

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 10월 20일 (20.10.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/167420 A1

- (51) 국제특허분류:
A23L 1/30 (2006.01) A61K 31/365 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/009135
- (22) 국제출원일: 2015년 8월 31일 (31.08.2015)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0053419 2015년 4월 15일 (15.04.2015) KR
- (71) 출원인: 서울대학교 산학협력단 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) [KR/KR]; 08826 서울시 관악구 관악로 1, Seoul (KR). 주식회사 밥스누 (BOBSNU CO.,LTD.) [KR/KR]; 16509 경기도 수원시 영통구 예류타운로 101, 101동 204호, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 이기원 (LEE, Ki Won); 08861 서울시 관악구 난곡로 66, 107동 1504호, Seoul (KR). 양희 (YANG, Hee); 05705 서울시 송파구 송이로 15길 31, 103동 1401호, Seoul (KR). 정은선 (JEONG, Eun Sun); 16535 경기도 수원시 영통구 인계로 165, 503동 103호, Gyeonggi-do (KR). 김종란 (KIM, Jong Rhan); 08734 서울시 관악구 관악로 30길 27, 104동 1303호, Seoul

(KR). 김종은 (KIM, Jong Eun); 08839 서울시 관악구 신림로 12길 30-8, 108호, Seoul (KR). 이형주 (LEE, Hyong Joo); 06714 서울시 서초구 남부순환로 2311-12, 109동 1302호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인태동 (TAEDONG INTERNATIONAL PATENT&LAW FIRM); 06650 서울시 서초구 서초대로 50길 62-9, 301호, Seoul (KR).

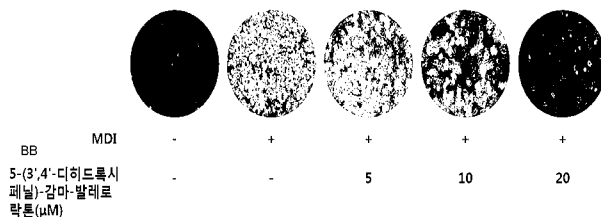
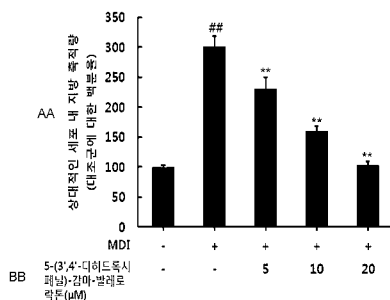
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, 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: FOOD COMPOSITION FOR PREVENTION OF METABOLIC DISEASES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF METABOLIC DISEASES, CONTAINING 5-(3',4'-DIHYDROXYPHENYL)-GAMMA-VALEROLACTONE OR 5-(3',4'-DIHYDROXYPHENYL)-GAMMA-VALEROLACTONE DERIVATIVE

(54) 발명의 명칭 : 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 유도체를 함유하는 대사성 질환 예방용 식품 조성물 및 대사성 질환 치료용 약품 조성물



AA ... Relative intracellular fat accumulation (Percentage for control groups)
BB ... 5-(3',4'-dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone (μM)

(57) Abstract: The present invention relates to a food composition for improvement of metabolic diseases and a pharmaceutical composition for prevention and treatment of metabolic diseases and, more specifically, to a food composition for improvement of metabolic diseases and a pharmaceutical composition for prevention and treatment of metabolic diseases, containing 5-(3',4'-dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone or a derivative thereof as an active ingredient. The 5-(3',4'-dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone or the derivative thereof contained in the food composition for improvement of metabolic diseases and the pharmaceutical composition for prevention and treatment of metabolic diseases of the present invention reduces the expression of the transcription factor C/EBPα which is expressed during accumulation of fat and adipocytic differentiation, thereby exhibiting excellent effects in the prevention and treatment of at least one metabolic disease selected from obesity, diabetes, hypertension, stroke, hyperlipidemia, atherosclerosis or cardiovascular diseases.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2016/167420 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, — 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

본 발명은 대사성 질환 개선용 식품 조성물 및 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체를 유효성분으로 함유하는 대사성 질환 개선용 식품 조성물 및 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 대사성 질환 개선용 식품 조성물 및 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물에 함유된 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone) 또는 이의 유도체는 지방 축적 및 지방 세포 분화 시 발현되는 전사인자 C/EBP α 의 발현을 감소시켜, 비만, 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 고지혈증, 동맥경화 또는 심혈관질환 중 선택되는 어느 하나 이상의 대사성 질환의 예방 및 치료에 우수한 효과를 발휘한다.

