

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2020년 7월 2일 (02.07.2020)



(10) 국제공개번호

WO 2020/138912 A1

- (51) 국제특허분류: *A61K 38/16* (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A23L 33/17* (2016.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2019/018394
- (22) 국제출원일: 2019 년 12 월 24 일 (24.12.2019)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2018-0172897 2018 년 12 월 28 일 (28.12.2018)KR
- (71) 출원인: 울산대학교 산학협력단 (UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION) [KR/KR]; 44610 울산시 남구 대학로 93 (무거동), Ulsan (KR). 재단법인 아산사회복지재단 (THE ASAN FOUNDATION) [KR/KR]; 05505 서울시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동), Seoul (KR).
- (72) 발명자: 조유숙 (CHO, You Sook); 13595 경기도 성남시 분당구 황새울로200번길 9-7, 현대판테온 오피스텔 2408호 (수내동), Gyeonggi-do (KR). 최준표 (CHOI, Jun Pyo); 07202 서울시 영등포구 양평로28길 15, 월드 202호 (양평동6가), Seoul (KR). 백인정 (BAEK, In Jeoung);

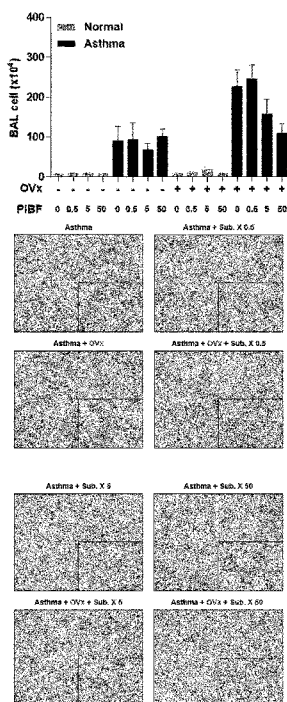
03491 서울시는평구 은평터널로 65, 108동 103호 (수색동, 대림한솔타운아파트), Seoul (KR). 권혁수 (**KWON, Hyouk Soo**); 10388 경기도 고양시 일산서구 대산로 141, 403동 401호 (주엽동, 문촌마을4단지아파트), Gyeonggi-do (KR). 박소영 (**PARK, So Young**); 05507 서울시 송파구 올림파크로 435, 308동 1104호 (신천동, 파크리오), Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 이룸리온 (ERUUM & LEEON INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 06575 서울시 서초구 사평대로 108, 3층 (반포동), 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING PIBF PROTEIN AS ACTIVE INGREDIENT FOR PREVENTION OR TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASE

(54) 발명의 명칭: PIBF 단백질을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a progesterone induced blocking factor (PIBF) protein as an active ingredient for prevention or treatment of inflammatory disease. In the present invention, menopausal asthma animal models have been experimentally identified to decrease airway inflammation when treated with PIBF protein. Thus, the composition can be advantageously used in menopausal female asthma patients.

(57) 요약서: 본 발명은 PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질을 유효성분으로 함유하는 임증성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은, 폐경 후 천식 동물 모델에, PIBF 단백질을 처리하여 기도 염증 감소를 실험적으로 확인하였는 바, 폐경 후 여성 천식 환자들에게 유용하게 사용할 수 있다.

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

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

명세서

발명의 명칭: PIBF 단백질을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물

기술분야

- [1] 본 출원은 2018년 12월 28일 출원된 대한민국 특허출원 제10-2018-0172897호를 우선권으로 주장하고, 상기 명세서 전체는 본 출원의 참고문헌이다.
- [2] 본 발명은 PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [3] 천식은 기도의 만성 염증과, 만성 기도 폐쇄를 일으키는 병으로, 국내 유병률이 5% 내외인 비교적 흔한 만성 질환이다. 만성 폐쇄성 기도 질환은, 최근 WHO가 지정한 4개 비 감염성 질환군에 포함된, "특별한 관리가 필요한 질환군"으로, 전 세계적으로 유병률과 사망률이 가장 빠르게 증가하는 질환이다.
- [4] 천식은 인종, 성별, 나이, 지역에 따라 유병률 뿐 아니라 질환의 중증도와 예후가 다양한 질환으로 알려져 있으나, 전 세계적으로 그 유병률은 증가하는 추세이며, 이로 인한 질환 부담 또한 증가하고 있다. 특히 천식은 여성에서 지속적으로 유병률이 높으며, 사회적 취약층인 노인 인구에서도 증가하고 있다. 이 중, 폐경 후 노인 여성에서 천식의 유병률이 10% 이상 급격한 증가를 보이며 발병률 증가 및 중증의 증상 발현이 관찰되나, 그 원인은 불명확하다.
- [5] 특히 노인 여성천식은 고용량의 흡입 스테로이드제에 대한 증상 조절이 잘 되지 않고, 지속적인 천식 악화 및 폐 기능 감소가 진행되는 중증천식 환자의 비율이 높다. 천식 발병률이 높은 서구에서는 중증 천식환자의 비율은 전체 천식환자의 10% 가량 차지하며, 한국 및 일본에서도 역시 5-10% 가량 차지한다. 중증 천식은 전체 천식의 5~10% 정도 차지하나, 이들이 소모하는 의료비용은 전체 천식 관련 의료비용의 60% 이상 차지한다.
- [6] 중증 천식은 현재 확실한 치료법은 없으며, 일상생활에 막대한 지장을 초래하며 특히 노인 여성의 경우 스테로이드제 사용에 따른 부작용의 위험성이 더욱 높다. 장기간 전신 또는 흡입 스테로이드 제제의 사용 시, 골다공증에 의한 골절, 우울증, 불면증, 비만, 당뇨, 관상동맥질환, 의인성 쿠싱 증후군의 발생이 증가한다고 알려져 있으며, 이러한 부작용으로 인한 사회적 비용 또한 문제이다.
- [7] 성별에 따른 천식 유병률 및 질환의 중증도 등 임상 양상의 차이는 여러 역학조사에서 확인되며, 여성호르몬의 영향이 질병의 병인에 관여한다는 가설이 설득력을 얻고 있으나 여성호르몬 조절을 통한 특정 질병의 치료법으로써의 활용은 아직 입증된 바가 없으며, 폐경 후 여성호르몬의 장기 투여는 암 발생, 혈전증 등 상당한 부작용 발생의 위험성이 큰 문제로, 평생 지속되는 만성질환 치료에 적용할 수 있는 약물요법이 아니다.

[8] 선행기술문헌

[9] 특허문헌 일본 등록특허 JP 5913136 B2

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 상기 종래기술의 문제점을 해결하기 위하여, 본 발명은 PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[11] 또한 본 발명은 PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[12] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

[13] 본 발명은, PIBF (progesterone induced blocking factor, 프로게스테론 유도억제인자) 단백질을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[14] 상기 "예방"은 동물의 병리학적 세포의 발생 또는 세포의 손상, 소실의 정도의 감소를 의미한다. 예방은 완전할 수 있으며 또는 부분적일 수도 있다. 이 경우에는 개체 내의 병리학적 세포의 발생 또는 신경세포의 사멸이나 손실 등이 상기 염증성 질환의 예방 및 치료용 조성물을 사용 하지 않은 경우와 비교하여 감소하는 현상을 의미할 수 있다.

[15] 또한, 상기 "치료"는 치료하고자 하는 대상 또는 세포의 천연 과정을 변경시키기 위하여 임상적으로 개입하는 모든 행위를 의미하며, 임상 병리 상태가 진행되는 동안 또는 이를 예방하기 위하여 수행할 수 있다. 목적하는 치료 효과는 질병의 발생 또는 재발을 예방하거나, 증상을 완화시키거나, 질병에 따른 모든 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저하시키거나, 전이를 예방하거나, 질병 진행 속도를 감소시키거나, 질병 상태를 경감 또는 일시적 완화시키거나, 예후를 개선시키는 것을 포함할 수 있다. 즉, 상기 치료는 상기 약학 조성물에 의해 염증성 질환의 증세가 호전되거나 완치되는 모든 행위를 포괄하는 것으로 해석될 수 있으나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[16] 상기 조성물은 폐경 후 여성의 염증성 질환 예방 또는 치료용으로 사용될 수 있다.

[17] 상기 PIBF 단백질은, 반감기 연장 및 안정화 등 약물 최적화를 위해 PIBF에 FC가 결합된 재조합 단백질 형태로 적용할 수 있다. 여기서 상기 재조합 단백질은 서열번호 1로 표시되는 염기서열 또는 이의 상동성(homologous), 바람직하게는 75%, 보다 바람직하게는 85%, 더욱 바람직하게는 90%, 가장 바람직하게는 95% 이상의 상동성을 갖는 염기서열, 또는 서열번호 2로 표시되는

아미노산 서열 또는 이의 상동성(homologous), 바람직하게는 75%, 보다 바람직하게는 85%, 더욱 바람직하게는 90%, 가장 바람직하게는 95% 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열로 구성될 수 있다.

