

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-528482
(P2017-528482A)

(43) 公表日 平成29年9月28日(2017.9.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	4 B 0 1 8
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 2 3 L 33/10 (2016.01)	A 2 3 L 33/10	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

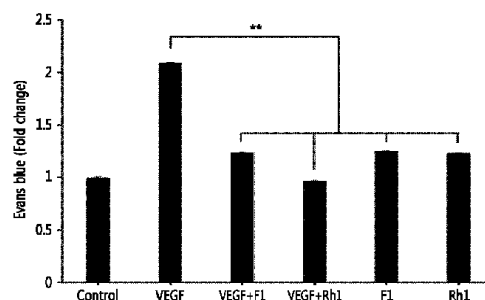
(21) 出願番号	特願2017-514496 (P2017-514496)	(71) 出願人	515262971 インテリジェント シンセティック バイ オロジー センター 大韓民国 34141 テジョン ユソン ーグ テハクロー 291 401ホ
(86) (22) 出願日	平成28年5月19日 (2016.5.19)	(74) 代理人	100105957 弁理士 恩田 誠
(85) 翻訳文提出日	平成29年3月14日 (2017.3.14)	(74) 代理人	100068755 弁理士 恩田 博宣
(86) 国際出願番号	PCT/KR2016/005318	(74) 代理人	100142907 弁理士 本田 淳
(87) 国際公開番号	W02017/010673	(74) 代理人	100152489 弁理士 中村 美樹
(87) 国際公開日	平成29年1月19日 (2017.1.19)		
(31) 優先権主張番号	10-2015-0101239		
(32) 優先日	平成27年7月16日 (2015.7.16)		
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管漏出症候群の予防または治療用組成物

(57) 【要約】

本発明は、ジンセノサイド F 1 または R h 1 を含む血管漏出症候群の予防または治療用薬学組成物、前記薬学組成物を利用して血管漏出症候群を治療する方法及びジンセノサイド F 1 または R h 1 を含む血管漏出症候群の予防または改善用食品組成物に関する。本発明で提供されるジンセノサイド F 1 または R h 1 は、血管新生を促進させるだけでなく、血管漏出を抑制することができるため、血管漏出症候群の効果的な予防または治療に広く活用されることができる。



【特許請求の範囲】

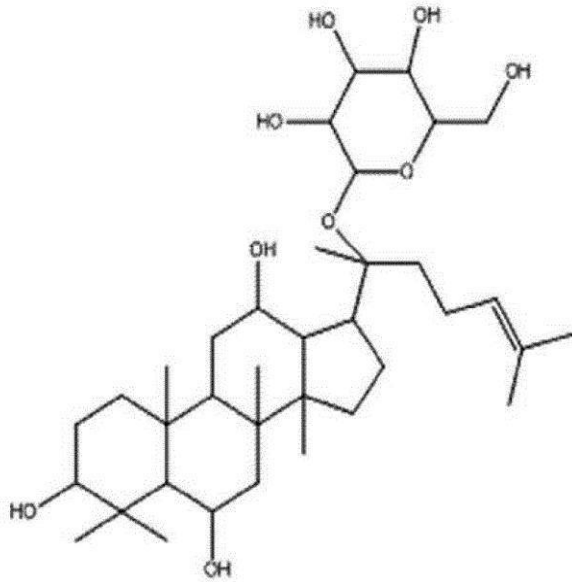
【請求項 1】

ジンセノサイド F 1、ジンセノサイド R h 1、またはその組み合わせを含む血管漏出症候群の予防または治療用薬学組成物。

【請求項 2】

前記ジンセノサイド F 1 が、下記化学式 1 の構造を有する化合物である、請求項 1 に記載の組成物。

【化 1】



10

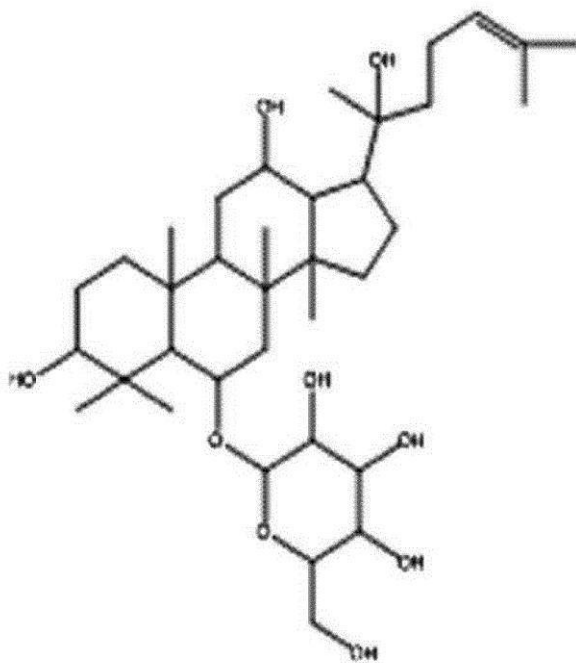
20

(1)

【請求項 3】

前記ジンセノサイド R h 1 が、下記化学式 2 の構造を有する化合物である、請求項 1 に記載の組成物。

【化 2】



30

40

(2)

【請求項 4】

50

前記薬学組成物が、薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤をさらに含むものである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の薬学組成物を薬学的に有効な量で、血管漏出症候群が発症する可能性があるか、または発症した個体に投与する段階を含む、血管漏出症候群の予防または治療方法。

【請求項 6】

ジンセノサイド F 1、ジンセノサイド R h 1、またはその組み合わせを有効成分として含む血管漏出症候群の予防または改善用食品組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血管漏出症候群の予防または治療用組成物に関し、より具体的には、本発明は、ジンセノサイド F 1 または R h 1 を含む血管漏出症候群の予防または治療用薬学組成物は、前記薬学組成物を用いて血管漏出症候群を治療する方法及びジンセノサイド F 1 または R h 1 を含む血管漏出症候群の予防または改善用食品組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

血管壁の断面は、内皮細胞 (endothelium) で構成された内層 (tunica intima)、エラスチン、コラーゲン繊維などで構成された結合組織 (connective tissue)、平滑筋で構成された中間膜 (tunica media) 及びコラーゲン繊維層で構成された血管外膜 (tunica adventitia) で構成された非対称的な構造を示すが、このような血管の非対称的構造は、血栓の生成を抑制し、血管漏出を防止し、血管の流動性を付与すると知られている。特に、血管の内皮細胞で構成された内層は、糖成分の高分子が表面に蓄積されて糖質皮質層を形成するが、前記糖質皮質層は血流の流れを直接的に制御し、血液と内皮細胞が直接的に接触することを防止して、血液内の成分が内皮細胞に流入することを抑制する役割をする。それだけでなく、血管弾力 (tone) の調節、血液と組織間の流体及び溶質の交換、白血球の移動、止血及び血液凝固、炎症反応などの多様な生理活性に関与することが知られている。

20

30

【0003】

このような糖質皮質層が破損した場合、一次的に血管の機能が損傷され、二次的には、血管に関連する生理活性機能が阻害されることが知られている。糖質皮質層の損傷により最も大きく影響を受けることは、血管機能の損傷であるが、キズ、手術などの機械的刺激により糖質皮質層が損傷した場合、血液内の成分が内皮細胞を通じて血管外部に離脱することができる。このような血液内の成分が血管外部に離脱する症状を血管漏出 (vascular leakage) という。前記血管漏出は、前述したような機械的刺激以外にも、過度な酸素ラジカルにより誘発されることができ、消化器官の潰瘍、内出血、炎症、虚血、糖尿病などの多様な疾患によっても誘発されることができ。

【0004】

このような血管漏出を誘発する疾患の代表的な例としては、血管漏出症候群 (vascular leak syndrome) を挙げることができる。前記血管漏出症候群は、血管壁を通じた血管外流出により血漿が血管外部に流出され、周辺組織の浮腫を誘発させる疾患を意味するが、概ねインターロイキン 2 を使用した治療の副作用として発症することが知られている。しかし、インターロイキン 2 を使用した治療により、すべての患者から発症されるものではないと知られており、患者個人の遺伝的な原因により発症する可能性が提起されたため、前記血管漏出症候群は、遺伝病の一種ともみなされる。しかし、血管漏出症候群が誘発された患者の試料は、容易に入手することができず、血管漏出症候群を通じた血管漏出症状の研究が容易ではないという問題があった。これに対し、血管漏出症候群の患者の代替として、血管漏出が頻繁に現れる糖尿病患者を対象に、多様な研究を行った結果、血管漏出

