(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023 년 4 월 20 일 (20.04.2023)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2023/063663 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 31/155 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/015198

(22) 국제출원일: 2022 년 10 월 7 일 (07.10.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2021-0135618 2021 년 10 월 13 일 (13.10.2021) KR

(71) 출원인: 주식회사 휴엔켐 (**HUENCHEM CO., LTD.**) [KR/KR]; 35015 대전광역시 중구 문화로 282, 1층 1003 호, Daejeon (KR).

(72) 발명자: **이현승 (YI, Hyon Seung)**; 34962 대전광역시 중구 서문로 96, 206동 1404호, Daejeon (KR). **송민호 (SHONG, Minho)**; 34963 대전광역시 중구 계백로1716 번길 87, 306동 1202호, Daejeon (KR).

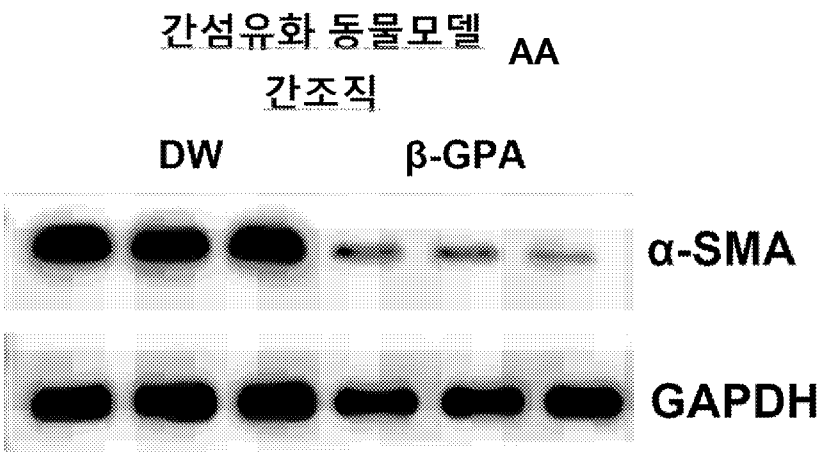
(74) 대리인: 특허법인 주원 (**B&IP-JOOWON PATENT AND LAW FIRM**); 06050 서울특별시 강남구 언주로 711, 건설회관 9층 (논현동), Seoul (KR).

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING HEPATIC FIBROSIS, COMPRISING BETA-GUANIDINO-PROPIONIC ACID

(54) 발명의 명칭: 베타-구아니디노프로피온산을 포함하는 간섬유화 예방 또는 치료용 조성물



AA ... Hepatic tissue from hepatic fibrosis animal model

(57) Abstract: The present invention relates to a composition comprising a beta-guanidinopropionic acid (β-GPA), and a use thereof for preventing or treating hepatic fibrosis.

(57) 요약서: 본 발명은 베타- 구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid, β-GPA) 포함하는 조성물 및 이의 간섬유화 예방 또는 치료 용도에 관한 것이다.

[다음 쪽 계속]

WO 2023/063663 A1

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 베타-구아니디노프로피온산을 포함하는 간섬유화 예방 또는 치료용 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 간섬유화 예방 또는 치료 효과가 우수한 베타-구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid, β-GPA)를 유효성분으로 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[2] 섬유화(fibrosis)란 인체 내에서 조직이 여러 가지 스트레스 (감염, 화학적 자극, 방사선 등)에 의한 손상을 받은 후 창상치유(wound healing) 과정 중에 정상적인 통제가 불가능한 상태로, 특히 만성 질환에 공통적으로 거치게 되는 경로로서 그 기전이 매우 복잡하여 현재까지도 완전히 규명되고 있지 않다.

[3] 간이 알코올, 바이러스 등의 여러 유해환경인자에 의해 자극을 받으면 쿠퍼세포(Kupffer cell)로부터 분비된 TGF-β(transforming growth factor beta)를 포함한 여러 사이토카인에 의하여 간성상 세포가 활성화된다. 분비된 TGF-β는 콜라겐 합성을 촉진시켜 세포외 기질을 축적시키고, 지속적으로 축적된 콜라겐에 의하여 간섬유화를 일으킬 뿐만 아니라, 간성상세포 자신 뿐만 아니라 주변의 간세포에도 영향을 주어 EMT(epithelial to mesenchymal transition)을 일으키는 것으로 알려져 있다. 계속되는 간섬유화(hepatic fibrosis)의 과정을 거쳐 결국은 간경변증이 유발되므로 간섬유화의 과정을 이해하고 연구하는 것은 간경변증을 유발할 수 있는 모든 질환을 해결하는 데 가장 기본적인 단계라고 할 수 있다.

[4] 일반적으로 간섬유화는 간경변증과는 달리 가역적이고, 얇은 원섬유(thin fibril)로 구성되며, 결절(nodule) 형성이 없는 것으로 알려져 있고, 간 손상의 원인이 소실되면 정상회복이 가능할 수 있으나, 이러한 간 섬유화증 과정이 반복적으로 지속되면 ECM(extra cellular matrix) 간의 교차결합(crosslinking)이 증가하여 결절(nodule)이 있는 비가역적인 간경변증으로 진행된다.

[5] 간섬유화가 더욱더 진행되어 간경변증(cirrhosis)이 일어나는데, 어떤 원인에 의해 간세포 괴사가 일어나면 간세포 재생과 섬유조직의 증가가 일어나고, 이러한 과정이 오랫동안 반복하여 지속될 때 간경변증이 발생하게 된다. 지속적 또는 반복적인 미만성 간실질 손상, 섬유조직 증가와 간세포 재생에 의해 재생된 간 결절이나 결절로 형성된 간경변증은 병리학적으로 괴사(necrosis), 염증(inflammation) 및 섬유화(fibrosis)가 수반되는 만성질환이며 궁극적으로 간경변 합병증, 간암 등의 질환으로 진행되어 사망에 이르게 한다. 특히, 초기에 자각증상이 없어 상당히 진행되어서야 발견되기 때문에 간섬유화를 신속히 진단하고 치료하는 방법을 개발하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

[6] 간섬유화를 억제하는 물질로, 페니실라민, 16,16-디메틸 프로스티글라딘 E2, 비페닐 디메틸디카르복실산, 콜키친, 글루코코티코이드, 말로틸산(malotilate), 감마-인터페론, 펜톡시필린(pentoxifylline),
피리딘-2,4-디카르복실릭-디에틸아미드,
피리딘-2,4-디카르복실릭-디(2-메톡시에틸)아미드 등이 개발되었지만, 임상에 적용시 작용이 미약하거나 부작용이 심하여, 현재로서는 임상에 사용되고 있는 간섬유화 치료제는 없는 실정이다.

[7] 구아니디노프로피온산, 베타-구아니디노프로피온산 또는 N-(아미노이미노메틸)-베타-알라닌으로도 지칭되는 β-구아니디노프로피온산(β-GPA)은 크레아틴 유사체이다. 동물(래트, 원숭이, 햄스터) 연구는 산성 구아니딘 유도체, 예를 들면, β-GPA가 인슐린-비의존성 당뇨병의 동물 모델에서 고혈당증을 완화시킬 수 있다는 것을 보여준다. 따라서, 이는 때때로 혈당 수치를 조절하기 위하여 당뇨병 환자에서 식이 보충제로서 사용된다. β-GPA는 물에 고도로 용해성인(50 ㎎/㎖ 초과) 백색 결정질 분말이다.

