(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014 년 3 월 20 일 (20.03.2014)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2014/042355 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 36/185 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2013/006739

(22) 국제출원일: 2013 년 7 월 26 일 (26.07.2013)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2012-0102685 2012 년 9 월 17 일 (17.09.2012) KR

(71) 출원인: **한국생명공학연구원 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF BIOSCIENCE AND BIOTECHNOLOGY)** [KR/KR]; 305-806 대전시 유성구 과학로 125, Daejeon (KR).

(72) 발명자: **권병목 (KWON, Byoung-Mog)**; 305-806 대전시 유성구 과학로 125, Daejeon (KR). **한동초 (HAN, Dong Cho)**; 305-806 대전시 유성구 과학로 125, Daejeon (KR). **박상홍 (PARK, Sang-Hong)**; 305-806 대전시 유성구 과학로 125, Daejeon (KR). **이중구 (LEE, Joongku)**; 305-806 대전시 유성구 과학로 125, Daejeon (KR). **전윤정 (JEON, Yoon-jeong)**; 305-806 대전시 유성구 과학로 125, Daejeon (KR).

(74) 대리인: **이원희 (LEE, Won-Hee)**; 135-080 서울시 강남구 역삼동 642-16 성지하이츠 2 차 8 층, 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, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, 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.

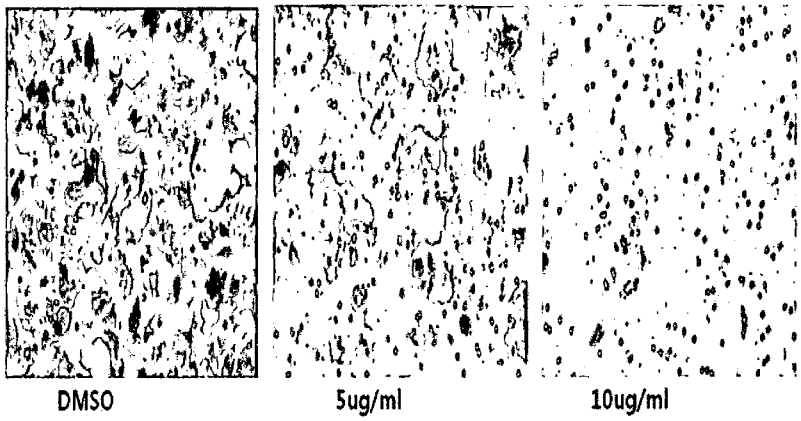
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) **Title**: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING CANCER OR METASTASIS, CONTAINING *QUASSIA UNDULATA* EXTRACT OR FRACTION THEREOF AS ACTIVE INGREDIENT

(54) **발명의 명칭** : 퀘시아 운둘라타의 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 암 또는 암 전이 억제용 약학적 조성물

[도 1]



(57) **Abstract**: The present invention relates to a composition for inhibiting cancer or metastasis, containing a *Quassia undulata* extract or a fraction thereof as an active ingredient. More specifically, an extract of *Quassia undulata* roots extracted by using water, an alcohol or a mixture thereof as a solvent, or a fraction thereof has been ascertained to inhibit the growth of cancer cells, inhibit the metastasis of cancer cells, and inhibit the formation of a human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) tube, which plays an important role in angiogenesis, and thus can be useful as a composition for inhibiting cancer or metastasis or as a composition for inhibiting angiogenesis.

(57) **요약서**: 본 발명은 퀘시아 운둘라타(Quassia undulata)의 추출물 또는 이의 분획물을

[다음 쪽 계속]

WO 2014/042355 A1

유효성분으로 함유하는 암 또는 암 전이 억제용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 물, 알코올 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출되는 퀘시아 운둘라타의 뿌리 추출물 또는 이의 분획물은 암 세포의 성장 억제, 암 세포 이동의 억제 및 혈관 신생 형성에 중요한 역할을 하는 혈관 내피 세포(HUVEC) 튜브 형성 억제에 효과가 있음을 확인함으로써, 암 또는 암전이 억제용 조성물, 및 신생 혈관 억제용 조성물로 유용하게 이용될 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

퀘시아 운둘라타의 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 암 또는 암 전이 억제용 약학적 조성물

【기술분야】

본 발명은 퀘시아 운둘라타(*Quassia undulata*) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 암 치료 또는 암 전이 억제용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 물, 알코올 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출되는 퀘시아 운둘라타의 뿌리의 추출물, 또는 이의 활성 분획물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 및 치료, 또는 암 전이 억제용 약학적 조성물, 또는 신생혈관 형성 억제용 약학적 조성물에 관한 것이다.

【배경기술】

암이란 주로 통제되지 않는 세포의 증식에서 시작되어 주위의 정상조직 또는 기관으로 침윤하여 파괴시키고 새로운 성장 장소를 만들 수 있어 개체의 생명을 빼앗아 갈 수 있는 질환 군을 총칭한다.

지난 10여 년 동안 암을 정복하기 위해 세포주기나 세포사멸(apoptosis)의 조절과 발암유전자나 암 억제 유전자들을 포함한 새로운 표적을 모색함에 있어서 눈에 띄는 발전을 거듭해 왔음에도 불구하고 암의 발생률은 문명이 발달함에 따라 증가되고 있다. 현재, 암환자의 치료법은 외과적 수술, 방사선 치료 및 40여 종의 강한 세포독성을 보이는 항암물질 투여에 의한 화학요법에 의존하고 있는 상태인데, 이들 치료법도 대부분 조기 암환자나 특정 암에만 국한되어 암으로 인한 사망은 계속 증가하고 있는 추세이다. 한편, 암이 생명에 위협이 되는 가장 큰 원인은 암세포의 전이성에 있으며, 암으로 인한 사망의 대부분은 암 전이로 설명된다. 현재 임상적으로 입증된 보편적인 암 치료 방법이 외과 수술이지만, 원인이

되는 암이 제거되더라도 다른 조직으로 전이된 암세포에 의해 환자의 치료가 어렵게 된다. 따라서 암 정복은 실질적으로는 암 전이와의 싸움이라 볼 수 있다.

암 전이에 있어서 세포의 이동은 여러 단계에 관여하는데, 암세포가 초기의 원발암 위치에서 세포간질(extracellular matrix(ECM))을 지나 혈관으로 이동할 때, 제 2의 전이 조직에서 혈관 밖으로 이동할 때 및 신생혈관에서 혈관 내피세포(vascular endothelial cell)가 이동할 때에 관여하는 등 그 과정이 매우 복잡하고 다양한 기능을 갖고 있다.

이동하는 세포는 세포이동 유도물질에 의해 활성화된 신호수용체에 의해 극성(polarity)이 유도된다. 세포 앞쪽의 끝부분은 엑틴(actin)의 중합에 의해 세포막이 앞으로 확장되며 인테그린(integrin)을 통해 세포간질에 부착한다. 이때, 엑틴 폴리머에 결합된 마이오신(myosin)에 의해 엑틴 폴리머들 사이에 강한 수축력이 형성되며 세포 전체에 강한 수축력이 부여된다. 따라서 세포의 앞부분 및 뒷부분의 부착력의 차이에 의해 세포이동의 방향이 결정된다. 만약 새로 형성된 앞부분의 부착력이 뒷부분의 부착력 보다 클 경우 세포의 뒷부분이 세포간질로부터 떨어져 세포는 앞으로 이동하게 되며, 그 반대의 경우 세포는 원래의 위치에 머물게 된다. 세포이동 신호수용체에 의해 활성화된 신호전달 분자에 따라 구조 형태학적으로 다른 세포돌출부가(lamellipoda, Filapoda) 형성된다. 이런 서로 다른 돌출부는 모두 실모양의 액틴(actin)을 포함할 뿐만 아니라 다양한 구조적, 신호적 단백질 세트를 포함하고 ECM과 역동적인 상호관계를 이끈다(Peter Friedl, *et al.. Nature Cancer Review,* 2003, 3: 362).