명세서

발명의 명칭: 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 유도체를 함유하는 대사성 질환 예방용 식품 조성물 및 대사성 질환 치료용 약품 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 대사성 질환 개선용 식품 조성물 및 대사성 질환 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone) 또는 이의 유도체를 유효성분으로 함유하는 대사성 질환 개선용 식품 조성물 및 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 대사성 질환(metabolic disease)이란 비만, 당뇨병, 심혈관 질환 및 고혈압, 고지혈증 등을 한 가지 질환 군으로 총칭하는 것이다. 국제 당뇨병 재단(International Diabetes Federation, IDF)에서 제시한 대사성 질환의 진단 기준으로는 허리둘레, 중성지방, HDL-콜레스테롤, 공복 혈당, 혈압 5가지 지표 중 3가지 이상이 기준치를 넘으면 대사성 질환으로 진단한다. 대사성 질환은 여러 가지 요소에 의해 일어나며 주로 생활환경과 과도한 영양 섭취 및 적은 에너지 소모로 인한 비만이 가장 근본적인 원인으로 알려져 있다. 대사성 질환으로 인한 사망자 수는 현재 암에 의한 사망자보다 많아졌고, 적극적인 대책과 효과적인 예방 관리가 필요한 질환이다 (KB. Keller, L. Lemberg, Am J Crit Care, 12(2):167-70, 2003).
- [3] 세계인구 중 약 25%에 해당하는 17억 명이 현재 과체중(BMI> 25)이고, 주요 시장인 미국, 유럽, 일본의 1억2천 명을 포함한 서구지역의 3억 명 이상이 비만환자(BMI> 30)로 분류되고 있다. 아울러 현재 세계적으로 어린이 5명 중 1명이 소아비만에 해당되며, 그 숫자도 급속도로 증가하고 있어 소아비만이 심각한 사회문제로 대두되고 있다. 소아비만은 특히 혈중 콜레스테롤과 중성지방의 수치가 높아 생활 습관병으로 불리는 당뇨, 고혈압, 뇌졸중 등의 주요 원인이 되고, 소아비만의 80% 이상이 성인비만으로 연결되어 나이가 들수록 비만으로 인한 건강상의 문제는 더욱 심각해져 또 다른 대사성 질환으로 발전될 수 있기 때문에 비만을 예방하는 것이 중요하다. 비만이 증가하게 된 주요 원인은 에너지 섭취는 많은데 비해 에너지 소비량이 적어 남은 에너지를 지방으로 축적하게 되는, 즉 에너지의 불균형에 기인한다. 현대인의 삶이 바빠짐에 따라 즉석 식품 및 고열량 식품을 섭취하게 되고, 인터넷과 텔레비전 시청 등에 의하여 활동 시간이 적어짐에 따라 생기게 된 결과이다 (SM. Wright,

- LJ. Aronne, *Abdom Imaging.*, 37(5):730-2, 2012). 비만은 또한 성별, 유전자, 환경 등과 최근에는 장내 미생물에 의하여도 영향을 받는다는 것이 확인되었다 (AJ. Cox *et al.*, *Lancet Diabetes Endocrinol.*, pii: S2213-8587(14)70134-2, 2014).
- [4] 이러한 비만의 치료방법으로 식이요법이나 운동요법은 시간과 노력이 많이 소요되고 실행이 어렵기 때문에 효과가 없을 경우, 비만치료제를 사용할 수 있으며 현재 널리 알려져 있는 주요 비만 치료제로는 제니칼, 리덕틸 등이 있다. 또한 심각한 비만이 진행되어 있는 경우에는 위를 묶거나 절제하는 수술을 통하여 체중을 감소시키는 방법도 사용되고 있다.
- [5] 올리스타트(orlistat)를 주원료로 하는 제니칼은 세계최초의 비만 치료제로서 리파아제의 작용을 억제하여 지방흡수를 억제시키고, 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 농도 감소, 혈당 개선효과를 보인다고 알려져 있으나 지방변, 장내가스발생, 복부팽만감 등의 부작용이 있다. 시부트라민(sibutramine)을 주원료로 하는 리덕틸의 경우, 1997년 FDA의 승인을 받아 세계 30여개 국가에서 판매 중인 제품으로 교감신경계의 세로토닌과 노르아드레날린의 재흡수를 억제하여 고농도로 유지함으로써 식욕저하 및 포만감을 유도하는 효능이 있으나 두통, 구갈, 식욕부진, 불면, 변비 등의 부작용이 알려져 최근 유럽 뿐 아니라 국내에서도 금지된 제품이다.
- [6] 이러한 합성 항비만 치료제들은 여러 부작용을 나타내며 한계를 보임에 따라 비교적 안전하다고 생각되는 천연활성물질에 대한 가치가 새롭게 부각되고 있다.
- [7] 한편,
5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone, 구조식: $C_{11}H_{12}O_4$, 분자량: 208.212 g/mol)은 폴리페놀이 풍부한 식품인 카카오, 녹차, 레드와인(포도) 등을 섭취하면 식품 내에 함유하고 있는 프로시아니딘(procyanidin) 또는 카테킨(catechin)이 장내 미생물에 의해 대사되어 생성되는 대사체이다. 따라서, 플라바놀(flavanol, 폴리페놀 중 가장 풍부한 성분)이 풍부한 식품을 섭취한 것을 확인하기 위한 바이오마커로서의 가능성이 있다.
- [8] 또한, 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤은 피부 광노화 및 암전이를 촉진시킨다고 알려진 바탕질 단백 분해효소(Matrix metalloproteinases; MMPs) 활성을 억제하고, 항산화 효능도 가진다고 보고되어 있다(T. Grimm *et al.*, *Free Radic Biol Med.*, 36(6):811-22, 2004). 특히, 콜라겐(Collagen)과 젤라틴(Gelatin)을 분해하는 MMP-1(matrix metalloproteinase-1) 활성을 50% 억제하는 농도가 대조군인 피크노제놀(pycnogenol)에서 보다 낮고, 콜라겐과 엘라스틴(elastin)을 분해하는 MMP-2 활성과 엘라스틴과 젤라틴을 분해하는 MMP-9 활성 모두 피크노제놀(pycnogenol) 보다 유의적으로 낮은 농도에서 억제할 수 있다고 보고되어 있다. 또한, 대사되기 전 물질인 카테킨(catechin)과 항산화 효능을 비교해보았을 때, 카테킨보다 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤의

항산화 효능이 유의적으로 좋은 것으로 알려져있다.

