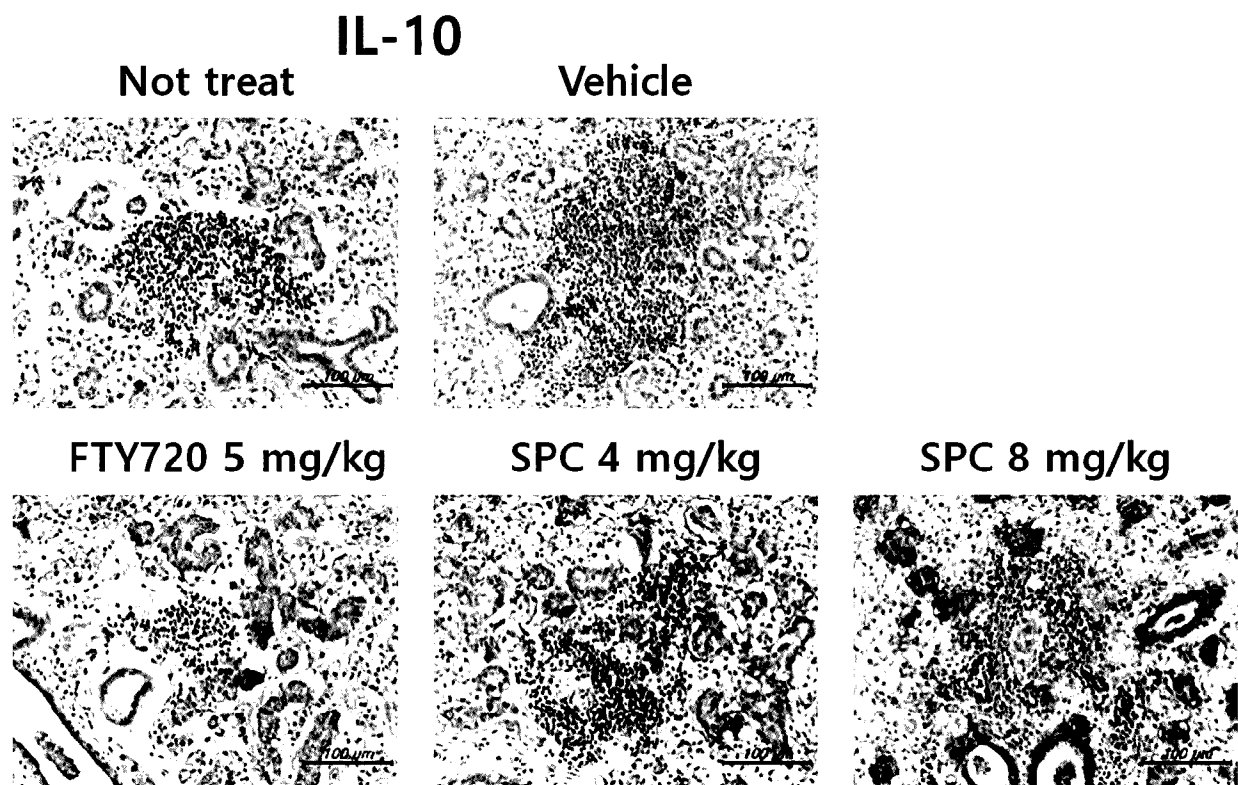
[도4a]