암세포 이동을 표적으로 하는 항암제는 암 전이 억제를 목표로 하고 있다. 세포이동 억제제가 최상의 표적은 아니나, 우리가 추구하는 암 환자의 생명을 연장할 수 있는 현실적인 접근 방법이라고 할 수 있다. 실제로 암은

어떤 부위에 발생하든지 생성 부위만 찾으면 외과적 수술에 의해 간단하게 제거될 수 있는데, 이러한 외과적 수술의 한계는 암세포가 원발암 부위 이외의 여러 다른 곳으로 퍼져나가기 때문에 초기 시기에만 수술을 통한 완치를 기대할 수 있다. 그러나 초기에 암을 진단하지 못하였을 경우에는 이미 암세포가 혈관을 경유하여 온몸에 퍼져있고 제2, 또는 제3의 위치에서 매우 작은 콜로니(colony)를 형성한 경우에는 외과적 수술에 의해서는 암 치료를 성공적으로 치료할 수 없다. 실제로 많은 경우 암세포가 전이되어 외과적 치료를 포기하는 경우가 많은데, 이러한 경우에는 더 이상의 전이가 확산되지 않도록 암세포 이동을 억제한 상태에서 항암제를 투여하여 암세포의 사멸을 유도함으로써, 환자의 생명을 연장시키는데 도움을 줄 수 있을 것이다. 따라서, 암세포의 이동 억제제의 개발은 새로운 개념의 신약 항암제로 개발될 수 있으며, 확인된 저해제는 세포의 이동에 관한 학문적 연구에 중요한 재료로 사용될 수 있다.

혈관신생(angiogenesis)은 기존 혈관으로부터 새로운 혈관이 형성되는 과정을 말하는데, 악성종양으로 전개되는 과정 중 암의 전이 시에 이러한 혈관신생과정이 필수적으로 동반된다(Jack l. Arbiser, *et al.*, *Proc. Natl. Aced. Sci. USA*, 1997, 94: 861). 최근, 새로운 항암제 개발 방법으로서 이러한 혈관신생 저해제가 주목을 받고 있는데, 그 이유는 첫째, 혈관신생작용은 원발성 혹은 전이성 종양에서 필수적이며, 암 조직은 신생혈관에 의한 영양분과 산소 공급이 없으면 1-2 이상 성장할 수 없다(J. Folkman. *Semin Cancer Biol.*, 1992, 3: 65). 혈관신생작용이 일어나는 동안 원발성 암세포가 혈관 내로 유입되어 다른 장소로 이동하여 전이 암을 형성하게 된다. 따라서 혈관신생 억제제는 모든 고형성 종양(solid tumor)에서 공통적으로 사용할 수 있다는 가능성이다. 둘째, 기존의 항암화학요법은 암세포가 빠르게 성장하는 특징을 이용하여 치료하기 때문에 비교적 세포주기(turn over)가 빠른 골수세포, 위장관계세포에 독작용(cytotoxicity)을 나타내는 반면 혈관신생 억제제는 장기 투여에도 비교적 적은 부작용은 나타낼 수 있다는 점이다.

뿐만 아니라, 항암 화학요법은 형질이 변형된 암세포를 치료 목표로 하기 때문에 새로운 내성을 나타낼 수 있지만, 혈관신생 억제제는 정상혈관 세포가 치료의 대상이라는 점에서 내성을 나타낼 가능성이 작다. 셋째, 하나의 혈관 세포는 수백 개의 암세포에 영양분과 산소를 공급하기 때문에 하나의 혈관 세포의 억제를 통해서 많은 암세포를 억제하는 효과적인 치료방법이 될 수 있다. 마지막으로 항암제 전달방법에 있어서 기존의 항암 요법의 경우 항암제가 혈관 밖으로 유출되어 암세포에 영향을 나타내는 반면 혈관신생 억제제는 직접 혈관 내피세포에 접촉하여 작용함으로 약물전달이 용이하다는 점 등이다.

1970년대 초, 하버드 의대의 포크만(Folkman) 박사에 의해 암세포가 혈관신생을 유도하기 위해서 특정 인자를 분비한다는 가설이 제안되었고, 이후 포크만 박사 연구그룹을 포함한 여러 연구팀의 노력으로 이러한 혈관신생이 암세포의 전이과정에 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀졌으며, 아울러 혈관신생을 저해하는 인자의 존재도 밝혀졌다(J. Folkman, *et al.*, *Science*, 1987, 235: 442). 1985년에는 하버드 의대의 발리(Vallee) 박사팀에 의해 신생혈관 유도인자인 앤지오제닌(angiogenin)이 인간의 결정선 암세포의 분비액으로부터 최초로 발견되었다. 또한, 고형암(solid tumor)은 자기 주위로 유도된 새로운 혈관을 이용하여 영양분을 공급받고 노폐물을 배설함으로써 계속 성장할 수 있으며, 이 암세포가 순환기에 연결되어 폐, 간 등의 다른 부위로 전이된다는 사실도 밝혀지게 되었다(I. A. liotta, *et al.*, *Cell*, 1991, 64: 327). 아울러, 혈관신생 억제인자 중의 하나인 앤지오스타틴(angiostatin)은 폐암세포의 전이와 성장을 막는다는 것이 발표되었다(M. S. O'Relly, *et al.*, *Cell*, 1994, 79: 715). 이와 같은 사실들은 암 연구의 초기에 암세포가 혐기성 호흡을 하는 조직으로서 이해되기도 한 것과는 달리, 암세포의 성장에는 산소와 영양소 공급이 절대적이라는 것을 보여주는 것이다.

1993년 독일 과학자들은 혈관신생의 유도를 저해하는 화학물질을 콩에서 분리하였다고 발표하였다(T. Fotsis, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90: 2690). 이 물질은 제니스테인(genistein)이라고 명명되었는데, 작은 악성종양이 크게 자라는 것을 억제할 수 있을 것으로 기대되고 있다. 일본인의 경우 콩을 많이 섭취하므로 전립선암을 갖는 빈도가 서구인에 비해 매우 낮다. 그러나 일본인이 서구로 이민간 후 단 몇 년 동안이라도 콩을 많이 먹지 않으면 전립선암을 갖는 빈도가 급격히 증가한다고 보고 되고 있다(F. M. Uckun, *et al.*, *Science*, 1995 267: 886). 그리고, 1995년 미국 미네소타 대학의 Faith M. Uckun 박사 팀은 단일클론 항체에 제니스테인을 가교 결합시킨 약을 인간 BCP 백혈병 세포(leukemia cell)를 이식한 쥐에 투여한 결과 놀랍게도 인간 BCP 백혈병 세포가 99.999% 소멸되었음을 보고하였다(F. M. Uckun, *et al.*, *Science*, 1995, 267: 886).

따라서, 새로운 혈관신생을 억제하는 물질(angiogenesis inhibitor)의 발견은 암의 성장 기전을 밝히는 단서가 되고, 암의 조기진단 및 예방, 치료에 응용될 수 있을 뿐만 아니라 혈관신생과정과 관련된 질병인 당뇨병성 망막증, 류마티스성 관절염, 만성염증 및 혈관종 등의 질병 치료에도 광범위하게 사용될 수 있다. 이런 이유로 인해 그동안 학계 및 산업계는 이것에 대해 계속적으로 관심을 두고 연구 및 개발에 노력을 하고 있는 실정이다(W. Auerbach, *et al.*, *Pharmac. Ther.*, 1994, 61: 265).