[8] 한국등록특허 제190257호는 3-구아니디노프로피온산을 포함하는 대사질환 치료용 약학 조성물에 관한 내용을 개시하고 있고, 한국공개특허 제2018-0059446호는 개선된 특성의 β-구아니디노프로피오산의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이의 용도에 관해 개시하고 있다.

[9] 그러나, 본 발명의 베타-구아니디노프로피오산이 간섬유화에 미치는 영향에 관해 보고된 바 없다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명자들은 베타-구아니디노프로피오산을 유효성분으로 포함하는 조성물의 간섬유화 개선 또는 치료 효과를 확인하여 본 발명을 완성하였다.

과제 해결 수단

[11] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 베타-구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid, β-GPA)을 유효성분으로 포함하는 간섬유화 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[12] 본 발명의 일 예에서, 상기 베타-구아니디노프로피온산은 간조직 내에서 히드록시프롤린 및 알파 민무늬근육액틴 (alpha-smooth muscle actin) 단백질 발현을 감소시키는 것이고, 상기 베타-구아니디노프로피온산은 인터루킨 17 및 인터페론 감마의 발현을 감소시키는 것이며, 상기 베타-구아니디노프로피온산은 CD11b+Ly6C+ 단핵구의 분포를 감소시키는 것을 특징으로 하는 것이다.

[13] 또한, 본 발명은 베타-구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid, β-GPA)을 유효성분으로 포함하는 간섬유화 예방 또는 개선용 식품 조성물을

제공한다.

[14] 본 발명의 다른 예에서, 본 발명은 베타-구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid, β-GPA)을 투여하는 단계를 포함하는 인간을 제외한 개체에서 간섬유화 예방 또는 치료방법을 제공한다.

발명의 효과

[15] 본 발명의 베타-구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid, β-GPA)을 포함하는 조성물은 간조직 내에서 히드록시프롤린 및 알파 민무늬근육액틴(alpha-smooth muscle actin) 단백질 발현, 인터루킨 17 및 인터페론 감마의 발현 및 CD11b+Ly6C+ 단핵구의 분포를 감소에 대한 효과가 있으므로 간섬유화 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[16] 도 1은 본 발명의 일 구현 예에 따른 β-구아니디노프로피오산의 구조를 나타낸 것이다.

[17] 도 2는 본 발명의 일 구현 예에 따른 고지방고과당 식이 기반 지방간염/간섬유화 동물모델 실험 프로토콜을 나타낸 것이다.

[18] 도 3은 본 발명의 일 구현 예에 따른 지방간염/간섬유화 동물모델에서 β-구아니디노프로피오산에 의한 체중변화 그래프를 나타낸 것이다.

[19] 도 4는 본 발명의 일 구현 예에 따른 지방간염/간섬유화 동물모델에서 β-구아니디노프로피오산에 의한 먹이섭취 변화를 나타낸 것이다.

[20] 도 5는 본 발명의 일 구현 예에 따른 지방간염/간섬유화 동물모델에서 β-구아니디노프로피오산에 의한 간조직 hydroxyproline 측정 결과를 나타낸 것이다.

[21] 도 6은 본 발명의 일 구현 예에 따른 지방간염/간섬유화 동물모델에서 β-구아니디노프로피오산에 의한 간조직 알파 민무늬근육액틴(alpha-smooth muscle actin) 단백질 발현 측정 결과를 나타낸 것이다.

[22] 도 7은 본 발명의 일 구현 예에 따른 지방간염/간섬유화 동물모델에서 β-구아니디노프로피오산에 의한 간조직의 기억(memory)/미접촉(naive) CD4+, CD8+T 세포의 분포를 나타낸 것이다.

[23] 도 8은 본 발명의 일 구현 예에 따른 지방간염/간섬유화 동물모델에서 β-구아니디노프로피오산에 의한 간조직 인터루킨 17(IL-17) 및 인터페론 감마(IFN-γ) 발현 T 세포의 분포를 나타낸 것이다.

[24] 도 9는 본 발명의 일 구현 예에 따른 지방간염/간섬유화 동물모델에서 β-구아니디노프로피오산에 의한 간내 단핵구 분포를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 형태

[25] 이하, 본 발명의 바람직한 구현예에 대하여 상세히 설명한다. 또한, 하기의 설명에서는 구체적인 구성요소 등과 같은 많은 특정 사항들이 도시되어 있는데,

이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐 이러한 특정 사항들 없이도 본 발명이 실시될 수 있음은 이 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게는 자명하다 할 것이다. 그리고, 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 혹은 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[26]

[27] 본 발명에서 용어, "예방" 또는 "방지"라 함은 질환의 원인으로부터 발생을 억제하거나 지연시키는 것을 의미한다.

[28] 본 명세서에서, "치료"라 함은 완전히 치유하지 않아도 증상의 진전 및/또는 악화를 억제하여 손상의 진행을 멈추거나, 또는 증상의 일부 혹은 전부를 개선하여 치유의 방향으로 유도하는 것을 의미한다.

[29] 본 발명에서 용어 “개선”은 증상이 호전 또는 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[30] 본 발명은 베타-구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid, β-GPA)을 유효성분으로 포함하는 간섬유화 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[31] 본 발명의 일 예에서, 상기 베타-구아니디노프로피온산은 간조직 내에서 히드록시프롤린 및 알파 민무늬근육액틴 (alpha-smooth muscle actin) 단백질 발현을 감소시키는 것이고, 상기 베타-구아니디노프로피온산은 인터루킨 17 및 인터페론 감마의 발현을 감소시키는 것이며, 상기 베타-구아니디노프로피온산은 CD11b+Ly6C+ 단핵구의 분포를 감소시키는 것을 특징으로 하는 것이다.

[32] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따른 조성물에서, 상기 조성물은 간섬유화 예방 또는 치료에 유용한 추가 성분을 포함할 수 있고, 추가성분은 화합물, 천연물을 포함하는 간섬유화에 효과가 공지된 모든 성분을 포함할 수 있다.

[33] 본 발명의 조성물은 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함하여 모든 형태의 조성물로 제조될 수 있고, 바람직하게는 약학 조성물, 건강기능식품 조성물 또는 화장료 조성물의 형태로 제조될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[34] 본 발명의 약학 조성물은, 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화될 수 있으며, 산제, 정제, 캡슐제, 주사제 및 액제가 보다 바람직하다. 이러한 제제화는 약제학 분야에서 통상적으로 행하여지는 방법으로 수행될 수 있으며, Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

[35] 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트,

셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 및 광물유 등을 포함한다.

[36] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 추가로 사용하여 조제될 수 있다.

[37] 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[38] 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁액, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween), 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[39] 본 발명의 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서 본 발명의 약학 조성물은 1 일 0.01 내지 99.9 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 99 중량%로 포함될 수 있다. 일일 투여량은 약 0.1 내지 1,000 mg/kg으로, 바람직하게는 100~300 mg/kg일 수 있다.

[40] 또한, 또한, 본 발명은 베타-구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid, β-GPA)을 유효성분으로 포함하는 간섬유화 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[41] 상기 조성물을 첨가할 수 있는 건강기능식품으로는 예를 들어, 각종 일반식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제 등이 있다.