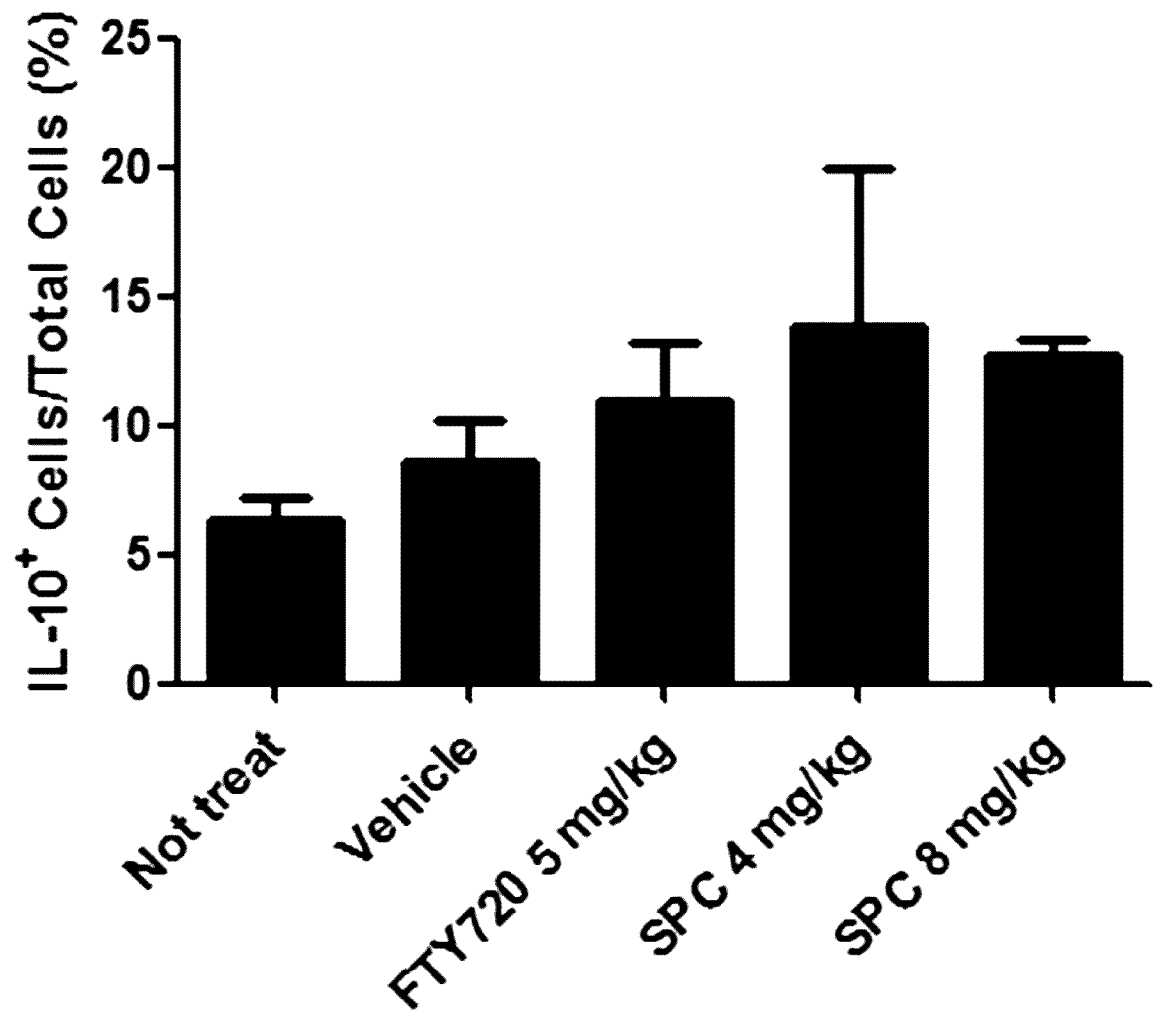
[도4b]