이에, 본 발명자들은 암 전이에 관계되는 세포이동의 억제활성 및 신생혈관에 대한 억제활성을 동시에 가지는 퀘시아 운둘라타의 뿌리 추출물 또는 이의 분획물을 발견하였으며 상기의 퀘시아 운둘라타의 뿌리 추출물 또는 이의 분획물을 이용하여 암세포 이동억제를 통한 전이 억제 및 암세포의 사멸 유도 효과가 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

본 발명의 목적은 퀘시아 운둘라타(Quassia undulata) 뿌리의 추출물 또는 이의 활성 분획물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 및 치료용 조성물, 암 전이 억제용 조성물, 혈관 신생 형성 억제용 조성물 또는 암 예방 및 개선용 건강식품을 제공하는 것이다.

【기술적 해결방법】

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 퀘시아 운둘라타(*Quassia undulata*) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 암 또는 암 전이 억제용 약학적 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 신생혈관 형성 억제용 약학적 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 신생혈관 형성에 기인한 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 암 또는 암 전이 억제용 건강식품을 제공한다.

또한, 본 발명은 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 신생혈관 형성 억제용 건강식품을 제공한다.

또한, 본 발명은 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 신생혈관 형성에 기인한 질환의 예방 및 개선용 건강식품을 제공한다.

또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 암에 걸린 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 암에 걸린 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 전이 억제 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 예방 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 혈관 신생 형성 억제 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 암 예방 및 치료용 약학적 조성물로 사용하기 위한 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물의 용도를 제공한다.

또한, 본 발명은 암 예방 및 개선용 건강 식품으로 사용하기 위한 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물의 용도를 제공한다.

또한, 본 발명은 혈관 신생 형성 억제용 건강 식품으로 사용 하기 위한 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물의 용도를 제공한다.

【유리한 효과】

본 발명의 퀘시아 운둘라타(*Quassia undulata*) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 암 또는 암 전이 억제용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 물, 알코올 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출되는 퀘시아 운둘라타의 뿌리의 추출물 또는 이의 분획물은 암 세포의 성장 억제, 암 세포 이동의 억제 및 혈관 신생 형성에 중요한 역할을 하는 혈관 내피 세포(HUVEC) 튜브 형성 억제에 효과가 있음을 확인함으로써, 암 또는 암전이 억제용 조성물, 및 신생 혈관 억제용 조성물로 유용하게 이용될 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 퀘시아 운둘라타 추출물이 처리된 대장암 세포주(DID-1)에서 세포의 이동 저해활성을 확인한 도이다.

도 2는 퀘시아 운둘라타 분획물이 처리된 세포주 DID-1(PRI-3), DID-1, 흑색종 세포주 A375P, 전립선암 세포주 DU145 및 췌장암 세포주 Miapaca2에서 세포의 이동 저해활성을 확인한 도이다.

도 3은 퀘시아 운둘라타 분획물이 처리된 대장암 세포주 DID-1(PR1-3)에서 세포의 이동 저해활성을 확인한 도이다.

도 4는 퀘시아 운둘라타 분획물이 처리된 혈관 내피세포(HUVEC) 에서 세포의 튜브 형성 억제 효과를 확인한 도이다.

【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

이하, 본 발명에서 사용되는 용어들을 정의한다.

본 발명에서 사용된 용어 "항암"은 암세포의 형성 또는 증식을 억제하거나, 암세포의 사멸시키는 작용을 억제 또는 차단하는 작용을 의미하는 것으로, 암의 예방 및 치료를 의미한다.

본 발명에서 사용되는 용어 "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 암 형성을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

본 발명에서 사용되는 용어 "치료" 및 "개선"은 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전 또는 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

본 발명에서 사용되는 용어 "환자"는 본 발명의 조성물을 투여하여 증상이 호전될 수 있는 질환을 가진 인간, 원숭이, 개, 염소, 돼지 또는 쥐 등 모든 동물을 의미한다.

본 발명에서 사용되는 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜 또는 위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 이는 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간; 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명은 퀘시아 운둘라타(*Quassia undulata*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

상기 추출물은 퀘시아 운둘라타의 뿌리에서 추출되는 것일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

상기 추출물은 물, C_1 내지 C_2의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물을 용매로 사용하여 추출되는 것일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

상기 저급 알코올은 메탄올 또는 에탄올일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

상기 퀘시아 운둘라타 추출물은 하기의 단계들을 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 것 일수 있으나 이에 한정하지 않는다:

1) 퀘시아 운둘라타에 추출용매를 가하여 추출하는 단계;

2) 단계 1)의 추출물을 식힌 후 여과하는 단계; 및

3) 단계 2)의 여과한 추출물을 감압 농축한 후 건조하는 단계.

상기 방법에 있어서, 단계 1)의 퀘시아 운둘라타는 재배한 것 또는 시판되는 것 등 제한 없이 사용할 수 있다. 상기 퀘시아 운둘라타는 퀘시아 운둘라타의 뿌리를 이용하는 것일 수 있으나 이에 한정하지 않는다.

상기 퀘시아 운둘라타 추출물의 추출 방법으로는 여과법, 열수추출, 침지추출, 환류냉각추출 및 초음파추출 등 당업계의 통상적인 방법을 이용할 수 있으며, 열수추출 방법으로 1회 내지 5회 추출하는 것일 수 있고, 보다 구체적으로 3회 반복 추출하는 것일 수 있으나 이에 한정하지 않는다. 상기 추출용매는 건조된 퀘시아 운둘라타에 0.1 내지 10배 첨가할 수 있으며, 0.3 내지 5배 첨가하는 것이 바람직하다. 추출온도는 20 내지 40인 것일 수 있으나 이에 한정하지 않는다. 또한, 추출시간은 12 내지 48 시간인 것일 수 있으나 이에 한정하지 않는다.

상기 방법에 있어서, 단계 3)의 감압농축은 진공감압농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것일 수 있으나 이에 한정하지 않는다. 또한, 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결건조하는 것일 수 있으나 이에 한정하지 않는다.

상기 분획물은 퀘시아 운둘라타 메탄올 추출물을 50% 내지 100% 메탄올로

추가적으로 추출한 활성 분획물을 유효성분으로 포함하는 것일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

상기 암은 대장암, 위암, 전립선암, 유방암, 신장암, 간암, 뇌종양, 폐암, 자궁암, 결장암, 방광암 또는 췌장암으로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

퀘시아 운둘라타(*Quassia undulata*) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 신생혈관 형성 억제용 약학적 조성물을 제공한다.

상기 추출물은 퀘시아 운둘라타의 뿌리로부터 추출되는 것일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

상기 추출물은 물, C_1 내지 C_2의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물인 용매로 추출되는 것일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

상기 저급 알코올은 메탄올 또는 에탄올일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

상기 퀘시아 운둘라타 추출물은 하기의 단계들을 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 것 일수 있으나 이에 한정하지 않는다:

1) 퀘시아 운둘라타에 추출용매를 가하여 추출하는 단계;

2) 단계 1)의 추출물을 식힌 후 여과하는 단계; 및

3) 단계 2)의 여과한 추출물을 감압 농축한 후 건조하는 단계.

상기 방법에 있어서, 단계 1)의 퀘시아 운둘라타는 재배한 것 또는 시판되는 것 등 제한 없이 사용할 수 있다. 상기 퀘시아 운둘라타는 퀘시아 운둘라타의 뿌리를 이용하는 것일 수 있으나 이에 한정하지 않는다.

상기 퀘시아 운둘라타 추출물의 추출 방법으로는 여과법, 열수추출, 침지추출, 환류냉각추출 및 초음파추출 등 당업계의 통상적인 방법을 이용할 수 있으며, 열수추출 방법으로 1회 내지 5회 추출하는 것일 수 있고, 보다 구체적으로 3회 반복 추출하는 것일 수 있으나 이에 한정하지 않는다. 상기 추출용매는 건조된 퀘시아 운둘라타에 0.1 내지 10배 첨가할 수 있으며, 0.3 내지 5배 첨가하는 것이 바람직하다. 추출온도는 20 내지 40인 것일 수 있으나 이에 한정하지 않는다. 또한, 추출시간은 12 내지 48시간인 것일 수

있으나 이에 한정하지 않는다.