[9] 그러나, 현재까지

5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone)을 함유하는 대사성 질환 예방 및 치료용 조성물에 대해서는 알려진 바 없다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 본 발명은 항비만 효과가 있는 천연활성물질들을 새롭게 발굴하여, 비만뿐만 아니라 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 고지혈증, 동맥경화 또는 심혈관질환과 같은 대사성 질환 개선용 식품 조성물 및 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물을 개발하여 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

[11] 상기의 목적을 달성하기 위해 본 발명은

5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone) 또는 이의 유도체를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 비만, 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 고지혈증, 동맥경화 또는 심혈관질환 중 선택되는 어느 하나 이상의 대사성 질환 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[12] 본 발명의 대사성 질환 개선용 식품 조성물에 있어서, 상기

5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체는 카카오, 녹차, 레드 와인, 포도와 같이 폴리페놀이 풍부한 식품을 섭취하였을 때, 장내 균에 의하여 생성된 대사체 중 가장 높은 증가량을 보이는 물질일 수 있다.

[13] 상기 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체는 일 예로, 사람이 폴리페놀이 풍부한 식품을 섭취할 경우, 상기 식품 내에 함유하고 있는 프로시아니딘(procyanidin) 또는 카테킨(catechin)이 장내 미생물에 의해 대사되어 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone, 구조식: $C_{11}H_{12}O_4$),

3-(3',4'-디히드록시페닐)-델타-발레로락톤(3-(3',4'-dihydroxyphenyl)-delta-valerolactone, 구조식: $C_{11}H_{12}O_5$),

5-(3',4',5'-트리히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4',5'-trihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone, 구조식: $C_{11}H_{12}O_5$) 및

5-(3-메톡시-4-히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-gamma-valerolactone, 구조식: $C_{12}H_{14}O_4$)으로 생성될 수 있다.

[14] 본 발명의 대사성 질환 개선용 식품 조성물에 함유되는

5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체의 각 농도는 바람직하게 $1\ \mu\text{M}$ ~ $1\ \text{mM}$ 인 것이 좋으며, 더욱 바람직하게는 $5\sim 20\ \mu\text{M}$ 인 것이 좋다.

[15] 본 발명의 대사성 질환 개선용 식품 조성물에 있어서, 상기

5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체는 바람직하게 대사성 질환 개선용 식품 조성물 대비 0.00001~50 중량% 포함되는 것이 좋다. 0.00001 중량% 미만일 경우에는 그 효과가 미비하고, 50 중량%를 초과하는 경우에는 사용량 대비 효과 증가가 미미하여 비경제적이다.

- [16] 본 발명의 대사성 질환 개선용 식품 조성물은 일 예로, 육류, 곡류, 카페인 음료, 일반음료, 초콜렛, 빵류, 스낵류, 과자류, 사탕, 피자, 젤리, 면류, 껌류, 유제품류, 아이스크림류, 알코올성 음료, 술, 비타민 복합제 및 그 밖의 건강보조식품류 중 선택되는 어느 하나일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[17]

- [18] 또한, 본 발명은

5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone) 또는 이의 유도체를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 비만, 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 고지혈증, 동맥경화 또는 심혈관질환 중 선택되는 어느 하나 이상의 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공한다.

- [19] 본 발명의 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물에 있어서, 상기

5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체는 카카오, 녹차, 레드 와인, 포도와 같이 폴리페놀이 풍부한 식품을 섭취하였을 때, 장내 균에 의하여 생성된 대사체 중 가장 높은 증가량을 보이는 물질일 수 있다.

- [20] 상기 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체는 일 예로, 사람이 폴리페놀이 풍부한 식품을 섭취할 경우, 상기 식품 내에 함유하고 있는 프로시아니딘(procyanidin) 또는 카테킨(catechin)이 장내 미생물에 의해 대사되어 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone, 구조식: $C_{11}H_{12}O_4$), 3-(3',4'-디히드록시페닐)-델타-발레로락톤(3-(3',4'-dihydroxyphenyl)-delta-valerolactone, 구조식: $C_{11}H_{12}O_3$), 5-(3',4',5'-트리히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4',5'-trihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone, 구조식: $C_{11}H_{12}O_5$) 및 5-(3-메톡시-4-히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-gamma-valerolactone, 구조식: $C_{12}H_{14}O_4$)으로 생성될 수 있다.

- [21] 본 발명의 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물에 함유되는

5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체의 각 농도는 바람직하게 1 μ M~1 mM인 것이 좋으며, 더욱 바람직하게는 5~20 μ M인 것이 좋다.

- [22] 본 발명의 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물에서 있어서, 상기 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체는 바람직하게 대사성 질환 개선용 식품 조성물 대비 0.00001~50 중량% 포함되는 것이 좋다. 0.00001 중량% 미만일 경우에는 그 효과가 미비하고, 50 중량%를 초과하는 경우에는 사용량 대비 효과 증가가 미미하여 비경제적이다.