- [18] 또한 상기와 같은 재조합 단백질의 경우 FC 뿐만 아니라, 알부민(albumin), 알부민 결합 단백질(albumin binding protein), IgG, 폐길레이션(PEGylation) 등으로 재조합될 수 있다.
- [19] 상기 PIBF 단백질은 25 ~ 45kDa의 분자량으로 이루어질 수 있고, 바람직하게는 30 ~ 40 kDa의 분자량으로 이루어질 수 있다. 더욱 바람직하게는 35 kDa의 분자량으로 이루어질 수 있다.
- [20] 상기 염증성 질환은 천식, 자가 면역 질환, 만성 염증, 만성 전립선염, 사구체신염, 과민증, 염증성 장 질환, 골반 염증성 질환, 류마티스 관절염, 셀리악병, 사코이드증, 간질성 방광염 또는 혈관염일 수 있다.
- [21] 상기 조성물은 항염증제, 기관지 확장제, 항히스타민제, 충혈제거제 및 진해제로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 약물을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, A2A 효능제, A2B 길항제, 항히스타민제, 베타-2 아드레날린 수용체 효능제, 카스파제 억제제, LTB4 길항제, LTD4 길항제, PDE4 억제제, 점액용해제, 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제(matrix metalloproteinase inhibitor; MMPi), 류코트리엔(leukotriene), 항생제, 항-신생물제(anti-neoplastics), 펩타이드, 백신, 엘라스타제(elastase) 억제제 또는 소듐 크로모글리케이트(sodium cromoglycate) 등을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 화합물들은 PIBF 단백질의 치료 활성의 강화제로서, 또는 PIBF 단백질의 요구 투여량 또는 잠재적인 부작용을 감소시키기 위한 수단으로서 추가로 함유될 수 있다.
- [22] 상기 약학 조성물은 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화될 수 있다. 상기 경구형 제형은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 흡입제 또는 에어로졸 등의 형태일 수 있으며, 상기 제형들은 통상의 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [23] 상기 조성물을 제제화할 경우에는 희석제, 담체 또는 부형제 등을 함께 사용할 수 있다.
- [24] 본 발명에서 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등을 들 수 있다.
- [25] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는

- 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다.
- [26] 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [27] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함될 수 있다. 수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [28] 상기 약학조성물의 유효성분인 PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질의 염증성 질환의 예방 또는/및 치료를 위한 유효량은 투여경로, 환자의 연령, 성별, 질환의 정도에 따라서 다르지만, 통상 10 내지 1000 $\mu\text{g/kg}$ 의 양을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다.
- [29] 본 발명에 따른 약학조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여는 통상의 방법에 따라 이루어질 수 있다. 예를 들면, 경구, 직장, 정맥, 근육, 피하, 기관지내 흡입에 의해 투여될 수 있다.
- [30] 또한 본 발명은, PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [31] 본 발명에 따른 식품 조성물은 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있다. 일반 식품으로는 이에 한정되지 않지만 음료(알콜성 음료 포함), 과일 및 그의 가공식품(예: 과일통조림, 병조림, 잼, 마아말레이드 등), 어류, 육류 및 그 가공식품(예: 햄, 소시지 콘비이프 등), 빵류 및 면류(예: 우동, 메밀국수, 라면, 스파게이트, 마카로니 등), 과즙, 각종 드링크, 쿠키, 엿, 유제품(예: 버터, 치즈 등), 식용 식물 유지, 마아가린, 식물성 단백질, 레토르트 식품, 냉동식품, 각종 조미료(예: 된장, 간장, 소스 등) 등에 본 발명의 PIBF를 첨가하여 제조할 수 있다. 또한, 영양보조제로는 이에 한정되지 않지만 캡슐, 타블렛, 환 등에 본 발명의 PIBF 단백질을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 PIBF 단백질 자체를 차, 주스 및 드링크의 형태로 제조하여 음용(건강음료)할 수 있도록 액상화, 과립화, 캡슐화 및 분말화하여 섭취할 수 있다. 또한, 본 발명의 본 발명의 PIBF 단백질을 식품 첨가제의 형태로 사용하기 위해서는 분말 또는 농축액 형태로 제조하여 사용할 수 있다. 본 발명에 따른 PIBF 단백질은 전체 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 50 중량%로 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [32] 상기 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산, 펙트산의 염, 알긴산, 알긴산의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올 또는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한

첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부당 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[33] 또한 본 발명은, PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질을 유효성분으로 함유하는 조성물을 개체에 투여 또는 복용시키는 단계를 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[34] 또한 본 발명은, PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질을 유효성분으로 함유하는 조성물의 염증성 질환 예방 또는 치료용도를 제공한다.

발명의 효과

[35] 본 발명은 PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공할 수 있다. 특히 본 발명은 폐경 후의 천식 동물 모델에, PIBF 단백질을 처리하여 기도 염증 감소를 실험적으로 확인하였는 바, 폐경 후의 여성 천식 환자들에게 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[36] 도 1은 여성호르몬과 천식 임상형과의 관계 규명을 위한 동물모델 프로토콜을 개략적으로 나타내는 것이다.

[37] 도 2는 폐경 후 female 천식 동물 모델에서 기관지폐포세척액 내 염증세포 분석 결과를 나타내는 것이다.

[38] 도 3은 천식 모델 마우스에서 폐 조직 내 염증 및 조직 변화를 비교한 것이다.

[39] 도 4는 PIBF 유전자 반 결손 형질전환 마우스를 이용하여 천식모델 기도염증 효과를 분석한 것이다.

[40] 도 5는 PIBF 유전자 반 결손 형질전환 마우스의 폐 조직 내 염증 및 한 것이다.

[41] 도 6은 PIBF의 천식 동물 모델 내 효과 확인을 위한 프로토콜을 개략적으로 나타내는 것이다.

[42] 도 7은 PIBF 처리를 통한 기관지폐포세척액 및 폐 조직 내 염증세포 유입 결과를 나타내는 것이다.

[43] 도 8은 (a) PIBF 재조합 단백질(sfII, XhoI으로 digest enzyme 처리한 PIBF1+FC)의 염기서열(sfII site: GGCCACAGCGGC, TTGGCCGCGTCGGCC, NheI site: GCTAGC, XhoI site: CTCGAG), (b) PIBF 재조합 단백질의 아미노산 서열(sfII site: LVATAA, LAASA, NheI site: AS, XhoI site: LE), (c) 인간 PIBF1 cDNA가 코딩하는 단백질의 아미노산 서열 분석 결과를 나타내는 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[44] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 본 발명의 목적, 특징, 장점은 이하의 실시예를 통하여 쉽게 이해될 것이다. 본 발명은 여기서 설명하는 실시예에 한정되지 않고, 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 여기서 소개되는 실시예는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다. 따라서

이하의 실시예에 의해 본 발명이 제한되어서는 안 된다.

[45]

[46] 본 발명은, 하기 실시예를 통하여 폐경을 유도한 female 천식 마우스 모델에서 PIBF 35KDa 단백질의 항천식염증효과를 확인하였다. 지금까지 천식 기전 연구에 있어 주로 염증세포의 양상이나 그 역할에 대한 연구 및 몇몇 염증성 사이토카인의 작용기전 연구에 집중되어 왔다. 천식의 임상적 다양성에 근거하여 최근 천식 치료는 임상 아형에 따른 맞춤형 치료제 개발이 이상적인 방향으로 제시되고 있다. 폐경 후 노인 여성에 발생하는 천식은 하나의 독특한 임상형이며, 이에 대한 맞춤형의 천식 치료가 절실히 필요하고 본 발명이 가장 적합한 기술일 수 있다. 또한 여성 노인 천식환자에 특히 부작용의 위험성이 높은 스테로이드의 사용을 회피할 수 있는 점이 본 발명이 가지는 가장 큰 장점일 수 있다.

[47]

[48] <실시예>

[49] 1. 실험방법

[50] 1-1: 폐경 후 female 천식 동물 모델에서 기관지폐포세척액 내 염증세포 및 폐조직 분석

[51] 폐경 후 여성천식을 반영하는 동물모델 확립을 위해, 6 주령의 암컷 C57BL/6 마우스(오리엔트바이오)에 난소 절제술을 시행하여 폐경을 유도하였으며, 안정화 후, 급성 알레르기 천식 동물모델을 유도하였다. 또한, 본 모델에서 여성호르몬이 알레르기 천식의 임상형에 끼치는 영향을 확인하기 위해, 도 1의 프로토콜과 같이 여성호르몬을 주기적으로 주입하여 그 영향을 비교, 평가하였다. 모델 확립 24일 제, 복강 마취 및 흉부 절개 후 26 게이지 주사기를 이용하여 심장채혈을 하여 안락사와 동시에 혈액샘플을 채취하였다. 이후, 카테터를 기도에 삽입하고, 2 ml PBS 및 주사기를 이용하여 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)을 확보하였다.

[52] 이어 생리식염수로 재관류(reperfusion) 후 폐조직(lung tissue)을 얻어 좌폐는 조직병리검사를 위해 10% 포르말린에 고정하였고 나머지는 단백질, RNA 추출용으로 분리하여 섭씨 -80도에 보관하였다. BALF는 혈구계산판(hemocytometer)을 이용하여 총 세포수를 구하였고, 즉시 세포 원심 분리(cytospin) 한 다음 diff quick 염색 후 differential count를 시행하였다. 폐조직은 하루 동안 고정시킨 후 섭씨 61도 이하의 온도로 녹인 파라핀을 이용하여 포매한 후 박절기를 사용하여 4 μ m 두께로 박절하여 슬라이드를 제작하였고 폐조직 내 염증소견을 H&E 염색으로 확인하였다 급성 천식 동물모델은 다음과 같이 유도하였다. 0일 및 14일에 난알부민 20 ug과 Alum 2 mg을 PBS와 섞어 100 ul로 만든 후, 복강내로 투여하여 OVA에 대한 전신 감작을 유도하였다. 21일째, 22일째 및 23일째에 네블라이저를 이용하여 5% OVA를 기도로 흡입시켜 천식모델을 제작하였다.