[42] 또한, 상기 조성물은 질환의 예방 효과를 목적으로 식품 또는 음료에 첨가될 수 있다. 이때, 식품 또는 음료 중의 상기 추출물의 양은 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100 g을 기준으로 0.02 내지 5 g, 바람직하게는 0.3 내지 1 g의 비율로 가할 수 있다.

[43] 본 발명의 건강기능음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 추출물을 함유하는 것 외에 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며, 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등의 추가 성분을 함유할 수 있다. 상술한 천연탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를들어 말토오스, 수크로오스 등; 및 폴리사카라이드, 예를

들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 솔비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제인 타우마틴, 스테비아 추출물, 예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등; 및 합성 향미제, 예를 들어 사카린, 아스파르탐 등을 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 g당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다. 상기 외에 본 발명의 추출물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 및 천연 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 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. 그밖에 본 발명의 추출물들은 천연 과일 쥬스, 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이때, 첨가제의 비율은 그다지 중요하지는 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[44] 본 발명의 다른 예에서, 본 발명은 베타-구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid, β-GPA)을 투여하는 단계를 포함하는 인간을 제외한 개체에서 간섬유화 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[45]

[46] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 상세하게 후술되어있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[47]

[48] **<실시예: 실험방법>**

[49] 6주령 C57BL/6J 수컷 생쥐 총 12마리에 정상식이 혹은 고지방고과당 식이 (Rodent Diets With 40 kcal% Fat (Palm Oil), 20 kcal% Fructose and 2% Cholesterol; D09100310 새론바이오)를 투여하였다. 고지방고과당 식이는 지방간염에 의한 간섬유화를 유도하기 위하여 사용되었다.

[50] 생쥐가 21주령이 되었을 때, 정상식이 그룹과 고지방고과당 식이 그룹에서 각각 식수에 beta-Guanidinopropanoic acid (cat no : BD9459; BLD pharmatech Ltd.) 2 중량%의 농도로 처리하고 일주일에 2회 씩 식수 통을 갈아주어 자유롭게 마실 수 있도록 하였다(도 2). 식수에 2% beta-Guanidinopropanoic acid를 총 12주간 지속하고 난 뒤에, 생쥐를 부검하여 혈액, 간조직을 채취하였다. 결과적으로 지방간염에 의한 간섬유화 유도를 위한 고지방고과당 식이 투여기간은 27주

이었고, 항섬유화 효과를 판정하기 위해 2% beta-Guanidinopropanoic acid를 총 12주간 투여하였다(도 2).

[51] 실험에 사용한 그룹은 정상식이(정상식이-DW), 정상식이 + 2 중량% beta-Guanidinopropanoic acid가 포함된 식수(정상식이-β-GPA), 고지방고과당 식이(고지방/고과당식이-DW), 고지방고과당 식이 + beta-Guanidinopropanoic acid가 포함된 식수(고지방/고과당식이-β-GPA)를 투여한 군으로 분리하여 수행되었다(도 3).

[52] 매주 체중(도 3)과 식이 섭취량(도 4)을 측정하였고 간섬유화의 정도 평가를 위해 알파 민무늬근육액틴 (alpha-smooth muscle actin) 단백질 발현(도 6)과 간조직의 hydroxyproline의 양(도 5)을 평가하였다. 또한 간내 염증반응의 정량 평가를 위해 간내에 존재하는 면역세포의 분포와 활성을 유세포분석기술을 활용하여 평가하였다(도 7).

[53] 마우스 간조직을 collagenase로 digestion 한 후에, 40% Percoll (GE Healthcare, Buckingham, UK)을 활용하여 원심분리를 진행하였다. Cell pellet에 대하여 적혈구 제거 용액을 처리한 뒤에, Phosphate-buffered saline으로 희석하고 원심분리를 시행하여 간내에 존재하는 단핵세포를 얻었다. 이 세포들에 다양한 종류의 형광물질이 표지된 항체를 반응시켜서 유세포분석을 진행하였다.

[54] 유세포분석에 활용된 항체: anti-CD3-PerCP-Cy5.5, anti-CD3-PE-Cy7, anti-CD4-AF700, anti-CD8-PE, anti-CD8-APC, anti-CD62L-APC, anti-CD44-FITC, anti-CD11b-PerCP-Cy5.5, anti-Ly6C-FITC, anti-IFN-γ-APC, anti-IL-17A-APC, fixable viability dye-APC-Cy7 (all supplied by eBioscience, San Diego, CA, USA)

[55]

[56] **<시험예: 결과>**

[57] 정상식이, 고지방고과당 식이 그룹 모두에서 beta-Guanidinopropanoic acid에 의하여 현저한 체중감소를 나타내었다(도 3).

[58] 정상식이, 고지방고과당 식이 그룹 모두에서 beta-Guanidinopropanoic acid는 마우스 사료 섭취에 영향을 주지 않았다(도 4).

[59] beta-Guanidinopropanoic acid는 고지방고과당 식이 그룹에서 현저한 간조직 hydroxyproline의 감소를 유도하였다(도 5). 이 결과는 beta-Guanidinopropanoic acid가 간섬유화 억제기능을 가지고 있다는 것을 시사하는 결과이다.

[60] 간섬유화의 정도를 대변하는 단백질인 알파 민무늬근육액틴의 발현이 beta-Guanidinopropanoic acid 처리 그룹에서 유의미하게 감소하였다(도 6).

[61] 정상식이에 비하여 고지방고과당 식이 처리 그룹은 간조직 기억 CD4+, CD8+ T세포가 증가하는데 반해 미접촉 CD4+, CD8+ T세포는 감소하는 경향을 나타내었다(도 7). 이 결과는 beta-Guanidinopropanoic acid를 처리하면 간조직 기억 CD4+, CD8+ T세포의 감소와 미접촉 CD4+, CD8+ T세포의 증가를 유도하여 간내 염증 반응 감소에 기여하는 것을 나타내는 것이다.

[62] 고지방고과당 식이를 처리하면 간내 CD4+ T세포에서 인터루킨 17 및

인터페론 감마의 발현양이 증가하였고, beta-Guanidinopropanoic acid를 처리하면 간내 CD4+ T세포에서 인터루킨 17 및 인터페론 감마의 발현 정도가 현저히 감소하였다(도 8). 이 결과는 beta-Guanidinopropanoic acid가 간내 염증반응을 유도하는 염증성 사이토카인 (인터루킨 17, 인터페론 감마)을 감소시켜 결과적으로 도 5 및 도 6에서 나타난 섬유화의 감소를 유도했다는 것을 시사하는 것이다.

[63] CD11b+Ly6C+를 나타내는 단핵구(monocyte)는 고지방고과당 식이에 의한 지방간염/간섬유화에서 증가하는 경향을 보였고, beta-Guanidinopropanoic acid는 CD11b+Ly6C+ 단핵구의 분포를 감소시켰다(도 9). 이는 간내 염증반응 감소 및 섬유화 억제에 기여했을 것을 시사하는 것이다.