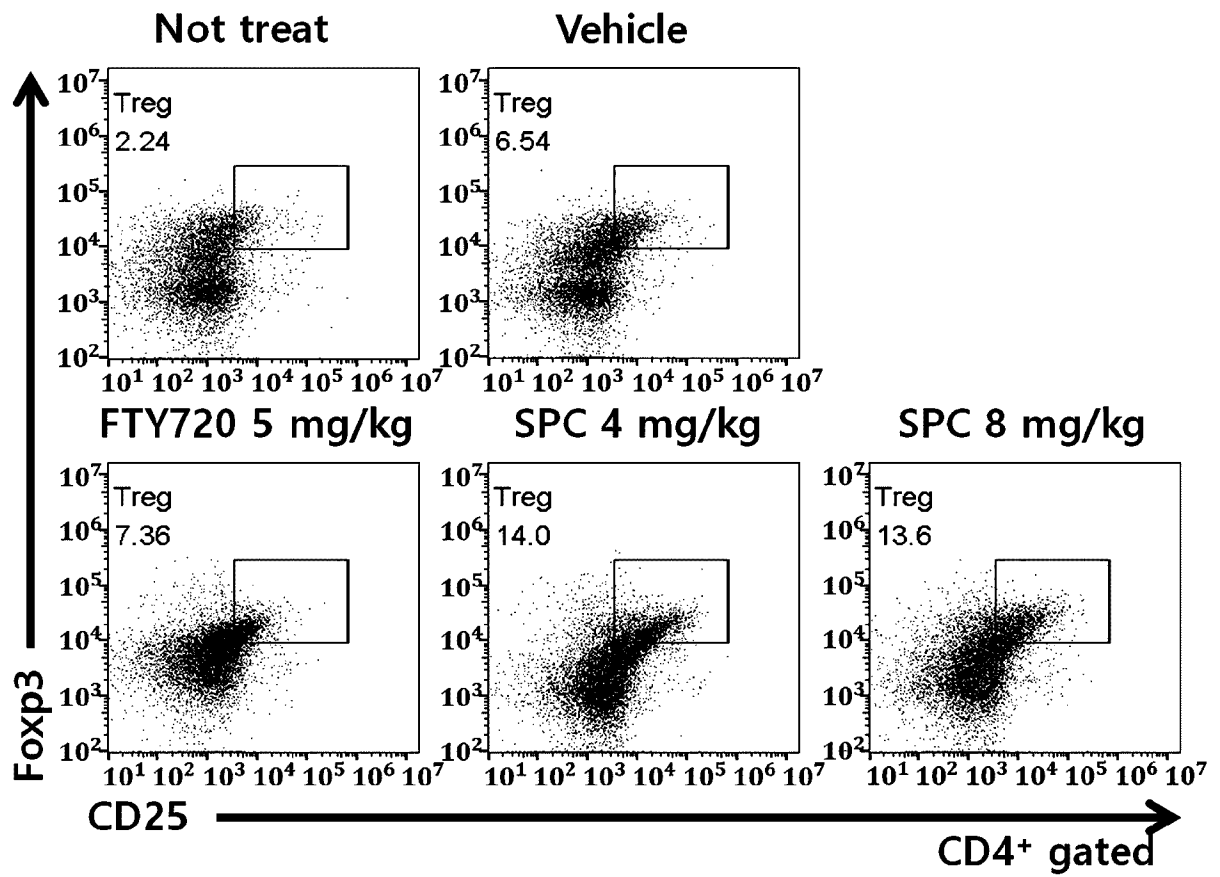
[도4c]



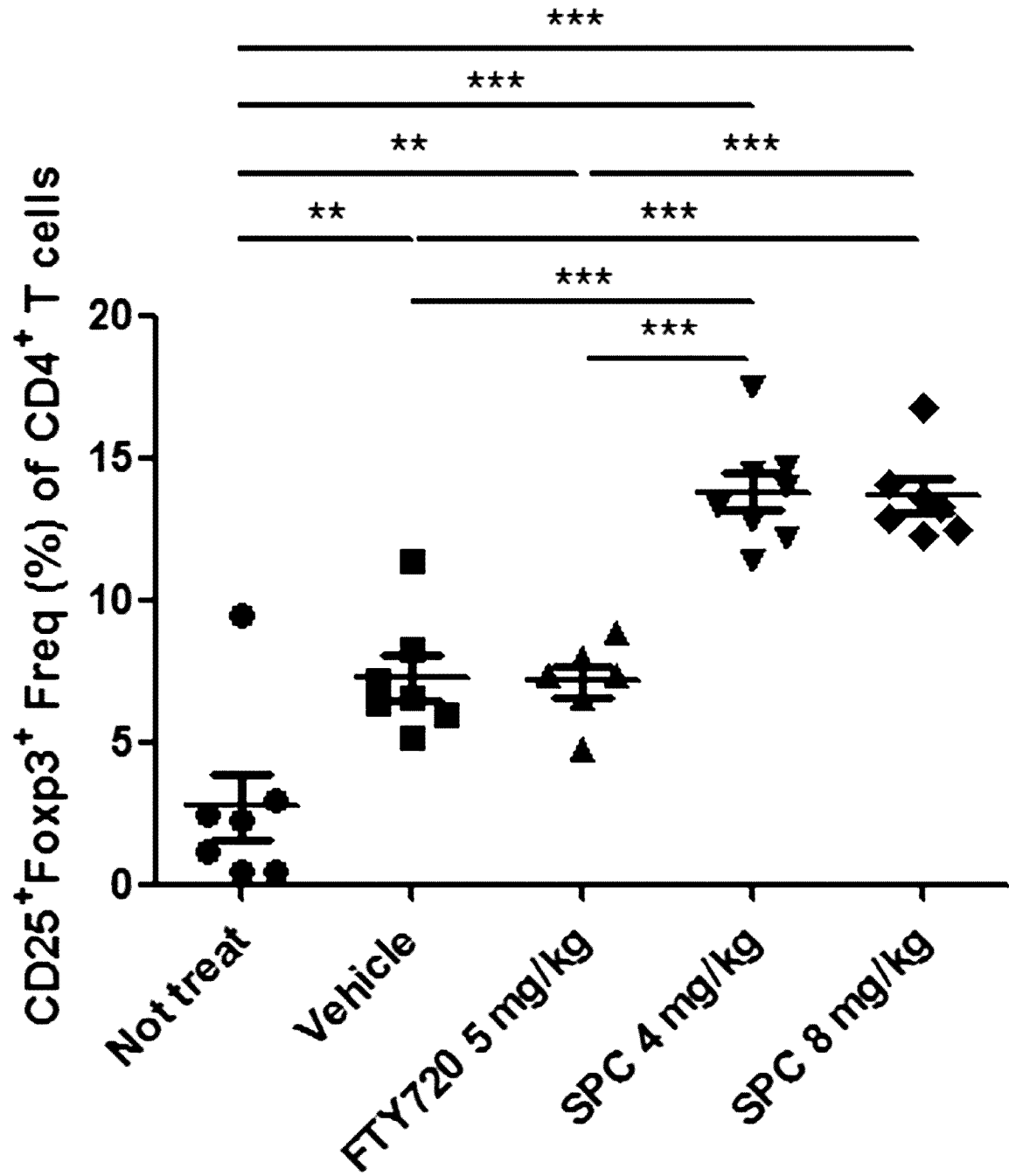
[도4d]