상기 방법에 있어서, 단계 3)의 감압농축은 진공감압농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것일 수 있으나 이에 한정하지 않는다. 또한, 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결건조하는 것일 수 있으나 이에 한정하지 않는다.

상기 분획물은 퀘시아 운둘라타 메탄올 추출물을 50% 내지 100% 메탄올로 추가적으로 추출한 활성 분획물을 유효성분으로 포함하는 것일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

상기 신생혈관 형성에 기인한 질환은 당뇨병성 망막증, 루마티스성 관절염, 만성염증 및 혈관종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

퀘시아 운둘라타 추출물(*Quassia undulata*) 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 신생혈관 형성에 기인한 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

상기 추출물은 퀘시아 운둘라타의 뿌리로부터 추출되는 것일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

상기 신생혈관 형성에 기인한 질환은 당뇨병성 망막증, 루마티스성 관절염, 만성염증 및 혈관종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

본 발명자들은 퀘시아 운둘라타 추출물이 세포이동에 미치는 알아보기 위해 변형된 보이든 챔버(Modified Boyden chamber)를 이용하여 세포이동을 현미경으로 확인할 수 있는 세포이동 분석법을 이용하여 본 발명의 퀘시아 운둘라타의 뿌리 추출물을 대상으로 대장암 세포주 [DlD-1(PR1-3)]의 세포이동 저해 정도를 측정하였다. 그 결과, 퀘시아 운둘라타 추출물 10 ug/ml에서 90% 이상의 세포이동 저해활성을 확인하였다(도 1 참조). 또한, 퀘시아 운둘라타 분획물이 세포이동에 미치는 알아보기 위해 변형된 보이든 챔버(Modified

Boyden chamber)를 이용하여 세포이동을 현미경으로 확인할 수 있는 세포이동 분석법을 이용하여 본 발명의 퀘시아 운둘라타의 분획물 1(메탄올 및 물 1:1 용출분획) 및 퀘시아 운둘라타의 분획물 2(메탄올 및 물 2:1 용출분획)을 대상으로 대장암 세포주 DID-1(PR1-3), DID-1, 흑색종 세포주 A375P, 전립선암 세포주 DU145 및 췌장암 세포주 Miapaca2의 세포이동 저해 정도를 측정하였다. 그 결과, 퀘시아 운둘라타 분획물의 5 ug/ml 농도에서 암 세포의 이동을 80% 이상 저해하는 것을 확인하였다(도 2 참조). 또한, 퀘시아 운둘라타 분획물의 농도에 따라 세포이동에 미치는 알아보기 위해 변형된 보이든 챔버(Modified Boyden chamber)를 이용하여 세포이동을 현미경으로 확인할 수 있는 세포이동 분석법을 이용하여 본 발명의 퀘시아 운둘라타의 분획물 1(메탄올 및 물 1:1 용출분획) 및 퀘시아 운둘라타의 분획물 2(메탄올 및 물 2:1 용출분획)을 대상으로 대장암 세포주 DID-1(PR1-3)에 200 ug/ml, 500 ug/ml, 1 ug/ml, 2 ug/ml 및 5 ug/ml에 처리하여 세포이동 저해를 측정하였다. 그 결과, 퀘시아 운둘라타의 분획물 1 또는 분획물 2의 농도 의존적으로 세포이동 저해를 확인하였다(도 3 참조).

본 발명자들은 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물 또는 이의 분획물이 세포이동에 미치는 알아보기 위해 혈관내피세포(HUVECs)를 이용하여 인 비보(in vitro)상에서 간접적으로 신생혈관형성을 관찰할 수 있는 인 비보 내피세포 형태형성 분석법(endothelial morphogenesis assay)을 하였다. 그 결과, 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물 5ug/ml 농도에서 튜브 형성(tube formation) 저해하여 뛰어난 혈관형성 억제활성을 가지는 것을 확인하였다(도 4 참조).

따라서, 본 발명의 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물 및 이의 분획물은 암세포의 성장억제, 암 세포 이동 억제 및 혈관 신생 형성에 중요한 역할을 하는 혈관 내피 세포(HUVEC) 튜브 형성 억제에 효과가 있음을 확인함으로써 암 또는 암전이 억제용 조성물 및 신생 혈관 억제용 조성물로 유용하게 이용될 수

있다.

본 발명의 암 예방 및 치료용 조성물은 퀘시아 운둘라타 추출물, 이의 활성 분획물 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있으며, 상기 성분에 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.

본 발명의 퀘시아 운둘라타 추출물, 이의 활성 분획물 또는 이들의 혼합물은 임상 투여 시에 경구 또는 비경구로 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다. 즉, 본 발명의 조성물은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제 및 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제 및 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 본 발명의 약학적 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토오스 및 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 및 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제 및 좌제가 포함된다. 비수성용제와 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤 및 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 비경구 투여시 피하주사, 정맥주사 또는 근육내 주사를 통할 수 있다.

투약 단위는, 예를 들면 개별 투약량의 1, 2, 3 또는 4배를 함유하거나 또는 1/2, 1/3 또는 1/4배를 함유할 수 있다. 개별 투약량은 바람직하기로는 유효 약물이 1회에 투여되는 양을 함유하며, 이는 통상 1일 투여량의 전부, 1/2,

1/3 또는 1/4배에 해당한다. 본 발명의 조성물의 유효용량은 0.01 ~ 10 g/kg이고, 바람직하기로는 0.1 g ~ 5 g/kg이며, 하루 1 ~ 6회 투여될 수 있다. 그러나, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

본 발명의 조성물을 랫트에 경구 투여하여 독성 실험을 수행한 결과, 경구 투여 독성시험에 의한 50% 치사량(LD_{50})은 적어도 1 g/kg 이상인 안전한 물질로 판단된다. 본 발명의 조성물은 암 예방 및 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

또한, 본 발명은 퀘시아 운둘라타(*Quassia undulata*) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 암 또는 암 전이 억제용 건강식품을 제공한다.

상기 암은 대장암, 위암, 전립선암, 유방암, 신장암, 간암, 뇌종양, 폐암, 자궁암, 결장암, 방광암 또는 췌장암으로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

또한, 퀘시아 운둘라타(Quassia undulata) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 신생혈관 형성 억제용 건강식품을 제공한다.

또한, 퀘시아 운둘라타(Quassia undulata) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 신생혈관에 기인한 질환의 예방 및 개선용 건강식품을 제공한다.

상기 신생혈관 형성에 기인한 질환은 당뇨병성 망막증, 루마티스성 관절염, 만성염증 및 혈관종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

본 발명의 퀘시아 운둘라타 추출물, 이의 활성 분획물 또는 이들의 혼합물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 추출물, 분획물 또는 혼합물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고,

통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 상기 퀘시아 운둘라타 추출물은 열수 및 에탄올을 이용하여 추출하는 것이 바람직하며, 상기 에탄올의 농도는 50% 내지 70%인 것이 바람직하다. 유효 성분의 혼합양은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15 중량부 이하, 바람직하게는 10 중량부 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 본 발명의 퀘시아 운둘라타 추출물, 이의 활성 분획물 또는 이들의 혼합물을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 쵸코렛, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

본 발명의 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스와 같은 디사카라이드, 및 덱스트린, 사이클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ㎖당 일반적으로 약 0.01 ~ 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g 이다.

상기 외에 본 발명의 퀘시아 운둘라타 추출물, 이의 활성 분획물 또는 이들의 혼합물은 여러가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 퀘시아 운둘라타 추출물, 이의 활성 분획물 또는

이들의 혼합물은 천연 과일쥬스, 과일쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 암에 걸린 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 예방 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 암에 걸린 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 전이 억제 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 혈관 신생 형성 억제 방법을 제공한다.