40

50

は、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF;Vascular endothelial growth factor) の過発現により誘発されることが究明された。即ち、糖尿病の発症時に誘発される V E G F の過発現は、内皮細胞の接着接続部 (adherens junction) で内皮細胞間の結合を維持するのに重要な役割をする V E - カドヘリン (cadherin) を分解し、内皮細胞間の結合減少及び糖質皮質層の損傷を誘発して、これにより、血管漏出が発生することが報告された。また、前記血管漏出は、心血管系疾患を治療するための手術の過程により誘発されることもできる。例えば、動脈壁が弱くなったり、動脈内側の圧力が増加するとき、動脈の一部が膨張する疾患である動脈瘤を治療する方法の一つとして、動脈瘤が発生した部位に含まれた正常血管の間にステントのような保形物を挿入し、膨張された部位にこれ以上血流が流入することを防止する手術方法が使用されているが、前記ステントの隣接部位で血管漏出が誘発されることができ、このように、動脈瘤の治療時に発生する血管漏出を別途に「血管漏出 (endoleak)」ともいうが、前記血管漏出 (endoleak) が発生した場合、再手術を必要とするという問題がある。このような血管漏出は、基本的には、血液の損失、血圧低下などをもたらし、これにより、貧血または虚血による二次的損傷を誘発させることができ、これを効果的に治療する方法を開発しようとする研究が活発に進められている。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

例えば、特許文献 1 には、血管漏出を防止することができる化合物が開示されており、特許文献 2 には、動脈瘤の治療時に、血管漏出を防止することができるステントが開示されており、特許文献 3 には、A - クリスタリン (A-crystallin) 遺伝子を発現する組換えアデノウイルスを利用して、糖尿病性網膜症を治療する方法が開示されており、特許文献 4 には、V E G F - 誘導性 V E - カドヘリン分解を抑制し、血管漏出を抑制する C - ペプチドが開示されている。しかし、前記開発された技術中、ステントは、動脈瘤の治療のみに限定して使用することができ、化合物または C - ペプチドは副作用発生の可能性が懸念され、より安全で効果的に血管漏出を治療する製剤の開発が求められるのが現状である。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 6 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 1 0 - 0 8 1 1 7 2 号

【 特許文献 2 】 韓国登録特許第 9 5 8 5 7 8 号公報

【 特許文献 3 】 韓国登録特許第 1 2 3 9 4 9 5 号公報

【 特許文献 4 】 国際公開第 2 0 1 4 - 0 2 5 1 2 7 号

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

本発明者らは、安全で効果的に血管漏出症候群を治療する製剤を開発するために鋭意研究努力した結果、高麗人參に由来した多様なジンセノサイド化合物が安全で効果的に血管漏出の症状を治療する効果を示し、その中でもジンセノサイド F 1 または R h 1 が最も優れた血管漏出治療効果を示すことを確認し、本発明を完成した。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

本発明の一つの目的は、ジンセノサイド F 1 または R h 1 を含む血管漏出症候群の予防または治療用薬学組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、前記薬学組成物を利用し、血管漏出症候群を治療する方法を提供することにある。

【 0 0 0 9 】

本発明のもう一つの目的は、ジンセノサイド F 1 または R h 1 を含む血管漏出症候群の予防または改善用食品組成物を提供することにある。

【 発明の効果 】

【 0 0 1 0 】

本発明で提供するジンセノサイド F 1 または R h 1 は、血管新生を促進させることができるだけでなく、血管漏出を抑制することができるため、血管漏出症候群の効果的な予防または治療に広く活用されることができよう。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1a】10種のジンセノサイドを処理して培養したH U V E C sを示す写真である。

【図1b】前記10種のジンセノサイドを処理して培養したH U V E C sで形成された導管の数を比較した結果を示すグラフである。

【図2a】10種のジンセノサイドを処理して培養しれたH R M E C sを示す写真である。

【図2b】前記10種のジンセノサイドを処理して培養しれたH R M E C sで形成された導管の数を比較した結果を示すグラフである。

【図3a】ジンセノサイド F 1 または R h 1 を濃度別に処理して培養したH U V E C sを示す写真である。

【図3b】前記ジンセノサイド F 1 または R h 1 を濃度別に処理して培養したH U V E C sで形成された導管の数を比較した結果を示すグラフである。

【図4a】ジンセノサイド F 1 または R h 1 を濃度別に処理して培養したH R M E C sを示す写真である。

【図4b】前記ジンセノサイド F 1 及び R h 1 を濃度別に処理して培養したH R M E C sで形成された導管の数を比較した結果を示すグラフである。

【図5】3種のジンセノサイドを濃度別(0、3.125、6.25、12.5または25 μ M)で処理し、培養したH U V E C sの増殖水準を比較した結果を示すグラフである。

【図6】3種のジンセノサイドを濃度別(0、6.25、12.5または25 μ M)で処理し、培養したH R M E C sの増殖水準を比較した結果を示すグラフである。

【図7a】3種のジンセノサイドを処理して培養したH U V E C sを対象に、細胞移動性分析を行った結果を示す写真である。

【図7b】3種のジンセノサイドを処理して培養したH U V E C sを対象に、細胞移動性分析を行って得られた移動した細胞の割合を比較した結果を示すグラフである。

【図8a】3種のジンセノサイドを処理して培養したH R M E C sを対象に、細胞移動性分析を行った結果を示す写真である。

【図8b】3種のジンセノサイドを処理して培養したH U V E C sを対象に、細胞移動性分析を行って得られた移動した細胞の割合を比較した結果を示すグラフである。

【図9】H U V E C sにV E G F - Aを処理して誘発された血管漏出にジンセノサイド F 1 または R h 1 の効果を比較した結果を示すグラフである。

【図10a】マウスの耳においてV E G F - Aにより誘発された血管漏出症状に対するジンセノサイド F 1 またはジンセノサイド R h 1 の効果をE v a n s b l u e染色を介して目視で確認した結果を示す写真である。

【図10b】マウスの耳においてV E G F - Aにより誘発された血管漏出症状に対するジンセノサイド F 1 またはジンセノサイド R h 1 の効果をE v a n s b l u e染色水準の定量分析を通じて確認した結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明者らは、より安全で効果的に血管漏出症候群を予防または治療する製剤を開発するために、多様な研究を行っていた中、ジンセノサイドに注目するようになった。前記ジンセノサイド化合物は、高麗人參または紅參に含まれた化合物の一種であり、血管新生または血管損傷を伴う多様な疾患に対する治療効果を示すと言われているため、最も効果的に血管漏出症状を治療する効果を示すジンセノサイドを選抜しようとした。その結果、血管内皮細胞と類似した内皮細胞であるH U V E C s (Human Umbilical Vascular Endothelial Cells) とH R M E C s (Human Retinal Microvascular Endothelial Cells) に対

10

20

30

40

50

して優れた水準で導管生成を促進させるジンセノサイドとして、ジンセノサイドF 1またはRh 1を選抜した。前記選抜されたジンセノサイドF 1またはRh 1の効果を検証した結果、濃度依存的に血管新生を促進し、細胞増殖を促進することができ、細胞移動を促進して、血管漏出を抑制することができることを確認した。

【0013】

このようなジンセノサイドF 1またはRh 1の血管漏出抑制効果は、これまで報告されておらず、本発明者により初めて究明された。

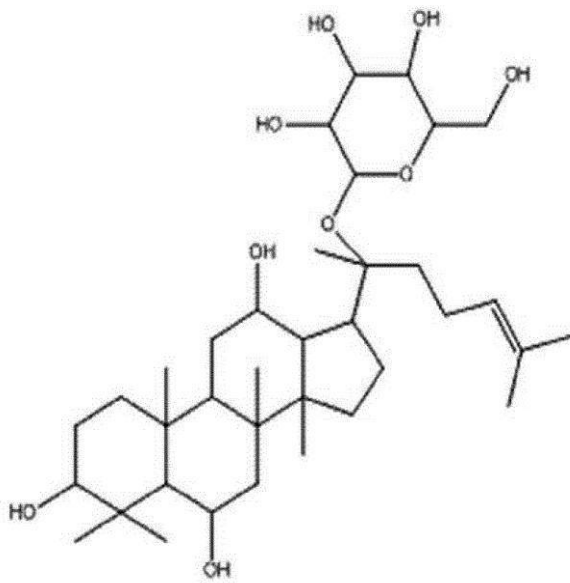
前述した目的を達成するために、本発明は、一つの様態としてジンセノサイドF 1またはRh 1を含む血管漏出症候群の予防または治療用薬学組成物を提供する。