- [23] 한편, 본 발명의 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 더욱 포함할 수 있다. 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자이리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유가 있으며, 이중 선택되는 하나 이상을 사용할 수 있다. 또한, 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물인 약제인 경우 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 또는 방부제 중 선택되는 하나 이상을 추가적으로 포함할 수 있다.
- [24] 한편, 본 발명의 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물의 제형은 사용방법에 따라 바람직한 형태일 수 있으며, 특히 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 공지된 방법을 채택하여 제형화 하는 것이 좋다. 구체적인 제형의 예로는 경고제(PLASTERS), 과립제(GRANULES), 로션제(LOTIONS), 리니먼트제(LINIMENTS), 리모나데제(LEMONADES), 방향수제(AROMATIC WATERS), 산제(POWDERS), 시럽제(SYRUPS), 안연고제(OPHTHALMIC OINTMENTS), 액제(LIQUIDS AND SOLUTIONS), 에어로솔제(AEROSOLS), 엑스제(EXTRACTS), 엘릭실제(ELIXIRS), 연고제(OINTMENTS), 유동엑스제(FLUIDEXTRACTS), 유제(EMULSIONS), 현탁제(SUSPENSIONS), 전제(DECOCTIONS), 침제-INFUSIONS), 점안제(OPHTHALMIC SOLUTIONS), 정제(TABLETS), 좌제(SUPPOSITORIES), 주사제(INJECTIONS), 주정제(SPIRITS), 카타플라스마제(CATAPLASMA), 캡셀제(CAPSULES), 크림제(CREAMS), 트로키제(TROCHES), 톤크제(TINCTURES), 파스타제(PASTES), 환제(PILLS), 연질 또는 경질 젤라틴 캡셀 중 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [25] 한편, 본 발명의 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물의 투여량은 투여방법, 복용자의 연령, 성별, 체중, 및 질환의 중증도 등을 고려하여 결정하는 것이 좋다. 일 예로, 본 발명의 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물은 유효성분을 기준으로 하였을 때 1일 0.00001 내지 100 mg/kg(체중)으로 1회 이상 투여가능하다. 그러나 상기의 투여량은 예시하기 위한 일 예에 불과하며, 복용자의 상태에 따라 의사의 처방에 의해 변화될 수 있다.

발명의 효과

- [26] 본 발명의 대사성 질환 개선용 식품 조성물 및 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물에 함유된 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone) 또는 이의 유도체는 지방 축적 및 지방 세포 분화 시 발현되는 전사인자 C/EBP α 의 발현을 감소시켜, 비만, 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 고지혈증, 동맥경화

또는 심혈관질환 중 선택되는 어느 하나 이상의 대사성 질환의 예방 및 치료에 우수한 효과를 발휘한다.

도면의 간단한 설명

- [27] 도 1은 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤의 지방 축적 억제 효과를 나타낸 것으로, 레인 1은 무처리 대조군, 레인 2는 MDI 처리군, 레인 3은 MDI와 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 5 μ M 처리군, 레인 4는 MDI와 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 10 μ M 처리군, 레인 5는 MDI와 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 20 μ M 처리군이다.
- [28] 도 2는 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤의 C/EBP α 의 발현 억제 효과를 나타낸 것으로, 레인 1은 무처리 대조군이고, 레인 2는 MDI 처리군, 레인 3은 MDI와 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 5 μ M 처리군, 레인 4는 MDI와 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 10 μ M 처리군, 레인 5는 MDI와 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 20 μ M 처리군이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [29] 이하, 본 발명의 내용을 하기 실시예를 통해 더욱 상세히 설명하고자 한다. 다만, 본 발명의 권리범위가 하기 실시예에만 한정되는 것은 아니고, 그와 등가의 기술적 사상의 변형까지를 포함한다.
- [30]
- [31] [실험예 1: 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤의 지방 축적 억제 효과 측정]
- [32] 본 실험예에서는 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone)의 지방 축적 억제 효과를 분석하기 위하여 지방 전구세포를 분화시킨 후, 오일 레드 오 스테이닝(Oil Red O staining)(K. Tobe *et. al.*, *FEBS lett*, 215(2):345-9, 1987)을 수행하고자 하였다.
- [33] 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(LKT, USA)가 MDI(Methylisobutylxanthine)에 의한 지방세포의 분화 및 성장에 미치는 영향을 평가하기 위해 지방 전구 세포인 3T3-L1 세포(입수처: 미국세포주은행(ATCC))를 24-웰 플레이트(well plate)에 씨딩(seeding)하고 10% 우아 혈청(Bovine Calf Serum, BCS)과 안티바이오틱-안티마이코틱(Antibiotic-antimycotic) 10 ml/L이 첨가된 DMEM(Dulbecco-modified Eagle medium) 배지를 사용하여 37°C, 10% CO₂ 배양기(Forma Scientific Co., Marjetta, OH, USA)에서 융합(confluent)한 상태로 자랄 때까지 배양시켰다.
- [34] 융합(confluent)한 상태로 자란 3T3-L1 세포를 1% 안티바이오틱-안티마이코틱, 10% 우태아 혈청(Fetal bovine serum)을 포함한 DMEM 배지에 MDI{아이소부틸-메틸잔틴(isobutyl-methylxanthine) 0.5 mM,

덱사메타손(dexamethason) 1 μ M, 인슐린 5 μ g/ml}가 더 첨가된 배양액에서 이틀간 배양하여 분화된 지방세포(differentiation adipocyte)로 만든 후, 1% 안티바이오틱-안티마이코틱, 10% 우태아 혈청(Fetal bovine serum)을 포함한 DMEM 배지에 5 μ g/ml 인슐린을 더 포함하는 DMEM 배양액에서 이틀간 더 배양시키면서 성숙한 지방세포(mature adipocyte)로 분화시켰다.