청구범위

[청구항 1] 베타-구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid, β-GPA)을 유효성분으로 포함하는 간섬유화 예방 또는 치료용 약학 조성물

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 간섬유화는 간 염증에 의해 유도된 것을 특징으로 하는 간섬유화 예방 또는 치료용 약학 조성물

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 베타-구아니디노프로피온산은 간조직 내에서 히드록시프롤린 및 알파 민무늬근육액틴 (alpha-smooth muscle actin) 단백질 발현을 감소시키는 것을 특징으로 하는 간섬유화 예방 또는 치료용 약학 조성물

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 베타-구아니디노프로피온산은 인터루킨 17 및 인터페론 감마의 발현을 감소시키는 것을 특징으로 하는 간섬유화 예방 또는 치료용 약학 조성물

[청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 베타-구아니디노프로피온산은 CD11b+Ly6C+ 단핵구의 분포를 감소시키는 것을 특징으로 하는 간섬유화 예방 또는 치료용 약학 조성물

[청구항 6] 베타-구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid, β-GPA)을 유효성분으로 포함하는 간섬유화 예방 또는 개선용 식품 조성물

[청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 간섬유화는 간 염증에 의해 유도된 것을 특징으로 하는 간섬유화 예방 또는 개선용 식품 조성물

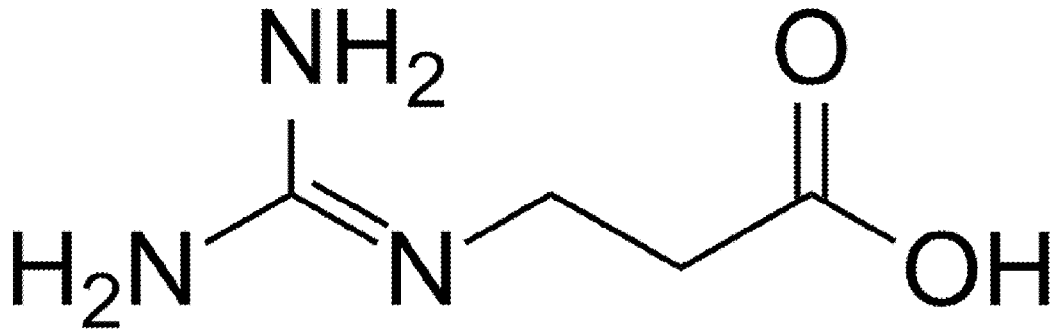
[청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 베타-구아니디노프로피온산은 간조직 내에서 히드록시프롤린 및 알파 민무늬근육액틴 (alpha-smooth muscle actin) 단백질 발현을 감소시키는 것을 특징으로 하는 간섬유화 예방 또는 개선용 식품 조성물

[청구항 9] 제6항에 있어서, 상기 베타-구아니디노프로피온산은 인터루킨 17 및 인터페론 감마의 발현을 감소시키는 것을 특징으로 하는 간섬유화 예방 또는 개선용 식품 조성물

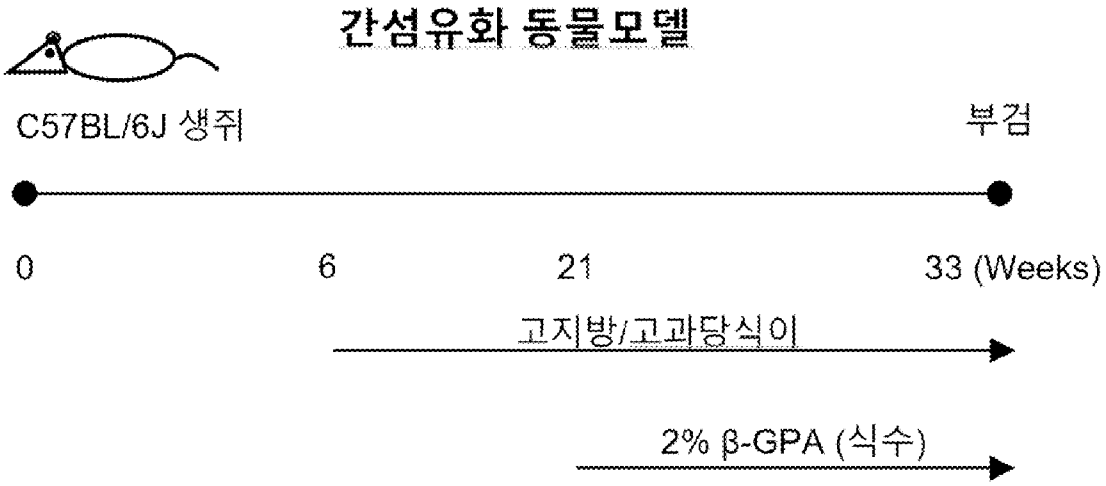
[청구항 10] 제6항에 있어서, 상기 베타-구아니디노프로피온산은 CD11b+Ly6C+ 단핵구의 분포를 감소시키는 것을 특징으로 하는 간섬유화 예방 또는 개선용 식품 조성물

[청구항 11] 베타-구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid, β-GPA)을 투여하는 단계를 포함하는 간섬유화 예방 또는 치료방법

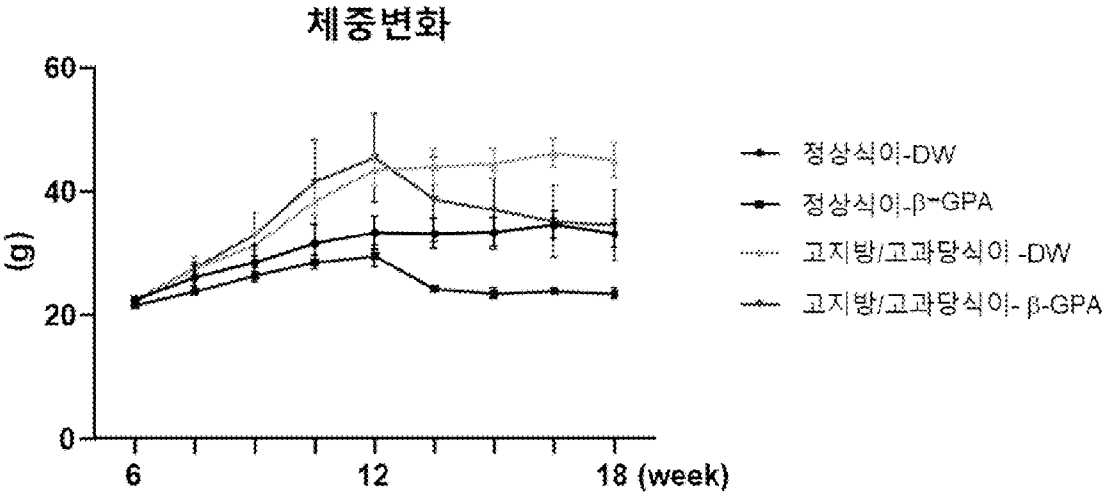
[도1]