【0014】

本発明の用語「ジンセノサイドF 1」とは、20-O-β-D-グルコピラノシル-20(S)-プロトパナキサトリオールとも言い、 $C_{36}H_{62}O_9$ の化学式で示され、約638.87Daの分子量を有し、高麗人參から分離された下記化学式1の構造を有する化合物を意味する。

【0015】

【化1】



【0016】

本発明において、前記ジンセノサイドF 1は、血管漏出を伴う疾患の予防または治療用薬学組成物の有効成分として使用することができる。

本発明の用語「ジンセノサイドRh 1」とは、6-O-β-D-グルコピラノシド-20(S)-プロトパナキサトリオールともいい、 $C_{36}H_{62}O_9$ の化学式で示され、約638.87Daの分子量を有し、高麗人參から分離された下記化学式2の構造を有する化合物を意味する。

【0017】

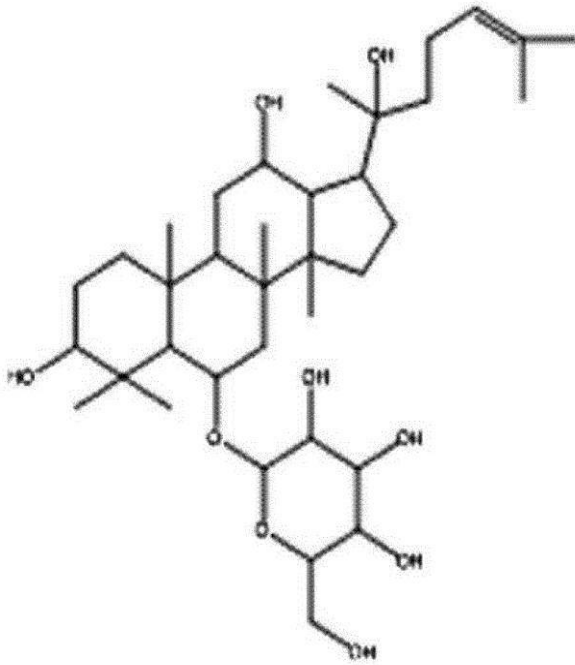
10

20

30

40

【化 2】



(2)

10

20

【0018】

本発明において、前記ジンセノサイドRh1は、血管漏出を伴う疾患の予防または治療用薬学組成物の有効成分として使用することができる。

本発明の用語「血管漏出症候群 (vascular leak syndrome、vascular leakage syndrome)」とは、血管壁を通じた血管外流出により血漿が血管外部に流出される血管漏出症状により、周辺組織の浮腫を誘発させる疾患を意味するが、概ねインターロイキン2を使用した治療の副作用として発症し、遺伝的要因により発症の有無が決定されることが知られている。さらに、がん及び心血管疾患などの病的状態で分泌されたVEGFは、血管漏出を誘発し得る。

30

【0019】

本発明の用語「血管漏出 (vascular leakage)」とは、血管を形成する構成要素中、血管内皮細胞の糖質皮質層の損傷、血管内皮細胞の結合力の損失などの多様な原因により血管壁の透過性が増加し、血液内の成分が血管外部に離脱する症状を意味するが、概ね低血圧、末梢浮腫、低アルブミン血症などを通じて間接的に診断することができる。前記血管漏出は、血管漏出症候群の主な症状であるものの、前記血管漏出症候群以外にも、血管の構成要素を直接的に損傷させる機械的刺激だけでなく、過度な酸素ラジカルにより誘発されることができ、消化器官の潰瘍、内出血、炎症、虚血、糖尿病などの多様な疾患によっても誘発されることができる。

40

【0020】

本発明の一実施例によれば、血管新生促進活性を示すジンセノサイドを選抜するために、10種のジンセノサイド化合物 (CK、Rh2、Rg3、Rb1、F2、Rd、Re、Rg1、Rh1またはF1) 中、HUVES及びHRMESで優れた血管新生促進活性を示すジンセノサイドを選抜した結果、高い水準で導管生成を促進する効果を示すジンセノサイドは、F1またはRh1であることを確認し (図1及び2)、これらをHUVESに処理する場合には、濃度依存的に導管生成を促進する効果を示し (図3)、HUVES及びHRMESの細胞増殖を促進させ (図5及び6)、HUVES及びHRMESの細胞移動を促進させて (図7及び8)、HUVESにVEGF-Aを処理して誘発された血管漏出の水準を抑制する効果を示すことを確認し (図9)、細胞レベル (図9) 及び動物レベル (図10a及び10b) においてVEGF-Aを処理して誘発された

50

血管漏出の水準を抑制する効果を示すことを確認した。

【0021】

したがって、ジンセノサイドF1またはRh1は、血管新生を促進するだけでなく、血管漏出を抑制する効果を示し、このような効果は、細胞レベルだけでなく、動物レベルにおいて示されることを確認したため、前記ジンセノサイドF1またはRh1は、血管漏出を伴う疾患を予防または治療する製剤として使用することができることが分かった。

【0022】

特に、VEGFは、がんと心血管系疾患のような病的な状態で分泌され、血管漏出を引き起こすだけでなく、非正常な血管を形成するのに大きな役割を果たすことが知られている。本発明で提供するジンセノサイドF1またはRh1は、血管を形成するとともに、血管漏出を抑制することができるため、前記ジンセノサイドF1またはRh1は、正常の新規血管を形成する新たな効果を示すと見ることができる。

10

【0023】

したがって、本発明で提供するジンセノサイドF1またはRh1は血管形成が抑制される多様な虚血性疾患だけでなく、VEGFの分泌により正常な血管の機能が消失し、非正常な血管が形成されるがんまたは心血管系疾患の治療で使用することができるだろう。

【0024】

一方、本発明の組成物は、薬学的組成物の製造に一般的に使用される適切な担体、賦形剤または希釈剤をさらに含む、血管漏出症候群の予防または治療用薬学組成物の形態で製造されうるが、前記担体は、非自然担体 (non-naturally occurring carrier) を含むことができる。具体的には、前記薬学組成物は、それぞれ通常の方法により散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、懸濁液、エマルジョン、シロップ、エアロゾルなどの経口型剤形、外用剤、坐剤及び滅菌注射溶液の形態で剤形化して使用することができる。本発明において、前記薬学的組成物に含めることができる担体、賦形剤及び希釈剤としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、澱粉、アカシアゴム、アルギン酸塩、ゼラチン、カルシウムホスフェート、カルシウムシリケート、セルロース、メチルセルロース、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、水、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム及び鉱物油を挙げることができる。製剤化する場合には、通常使用する充填剤、増量剤、結合剤、湿潤剤、崩解剤、界面活性剤などの希釈剤または賦形剤を使用して調製される。経口投与のための固形製剤には、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤などが含まれ、このような固形製剤は、前記抽出物とその分画物に少なくとも1つ以上の賦形剤、例えば、澱粉、炭酸カルシウム (calcium carbonate)、スクロース (sucrose) またはラクトース (lactose)、ゼラチンなどを混ぜて調剤される。また、単純な賦形剤以外にステアリン酸マグネシウム、タルクなどのような潤滑剤も使用される。経口のための液状製剤としては、懸濁剤、内用液剤、乳剤、シロップ剤などが該当されるが、よく使用される単純希釈剤である水、リキッドパラフィン以外に多様な賦形剤、例えば、湿潤剤、甘味剤、芳香剤、保存剤などが含まれ得る。非経口投与のための製剤には、滅菌された水溶液、非水性溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥製剤、坐剤が含まれる。非水性溶剤、懸濁剤としては、プロピレングリコール (propylene glycol)、ポリエチレングリコール、オリーブオイルのような植物油、オレイン酸エチルのような注射可能なエステルなどが使用されることができる。坐剤の基剤としては、ウィテップゾール (witepsol)、マクロゴール、ツイン (tween) 61、カカオ脂、ラウリン脂、グリセロゼラチンなどが使用されることができる。

20

30

40

【0025】

本発明の薬学組成物に含まれた前記ジンセノサイドF1またはRh1の含有量は、特にこれに限定されないが、一例として、最終組成物の総重量を基準として0.0001~50重量%、他の例として、0.01~10重量%の含量で含まれ得る。