[35] 그 후에는 1% 안티바이오틱-안티마이코틱, 10% 우태아 혈청(Fetal bovine serum)만 포함한 DMEM 배양액으로 교체하면서 이틀간 더 배양하여 완전히 분화된 지방세포를 형성시켰다.

[36] 3T3-L1세포에 MDI를 첨가하여 분화시키는 첫날부터 이틀 간격으로 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤을 5, 10, 20 μ M 농도로 배양액에 처리하였다. 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤은 DMSO에 녹여서 사용하였으며, 총 6일간 배양하여 분화가 완성된 시점에 배양액을 제거하고 분화된 지방세포에 함유된 지방구를 염색하였다. 이를 위해 35% 포름알데히드(formaldehyde) 500 μ l로 5분 동안 석션(suction)하고, 15분 동안 고정시켰다. 그 후, PBS로 3번 세척하여 오일 레드 오 용액(Oil Red O solution)을 넣고 15분 동안 염색시켰다. 15분 후, 용액을 제거하고 PBS로 4번 세척하고, 500 μ l의 이소프로판올(2-프로판올)(isopropanol(2-propanol))에 녹여 515 nm에서 흡광도(Optical Density, OD) 값을 측정하였다.

[37] 실험결과, 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤의 처리로 인해 세포 내 지방 축적량이 농도 의존적으로 감소함을 확인할 수 있었고 (도 1), 제니스틴을 80 μ M 농도로 처리하여 비교해 보았을 때, 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤을 4배 더 낮은 20 μ M 농도로 처리한 것과 유사한 효능을 가지는 것을 확인할 수 있었다.

[38]

[39] [실험예 2: 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤의 C/EBP α 발현 저해 효과 측정]

[40] 우리 몸의 최초 단계 세포인 줄기 세포에서 지방 세포로 분화되는 과정은 크게 코미트먼트(Commitment), 미토틱 클로날 익스팬션(Mitotic Clonal Expansion), 터미널 디퍼런시에이션(Terminal Differentiation)의 세부분으로 나뉜다. 줄기세포에서 코미트먼트(commitment)를 거치면 지방 전구 세포(pre-adipocyte)가 되고, 이것이 미토틱 클로날 익스팬션(Mitotic Clonal Expansion)을 거쳐 세포 숫자를 늘린 후 터미널 디퍼런시에이션(Terminal Differentiation)을 통해 세포 내 지방량을 늘리게 된다.

[41] 터미널 디퍼런시에이션(Terminal Differentiation)은 분화된 지방세포(adipocyte)가 세포 내에 지방의 양을 늘려나가는 과정이며, 이 과정을 촉진하는 중요한 전사인자로는 C/EBP α (CCAAT/enhancer-binding protein α)와 PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ)가 있다(E.D. Rosen *et al.*, *Mol Cell*, 4(4):611-7, 1999). C/EBP α 와 PPAR γ 는 상호 조절(Cross-regulation)을 통해

지방 전구 세포가 지방 세포로 분화하는 것을 조절한다(Z. Wu *et al.*, Mol Cell, 3(2):151-8, 1999). 또한 분화 과정 중 지방 세포는 지방산을 수용체를 통해 받아들여 지방 합성(lipogenesis)을 하게 된다. 그렇기 때문에 지방 전구 세포가 지방 세포로 분화하는 것을 방지하면 지방 합성에 관여하는 FAS(Fatty acid synthase)가 감소된다고 알려져 있다.