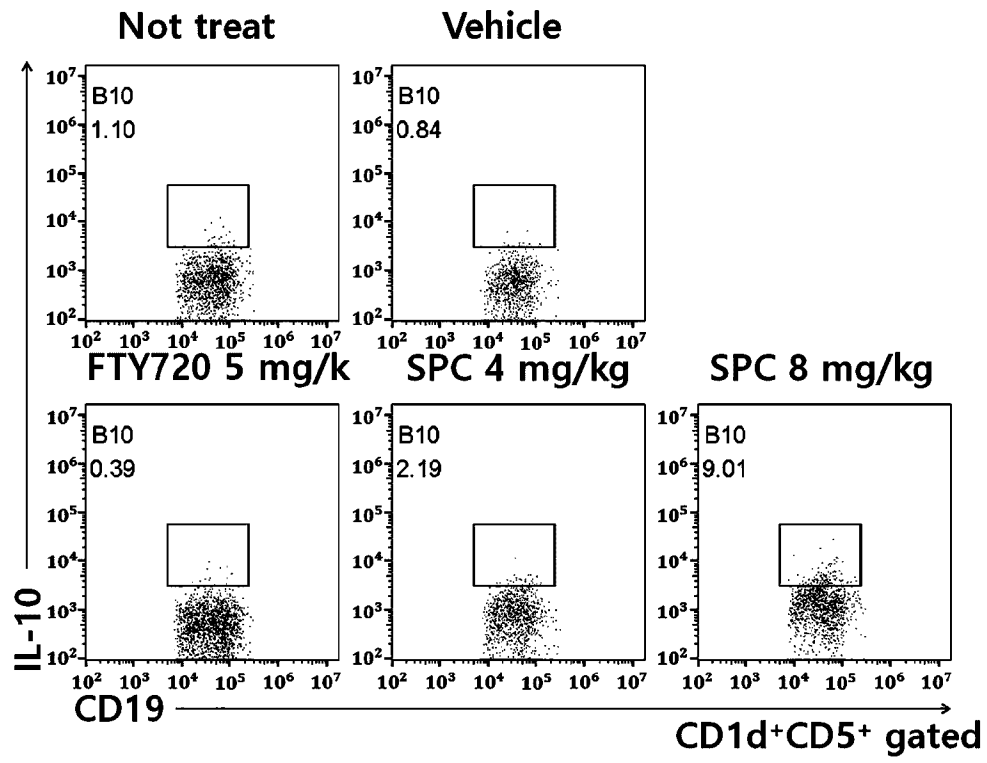
[도5a]