【0026】

前記本発明の薬学組成物は、薬学的に有効な量で投与されることができ、本発明の

50

用語「薬学的に有効な量」とは、医学的治療または予防に適用可能な合理的な受益/リスク比で疾患を治療または予防するのに十分な量を意味し、有効容量水準は、疾患の重症度、薬物の活性、患者の年齢、体重、健康、性別、患者の薬物に対する感度、使用された本発明組成物の投与時間、投与経路及び排出割合、治療期間、使用された本発明の組成物と配合または同時使用される薬物を含む要素及びその他の医学分野でよく知られている要素に応じて決定することができる。本発明の薬学組成物は、単独で投与したり、公知となった血管漏出症候群の予防または治療用製剤と併用して投与することができる。前記要素を全て考慮し、副作用のない、最小限の量で最大の効果を得る量を投与することが重要である。

【0027】

本発明の薬学組成物の投与量は、使用目的、疾患の重症度、患者の年齢、体重、性別、既往歴、または有効成分として使用される物質の種類などを考慮して当業者が決定することができる。例えば、本発明の薬学組成物は、成人1人当たり約0.1ng~約100mg/kg、好ましくは1ng~約10mg/kgで投与することができ、本発明組成物の投与頻度は、特にこれに制限されないが、1日1回投与したり、または容量を分割して数回投与することができる。前記投与量は、いかなる面であれ、本発明の範囲を限定するものではない。

【0028】

本発明は、他の一つの様態として、前記薬学組成物を薬学的に有効な量で、血管漏出症候群が発症する可能性があるか、または発症した個体に投与する段階を含む血管漏出症候群の予防または治療方法を提供する。

【0029】

本発明の用語「個体」とは、血管漏出症候群が発症する可能性があるか、または発症したラット、家畜、ヒトなどを含む哺乳動物、養殖魚類などを制限なく含むことができる。

本発明の血管漏出症候群の予防または治療用薬学組成物の投与経路は、目的組織に到達することができる限り、いかなる一般的な経路を通じても投与することができる。本発明の薬学組成物は、特にこれに限定されないが、目的に応じて腹腔内投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、経口投与、鼻内投与、肺内投与、直腸内投与などの経路をを通じて投与することができる。ただし、経口投与時には、胃酸により前記ジンセノサイドF1またはRh1が変性することができるため、経口用組成物は、活性薬剤をコーティングしたり、胃腸での分解から保護されるように剤形化することができる。また、前記組成物は、活性物質が標的細胞に移動することができる任意の装置により投与することができる。

【0030】

本発明は、もう一つの様態としてジンセノサイドF1またはRh1を含む血管漏出症候群の予防または改善用食品組成物を提供する。

前記血管漏出症候群の予防または治療用薬学組成物の有効成分であるジンセノサイドF1またはRh1は薬用天然物である高麗人参などの従来から漢方薬として使用され、その安全性が立証された天然物に由来したため、前記ジンセノサイドF1またはRh1は常食できながらも、血管漏出症候群の予防または改善を図ることができる食品の形態で製造されて摂取することができる。

【0031】

この時、前記の食品に含まれる前記ジンセノサイドF1またはRh1の含有量は、特にこれに限定されないが、食品組成物の総重量に対して0.001~50重量%、より好ましくは0.1~10重量%で含まれ得る。食品が飲料である場合には、100mlを基準に1~10g、好ましくは2~7gの割合で含まれ得る。また、前記組成物は、食品組成物に通常使用されて臭い、味、視覚などを向上させる追加の成分を含むことができる。例えば、ビタミンA、C、D、E、B1、B2、B6、B12、ナイアシン(niacin)、ビオチン(biotin)、葉酸(folate)、パントテン酸(panthotenic acid)などを含むことができる。また、亜鉛(Zn)、鉄(Fe)、カルシウム(Ca)、クロム(Cr)、マ

10

20

30

40

50

グネシウム (Mg)、マンガン (Mn)、銅 (Cu) などのミネラルを含むことができる。また、リジン、トリプトファン、システイン、バリンなどのアミノ酸を含むことができる。また、防腐剤 (ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、サリチル酸、デヒドロ酢酸ナトリウムなど)、殺菌剤 (さらし粉と高度さらし粉、次亜塩素酸ナトリウムなど)、酸化防止剤 (ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ジブチルヒドロキシトルエン (BHT) など)、着色剤 (タール色素など)、発色剤 (亜硝酸ナトリウム、亜酢酸ナトリウムなど)、漂白剤 (亜硫酸ナトリウム)、調味料 (MSG グルタミン酸ナトリウムなど)、甘味料 (ズルチン、シクラメート、サッカリン、ナトリウムなど)、香料 (バニリン、ラクトン類など)、膨張剤 (ミョウバン、D-酒石酸水素カリウムなど)、強化剤、乳化剤、増粘剤 (糊料)、カプセル材料、ガム基礎剤、泡抑制剤、溶剤、改良剤などの食品添加物 (food additives) を添加することができる。前記添加物は、食品の種類に応じて選別され、適切な量で使用される。

10

【0032】

一方、前記ジンセノサイド F1 または Rh1 を含む血管漏出症候群の予防または改善用食品組成物を用いて血管漏出症候群の予防または改善用健康機能性食品を製造することができる。

【0033】

具体的な例として、前記食品組成物を用いて血管漏出症候群を予防または改善させる加工食品を製造することがあるが、例えば、お菓子、飲料、酒類、発酵食品、缶詰、牛乳加工食品、食肉加工食品または麺加工食品の形態である健康機能性食品として製造することができる。この時、お菓子はビスケット、パイ、ケーキ、パン、キャンディ、ゼリー、ガム、シリアル (穀物フレークなどの食事代用品類を含む) などを含む。飲み物は、飲料水、炭酸飲料、機能性イオン飲料、ジュース (例えば、リンゴ、梨、ブドウ、アロエ、柑橘類、桃、ニンジン、トマトジュースなど)、甘酒などを含む。酒類は、清酒、ウイスキー、焼酎、ビール、洋酒、果実酒などを含む。発酵食品は、醤油、味噌、コチュジャンなどを含む。缶詰は、水産物缶詰 (例えば、マグロ、サバ、サンマ、サザエの缶詰など)、畜産物缶詰 (牛肉、豚肉、鶏肉、七面鳥缶詰など)、農産物缶詰 (トウモロコシ、桃、パイナップル缶詰など) を含む。乳加工食品は、チーズ、バター、ヨーグルトなどを含む。食肉加工食品は、とんかつ、ビーフカツ、チキンカツ、ソーセージ、酢豚、ナゲット類、ノビアニなどを含む。密封包装生麺などの麺を含む。それ以外にも、前記組成物は、レトルト食品、スープ類などに使用することができる。

20

30

【0034】

本発明の用語「健康機能性食品 (functional food)」とは、特定保健用食品 (food for special health use, FoSHU) と同じ用語であり、栄養供給以外にも、生体調節機能が効率的に示されるように加工された医学、医療効果の高い食品を意味するが、前記食品は、血管漏出症候群の予防または改善に有用な効果を得るために、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、液状、丸などの多様な形態で製造することができる。

【0035】

以下、本発明を実施例を通じてより詳しく説明する。しかし、これら実施例は、本発明を例示的に説明するためのもので、本発明の範囲がこれら実施例に限定されるものではない。

40

【0036】

実施例 1：血管新生促進活性を示すジンセノサイドの選抜

10 種のジンセノサイド化合物 (CK, Rh2, Rg3, Rb1, F2, Rd, Re, Rg1, Rh1 または F1) を利用して H U V E C s (Human Umbilical Vascular Endothelial Cells) 及び H R M E C s (Human Retinal Microvascular Endothelial Cells) の血管新生促進活性を比較した。即ち、前記 H U V E C s または H R M E C s をそれぞれ 2% の F B S、E G M - 2 (Lonza, Walkersville, MD) 培地を用いて、5% の C O 2 で維持される 37 °C の培養器で培養した。96-well plate に matrigel (BD Biosciences) で 1 時間コーティングし、H U V E C s または H R M E C s を 10^4 個/well で $25 \mu\text{M}$ の