- [42] 따라서, 본 실험예에서는 분화된 지방세포가 세포 내에 지방의 양을 늘려나가는 과정을 촉진하는 중요한 전사인자 중 하나인 C/EBP α 의 발현에 대해 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤이 미치는 영향을 살펴보기 위하여 웨스턴 블랏팅(Western Blotting)(B.L. Upham *et. al.*, Carcinogenesis. 18:37-42, 1997)을 수행하고자 하였다.
- [43] 지방 전구 세포인 3T3-L1 세포를 10% 우태아 혈청(Fetal Bovine Serum; FBS)과 안티바이오틱-안티마이코틱(Antibiotic-antimycotic) 10 ml/L를 함유한 DMEM 배지에 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤을 농도별로 처리한 후, 각 6일 동안 배양하였다.
- [44] 배양된 세포로부터 단백질을 추출하기 위하여 'RIPA buffer(Cell signaling, Beverly, MA)'로 추출하였다. 단백질 함량은 'DC assay kit(Bio-Rad Corp., Richmond, CA, USA)'를 이용하여 결정하였다. 각각의 단백질 추출물들로부터 약 50 μ g에 해당하는 단백질을 '10% SDS-PAGE'에 넣어 전기 영동하여 분리하였다.
- [45] C/EBP α (Cell Signaling, Beverly, MA)를 각각 이용하여 반응시킨 후, ECL 키트(Amersham, Life Science, Denver, USA)를 이용하여 감지하였다.
- [46] 실험결과, 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤에 의한 전사인자 C/EBP α 의 발현 저해 효과를 확인하였다 (도 2).
- [47]
- [48] [실시예 1: 대사성 질환 개선용 식품 조성물 제조]
- [49] 본 실시예 1에서는 하기와 같이 대사성 질환 개선용 식품 조성물을 제조하였다.
- [50]
- [51] (1) 선식 제조
- [52] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60메쉬의 분말로 준비하였다. 검정콩, 검정깨 및 들깨 각각을 공지의 방법으로 찌서 건조시킨 후 배전 및 분쇄하여 입도 60메쉬의 분말로 준비하였다. 이후, 현미 30중량%, 율무 15중량%, 보리 20중량%, 찹쌀 9중량%, 들깨 7중량%, 검정콩 8중량%, 검정깨 7중량%, 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 3중량%, 영지 0.5중량% 및 지황 0.5중량%을 혼합하여 선식을 제조하였다.
- [53]
- [54] (2) 찹ینگ검 제조
- [55] 검 베이스 20중량%, 설탕 76.9중량%, 향료 1중량%, 물 2중량% 및 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 0.1중량%를

배합하여 통상의 방법으로 츄잉껌을 제조하였다.

[56]

[57] (3) 캔디 제조

[58] 설탕 60중량%, 물엿 39.8중량%, 향료 0.1중량% 및 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 0.1중량%를 배합하여 통상의 방법으로 캔디를 제조하였다.

[59]

[60] (4) 비스킷 제조

[61] 박력 1급 25.59중량%, 중력 1급 22.22중량%, 정백당 4.80중량%, 식염 0.73중량%, 포도당 0.78중량%, 팜쇼트닝 11.78중량%, 암모니움 1.54중량%, 중조 0.17중량%, 중아황산나트륨 0.16중량%, 쌀가루 1.45중량%, 비타민 B₁ 0.0001중량%, 비타민 B₂ 0.0001중량%, 밀크향 0.04중량%, 물 20.6998중량%, 전지분유 1.16중량%, 대용분유 0.29중량%, 제일인산칼슘 0.03중량%, 살포염 0.29중량% 및 분무유 7.27중량%와 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 1중량%를 배합하여 통상의 방법으로 비스킷을 제조하였다.

[62]

[63] (5) 건강음료 제조

[64] 꿀 0.26중량%, 치옥토산아미드 0.0002중량%, 니코틴산아미드 0.0004중량%, 염산리보플라빈나트륨 0.0001중량%, 염산피리독신 0.0001중량%, 이노시톨 0.001중량%, 오르트산 0.002중량%, 물 98.7362중량% 및 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 1중량%를 배합하여 통상의 방법으로 건강 음료를 제조하였다.

[65]

[66] (6) 소시지 제조

[67] 돈육 65.18중량%, 계육 25중량%, 전분 3.5중량%, 대두단백 1.7중량%, 식염 1.62중량%, 포도당 0.5중량% 및 글리세린 1.5중량%와 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 1중량%를 배합하여 통상의 방법으로 소시지를 제조하였다.

[68]

[69] (7) 건강보조식품 제조

[70] 스피루리나 55중량%, 구아검효소 분해물 10중량%, 비타민 B₁ 염산염 0.01중량%, 비타민 B₆ 염산염 0.01중량%, DL-메티오닌 0.23중량%, 스테아린산 마그네슘 0.7중량%, 유당 22.2중량% 및 옥수수전분 1.85중량%와 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 10중량%를 배합하여 통상의 방법으로 정제형 건강보조식품을 제조하였다.

[71]

[72] (8) 주류 제조

[73] 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 0.5중량%를 소주,

맥주, 양주 또는 과일주와 혼합하여 에멀전 상태로 만든 후, 진공상태에서 7,000 rpm으로 15분간 원심분리하거나 고속믹서기로 9,000 rpm에서 혼합하여 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 혼합물이 함유된 주류를 제조하였다.

[74]

[75] **[실시예 2: 대사성 질환 예방 및 치료용 약제 조성물 제조]**

[76] 본 실시예 2에서는 하기와 같이 대사성 질환 예방 및 치료용 약제 조성물을 제조하였다.

[77]

[78] (1) 산제 제조

[79] 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 1 g에 유당 2 g을 혼합하고, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[80]

[81] (2) 정제 제조

[82] 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 100 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 또는 스테아린산 마그네슘 2 mg을 혼합한 후 통상의 정제 제조방법에 따라 타정하여 정제를 제조하였다.