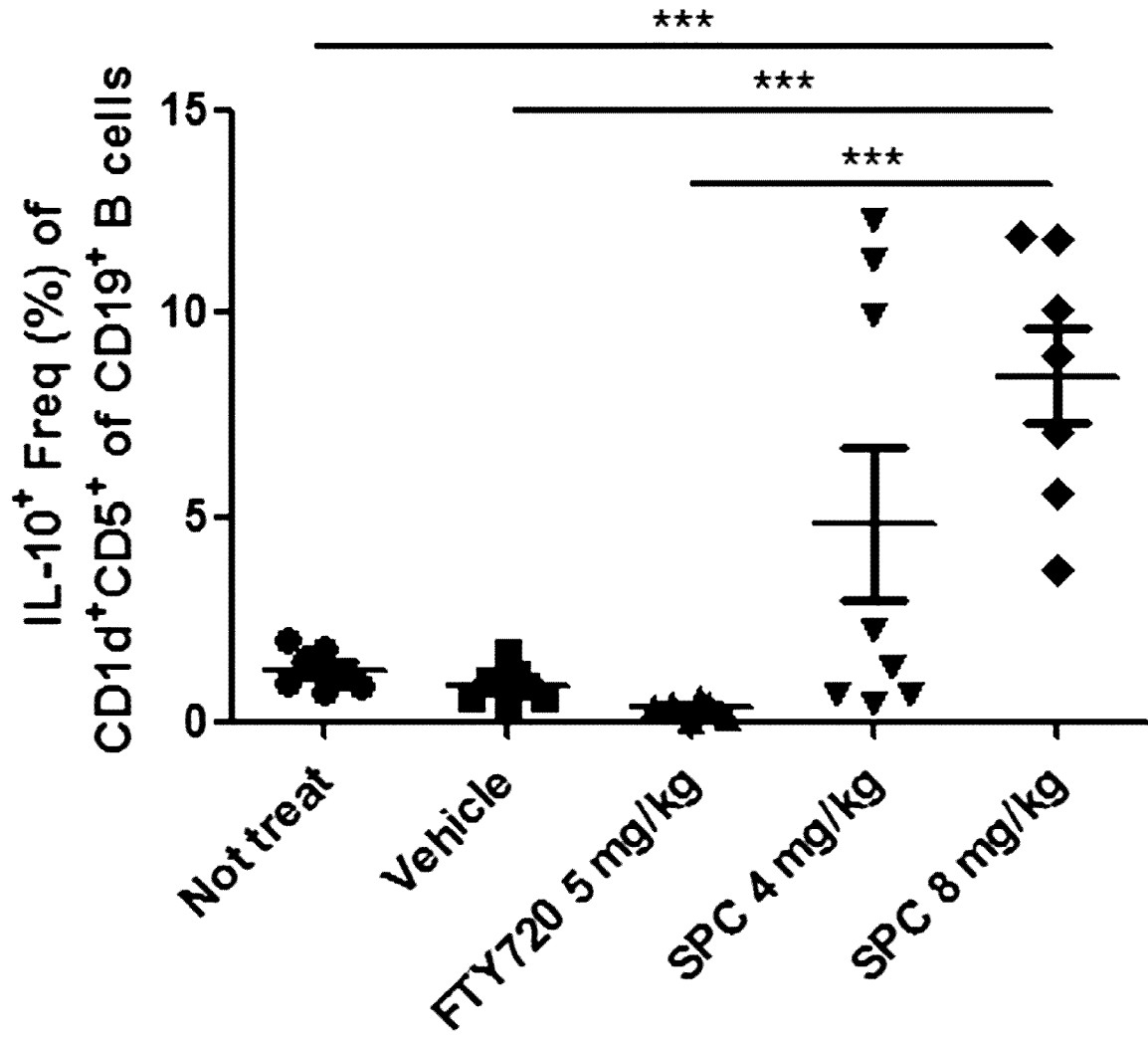
[도5b]



[도5c]



[도5d]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/002747

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/661(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)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 31/661(2006.01); A23L 1/30(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 31/047(2006.01); A61K 31/13(2006.01);
A61K 31/265(2006.01); A61K 31/353(2006.01); A61P 29/00(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: 스핑고실포스포릴콜린(sphingosylphosphorylcholine, SPC), 쇼그렌 증후군
(sjogren's syndrome), 치료(treatment), 예방(prevention), 제약(drug), 식품(food)**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	이하영 등. Sphingosylphosphorylcholine에 의한 류마티스 관절염 치료 효과 및 기전 규명. 국가연구 개발 최종보고서. 2016, pp. 1-8 (LEE, Hayeong et al. Therapeutic effect of sphingosylphosphorylcholine and its mode of action against rheumatoid arthritis. Final Report of National R&D.). See abstract, and pages 5-6.	1-9
A	KR 10-2020-0014501 A (THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 11 February 2020 (2020-02-11) See entire document.	1-9
A	KR 10-2008-0034575 A (AMOREPACIFIC CORPORATION) 22 April 2008 (2008-04-22) See entire document.	1-9
A	US 2002-0051980 A1 (WITTE, O. N. et al.) 02 May 2002 (2002-05-02) See entire document.	1-9