50

ジンセノサイド化合物 (CK, Rh2, Rg3, Rb1, F2, Rd, Re, Rg1, Rh1またはF1) がそれぞれ処理された 0.1% の FBS 添加 EBM-2 培地と混合した後、matrigel がコーティングされた 96-well plate にシーディングした。4 時間培養した後、導管形成分析法 (Tube formation assay) を行い、顕微鏡で観察及び写真撮影をして生成された導管の数を比較した (図 1 a、1 b、2 a、及び 2 b)。この時、陰性対照群としてはジンセノサイドの代わりに DMSO を処理して培養した細胞を使用し、陽性対照群は、血管新生を促進することが知られている VEGF-A を処理して培養した細胞を使用した。シーディング

まず、図 1 a は 10 種のジンセノサイドを処理して培養した HUVECs を示す写真であり、図 1 b は前記 10 種のジンセノサイドを処理して培養した HUVECs で形成された導管の数を比較した結果を示すグラフである。図 1 で示されるように、HUVECs の培養時にジンセノサイド CK、Rb2、または Rg3 は導管生成を抑制する効果を示し、ジンセノサイド Rb1 または F2 は特に差を示さず、ジンセノサイド Rd、Re、Rg1、Rh1 または F1 は導管生成を促進する効果を示すことを確認した。

10

【0037】

次に、図 2 a は 10 種のジンセノサイドを処理して培養した HRMECs を示す写真であり、図 2 b は前記 10 種のジンセノサイドを処理して培養した HRMECs で形成された導管の数を比較した結果を示すグラフである。図 2 で示されるように、HRMECs の培養時にジンセノサイド CK、Rb2、または Rg3 は導管生成を抑制する効果を示し、ジンセノサイド Re、Rb1、Rg1、Rd、F1、F2、または Rh1 は導管生成を促進する効果を示すことを確認した。

20

【0038】

また、前記 HUVECs または HRMECs の培養時に共通して導管生成を促進する効果を示すジンセノサイドは Re、Rd、F1 または Rh1 であり、このうち、2 種類の細胞培養時に陽性対照群よりも高いレベルで導管生成を促進する効果を示すジンセノサイドは、F1 または Rh1 であることを確認した。

【0039】

したがって、前記ジンセノサイド F1 または Rh1 を選抜してそれ以後の実験に使用した。

実施例 2 : ジンセノサイド処理濃度による血管新生促進効果

30

前記実施例 1 の方法で培養された HUVECs または HRMECs に、前記実施例 1 で選抜したジンセノサイド F1 または Rh1 を多様な濃度 (12.5、25、または 50 μ M) で 4 時間処理して培養し、導管形成分析法を行って生成された導管の数を比較した (図 3 及び 4)。この時、陰性対照群としてはジンセノサイドの代わりに DMSO を処理して培養した細胞を使用し、陽性対照群は、血管新生を促進することが知られている VEGF-A を処理して培養した細胞を使用した。

【0040】

図 3 a は 2 種のジンセノサイドを濃度別に処理して培養した HUVECs を示す写真であり、図 3 b は前記 2 種のジンセノサイドを濃度別に処理して培養した HUVECs で形成された導管の数を比較した結果を示すグラフである。図 3 で示されるように、HUVECs の培養時、2 種のジンセノサイドはいずれも濃度依存的に導管生成を促進し、50 μ M で処理した場合には、陽性対照群よりも高いレベルで導管を形成することを確認した。

40

【0041】

図 4 a は 2 種のジンセノサイドを濃度別に処理して培養した HRMECs を示す写真であり、図 4 b は前記 2 種のジンセノサイドを濃度別に処理して培養した HRMECs で形成された導管の数を比較した結果を示すグラフである。図 4 で示されるように、HRMECs の培養時、2 種のジンセノサイドは濃度依存的に導管生成を促進する効果を顕著には表されなかったが、全濃度で陽性対照群よりも高いレベルで導管を形成することを確認した。

【0042】

50

実施例 3 : ジンセノサイド処理濃度による細胞増殖促進効果

前記実施例 1 の方法で培養された H U V E C s または H R M E C s に、前記実施例 1 で導管形成を促進することが確認された 3 種のジンセノサイド (F 1、R h 1 または R g 1) を、多様な濃度 (0、3 . 1 2 5、6 . 2 5、1 2 . 5 または 2 5 μ M) で 4 8 時間処理して培養し、培養された細胞を対象に M T T 分析法を行い、細胞増殖水準を比較した (図 5 及び 6)。この時、陰性対照群としてはジンセノサイドの代わりに D M S O を処理して培養した細胞を使用し、陽性対照群は、血管新生を促進することが知られている V E G F - A を処理して培養した細胞を使用した。

【 0 0 4 3 】

図 5 は、3 種のジンセノサイドを濃度別 (0、3 . 1 2 5、6 . 2 5、1 2 . 5 または 2 5 μ M) に処理し、培養された H U V E C s の増殖水準を比較した結果を示すグラフである。図 5 で示されるように、H U V E C s の培養時、ジンセノサイド F 1 は、約 2 0 %、ジンセノサイド R h 1 は約 1 0 0 % 及びジンセノサイド R g 1 は約 6 0 % の細胞増殖を促進させることを確認した。

10

【 0 0 4 4 】

図 6 は、3 種のジンセノサイドを濃度別 (0、6 . 2 5、1 2 . 5 または 2 5 μ M) に処理し、培養された H R M E C s の増殖水準を比較した結果を示すグラフである。図 6 で示されるように、H R M E C s の培養時、3 種のジンセノサイドはすべて約 2 0 % の細胞増殖を促進させることを確認した。

20

【 0 0 4 5 】

実施例 4 : ジンセノサイドの細胞移動促進効果

H U V E C s または H R M E C s を対象に、前記実施例 1 で導管形成を促進することが確認された 3 種のジンセノサイドが細胞移動性に及ぼす影響を確認するために、細胞移動性分析を行った。

【 0 0 4 6 】

具体的には、挿入物 (Culture-insert) が備えられた培養容器 (Culture-insert of μ -dish, Ibidi) を 0 . 1 % のゼラチンでコーティングし、E G M - 2 培地を加えた後、前記実施例 1 の方法で培養された H U V E C s または H R M E C s を接種し、9 0 % の飽和度になるまで培養して、前記挿入物を除去した。その後、培地を 3 種のジンセノサイド (F 1、R h 1 または R g 1) 2 5 μ M と 0 . 1 % の F B S が含まれた E B M - 2 培地で交換し、さらに 1 2 時間培養した後、顕微鏡で H U V E C s または H R M E C s 細胞の移動水準を分析した (図 7 a、7 b、8 a 及び 8 b)。この時、陰性対照群としてはジンセノサイドの代わりに D M S O を処理して 1 2 時間培養した細胞を使用し、陽性対照群は、血管新生を促進することが知られている V E G F - A を処理して 1 2 時間培養した細胞を使用し、基準対照群として培養されていない細胞を使用した。

30

【 0 0 4 7 】

図 7 a は 3 種のジンセノサイドを処理して培養された H U V E C s を対象に、細胞移動性分析を行った結果を示す写真であり、図 7 b は移動された細胞の割合を比較した結果を示すグラフである。図 7 で示されるように、3 種のジンセノサイドがすべて H U V E C s の移動性を促進させることを確認した。

40

【 0 0 4 8 】

図 8 a は 3 種のジンセノサイドを処理して培養された H R M E C s を対象に、細胞移動性分析を行った結果を示す写真であり、図 8 b は移動された細胞の割合を比較した結果を示すグラフである。図 8 で示されるように、3 種のジンセノサイドがすべて H R M E C s の移動性を促進させることを確認した。

【 0 0 4 9 】

実施例 5 : ジンセノサイドの血管漏出抑制効果

実施例 5 - 1 : 細胞レベルにおいてジンセノサイド F 1 または R h 1 が血管漏出に及ぼす効果分析

前記実施例 1 の方法で培養された H U V E C s に、前記実施例 1 で選抜されたジンセノ

50

サイドF1またはRh1を25 μMで1時間前処理した後、血管漏出を誘導することが知られているVEGF-Aを処理し、血管透過性分析 (Vascular permeability assay) を行った (図9)。その時、陰性対照群としてはジンセノサイドの代わりにDMSOを処理して培養した細胞を使用し、陽性対照群は、血管新生を促進することが知られているVEGF-Aを処理して培養した細胞を使用し、比較群としては、ジンセノサイドF1またはRh1を前処理し、VEGF-Aを処理していない細胞を使用した。