[83]

[84] (3) 캡슐제 제조

[85] 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 100 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2 mg을 혼합한 후 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[86]

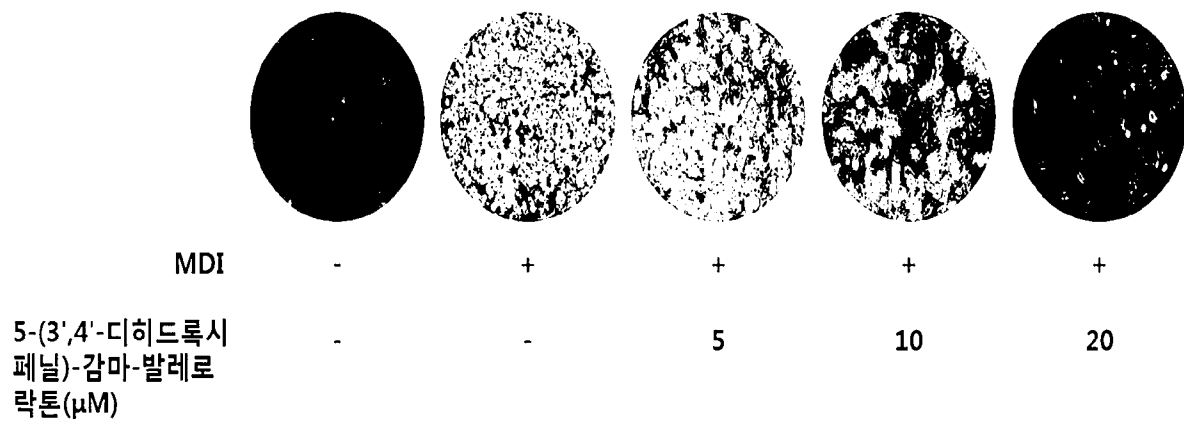
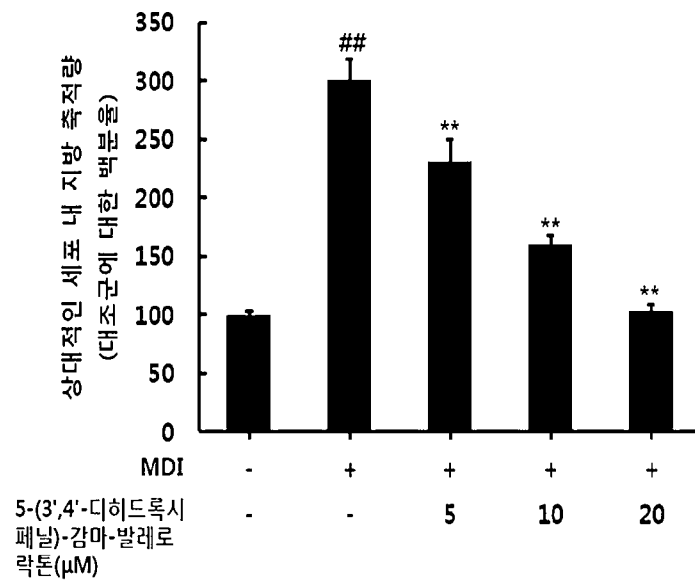
[87] (4) 주사제 제조

[88] 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤 또는 이의 유도체 100 mg에 주사용 증류수 적량을 가하여 용해시키고, pH를 약 7.5로 조절한 다음 2 ml 용량의 앰플에 충전 및 멸균시하여 주사제를 제조하였다.