[53]

[54] 1-2: PIBF 유전자 반 결손 형질전환 마우스를 이용한 천식모델 기도염증 효과 분석

[55]

여성호르몬에 의해 유도되는 PIBF의 천식 표현형 내 영향 확인을 위하여 폐경 후 여성 천식 동물모델을 정상마우스 및 PIBF 반 결손 마우스에 유도 및 여성호르몬 처리 후 기관지폐포세척액 내 세포 유입 분석을 수행하였다. PIBF 반 결손 마우스를 적용한 점을 제외하고는 상기 1-1과 동일한 방법으로 실험을 수행하였다.

[56]

1-3: PIBF 처리를 통한 기관지폐포세척액 및 폐 조직 내 염증세포 유입 결과 분석

[57]

정상 마우스 및 난소절제술을 통한 폐경 유도 마우스에 급성 천식 동물 모델을 확립하고, 도 6의 프로토콜과 같이 PIBF(35 kDa PIBF1 재조합 단백질, 서열번호 1)를 처리하여 그 효과를 확인하였다. 도 6의 프로토콜과 같이 PIBF를 처리하는 점을 제외하고는 상기 1-1과 동일한 방법으로 실험을 진행하였다. 상기 PIBF 재조합 단백질은 PIBF에 FC가 결합된 형태로서, (주)와이바이로직스에 의뢰하여 제조하였다. 제조된 재조합 단백질은 서열번호 1의 염기서열(도 8a, PIBF1+FC) 또는 서열번호 2의 아미노산 서열(도 8b, PIBF1+FC)로 구성된다(도 8).

[58]

[59]

2. 실험결과

[60]

2-1: 폐경 후 female 천식 동물 모델에서 기관지폐포세척액 내 염증세포 및 폐조직 분석 결과

[61]

정상 마우스 대비 폐경 유도 후 천식유도 마우스의 경우, 기도 내 염증세포 침윤이 증가함을 보였으며, 이 때 여성호르몬을 처리한 군의 경우, 기도염증이 다시 감소하는 것으로 확인되었다(도 2).

[62]

조직학적 분석 결과, 난소절제술을 시행한 마우스에서 정상마우스 대비 폐 조직 내 염증세포 침윤이 증가하였으며, 다시 여성호르몬 처리 시, 감소하는 것으로 확인되었다(도 3).

[63]

[64]

2-2: PIBF 유전자 반 결손 형질전환 마우스를 이용한 천식모델 기도염증 효과

[65]

도 4에서 나타내는 바와 같이, PIBF 반 결손 시, 염증세포 유입이 증가하는 것으로 확인되었다. 또한 폐조직 분석 결과, PIBF 반 결손 마우스 내 천식 모델 유도 마우스의 경우, 정상 마우스 대비, 여성호르몬 처리에도 불구하고 기도 벽이 더 두꺼우며, 염증세포 침윤도 증가하는 것으로 확인되었다(도 5).

[66]

[67]

2-3: PIBF 처리를 통한 기관지폐포세척액 및 폐 조직 내 염증세포 유입 결과

[68]

분석 결과, 정상 마우스 대비 폐경 유도 마우스에서 천식 모델 유도 시, 기도 염증의 악화를 확인할 수 있었다. 이때, PIBF를 처리할 경우, 용량 의존적으로 그

염증이 감소함으로 확인되었다. 반면 정상 마우스에서 유도한 천식모델에서는 그 효과가 확인되지 않았고 조직 소견 또한 동일한 양상을 반영하는 것으로 확인되었다(도 7).

[69]

발명의 실시를 위한 형태

[70] <제제예>

[71] 제조예 1. 약학적 제제의 제조

[72] 1-1. 산제의 제조

[73] 본 발명의 PIBF 단백질 0.1 g

[74] 유당 1.5 g

[75] 탈크 0.5 g

[76] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[77] 1-2. 정제의 제조

[78] 본 발명의 PIBF 단백질 0.1 g

[79] 락토오스 7.9 g

[80] 결정성 셀룰로오스 1.5 g

[81] 상기의 성분들을 혼합한 후 직타법(direct tableting method)으로 제조하였다.

[82] 1-3. 캡슐제의 제조

[83] 본 발명의 PIBF 단백질 0.1g

[84] 옥수수전분 5g

[85] 카르복시 셀룰로오스 4.9g

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

[87]

[88] 제조예 2. 건강식품의 제조

[89] 2-1. 밀가루 식품의 제조

[90] 본 발명의 PIBF 단백질 0.5 ~ 5.0 중량부를 밀가루에 첨가하고, 이를 혼합한 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하였다.

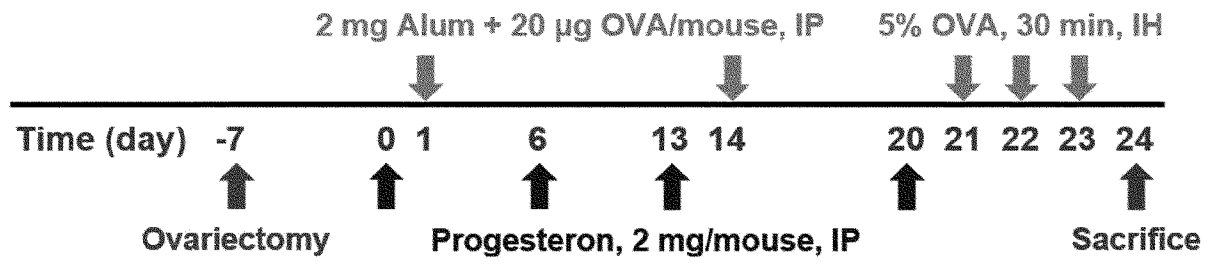
[91] 2-4. 유제품(dairy products)의 제조

[92] 본 발명의 PIBF 단백질 5 ~ 10 중량부를 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.

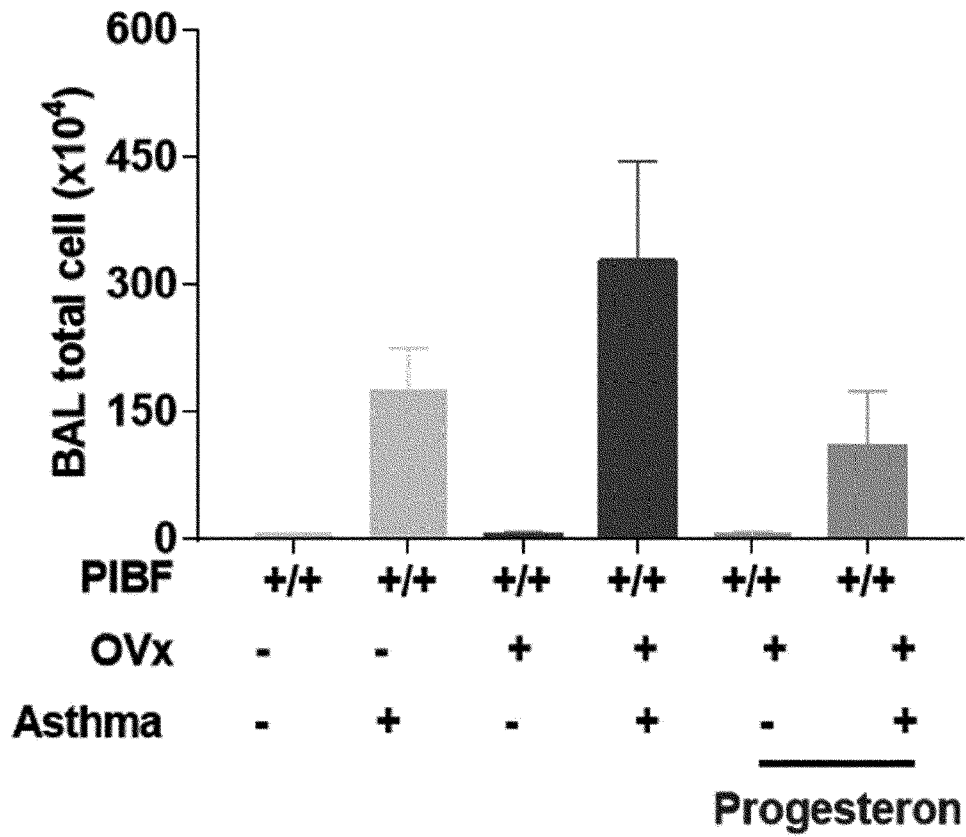
청구범위

- [청구항 1] PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 청구항 1에 있어서,
상기 조성물은 폐경 후 여성의 염증성 질환 예방 또는 치료용으로 사용되는 것을 특징으로 하는, 염증성 질환 예방 또는 치료용 조성물.
- [청구항 3] 청구항 1에 있어서,
상기 PIBF 단백질은 25 ~ 45kDa의 분자량으로 이루어진 것을 특징으로 하는 염증성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물.
- [청구항 4] 청구항 1에 있어서,
상기 염증성 질환은 천식, 자가 면역 질환, 만성 염증, 만성 전립선염, 사구체신염, 과민증, 염증성 장 질환, 골반 염증성 질환, 류마티스 관절염, 셀리악병, 사코이드증, 간질성 방광염 또는 혈관염인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 5] 청구항 1에 있어서,
상기 조성물은 항염증제, 기관지 확장제, 항히스타민제, 충혈제거제 및 진해제로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 약물을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 6] 청구항 1에 있어서,
상기 약학 조성물은 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 7] PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 8] PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질을 유효성분으로 함유하는 조성물을 개체에 투여 또는 복용시키는 단계를 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료방법.
- [청구항 9] PIBF (progesterone induced blocking factor) 단백질을 유효성분으로 함유하는 조성물의 염증성 질환 예방 또는 치료용도.