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

29 July 2021

Date of mailing of the international search report

29 July 2021

Name and mailing address of the ISA/KR

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

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/002747**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2011-0128542 A (THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 30 November 2011 (2011-11-30) See entire document.	1-9
A	KR 10-2019-0106578 A (THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 18 September 2019 (2019-09-18) See entire document.	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/002747

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.: **10**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 10 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as a diagnostic method (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/KR2021/002747

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2020-0014501	A	11 February 2020	None			
KR	10-2008-0034575	A	22 April 2008	KR	10-1349188	B1	08 January 2014
				WO	2008-048043	A1	24 April 2008
US	2002-0051980	A1	02 May 2002	EP	1030917	A1	30 August 2000
				JP	2001-523456	A	27 November 2001
				US	6207412	B1	27 March 2001
				US	6214562	B1	10 April 2001
				US	6383760	B1	07 May 2002
				US	6514696	B1	04 February 2003
				US	6569995	B1	27 May 2003
				US	6709830	B2	23 March 2004
				WO	01-81918	A1	01 November 2001
				WO	02-068602	A2	06 September 2002
				WO	2002-068602	A3	11 March 2004
				WO	99-25830	A1	27 May 1999
KR	10-2011-0128542	A	30 November 2011	KR	10-1705361	B1	10 February 2017
KR	10-2019-0106578	A	18 September 2019	None			

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/661(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/661(2006.01); A23L 1/30(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 31/047(2006.01); A61K 31/13(2006.01); A61K 31/265(2006.01); A61K 31/353(2006.01); A61P 29/00(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: 스프링고실포스포릴콜린(sphingosylphosphorylcholine, SPC), 쇼그렌 증후군(sjogren's syndrome), 치료(treatment), 예방(prevention), 제약(drug), 식품(food)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	이하영 등, "Sphingosylphosphorylcholine에 의한 류마티스 관절염 치료 효과 및 기전 규명", 국가연구개발 최종보고서, 2016, 페이지 1-8 요약문, 페이지 5-6	1-9
A	KR 10-2020-0014501 A (가톨릭대학교 산학협력단) 2020.02.11 전체 문헌	1-9
A	KR 10-2008-0034575 A ((주)아모레퍼시픽) 2008.04.22 전체 문헌	1-9
A	US 2002-0051980 A1 (WITTE, O. N. 등) 2002.05.02 전체 문헌	1-9
A	KR 10-2011-0128542 A (가톨릭대학교 산학협력단) 2011.11.30 전체 문헌	1-9
☒ 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 2021년07월29일(29.07.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년07월29일(29.07.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2019-0106578 A (가톨릭대학교 산학협력단) 2019.09.18 전체 문헌	1-9

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: **10**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 10은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법 및 진단방법에 관한 것입니다(PCT 17조(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
KR 10-2020-0014501 A	2020/02/11	없음	
KR 10-2008-0034575 A	2008/04/22	KR 10-1349188 B1	2014/01/08
		WO 2008-048043 A1	2008/04/24
US 2002-0051980 A1	2002/05/02	EP 1030917 A1	2000/08/30
		JP 2001-523456 A	2001/11/27
		US 6207412 B1	2001/03/27
		US 6214562 B1	2001/04/10
		US 6383760 B1	2002/05/07
		US 6514696 B1	2003/02/04
		US 6569995 B1	2003/05/27
		US 6709830 B2	2004/03/23
		WO 01-81918 A1	2001/11/01
		WO 02-068602 A2	2002/09/06
		WO 2002-068602 A3	2004/03/11
		WO 99-25830 A1	1999/05/27
KR 10-2011-0128542 A	2011/11/30	KR 10-1705361 B1	2017/02/10
KR 10-2019-0106578 A	2019/09/18	없음	