【0050】

図9は、HUVECsにVEGF-Aを処理して誘発された血管漏出にジンセノサイドF1またはRh1の前処理が及ぼす効果を比較した結果を示すグラフである。図9で示されるように、HUVECsにVEGF-Aを処理した場合には、高い水準の血管漏出が発生したが、これはジンセノサイドF1またはRh1の前処理により抑制されることを確認した。また、HUVECsにジンセノサイドF1またはRh1の前処理した後、VEGF-Aを処理すると、HUVECsにジンセノサイドF1またはRh1のみを処理した場合よりも、血管漏出の水準がさらに減少することを確認した。

10

【0051】

実施例5-2：生体内でジンセノサイドF1またはRh1が血管漏出に及ぼす効果の分析

7週齢のICR雄性マウスの尾静脈に1%のEvans blue染色剤200 μlを注入し、10分間反応させ、血液を青く染めた。

【0052】

次いで、マウスの耳に陰性対照群であるPBS、陽性対照群であるVEGF-A 250 μg、ジンセノサイドF1 1.25 μM、ジンセノサイドRh1 1.25 μM、VEGF-A 250 μg / ジンセノサイドF1 1.25 μMまたはVEGF-A 250 μg / ジンセノサイドRh1 1.25 μMをそれぞれ10 μlずつ皮内注射した。

20

【0053】

30分後、マウスを安楽死させ、耳を摘出し、血液漏出の量を目視で確認した後 (図10a)、ホルムアミドに入れて、37℃で24時間固定した後、620 nmで吸光度を測定し、F1及びRh1の血液漏出抑制効能を定量的に評価した (図10b)。

【0054】

図10aはマウスの耳においてVEGF-Aにより誘発された血管漏出症状に対するジンセノサイドF1またはジンセノサイドRh1の効果をEvans blue染色を通じて目視で確認した結果を示す写真であり、図10bはマウスの耳においてVEGF-Aにより誘発された血管漏出症状に対するジンセノサイドF1またはジンセノサイドRh1の効果をEvans blue染色水準の定量分析を通じて確認した結果を示すグラフである。

30

【0055】

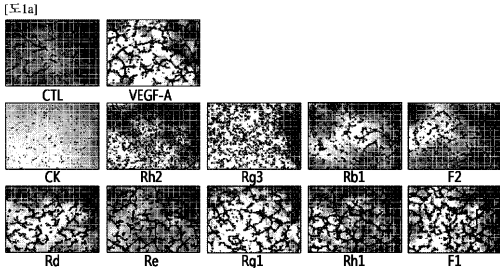
図10a及び10bで示されるように、ジンセノサイドF1またはジンセノサイドRh1は、マウスのような生体内でもVEGF-Aにより誘導された血管漏出症状を効果的に抑制することを確認した。

【0056】

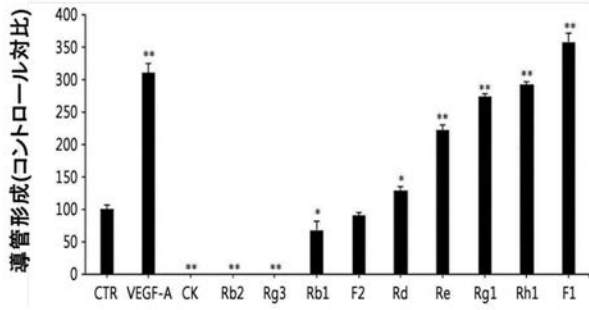
したがって、前記結果からジンセノサイドF1またはRh1は、細胞レベルだけでなく、動物レベルにおいても血管新生を促進するだけでなく、血管漏出を抑制する効果を示すことが認められた。