NH2
O
H2N
N
OH

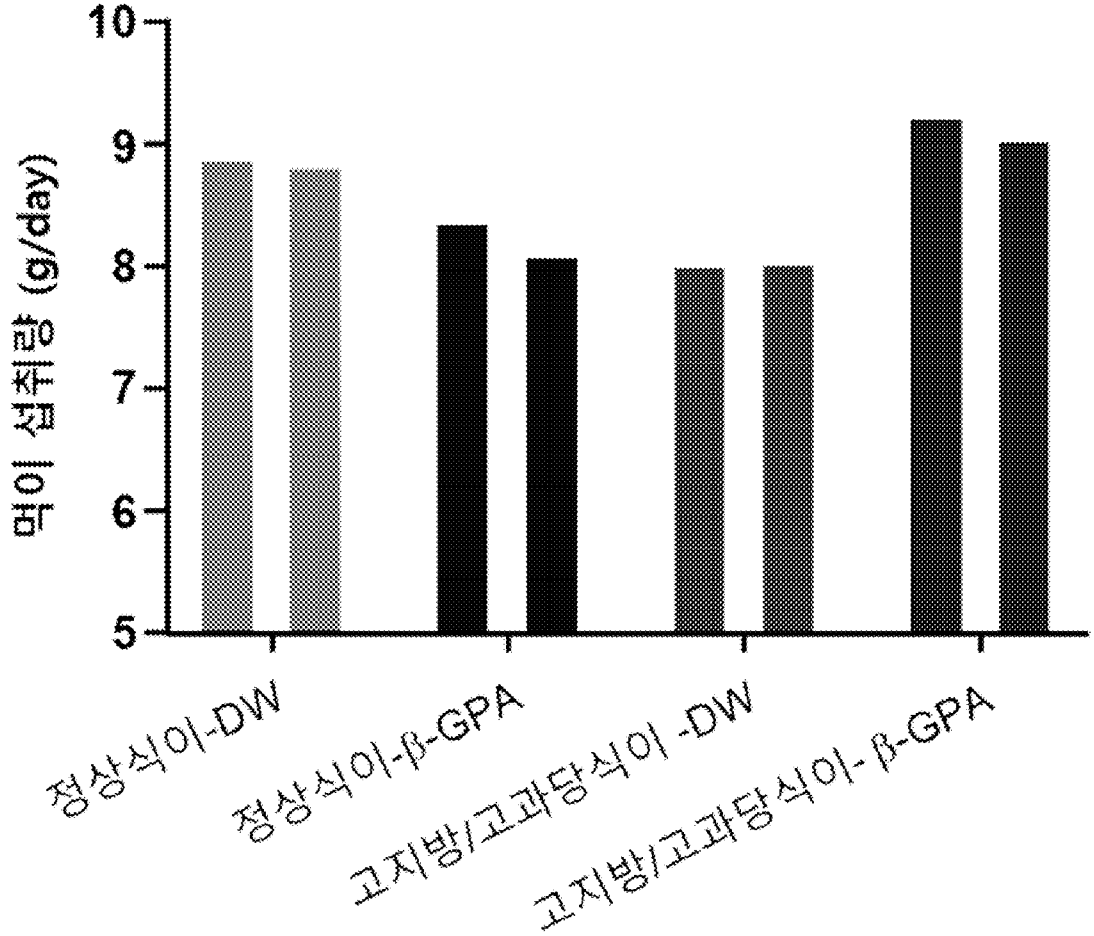
[도2]


간섬유화 동물모델
C57BL/6J 생쥐
부검
0
6
21
33 (Weeks)
고지방/고과당식이
2% β-GPA (식수)

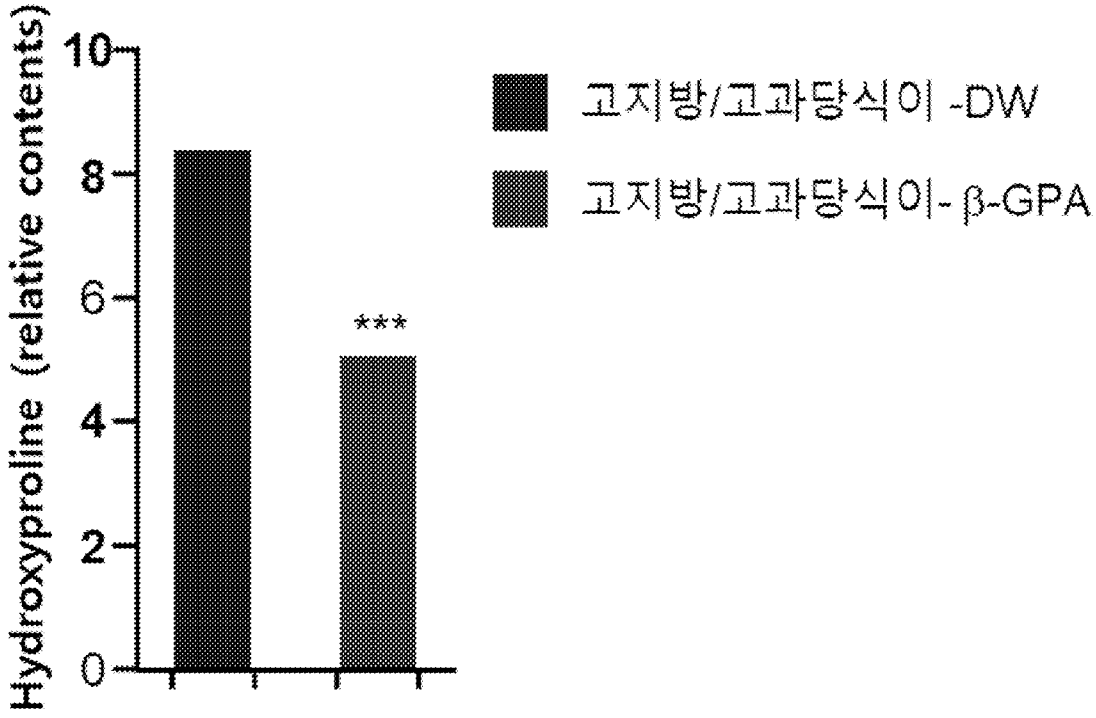
[도3]


체중변화
60
40
20
0
(g)
6
12
18 (week)
정상식이-DW
정상식이-β-GPA
고지방/고과당식이 -DW
고지방/고과당식이- β-GPA

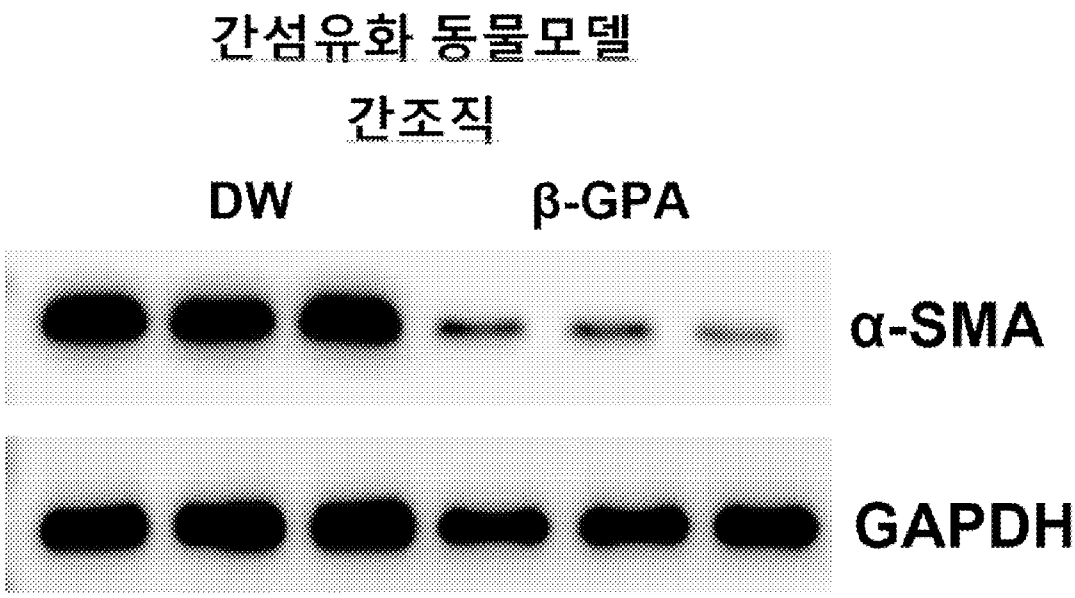
[도4]