상기 약학적으로 유효한 양이란 0.0001 내지 100 ㎎/㎏이고, 바람직하게는 0.001 내지 10 ㎎/㎏이며, 이에 한정되는 것은 아니다. 투여량은 특정 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여기간, 투여방법, 제거율, 질환의 중증도 등에 따라 변화될 수 있다.

상기 약학적 조성물은 임상 투여 시에 경구 또는 비경구로 투여가 가능하며 비경구 투여시 복강내주사, 직장내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육내주사, 자궁내 경막주사, 뇌혈관내 주사 또는 흉부내 주사에 의해 투여될 수 있고, 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다.

본 발명의 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물 또는 이의 분획물이 암 세포 성장 억제, 암 세포 이동 억제 및 혈관 신생 형성에 중요한 역할을 하는 혈관 내피 세포(HUVEC) 튜브 형성 억제하는 것을 확인하였으므로, 상기 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 치료용

약학적 조성물로 유용하게 이용될 수 있다.

또한, 본 발명은 암 예방 및 치료용 약학적 조성물로 사용하기 위한 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물의 용도를 제공한다.

본 발명의 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물 또는 이의 분획물이 암 세포 성장 억제, 암 세포 이동 억제 및 혈관 신생 형성에 중요한 역할을 하는 혈관 내피 세포(HUVEC) 튜브 형성 억제하는 것을 확인하였으므로, 상기 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 치료용 약학적 조성물의 용도로 유용하게 이용될 수 있다.

또한, 본 발명은 암 예방 및 개선용 건강 식품으로 사용하기 위한 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물의 용도를 제공한다.

또한, 본 발명은 암 예방 및 개선용 건강 식품으로 사용하기 위한 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물의 용도를 제공한다.

본 발명의 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물 또는 이의 분획물이 암 세포 성장 억제, 암 세포 이동 억제 및 혈관 신생 형성에 중요한 역할을 하는 혈관 내피 세포(HUVEC) 튜브 형성 억제하는 것을 확인하였으므로, 상기 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 치료용 조성물 및 암 예방 건강 기능식품 용도로 유용하게 이용될 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예, 실험예 및 제조예에 의하여 상세히 설명한다.

단, 하기 실시예, 실험예 및 제조예는 본 발명을 구체적으로 예시하는 것이며, 본 발명의 내용이 실시예, 실험예 및 제조예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<실시예 1> 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물의 제조

<1-1> 퀘시아 운둘라타 뿌리의 메탄올 추출물의 제조

건조된 퀘시아 운둘라타 뿌리를 미국 Botanical liaisons LLC에서 공급을

받았다. 1 kg을 분쇄하여 메탄올 4 l에 침지하여 상온에서 5일간 방치하였다. 추출액을 여과하고, 감압 농축하여 퀘시아 운둘라타 뿌리의 메탄올 추출물 60 g을 수득하였다.

<1-2> 퀘시아 운둘라타의 에탄올 추출물의 제조

건조된 퀘시아 운둘라타 뿌리 1 kg을 분쇄하여 에탄올 4 l에 침지하여 상온에서 5일간 방치하였다. 추출액을 여과하고, 감압 농축하여 퀘시아 운둘라타 뿌리의 에탄올 추출물 60 g을 수득하였다.

<1-3> 퀘시아 운둘라타의 열수 추출물의 제조

건조된 퀘시아 운둘라타 뿌리 1 kg을 분쇄하여 물 4 l에 침지하여 상온에서 5일간 방치하였다. 추출액을 여과하고, 감압 농축하여 퀘시아 운둘라타 뿌리의 열수 추출물 80 g을 수득하였다.

<실시예 2> 퀘시아 운둘라타 추출물의 활성 분획물의 제조

상기 실시예 <1-1>에서 수득한 퀘시아 운둘라타 뿌리의 메탄올 추출물 7g을 메탄올 50 ml에 녹인 후 500g의 C18에 흡착시킨 후 50% 메탄올, 70% 메탄올 및 100% 메탄올을 각각 1 l를 사용하여 순차적으로 용출하여 분획 1(메탄올과 물 1:1 용출분획) 660 mg 및 분획 2(메탄올과 물 2:1 용출분획) 330 mg를 얻었다.

<실험예 1> 퀘시아 운둘라타 추출물 및 이의 분획물의 세포이동 저해 분석

상기 <실시예 1> 및 <실시예 2>에서 추출한 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물 및 이의 분획물이 직장암 세포에서 세포이동 저해를 확인하기 위하여 변형된 보이든 챔버(Modified Boyden chamber)를 이용하여 세포이동을 현미경으로 확인할 수 있는 세포이동 분석법을 사용하여 측정하였다.

구체적으로, 변형된 보이든 챔버 (미국, Neuro Probe) 및 8 μm 포어(pore) 크기의 멤브레인(membrane, Neuro probe) 및 세포 염색에 필요한 염색 용액인

김자 염색액(Giemsa solution, Sigma)을 준비하였다. 필요한 실험기자재는 세포배양에 필요한 CO_2 항온기(incubator)(Thermo Forma, 독일), 세포를 세척하기 위해 원심분리기 및 결과의 관찰을 위해 도립현미경(TE 300,Nikon, Japan)을 사용하였다. 대장암 세포주 DID-1 (미국 ATCC사에서 구입)에 암세포 이동 및 전이에 중요한 역할을 하는 PRl-3 (Phosphatase of regenerating liver-3) 유전자를 과발현 시킨 세포는 배양접시에 90% 정도 성장한 세포를 트립신/EDTA로 떼어냈으며, 소이빈(Soybean) 트립신 억제제를 처리하고, 세럼이 없는 배지로 3번 정도 씻은 후 4×10^5 cells/㎖이 되게 세포를 준비하였다.

변형된 보이든 챔버의 아랫부분에는 퀘시아 운둘라타의 추출물 또는 이의 분획물을 10% FBS가 든 배지를 각각 30 ㎕씩 챔버 웰(chamber well)에 넣고 8 ㎛ 포어 크기의 멤브레인에 올려놓는다. 그 위에 실리콘 개스킷(silicon gasket)을 올리고 개스킷위로 탑 플레이트(plate)를 놓고 너트로 꽉 조였다. 그런 다음 준비된 세포를 탑 플레이트의 웰에 50 ㎕씩 넣었다. 챔버는 랩으로 싸서 37 및 5% CO_2 배양기에서 18시간 동안 배양했다.

암세포에 따라서 15 내지 24시간 후에 너트를 제거하고 멤브레인을 분리하여 메탄올에 10분 동안 고정시킨 후 공기 중에 말렸다. 멤브레인을 말린 뒤 염색시약인 김자 용액에 90분 동안 염색시켰다. 이때 염색시약은 증류수와 1:10 비율로 희석시킨 것을 사용하였다. 염색 후 세포를 씻어 주기 위해 증류수에 10초 정도 담가 두었다. 멤브레인은 세포가 이동하지 않은 쪽을 위쪽으로 향하게 해서 커버슬립(cover slip)위에 올려놓고 면봉으로 잘 닦아내었다. 커버 슬립 가장자리에 매니큐어를 조금 바르고 슬라이드 글라스위에 덮어 잘 고정시켰다. 이렇게 준비된 샘플은 도립현미경을 이용하여 이동한 세포 수를 관찰하였다. 상기의 방법으로 본 발명의 화합물 및 그 유도체에 의한 암세포 및 평활근 세포이동 억제를 관찰 측정하였으며, 하기식에 의하여 세포이동 저해도를 계산하였다.

【수학식 1】

$$\text{세포이동저해도(\%)} = 100 - \left[\frac{\text{시료처리한곳의세포이동갯수}}{\text{대조시료의세포이동갯수}} \times 100 \right]$$

그 결과, 퀘시아 운둘라타 추출물 10 ug/ml에서 90% 이상의 대장암 세포주(DID-1)의 세포이동 저해활성을 확인하였다(도 1).