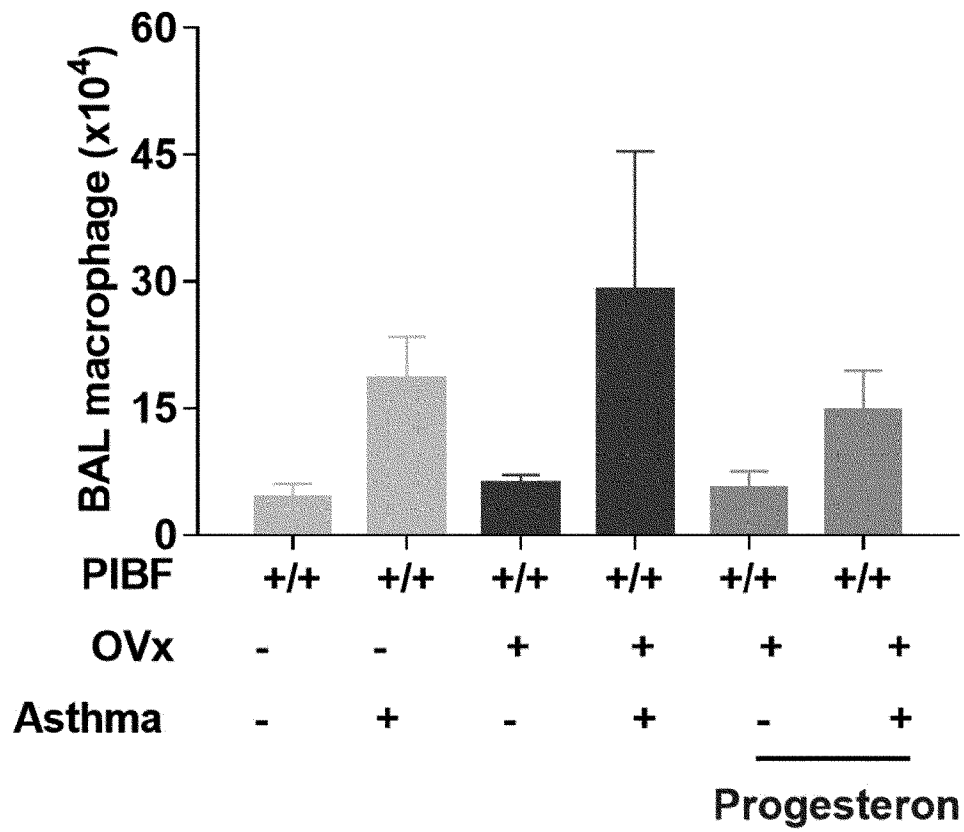
[도1]



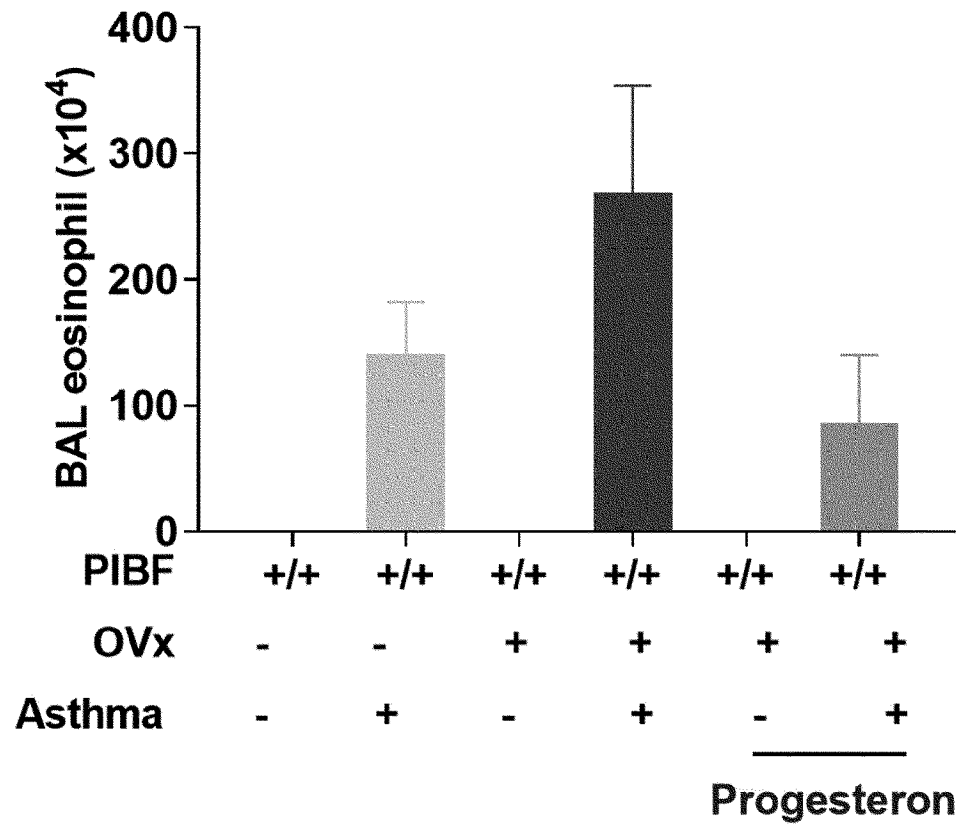
[도2a]



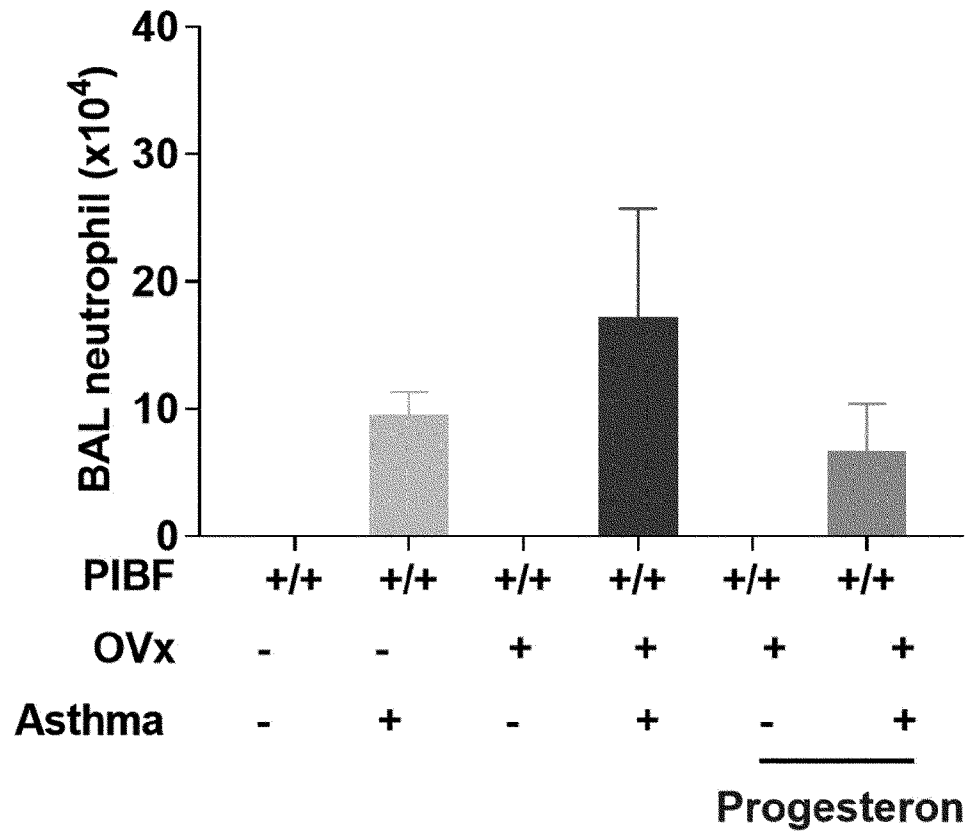
[도2b]