40

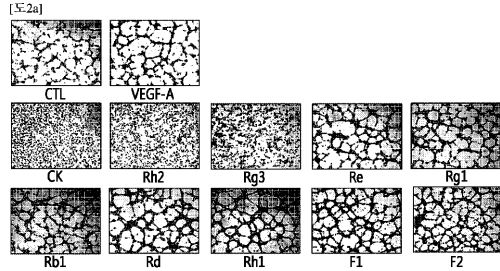
【 図 1 a 】



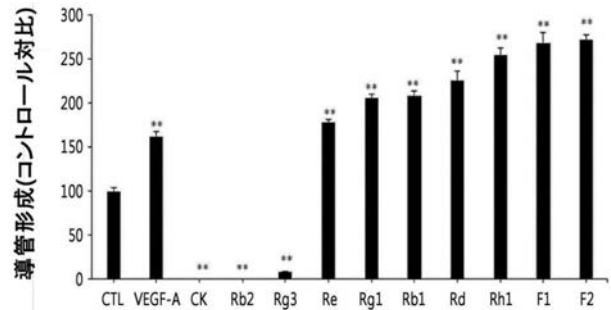
【 図 1 b 】



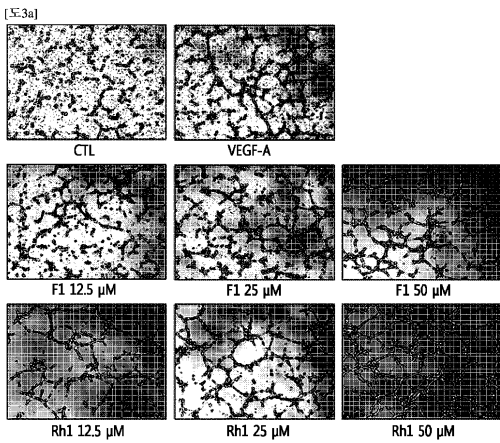
【 図 2 a 】



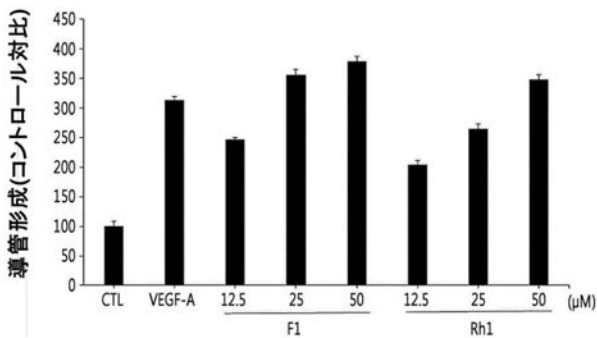
【 図 2 b 】



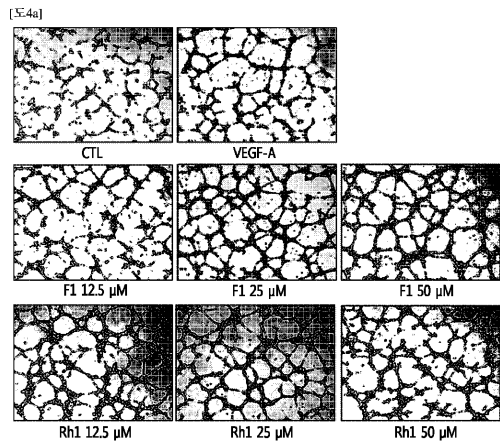
【 図 3 a 】



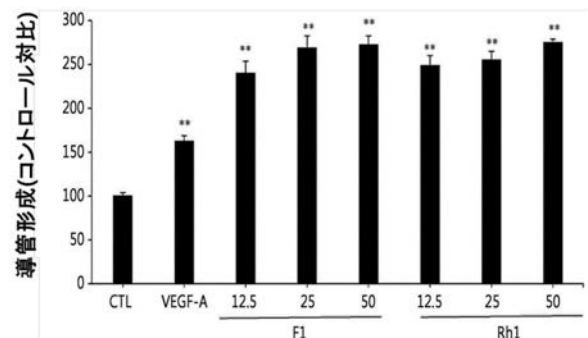
【 図 3 b 】



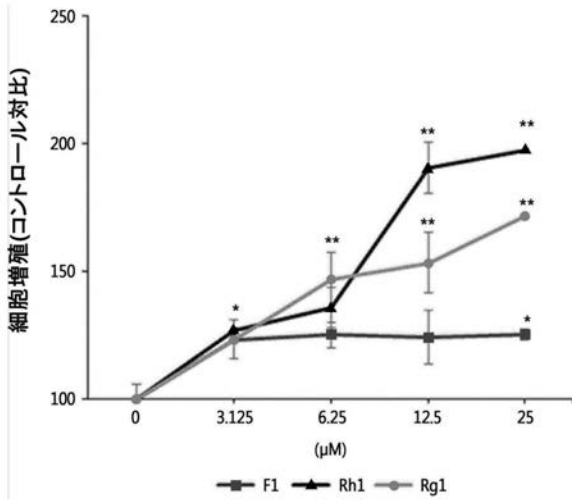
【 図 4 a 】



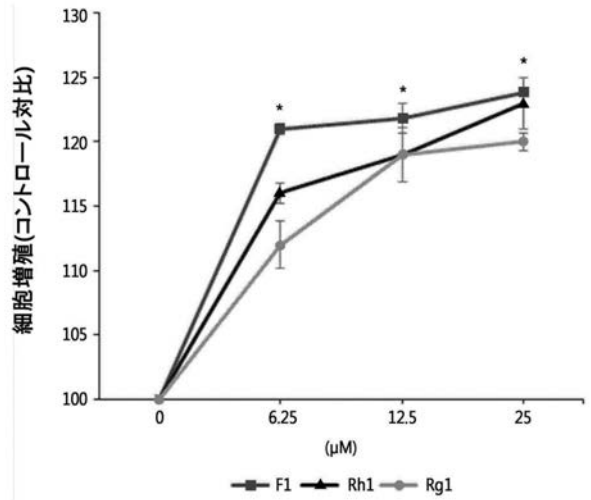
【 図 4 b 】



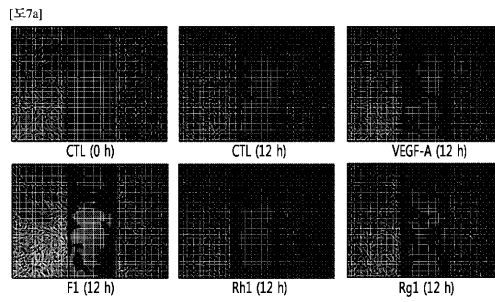
【 図 5 】



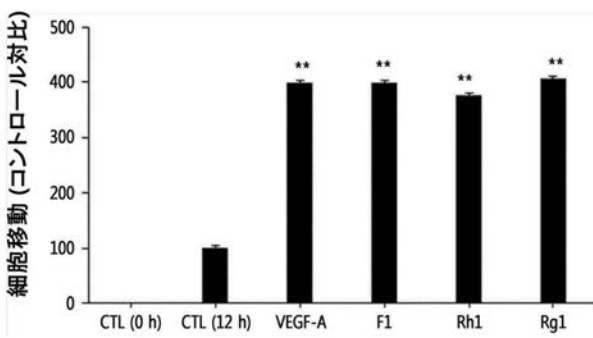
【 図 6 】



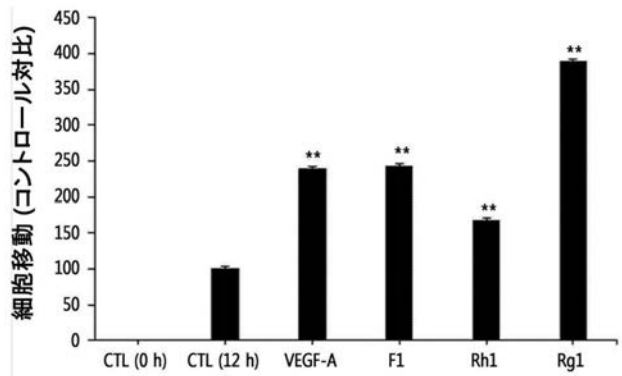
【 図 7 a 】



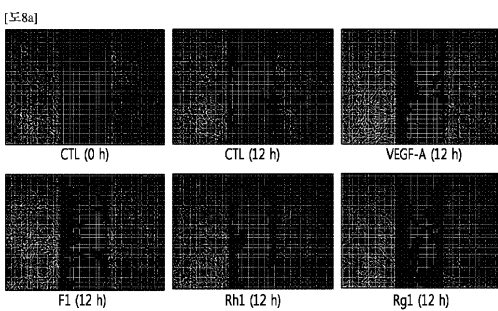
【 図 7 b 】



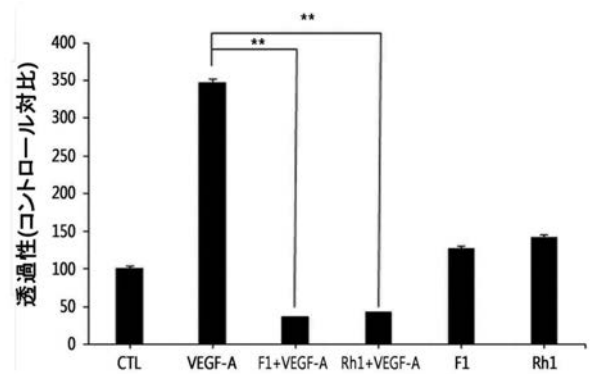
【 図 8 b 】



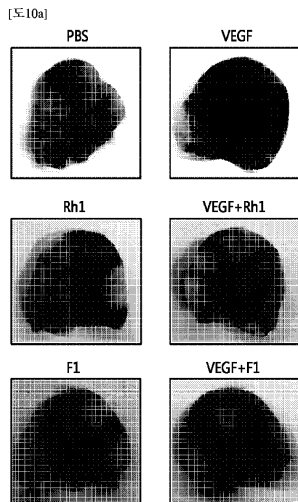
【 図 8 a 】



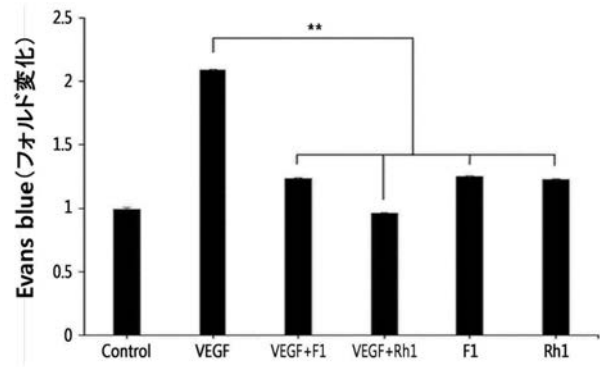
【 図 9 】



【図 10 a】



【図 10 b】



【手続補正書】

【提出日】平成29年3月14日(2017.3.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

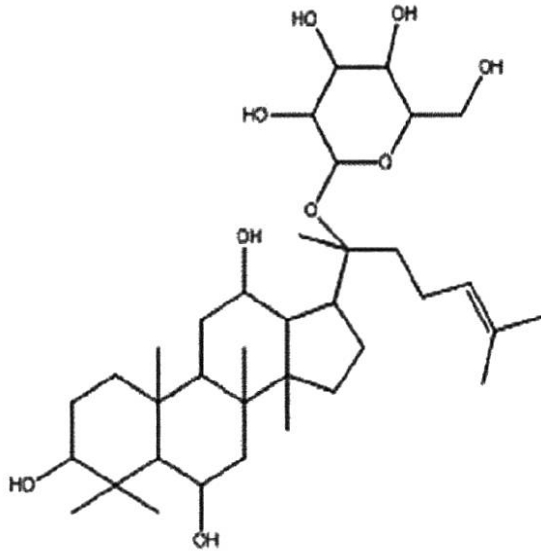
【請求項 1】

ジンセノサイド F 1、ジンセノサイド R h 1、またはその組み合わせを含む血管漏出症候群の予防または治療用薬学組成物。

【請求項 2】

前記ジンセノサイド F 1 が、下記化学式 1 の構造を有する化合物である、請求項 1 に記載の組成物。

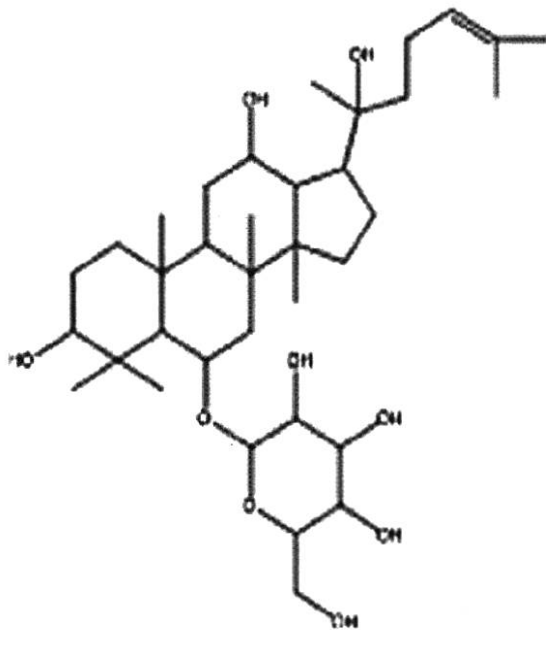
【化 1】



【請求項 3】

前記ジンセノサイド R h 1 が、下記化学式 2 の構造を有する化合物である、請求項 1 に記載の組成物。

【化 2】



【請求項 4】

前記薬学組成物が、薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤をさらに含むものである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】