또한, 퀘시아 운둘라타 분획물의 5 ug/ml 농도에서 대장암 세포주 DID-1(PR1-3), DID-1, 흑색종 세포주 A375P, 전립선암 세포주 DU145 및 췌장암 세포주 Miapaca2의 암 세포의 이동을 80% 이상 저해하는 것을 확인하였다(도 2).

또한, 퀘시아 운둘라타의 분획물 1(메탄올 및 물 1:1 용출분획) 및 퀘시아 운둘라타의 분획물 2(메탄올 및 물 2:1 용출분획)이 대장암 세포주 DID-1(PR1-3)에서 농도 의존적으로 세포이동 저해를 확인하였다(도 3).

<실험예 2> 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물 및 이의 분획물이 신생혈관형성 저해 활성 측정

본 발명자들은 본 발명자들은 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물이 세포이동에 미치는 알아보기 위해 인 비보 내피세포 형태형성 분석법(endothelial morphogenesis assay)을 이용하였다.

구체적으로, MIG1 및 그 유도체의 신생혈관 형성 저해를 인간유래 세포주인 혈관내피세포(HUVECs)(ATCC, 미국)로 인 비보 내피세포 형태형성 분석법을 사용하였다. 실험을 위해 24-웰1 세포배양 플레이트(cell culture plate)와 매트리젤 매트릭스(matrigel matrix, D biosciences)를 준비하였다. 필요한 기자재로는 세포를 배양하기 위한 CO_2 배양기와 결과의 관찰 및 확인을 위해서 디지털 카메라가 장착된 도립현미경(TE 300,Nikon, Japan)을 사용하였다. 혈관내피세포(HUVECs)를 세럼이 없는 배지를 사용하여 하룻밤 동안 스타메이션(starvation) 시킨 것을 준비하였다. 24-웰 세포배양 플레이트 각 웰당 0.2 ㎖의 매트리젤 매트릭스로 코팅을 시키고 1시간 동안 37℃ 배양기에서 배양하였다. 웰 당 준비된 20000개의 세포 0.2 ㎖을 넣어주고 30분 동안 CO_2

배양기에서 배양시켰다. 그런 다음 MIG1 및 상기 <실시예 2>의 활성 분획2를 농도별로 희석한 신선한 배지를 각 웰에 넣어주었고 1% 세럼을 첨가하여 24시간 동안 배양하였다. 이때 혈관내피세포(HUVECs)는 튜브모양(Tube formation)을 형성하는데 튜브형성의 저해 정도를 도립현미경을 이용하여 관찰하였다.

그 결과, 퀘시아 운둘라타 활성 분획 2를 5ug/ml 농도로 처리에서 튜브형성(tube formation) 저해가 뛰어나므로 혈관형성 억제활성을 가지는 것을 확인하였다(도 4).

<제제예 1> 약학적 제제의 제조

<1-1> 산제의 제조

실시예 <1-1>의 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물	0.1 g
유당	1.5 g
탈크	0.5 g

상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조하였다.

<1-2> 정제의 제조

실시예 <1-1>의 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물	0.1 g
락토오스	7.9 g
결정성 셀룰로오스	1.5 g
마그네슘 스테아레이트	0.5 g

상기의 성분들을 혼합한 후 직타법(direct tableting method)으로 정제를 제조하였다.

<1-3> 캡슐제의 제조

실시예 <1-1>의 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물	0.1 g
락토오스	7.9 g
결정성 셀룰로오스	1.5 g

마그네슘 스테아레이트 0.5 g

상기의 성분들을 혼합한 후 직타법(direct tableting method)으로 정제를 제조하였다.

<1-3> 캡슐제의 제조

<실시예 2> 퀘시아 운둘라타 뿌리 50% 메탄올 분획물 0.1 g

옥수수전분 5 g

카르복시 셀룰로오스 4.9 g

상기의 성분들을 혼합하여 분말을 제조한 후, 상기 분말을 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라 경질 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

<1-4> 주사제의 제조

<실시예 2> 퀘시아 운둘라타 뿌리 70% 메탄올 분획물 0.1 g

주사용 멸균 증류수 적량

pH 조절제 적량

통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플 당(2 ㎖) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.

<1-5> 액제의 제조

<실시예 2> 퀘시아 운둘라타 뿌리 100% 메탄올 분획물 0.1 g

이성화당 10 g

만니톨 5 g

정제수 적량

통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고, 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합하였다. 그 다음 정제수를 가하여 전체 100 로 조절한 후 갈색병에 충진하여 멸균시켜 액제를 제조하였다.

<제조예 2> 건강식품의 제조

<2-1> 밀가루 식품의 제조

상기 실시예 <1-3>의 퀘시아 운둘라타 뿌리 열수 추출물 0.5 ~ 5.0 중량부를 밀가루에 첨가하고, 이 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하였다.

<2-2> 스프 및 육즙(gravies)의 제조

상기 실시예 <1-3>의 퀘시아 운둘라타 뿌리 열수 추출물 0.1 ~ 5.0 중량부를 스프 및 육즙에 첨가하여 건강 증진용 육가공 제품, 면류의 수프 및 육즙을 제조하였다.

<2-3> 그라운드 비프(ground beef)의 제조

상기 실시예 <1-3>의 퀘시아 운둘라타 뿌리 열수 추출물 10 중량부를 그라운드 비프에 첨가하여 건강 증진용 그라운드 비프를 제조하였다.

<2-4> 유제품(dairy products)의 제조

상기 실시예 <1-3>의 퀘시아 운둘라타 뿌리 열수 추출물 5 ~ 10 중량부를 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.

<2-5> 선식의 제조

현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다.

검정콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 쪄서 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다.

상기 실시예 <1-3>의 퀘시아 운둘라타 뿌리 열수 추출물을 진공 농축기에서 감압농축하고, 분무, 열풍건조기로 건조하여 얻은 건조물을 분쇄기로 입도 60 메쉬로 분쇄하여 건조분말을 얻었다.

상기에서 제조한 곡물류, 종실류 및 상기 실시예 <1-3>의 퀘시아 운둘라타 뿌리 열수 추출물을 다음의 비율로 배합하여 제조하였다.

곡물류(현미 30 중량부, 율무 15 중량부, 보리 20 중량부),

종실류(들깨 7 중량부, 검정콩 8 중량부, 검정깨 7 중량부),

실시예 <1-3>의 퀘시아 운둘라타 뿌리 열수 추출물(3 중량부),

영지(0.5 중량부),

지황(0.5 중량부)

<2-6> 건강보조식품의 제조

실시예 <1-3>의 퀘시아 운둘라타 뿌리 열수 추출물	100 mg
비타민 혼합물	적량
비타민 A 아세테이트	70 μg
비타민 E	1.0 mg
비타민 B1	0.13 mg
비타민 B2	0.15 mg
비타민 B6	0.5 mg
비타민 B12	0.2 μg
비타민 C	10 mg
비오틴	10 μg
니코틴산아미드	1.7 mg
엽산	50 μg
판토텐산 칼슘	0.5 mg
무기질 혼합물	적량
황산제1철	1.75 mg
산화아연	0.82 mg
탄산마그네슘	25.3 mg
제1인산칼륨	15 mg
제2인산칼슘	55 mg

구연산칼륨	90 mg
탄산칼슘	100 mg
염화마그네슘	24.8 mg

상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

<제조예 3> 건강 음료의 제조

실시예 <1-3>의 퀘시아 운둘라타 뿌리 추출물	100 mg
구연산	100 mg
올리고당	100 mg
매실농축액	2 mg
타우린	100 mg
정제수를 가하여 전체	500 ml

통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 1 l용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

상기 조성비는 비교적 기호 음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용 용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

【산업상 이용가능성】

상술한 바와 같이, 본 발명은 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 대장암, 위암, 전립선암, 유방암, 신장안, 간암, 뇌종양, 폐암, 자궁암, 결장암, 방광암 및 췌장암으로 구성된 군으로부터 선택되는 암 치료 및 치료용 약학적 조성물 또는 신생혈관 형성 억제용 약학적 조성물에 유용하게 사용될 수 있다.