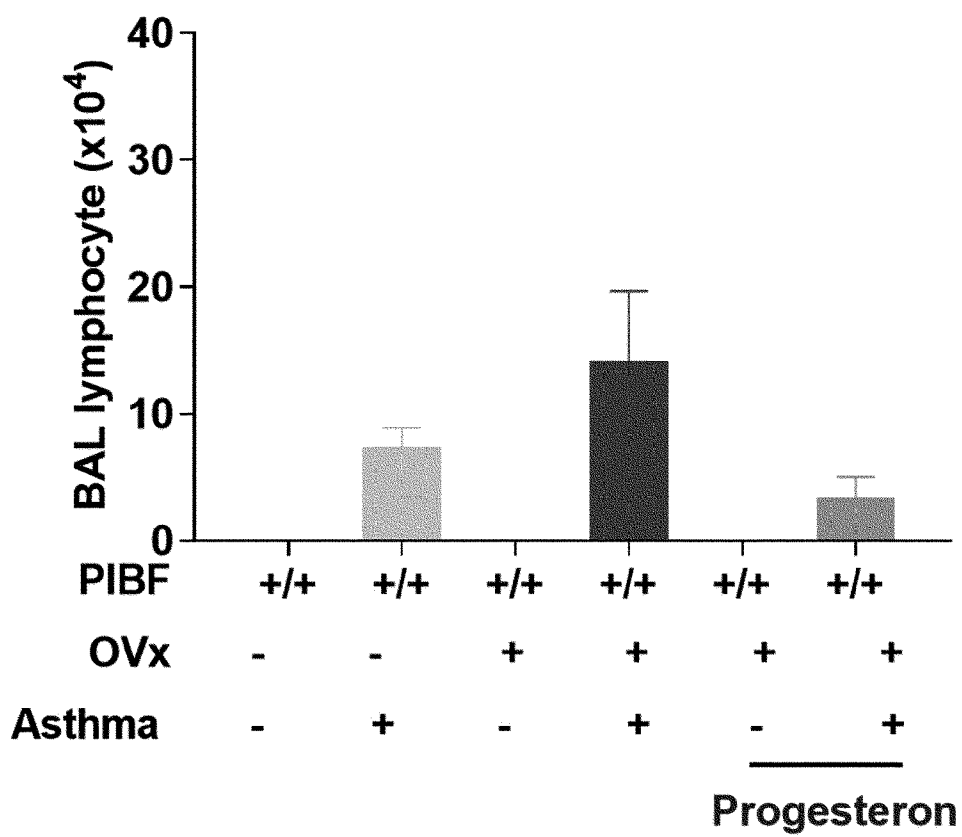
[도2c]



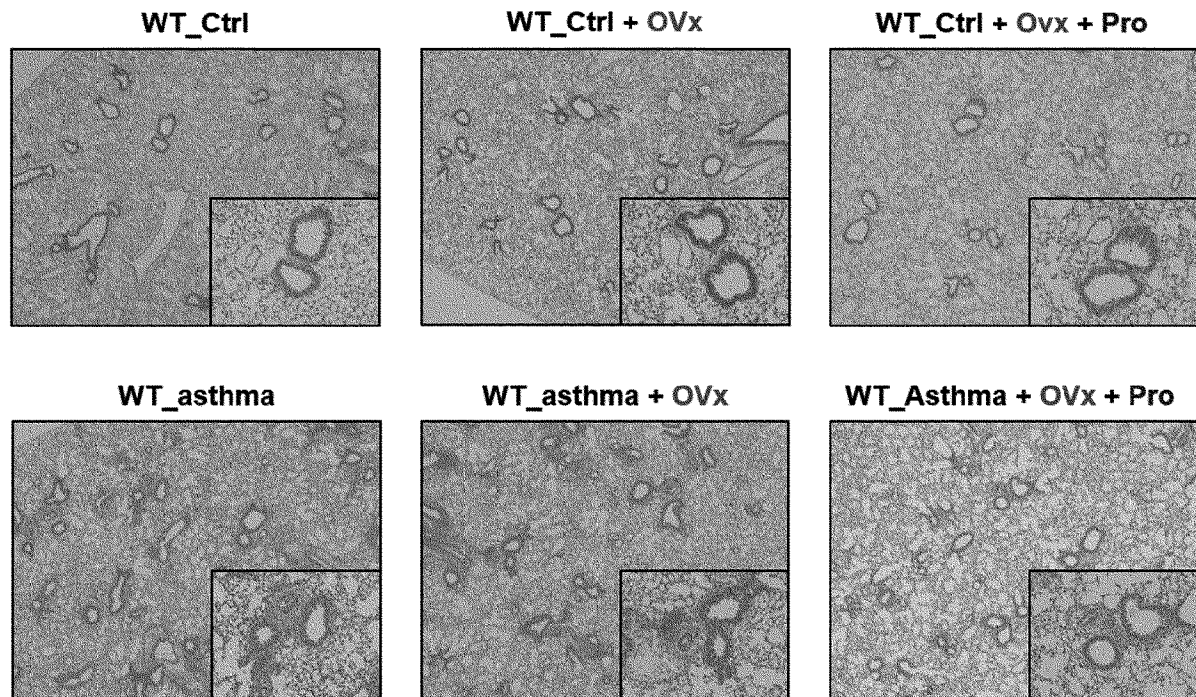
[도2d]



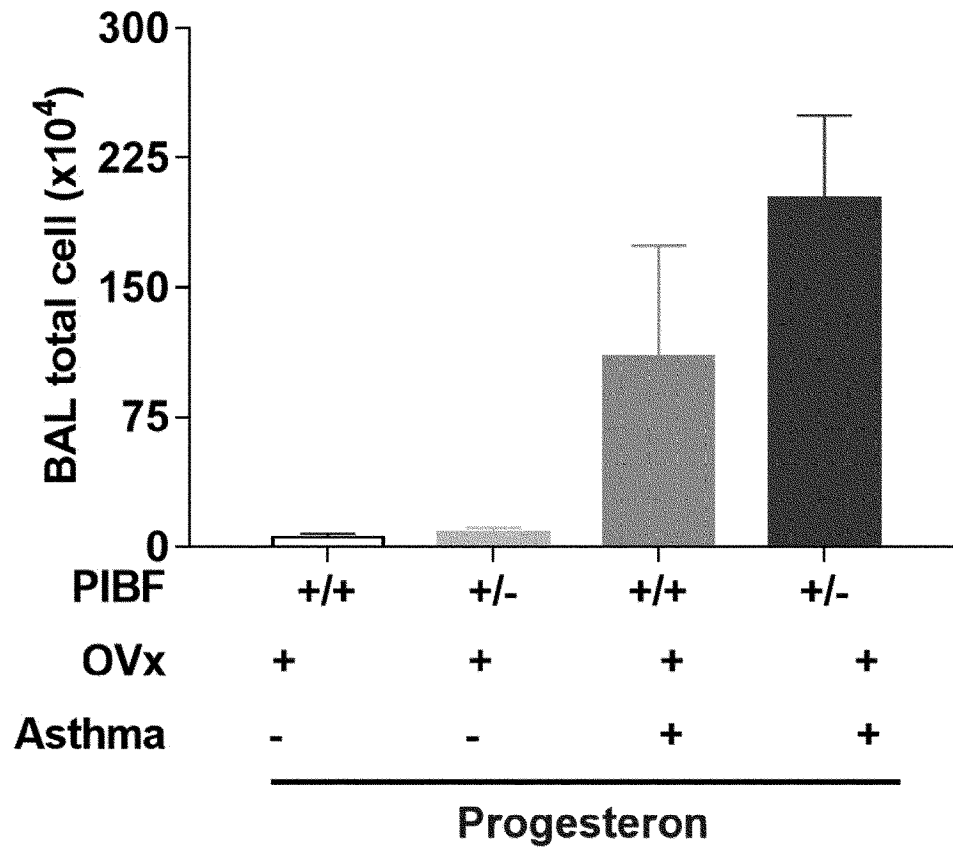
[도2e]



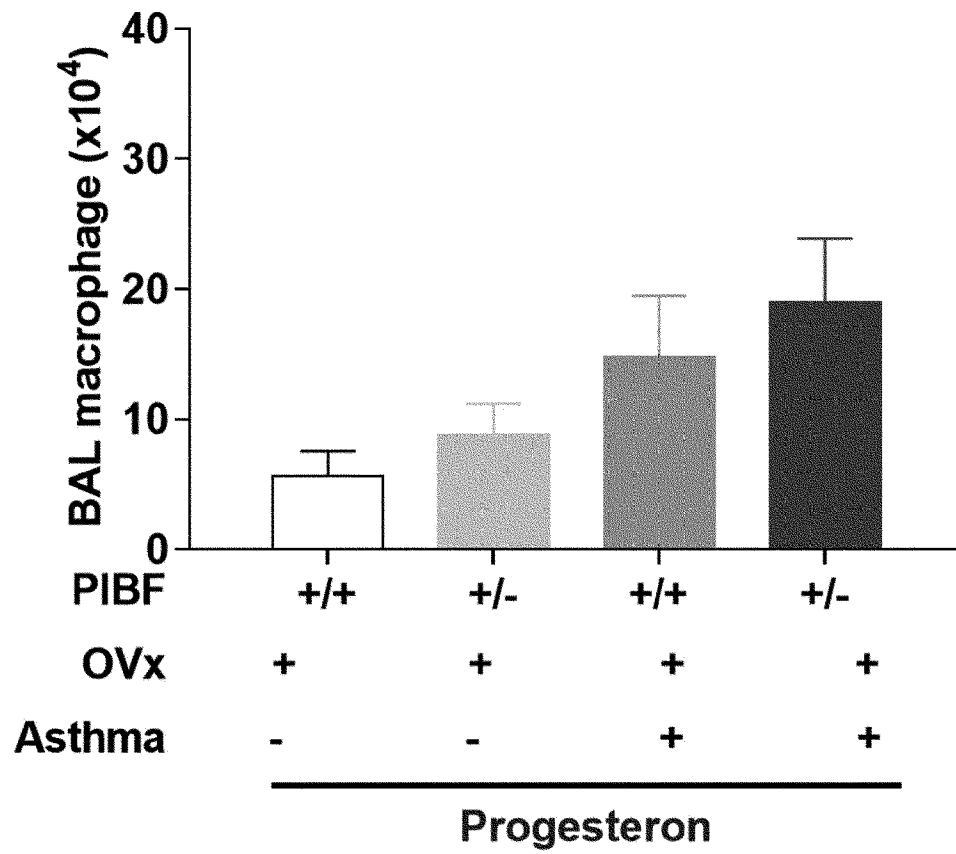
[도3]