먹이 섭취량 (g/day)
10
9
8
7
6
5
정상식이-DW
정상식이-β-GPA
고지방/고과당식이 -DW
고지방/고과당식이- β-GPA

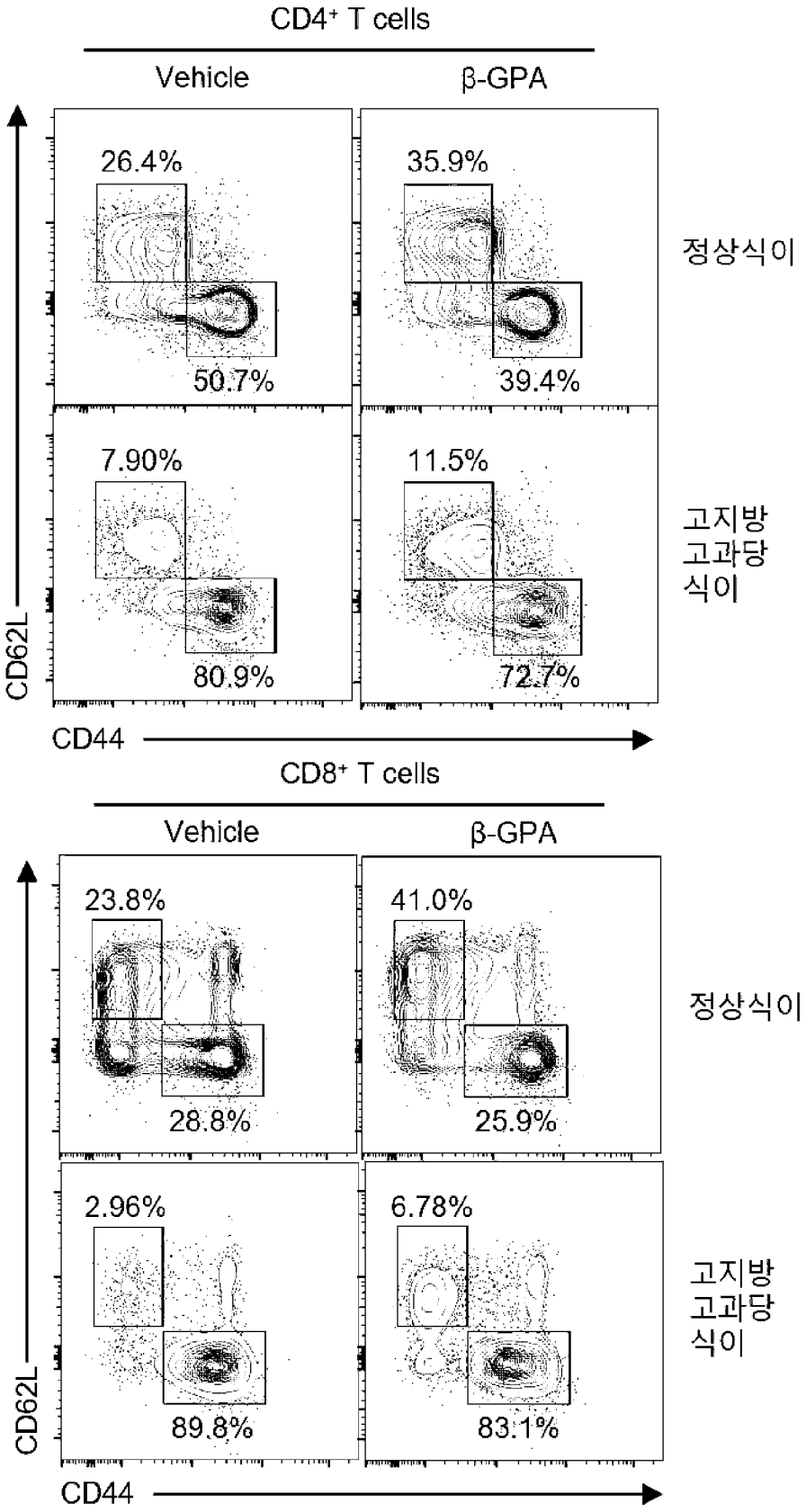
[도5]


Hydroxyproline (relative contents)
10
8
6
4
2
0
***
고지방/고과당식이 -DW
고지방/고과당식이- β-GPA

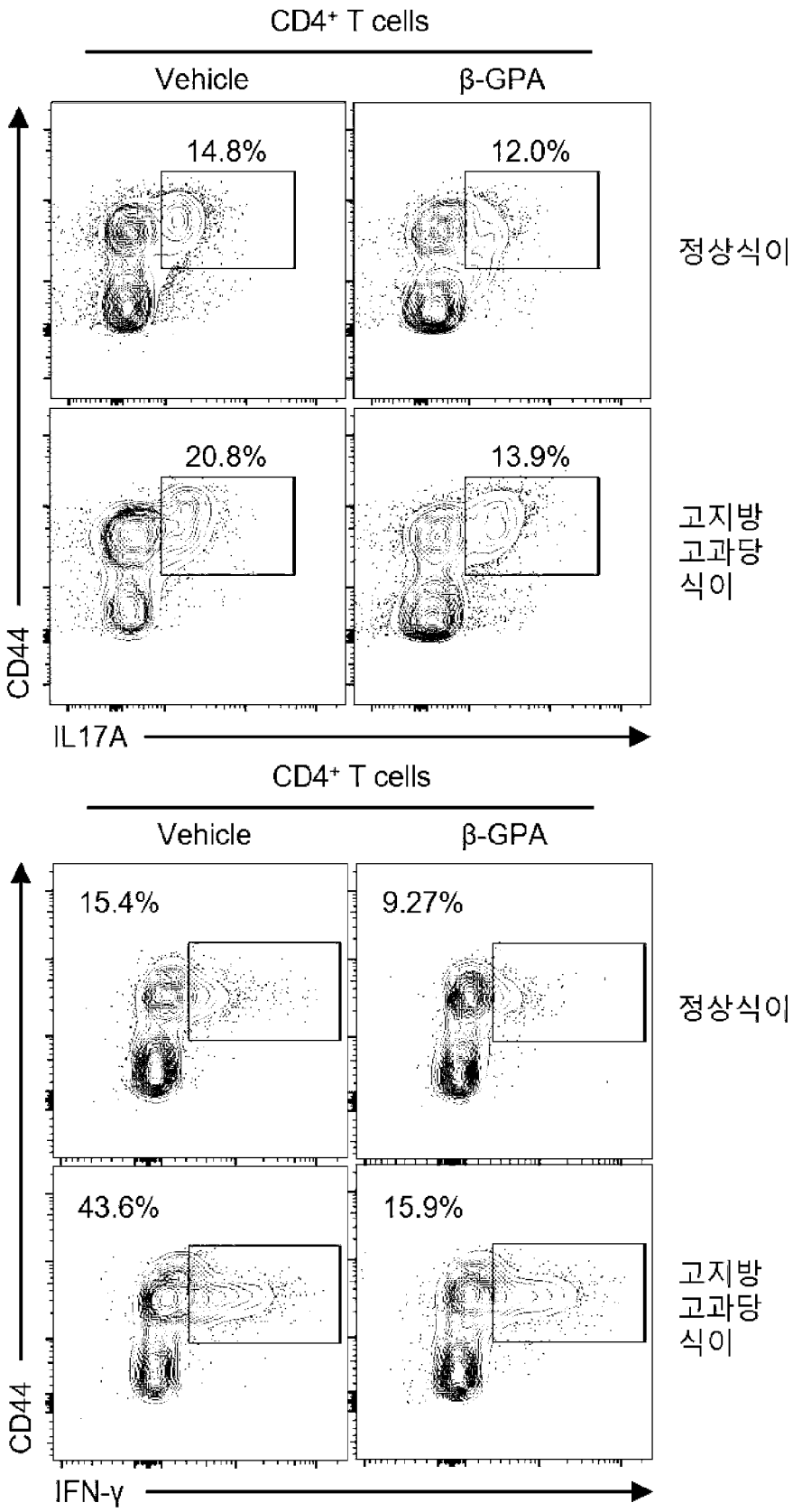
[도6]