【청구의 범위】

【청구항 1】

퀘시아 운둘라타(*Quassia undulata*) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 암 또는 암 전이 억제용 약학적 조성물.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 상기 추출물은 퀘시아 운둘라타의 뿌리로부터 추출되는 것을 특징으로 하는 암 또는 암 전이 억제용 약학적 조성물.

【청구항 3】

제 1항에 있어서, 상기 추출물은 물, C_1 내지 C_2의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물을 용매로 사용하여 추출되는 것을 특징으로 하는 암 또는 암 전이 억제용 약학적 조성물.

【청구항 4】

제 3항에 있어서, 상기 저급 알코올은 메탄올 또는 에탄올인 것을 특징으로 하는 암 또는 암 전이 억제용 약학적 조성물.

【청구항 5】

제 1항에 있어서, 상기 분획물을 퀘시아 운둘라타 메탄올 추출물을 50% 내지 100% 메탄올로 추가적으로 추출한 활성 분획물인 것을 특징으로 하는 암 또는 암 전이 억제용 약학적 조성물.

【청구항 6】

제 1항에 있어서, 상기 암은 대장암, 위암, 전립선암, 유방암, 신장암, 간암, 뇌종양, 폐암, 자궁암, 결장암, 방광암 및 췌장암으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 암 또는 암 전이 억제용 약학적 조성물.

【청구항 7】

퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 신생혈관 형성 억제용 약학적 조성물.

【청구항 8】

퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 신생혈관 형성에 기인한 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

【청구항 9】

제 8항에 있어서, 상기 신생혈관 형성에 기인한 질환은 당뇨병성 망막증, 루마티스성 관절염, 만성염증 및 혈관종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 신생혈관 형성에 기인한 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

【청구항 10】

퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 암 또는 암 전이 억제용 건강식품.

【청구항 11】

제 10항에 있어서, 상기 암은 대장암, 위암, 전립선암, 유방암, 신장암, 간암, 뇌종양, 폐암, 자궁암, 결장암, 방광암 및 췌장암으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 암 또는 암 전이 억제용 건강식품.

【청구항 12】

퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 신생혈관 형성 억제용 건강식품.

【청구항 13】

퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는

신생혈관 형성에 기인한 질환의 예방 및 개선용 건강식품.

【청구항 14】

제 13항에 있어서, 신생혈관 형성에 기인한 질환은 당뇨병성 망막증, 루마티스성 관절염, 만성염증 및 혈관종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 신생혈관 형성에 기인한 질환의 예방 및 개선용 건강식품.

【청구항 15】

약학적으로 유효한 양의 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 암에 걸린 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법.

【청구항 16】

약학적으로 유효한 양의 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 암에 걸린 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 전이 억제 방법.

【청구항 17】

약학적으로 유효한 양의 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 예방 방법.

【청구항 18】

약학적으로 유효한 양의 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 혈관 신생 형성 억제 방법.

【청구항 19】

암 예방 및 치료용 약학적 조성물로 사용하기 위한 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물의 용도.

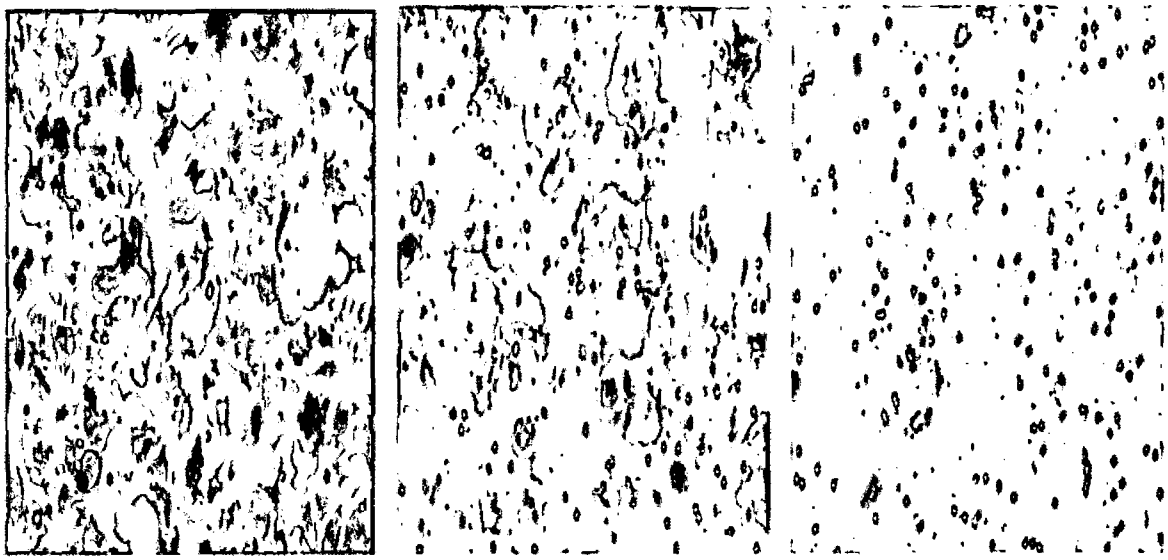
【청구항 20】

암 예방 및 개선용 건강 식품으로 사용하기 위한 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물의 용도.

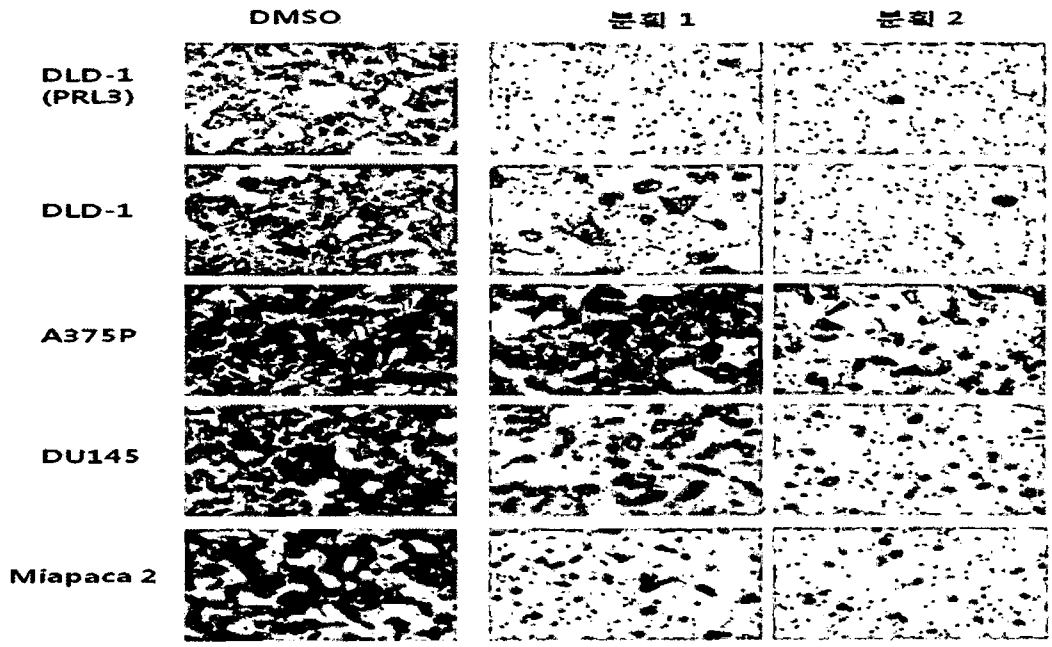
【청구항 21】

혈관 신생 형성 억제용 건강 식품으로 사용 하기 위한 퀘시아 운둘라타 추출물 또는 이의 분획물의 용도.