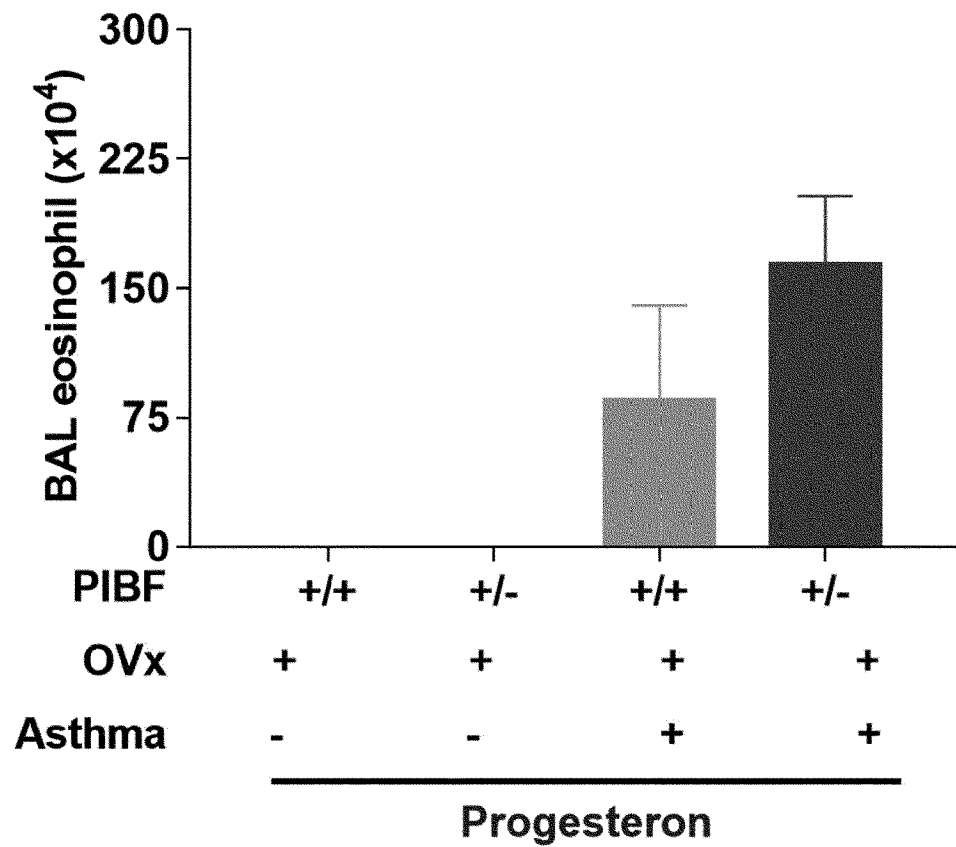
[도4a]



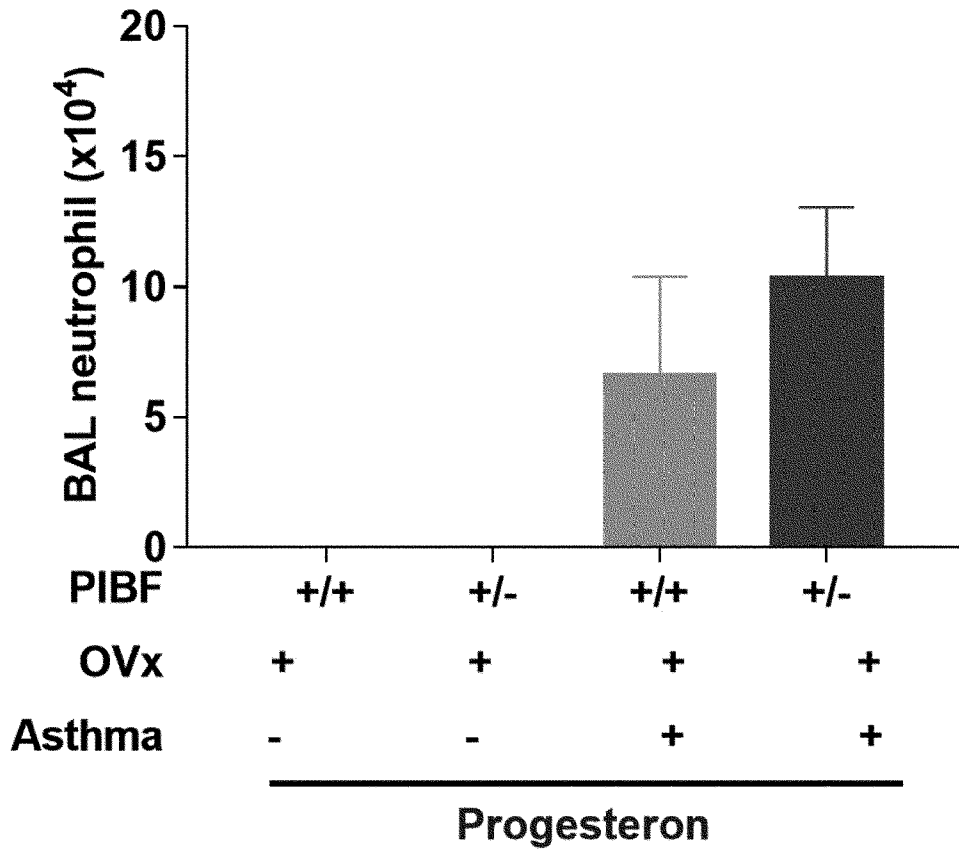
[도4b]



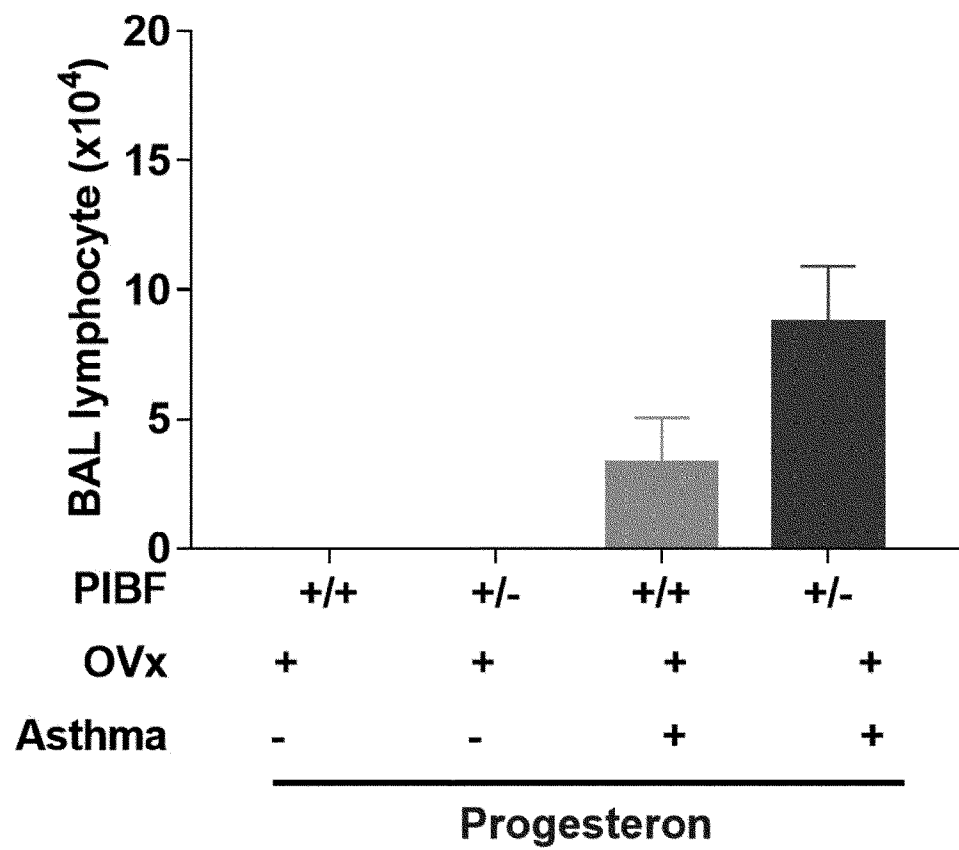
[도4c]