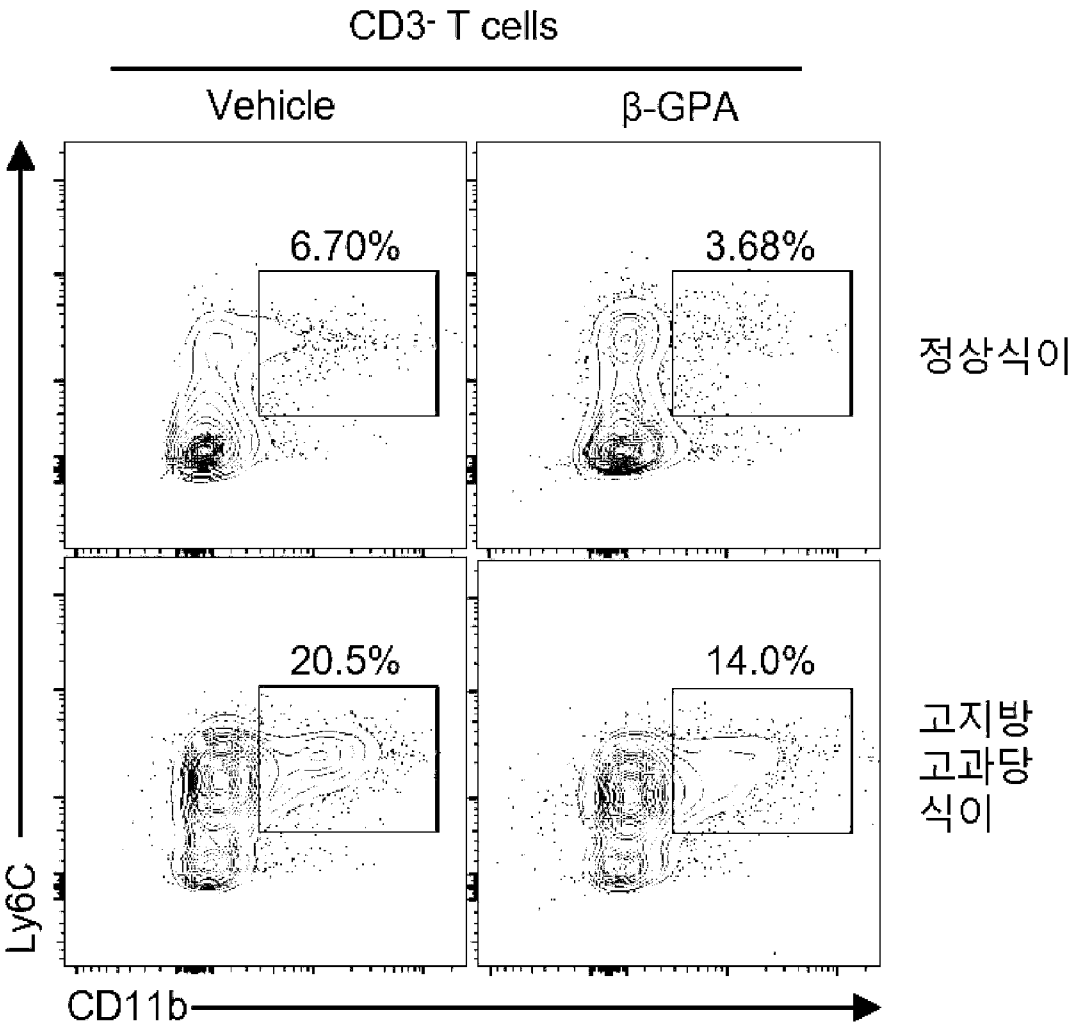
[도7]


CD4+ T cells
Vehicle
β-GPA
26.4%
50.7%
35.9%
39.4%
7.90%
80.9%
11.5%
72.7%
정상식이
고지방
고과당
식이
CD62L
CD44
CD8+ T cells
Vehicle
β-GPA
23.8%
28.8%
41.0%
25.9%
2.96%
89.8%
6.78%
83.1%
정상식이
고지방
고과당
식이
CD62L
CD44

[도8]


CD4+ T cells
Vehicle
β-GPA
14.8%
12.0%
20.8%
13.9%
정상식이
고지방
고과당
식이
CD44
IL17A
CD4+ T cells
Vehicle
β-GPA
15.4%
9.27%
43.6%
15.9%
정상식이
고지방
고과당
식이
CD44
IFN-γ

[도9]


CD3- T cells
Vehicle
β-GPA
6.70%
3.68%
20.5%
14.0%
정상식이
고지방
고과당
식이
Ly6C
CD11b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/015198

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/155(2006.01)i; **A61P 43/00**(2006.01)i; **A61P 1/16**(2006.01)i; **A23L 33/10**(2016.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/155(2006.01); A61K 31/195(2006.01); A61K 31/197(2006.01); A61K 31/49(2006.01); A61K 31/519(2006.01); A61K 31/7072(2006.01); C07C 279/14(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

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

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 베타 구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid), 간섬유화(liver fibrosis), 히드록시프롤린(hydroxyproline), 알파 민무늬 근육액틴(alpha-smooth muscle actin)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2021-0177790 A1 (RGENIX, INC.) 17 June 2021 (2021-06-17) See paragraphs [0012] and [0019]-[0021]; and claim 1.	1-10
A	CROCKER, C. L. et al. β-guanidinopropionic acid and metformin differentially impact autophagy, mitochondria and cellular morphology in developing C2C12 muscle cells. Journal of Muscle Research and Cell Motility. 2020 (electronic publication:13 December 2019), vol. 41, pp. 221-237. See entire document.	1-10
A	WO 2014-071067 A2 (THE ROCKEFELLER UNIVERSITY) 08 May 2014 (2014-05-08) See entire document.	1-10
DA	KR 10-2018-0059446 A (RGENIX, INC.) 04 June 2018 (2018-06-04) See entire document.	1-10
DA	KR 10-0190257 B1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 01 June 1999 (1999-06-01) See entire document.	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 February 2023	**01 February 2023**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/015198

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.: **11**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 11 pertains to a method for treatment of the human body, and thus pertains to a 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).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2022/015198