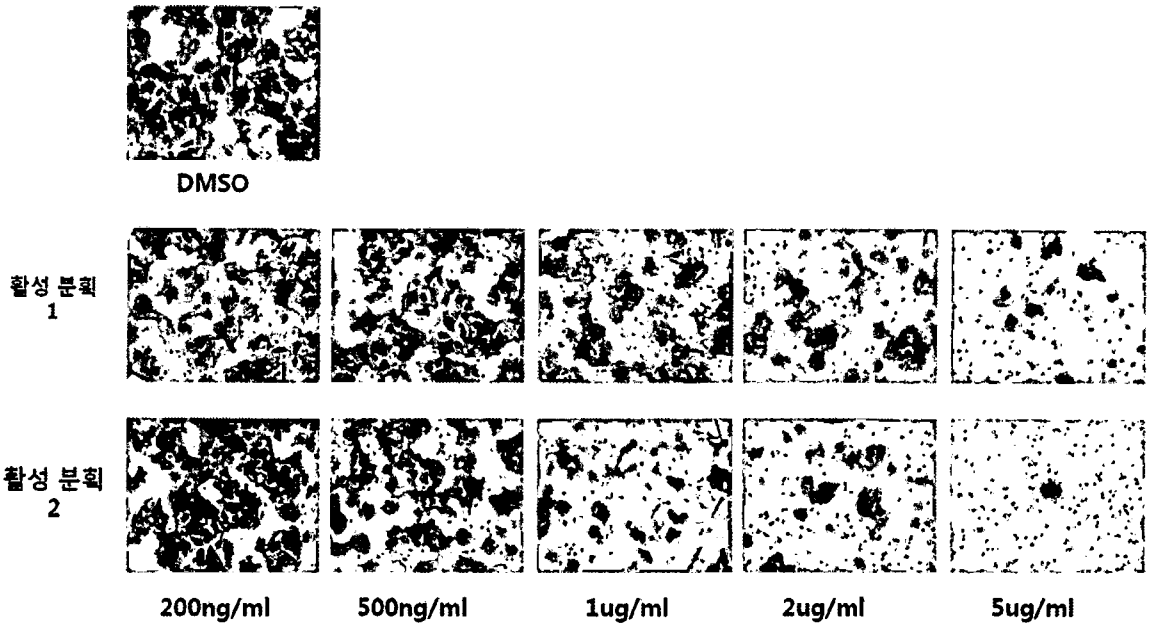
[도 1]



[도 2]

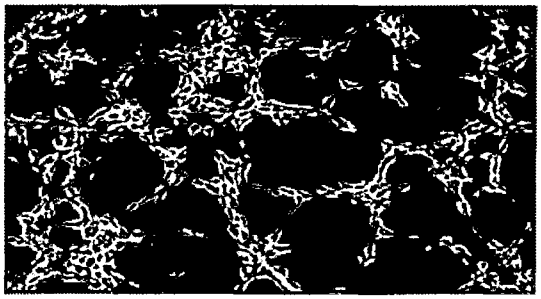


[도 3]

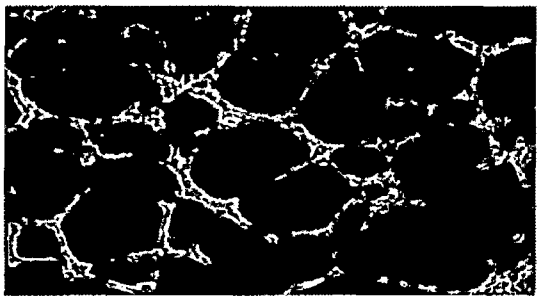


*Cell line : DLD-1(PRL3), 16hr

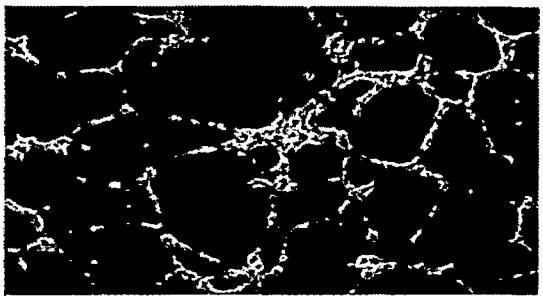
[도 4]



DMSO



활성 분획 2: 1ug/ml



활성 분획 2: 5ug/ml

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2013/006739

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/185(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 36/185; A61P 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

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

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: Quassia undulata(Quassia undulata), cancer, angiogenesis

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ADESANWO, J. K. et al., "Antimicrobial and cytotoxic activity of the stem and root bark extracts of Quassia undulata and isolated constituents", Toxicological & Environmental Chemistry, 2009, vol. 91, no. 5, pages 999-1003. See abstract; pages 1000 and 1003; table 2.	1-14,19-21
A	FERRARI, A. et al., "Evaluation of the efficacy and tolerance of a topical gel with 4% Quassia extract in the treatment of rosacea", The Journal of Clinical Pharmacology, January 2012, vol. 52, no. 1, pages 84-88. See pages 84 and 87.	1-14,19-21
A	HUSAIN, G. M. et al., "Antidiabetic activity of standardized extract of Quassia amara in nicotinamide-streptozotocin-induced diabetic rats", Phytotherapy Research, 2011, vol. 25, pages 1806-1812. See page 1806.	1-14,19-21
A	CACHET, N. et al., "Antimalarial activity of simalikalactone E, a new quassinoid from Quassia amara L. (Simaroubaceae)", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009, vol. 53, no. 10, pages 4393-4398. See page 4393.	1-14,19-21

☐ 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	Date of mailing of the international search report
31 OCTOBER 2013 (31.10.2013)	**01 NOVEMBER 2013 (01.11.2013)**

Name and mailing address of the ISA/KR
Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea
Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2013/006739

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.: **15-18**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 15-18 pertain to a method for treatment of the human, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2013/006739

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
NONE			

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2013/006739

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 36/185(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 36/185; A61P 35/00

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

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 퀘시아 운둘라타(Quassia undulata), 암, 신생혈관

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	ADESANWO, J. K. 외 2명, 'Antimicrobial and cytotoxic activity of the stem and root bark extracts of Quassia undulata and isolated constituents', Toxicological & Environmental Chemistry, 2009년, 91권, 5호, 페이지 999-1003. 요약; 페이지 1000 및 1003; 표 2 참조.	1-14,19-21
A	FERRARI, A. 외 1명, 'Evaluation of the efficacy and tolerance of a topical gel with 4% Quassia extract in the treatment of rosacea', The Journal of Clinical Pharmacology, 2012년 1월, 52권, 1호, 페이지 84-88. 페이지 84 및 87 참조.	1-14,19-21
A	HUSAIN, G. M. 외 3명, 'Antidiabetic activity of standardized extract of Quassia amara in nicotinamide-streptozotocin-induced diabetic rats', Phytotherapy Research, 2011년, 25권, 페이지 1806-1812. 페이지 1806 참조.	1-14,19-21
A	CACHET, N. 외 11명, 'Antimalarial activity of simalikalactone E, a new quassinoid from Quassia amara L. (Simaroubaceae)', Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009년, 53권, 10호, 페이지 4393-4398. 페이지 4393 참조.	1-14,19-21

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

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

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

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

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

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

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

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

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2013년 10월 31일 (31.10.2013)	2013년 11월 01일 (01.11.2013)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관
최승희
전화번호 +82-42-481-8740

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2013/006739

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: 15-18
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제15항 내지 제18항은 사람의 치료방법에 해당하는 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당합니다.

2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,

3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

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

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.

2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.

3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.

4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에 관한 기재

☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.

☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.

☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2013/006739

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일

없음