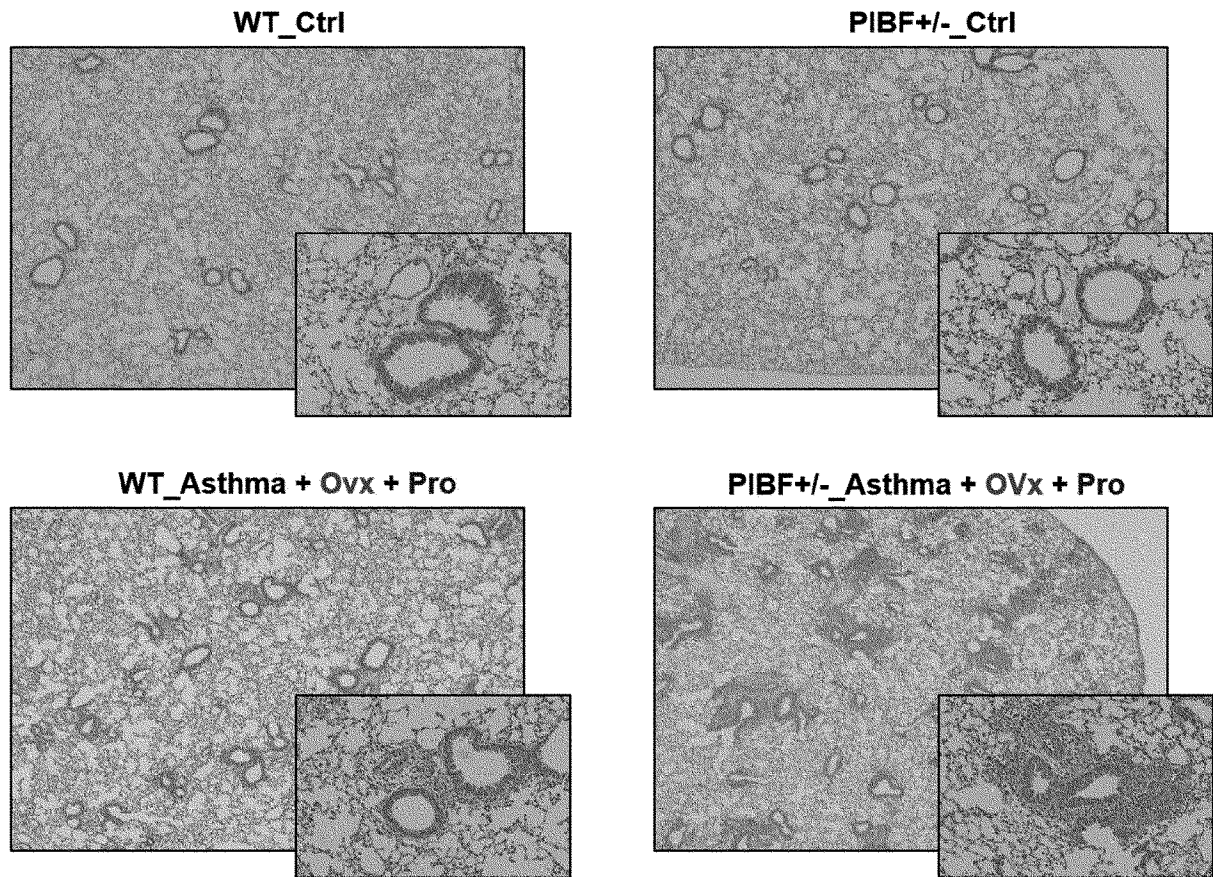
[도4d]



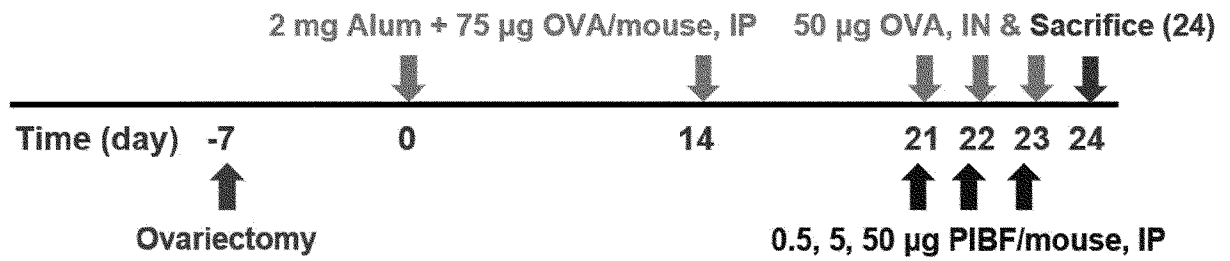
[도4e]



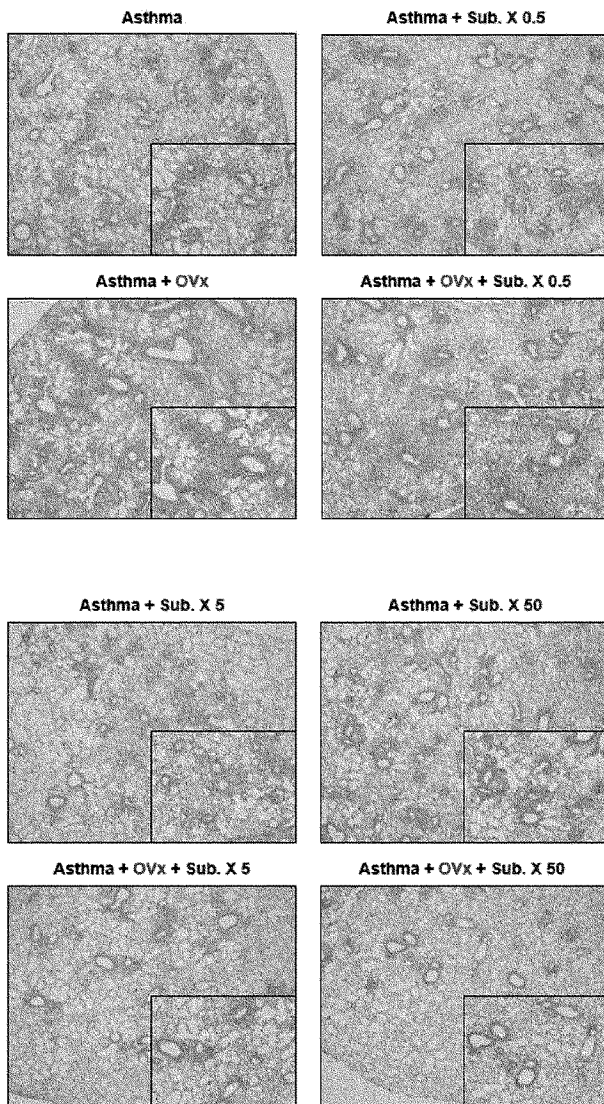
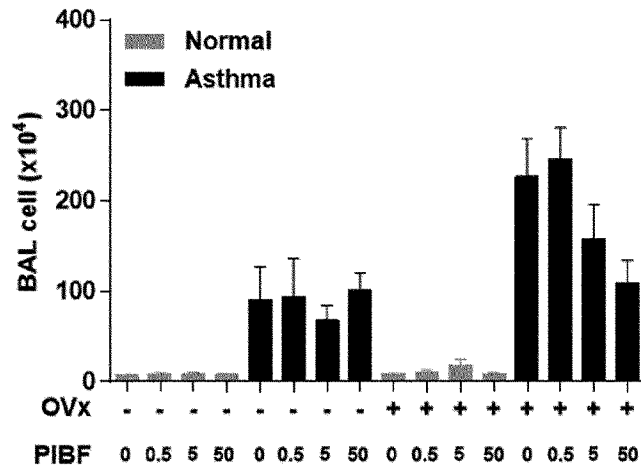
[도5]



[도6]



[도7]



[도8a]

sfil

GGCCACAGCGGCCGATGTCCACTCGATGTCTCGAAAAATTTCAAAGGAGTCAA
 AAAAAGTGAACATCTCTAGTTCTCTGGAATCTGAAGATATTAGTTTAGAAACAA
 CAGTTCCTACGGATGATATTTCTCATCAGAAGAGCGAGAGGGCAAAGTCAGA
 ATCACCAGGCAGCTAATTGAACGAAAAGAACTACTTCATAATATTCAGTTACTA
 AAAATTGAGCTATCCCAGAAAATATGATGATCGACAATTTGAAAGTGGATTAT
 CTTACAAAGATTGAAGAATTGGAGGAGAACTTAATGATGCACTTCACCAGAAG
 CAGCTACTAACATTGAGATTAGACAACCAATTGGCTTTTCAACAGAAAGATGCC
 AGCAAATATCAAGAATTAATGAAACAAGAAATGGAAACCATTTTGTGAGACAG
 AAACAAGTAGAAGAGACAAATCTTCAGCTAAGAGAAAAAGCTGGAGATGTTGCG
 TCGAAACCTGCGTGACTTTGAGTTGACAGAAGAGCAATATATTAAATTAAAAGC
 TTTTCTGAAGATCAGCTTTCTATTCTGAATATGTATCTGTTGCTTCTATGAGC
 TAGTGAATCCATTAAGAAAGGAAATCTGTGAACTACAAGTGAAAAAGAATATCC
 TAGCAGAAGAATTAAGTACAAACAAAAACCAACTGAAGCAGCTGACAGAGGAA
 TTGGCAGCAATGAAACAGATTCTCGTTAAGATGCATAGTAAACATTCTGAGAAC
 AGCTTACTTCTACTAAACAGAACCAAAACATGTGACAGAAAATCAGAAATCA
 AAGACTTTGAATGTGCCTAAAGAGCATGAAGACAATATATTTACACCTAAACCA
 AACTCTTTACTAAAAAAGAAGCACCTGAGTGGTCTAAGAAACAAAAGATGAA
 GACCTTGGCCGCGTCGGCCGCTAGCGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACA
 CATGCCCACCGTGCCGAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT
 TCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT
 GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
 GTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG
 CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC
 CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT
 ACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC
 TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
 TGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG
 GCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
 CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGATAGCTCGAG

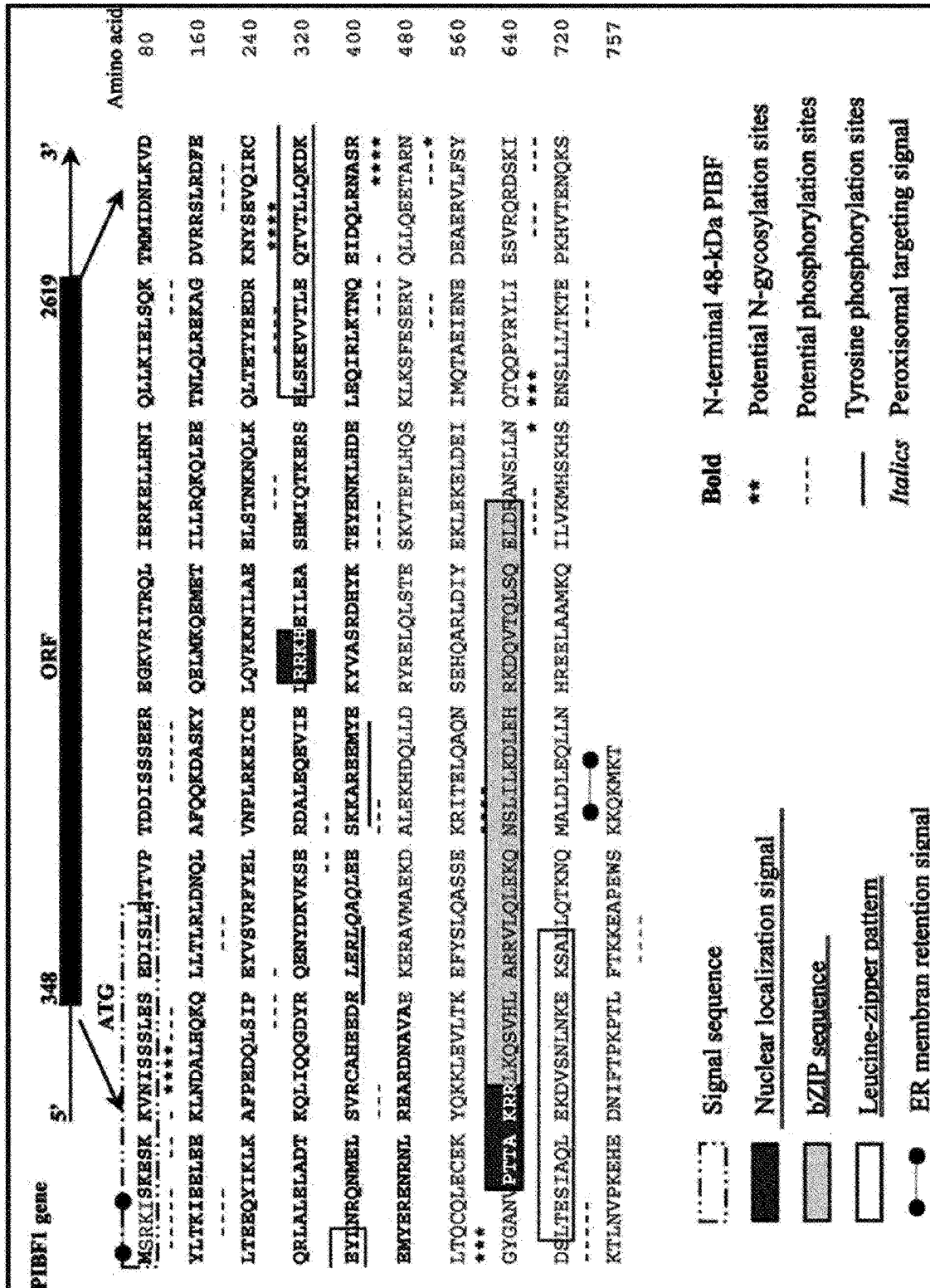
NheI

XhoI

[도8b]

LVATAADVHSMRSRKISKESKKVNISSSLESEDISLETTVPTDDISSSEEREGKVRITRQ
 LIERKELLHNIQLLKIELSQKTMIDNLKVDYLTKEELEEKLN DALHQKQLLTLRLD
 NQLAFQQKDASKYQELMKQEMETILLRQKQLEETNLQLREKAGDVRRNLRDFELT
 EEQYIKLKAFPEDQLSIPEYVSVRFYELVNPLRKEICELQVKKNILAEELSTNKNQLKQ
 LTEELAAMKQILVKMHSKHSSENSLLLTKEPKHVTENQKSKTLNVPKEHEDNIFTPK
 PTLFTKKEAPEWSKKQKMKTAAASAASEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
 TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOQVYTLPPS
 RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**LE

[도8c]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/018394

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/16(2006.01)i, A61K 45/06(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A23L 33/17(2016.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 38/16; C07K 14/47; C12N 15/09; A61K 45/06; A61P 29/00; A23L 33/17

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: PIBF(progesterone induced blocking factor), inflammation, anti-inflammation, prevent, treatment

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SRIVASTAVA, M. D. et al. Expression and modulation of progesterone induced blocking factor (PIBF) and innate immune factors in human leukemia cell lines by progesterone and mifepristone. <i>Leukemia & Lymphoma</i> . August 2007, vol. 48, no. 8, pages 1610-1617 See abstract, pages 1611, 1615-1616.	1-7,9
A	JP 2006-230407 A (INTERCELL AG.) 07 September 2006 See the entire document.	1-7,9
A	SASHA TAIT, A. et al. The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory, autoimmune, and infectious disease. <i>Journal of Leukocyte Biology</i> . October 2008, vol. 84, pages 924-931 See the entire document.	1-7,9
A	PORGAL, B. et al. Molecular cloning and immunologic characterization of a novel cdna coding for progesterone-induced blocking factor. <i>The Journal of Immunology</i> . 2003, vol. 171, pages 5956-5963 See the entire document.	1-7,9
A	SZEKERES-BARTHO, J. et al. PIBF: the double edged sword. pregnancy and tumor. <i>American Journal of Reproductive Immunology</i> . 2010, vol. 64, pages 77-86 See the entire document.	1-7,9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"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 APRIL 2020 (14.04.2020)

Date of mailing of the international search report

14 APRIL 2020 (14.04.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/018394

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.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 pertains to a method for treatment of the human body by therapy (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/KR2019/018394

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 2006-230407 A	07/09/2006	EP 1337850 A1	27/08/2003
		EP 1337850 B1	21/03/2007
		JP 2004-514909 A	20/05/2004
		JP 4025645 B2	26/12/2007
		US 2004-0142394 A1	22/07/2004
		WO 02-44734 A1	06/06/2002

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 38/16(2006.01)i, A61K 45/06(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A23L 33/17(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 38/16; C07K 14/47; C12N 15/09; A61K 45/06; A61P 29/00; A23L 33/17

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:PIBF(progesterone induced blocking factor), 염증(inflammation), 항염증(anti-inflammation), 예방(prevent), 치료(treatment)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	SRIVASTAVA, M. D. 등, "Expression and modulation of progesterone induced blocking factor(PIBF) and innate immune factors in human leukemia cell lines by progesterone and mifepristone", Leukemia & Lymphoma, 2007.08, 제48권, 제8호, 페이지 1610-1617 초록, 페이지 1611, 1615-1616	1-7,9
A	JP 2006-230407 A (INTERCELL AG) 2006.09.07 전체 문헌	1-7,9
A	SASHA TAIT, A. 등, "The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory, autoimmune, and infectious disease", Journal of Leukocyte Biology, 2008.10, 제84권, 페이지 924-931 전체 문헌	1-7,9
A	PORGAL, B. 등, "Molecular cloning and immunologic characterization of a novel cDNA coding for progesterone-induced blocking factor", The Journal of Immunology, 2003, 제171권, 페이지 5956-5963 전체 문헌	1-7,9
A	SZEKERES-BARTHO, J. 등, "PIBF : the double edged sword. pregnancy and tumor", American Journal of Reproductive Immunology, 2010, 제64권, 페이지 77-86 전체 문헌	1-7,9

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

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

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 "X"에 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

2020년 04월 14일 (14.04.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 04월 14일 (14.04.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



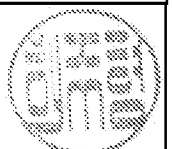
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-8150



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: 8
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 8은 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것입니다(PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)).
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

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.

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

JP 2006-230407 A

2006/09/07

EP 1337850 A1

2003/08/27

EP 1337850 B1

2007/03/21

JP 2004-514909 A

2004/05/20

JP 4025645 B2

2007/12/26

US 2004-0142394 A1

2004/07/22

WO 02-44734 A1

2002/06/06