ジンセノサイド F 1、ジンセノサイド R h 1、またはその組み合わせを有効成分として含む血管漏出症候群の予防または改善用食品組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/005318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>A61K 31/704(2006.01)i, A61K 36/258(2006.01)i, A23L 1/30(2006.01)i</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 31/704; A61K 31/70; C07D 309/10; C07D 309/02; A61K 36/258; A23L 1/30 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), STN Express(Registry, CAplus), Google & Keywords: ginsenoside, F1, Rh1, vascular leak syndrome		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HE, X. -J. et al., "Effects of Component of Some Chinese Herbs on Proliferation of Human Umbilical Vein Endothelial Cells in Vitro", Chinese Journal of Pathophysiology, 2004, vol. 20, no. 5, pages 832-835 See abstract; page 832; and page 835.	1-4,6
A	YAO, H. et al., "Chemical Fingerprinting and Quantitative Analysis of a Panax Notoginseng Preparation Using HPLC-UV and HPLC-MS", Chinese Medicine, 2011, vol. 6, no. 9, inner pages 1-8 See abstract; and inner page 3, figure 1.	1-4,6
A	KR 10-2011-0047170 A (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) 06 May 2011 See abstract; and claims 13-15.	1-4,6
A	MAENG, Y. -S. et al., "Rk1, a Ginsenoside, is a New Blocker of Vascular Leakage Acting through Actin Structure Remodeling", PLOS one, 22 July 2013, vol. 8, no. 7, e68659 (inner pages 1-18) See abstract; and page 2, right column.	1-4,6
A	KR 10-2008-0034154 A (NATIONAL INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL R & D CO., LTD.) 18 April 2008 See abstract; paragraph [50]; and claims 1, 2.	1-4,6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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	"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
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
01 FEBRUARY 2017 (01.02.2017)	01 FEBRUARY 2017 (01.02.2017)	
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/KR2016/005318**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.: 5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 5 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, or to a diagnostic method, and thus pertains 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/KR2016/005318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2011-0047170 A	06/05/2011	CN 102656153 A	05/09/2012
		CN 102656153 B	18/02/2015
		EP 2495242 A4	10/04/2013
		EP 2495242 B1	04/05/2016
		JP 2013-509401 A	14/03/2013
		JP 5701308 B2	15/04/2015
		KR 10-1293278 B1	09/08/2013
		US 2012-0245110 A1	27/09/2012
		US 8889840 B2	18/11/2014
		WO 2011-053048 A2	05/05/2011
		WO 2011-053048 A3	03/11/2011
		KR 10-2008-0034154 A	18/04/2008
CA 2614700 C	19/07/2011		
CN 100337636 C	19/09/2007		
CN 1718191 A	11/01/2006		
CN 1718193 A	11/01/2006		
CN 1723912 A	25/01/2006		
EP 1905444 A1	02/04/2008		
EP 1905444 A4	30/11/2011		
EP 1905444 B1	24/09/2014		
ES 2515891 T3	30/10/2014		
HK 1110520 A1	31/07/2015		
JP 2009-500432 A	08/01/2009		
KR 10-1182917 B1	13/09/2012		
US 2008-0234208 A1	25/09/2008		
US 7973014 B2	05/07/2011		
WO 2007-006208 A1	18/01/2007		

국제조사보고서		국제출원번호 PCT/KR2016/005318
A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/704(2006.01)i, A61K 36/258(2006.01)i, A23L 1/30(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류틀 기재) A61K 31/704; A61K 31/70; C07D 309/10; C07D 309/02; A61K 36/258; A23L 1/30		
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), STN Express(Registry, Cplus), Google & 키워드: 진세노사이드, F1, Rh1, 혈관누수 증후군		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	HE, X.-J. 등, "Effects of component of some Chinese herbs on proliferation of human umbilical vein endothelial cells in vitro", Chinese Journal of Pathophysiology, 2004, 제20권, 제5호, 페이지 832-835 초록; 페이지 832; 및 페이지 835 참조.	1-4,6
A	YAO, H. 등, "Chemical fingerprinting and quantitative analysis of a Panax notoginseng preparation using HPLC-UV and HPLC-MS", Chinese Medicine, 2011, 제6권, 제9호, 내부페이지 1-8 초록; 및 내부페이지 3, 도면 1 참조.	1-4,6
A	KR 10-2011-0047170 A (연세대학교 산학협력단) 2011.05.06 요약; 및 청구항 13-15 참조.	1-4,6
A	MAENG, Y.-S. 등, "Rk1, a ginsenoside, is a new blocker of vascular leakage acting through actin structure remodeling", PLOS one, 2013.07.22, 제8권, 제7호, e68659(내부페이지 1-18) 초록; 및 페이지 2, 오른쪽 컬럼 참조.	1-4,6
A	KR 10-2008-0034154 A (내셔널 인스티튜트 오브 파마슈티컬 알앤디 컴퍼니 리미티드) 2008.04.18 요약; 단락 [50]; 및 청구항 1, 2 참조.	1-4,6
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 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 신구성 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 2017년 02월 01일 (01.02.2017)		국제조사보고서 발송일 2017년 02월 01일 (01.02.2017)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 이기철 전화번호 +82-42-481-3353

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2015년 1월)



국제조사보고서

국제출원번호

PCT/KR2016/005318

제2기제란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

- 1. 청구항: 5
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제5항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 치료방법 또는 진단방법에 관한 것이므로, PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 본 국제조사기관이 국제조사할 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.

제3기제란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

- 1. 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
- 2. 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
- 3. 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
- 4. 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2016/005318

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일		
KR 10-2011-0047170 A	2011/05/06	CN 102656153 A	2012/09/05		
		CN 102656153 B	2015/02/18		
		EP 2495242 A4	2013/04/10		
		EP 2495242 B1	2016/05/04		
		JP 2013-509401 A	2013/03/14		
		JP 5701308 B2	2015/04/15		
		KR 10-1293278 B1	2013/08/09		
		US 2012-0245110 A1	2012/09/27		
		US 8889840 B2	2014/11/18		
		WO 2011-053048 A2	2011/05/05		
		WO 2011-053048 A3	2011/11/03		
		KR 10-2008-0034154 A	2008/04/18	CA 2614700 A1	2007/01/18
				CA 2614700 C	2011/07/19
CN 100337636 C	2007/09/19				
CN 1718191 A	2006/01/11				
CN 1718193 A	2006/01/11				
CN 1723912 A	2006/01/25				
EP 1905444 A1	2008/04/02				
EP 1905444 A4	2011/11/30				
EP 1905444 B1	2014/09/24				
ES 2515891 T3	2014/10/30				
HK 1110520 A1	2015/07/31				
JP 2009-500432 A	2009/01/08				
KR 10-1182917 B1	2012/09/13				
US 2008-0234208 A1	2008/09/25				
US 7973014 B2	2011/07/05				
WO 2007-006208 A1	2007/01/18				

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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

(72)発明者 キム、ホ ミン
大韓民国 3 4 1 4 1 テジョン ユソン - グ テハク - 口 2 9 1 グラジュエイト スクール
オブ メディカル サイエンス アンド エンジニアリング 1 1 1 0ホ

(72)発明者 カン、ジ イン
大韓民国 0 6 3 1 8 ソウル カンナム - グ ケポ - 口 3 1 1 9 0 2 - 6 0 1

(72)発明者 キム、ソン チャン
大韓民国 3 4 1 4 1 テジョン ユソン - グ テハク - 口 2 9 1 4 0 1ホ

(72)発明者 ツイ、チャン ハオ
大韓民国 3 4 1 4 1 テジョン ユソン - グ テハク - 口 2 9 1 ケイアイ ビルディング
エイ 4 6 1ホ

Fターム(参考) 4B018 LB10 MD08 MD94 ME14
4C086 AA01 AA02 EA19 MA01 MA02 MA04 MA16 MA31 MA35 MA37
MA41 MA43 MA52 MA56 MA59 MA60 MA66 NA14 ZA36 ZA44