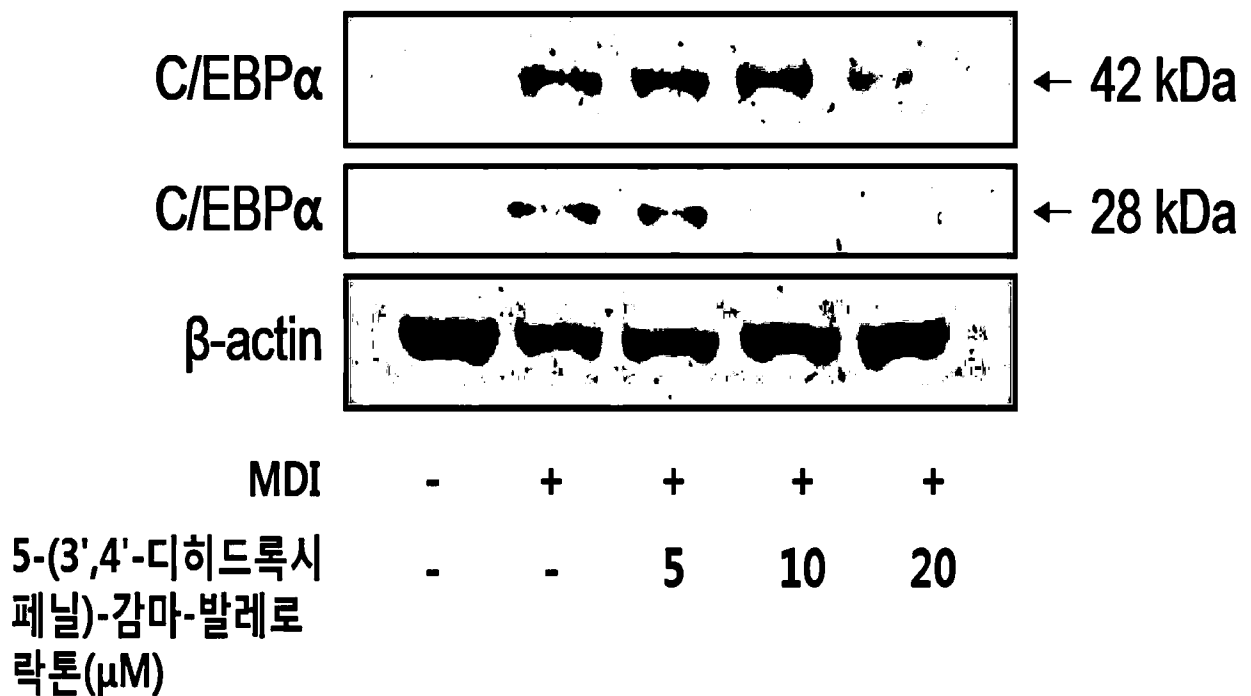
청구범위

- [청구항 1] 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone) 또는 이의 유도체를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 비만, 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 고지혈증, 동맥경화 또는 심혈관질환 중 선택되는 어느 하나 이상의 대사성 질환 개선용 식품 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기
5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone) 또는 이의 유도체는,
각각의 농도가 1 μ M~1 mM인 것을 특징으로 하는 대사성 질환 개선용 식품 조성물.
- [청구항 3] 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone) 또는 이의 유도체를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 비만, 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 고지혈증, 동맥경화 또는 심혈관질환 중 선택되는 어느 하나 이상의 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기
5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤(5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone) 또는 이의 유도체는,
각각의 농도가 1 μ M~1 mM인 것을 특징으로 하는 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물.

[도1]



[도2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/009135**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****A23L 1/30(2006.01)i, A61K 31/365(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)

A23L 1/30; A61K 36/14; A61K 31/475; A61K 38/19; A61K 38/17; A61K 31/4745; A61P 3/04; A61K 31/365

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: metabolic syndrome, 5-(3',4'-dihydroxyphenyl)-gamma-valerolacton, obesity, diabetes, hypertension

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SANCHEZ-PATAN, Fernando et al., "Synthesis, Analytical Features, and Biological Relevance of 5-(3',4'-dihydroxyphenyl)-γ-valerolactone, a Microbial Meta-Bolite derived from the Catabolism of Dietary Flavan-3-ols", Journal of Agricultural and Food Chemistry, 16 June 2011, vol. 59, no. 13, pages 7083-7091 See abstract.	1-4
A	GRIMM, Tanja et al., "Antioxidant Activity and Inhibition of Matrix Metallo-Proteinases by Metabolites of Maritime Pine Bark Extract (Pycnogenol)", Free Radical Biology & Medicine, 15 March 2004, vol. 36, no. 6, pages 811-822 See abstract.	1-4
A	KR 10-2014-0019277 A (DONG-A UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION FOR INDUSTRY-ACADEMY COOPERATION) 14 February 2014 See claims 1-2.	1-4
A	KR 10-2013-0099755 A (KOREA FOOD RESEARCH INSTITUTE) 06 September 2013 See claims 1-2.	1-4
A	KR 10-1138565 B1 (DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 10 May 2012 See abstract.	1-4



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

"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

14 JANUARY 2016 (14.01.2016)

Date of mailing of the international search report

15 JANUARY 2016 (15.01.2016)

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2015/009135

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2014-0019277 A	14/02/2014	KR 10-2014-0050120 A	29/04/2014
KR 10-2013-0099755 A	06/09/2013	KR 10-1371354 B1	10/03/2014
KR 10-1138565 B1	10/05/2012	KR 10-2011-0107625 A	04/10/2011
		WO 2011-118953 A2	29/09/2011
		WO 2011-118953 A3	12/01/2012

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A23L 1/30(2006.01)i, A61K 31/365(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A23L 1/30; A61K 36/14; A61K 31/475; A61K 38/19; A61K 38/17; A61K 31/4745; A61P 3/04; A61K 31/365

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: 대사성 질환, 5-(3',4'-디히드록시페닐)-감마-발레로락톤, 비만, 당뇨, 고혈압

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	SANCHEZ-PATAN, FERNANDO 등, 'Synthesis, analytical features, and biological relevance of 5-(3',4'-dihydroxyphenyl)-γ-valerolactone, a microbial metabolite derived from the catabolism of dietary flavan-3-ols', Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011.06.16, 59권, 13호, 페이지 7083-7091 요약 참조.	1-4
A	GRIMM, TANJA 등, 'Antioxidant activity and inhibition of matrix metalloproteinases by metabolites of maritime pine bark extract (pycnogenol)', Free Radical Biology & Medicine, 2004.03.15, 36권, 6호, 페이지 811-822 요약 참조.	1-4
A	KR 10-2014-0019277 A (동아대학교 산학협력단) 2014.02.14 청구항 1-2 참조.	1-4
A	KR 10-2013-0099755 A (한국식품연구원) 2013.09.06 청구항 1-2 참조.	1-4
A	KR 10-1138565 B1 (동아제약주식회사) 2012.05.10 요약 참조.	1-4

☐ 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

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 01월 14일 (14.01.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 01월 15일 (15.01.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

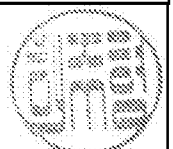
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-8150



국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-2014-0019277 A	2014/02/14	KR 10-2014-0050120 A	2014/04/29
KR 10-2013-0099755 A	2013/09/06	KR 10-1371354 B1	2014/03/10
KR 10-1138565 B1	2012/05/10	KR 10-2011-0107625 A	2011/10/04
		WO 2011-118953 A2	2011/09/29
		WO 2011-118953 A3	2012/01/12