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 2021-0177790 A1	17 June 2021	AU 2020-402994 A1	23 June 2022
		TW 202135792 A	01 October 2021
		WO 2021-119316 A1	17 June 2021
WO 2014-071067 A2	08 May 2014	AU 2013-337768 A1	21 May 2015
		AU 2013-337768 B2	02 July 2015
		CA 2890045 A1	08 May 2014
		CA 2890045 C	15 November 2016
		CN 104918659 A	16 September 2015
		CN 104918659 B	19 March 2019
		CN 109793897 A	24 May 2019
		CN 109793897 B	01 February 2022
		CN 114177166 A	15 March 2022
		CN 114306315 A	12 April 2022
		EP 2914344 A2	09 September 2015
		EP 2914344 B1	15 January 2020
		EP 3736022 A2	11 November 2020
		EP 3736022 A3	20 January 2021
		ES 2782825 T3	16 September 2020
		HK 1215000 A1	12 August 2016
		JP 2016-502514 A	28 January 2016
		JP 6109951 B2	05 April 2017
		US 10172817 B2	08 January 2019
		US 10406128 B2	10 September 2019
		US 2014-0378534 A1	25 December 2014
		US 2015-0335601 A1	26 November 2015
		US 2017-0296497 A1	19 October 2017
		US 2019-0000788 A9	03 January 2019
		US 2019-0125706 A1	02 May 2019
		US 9040497 B2	26 May 2015
		US 9492414 B2	15 November 2016
		WO 2014-071067 A3	03 July 2014
KR 10-2018-0059446 A	04 June 2018	AU 2016-311368 A1	29 March 2018
		AU 2016-311368 B2	08 October 2020
		CA 2996520 A1	02 March 2017
		CN 108472269 A	31 August 2018
		CN 108472269 B	02 November 2021
		CN 114057611 A	18 February 2022
		DK 3340973 T3	11 January 2021
		EP 3340973 A1	04 July 2018
		EP 3340973 B1	14 October 2020
		ES 2843561 T3	19 July 2021
		HK 1257822 A1	01 November 2019
		HR P20210044 T1	30 April 2021
		HU E053963 T2	28 July 2021
		JP 2018-531280 A	25 October 2018
		JP 2021-121597 A	26 August 2021
		JP 6880023 B2	02 June 2021
		JP 7134294 B2	09 September 2022
		PL 3340973 T3	14 June 2021
		PT 3340973 T	19 January 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2022/015198

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		RS 61804 B1	30 June 2021
		SI 3340973 T1	30 July 2021
		US 10512623 B2	24 December 2019
		US 2017-0056352 A1	02 March 2017
		US 2017-0056353 A1	02 March 2017
		US 2018-0243248 A1	30 August 2018
		US 2020-0138759 A1	07 May 2020
		US 9827217 B2	28 November 2017
		WO 2017-035331 A1	02 March 2017
KR 10-0190257 B1	01 June 1999	CA 2073873 A1	29 August 1991
		CA 2073873 C	29 October 1996
		EP 0517820 A1	16 December 1992
		EP 0517820 B1	21 August 1996
		EP 0601001 A1	15 June 1994
		EP 0601001 B1	16 April 1997
		EP 0713699 A2	29 May 1996
		JP 05-505189 A	05 August 1993
		JP 06-510286 A	17 November 1994
		JP 08-020534 A	23 January 1996
		JP 08-025875 B2	13 March 1996
		JP 2637712 B2	06 August 1997
		KR 10-1992-0703057 A	17 December 1992
		US 5132324 A	21 July 1992
		US 5134164 A	28 July 1992
		US 5599841 A	04 February 1997
		US 5900435 A	04 May 1999
		US 6008253 A	28 December 1999
		WO 91-12799 A1	05 September 1991
		WO 91-12800 A1	05 September 1991
		WO 93-03724 A1	04 March 1993

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/015198

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/155(2006.01)i; **A61P 43/00**(2006.01)i; **A61P 1/16**(2006.01)i; **A23L 33/10**(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/155(2006.01); A61K 31/195(2006.01); A61K 31/197(2006.01); A61K 31/49(2006.01); A61K 31/519(2006.01); A61K 31/7072(2006.01); C07C 279/14(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 베타 구아니디노프로피온산(beta-guanidinopropionic acid), 간섬유화(liver fibrosis), 히드록시프롤린(hydroxyproline), 알파 민무늬 근육액틴(alpha-smooth muscle actin)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	US 2021-0177790 A1 (RGENIX, INC.) 2021.06.17 단락 [0012], [0019]-[0021]; 청구항 1	1-10
A	CROCKER, C. L. 등, "β-guanidinopropionic acid and metformin differentially impact autophagy, mitochondria and cellular morphology in developing C2C12 muscle cells", Journal of Muscle Research and Cell Motility, 2020 (전자공개:2019.12.13), 41권, 페이지 221-237 전체 문헌	1-10
A	WO 2014-071067 A2 (THE ROCKEFELLER UNIVERSITY) 2014.05.08 전체 문헌	1-10
DA	KR 10-2018-0059446 A (알제닉스, 인크.) 2018.06.04 전체 문헌	1-10
DA	KR 10-0190257 B1 (파마시아엔드업존캄파니) 1999.06.01 전체 문헌	1-10

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2023년02월01일(01.02.2023)	**2023년02월01일(01.02.2023)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**	**허주형**
팩스 번호 **+82-42-481-8578**	전화번호 **+82-42-481-5373**

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/015198

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: **11**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,

청구항 11은 인체의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.

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.

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/015198

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2021-0177790 A1	2021/06/17	AU 2020-402994 A1	2022/06/23
		TW 202135792 A	2021/10/01
		WO 2021-119316 A1	2021/06/17
WO 2014-071067 A2	2014/05/08	AU 2013-337768 A1	2015/05/21
		AU 2013-337768 B2	2015/07/02
		CA 2890045 A1	2014/05/08
		CA 2890045 C	2016/11/15
		CN 104918659 A	2015/09/16
		CN 104918659 B	2019/03/19
		CN 109793897 A	2019/05/24
		CN 109793897 B	2022/02/01
		CN 114177166 A	2022/03/15
		CN 114306315 A	2022/04/12
		EP 2914344 A2	2015/09/09
		EP 2914344 B1	2020/01/15
		EP 3736022 A2	2020/11/11
		EP 3736022 A3	2021/01/20
		ES 2782825 T3	2020/09/16
		HK 1215000 A1	2016/08/12
		JP 2016-502514 A	2016/01/28
		JP 6109951 B2	2017/04/05
		US 10172817 B2	2019/01/08
		US 10406128 B2	2019/09/10
		US 2014-0378534 A1	2014/12/25
		US 2015-0335601 A1	2015/11/26
		US 2017-0296497 A1	2017/10/19
		US 2019-0000788 A9	2019/01/03
		US 2019-0125706 A1	2019/05/02
		US 9040497 B2	2015/05/26
		US 9492414 B2	2016/11/15
		WO 2014-071067 A3	2014/07/03
KR 10-2018-0059446 A	2018/06/04	AU 2016-311368 A1	2018/03/29
		AU 2016-311368 B2	2020/10/08
		CA 2996520 A1	2017/03/02
		CN 108472269 A	2018/08/31
		CN 108472269 B	2021/11/02
		CN 114057611 A	2022/02/18
		DK 3340973 T3	2021/01/11
		EP 3340973 A1	2018/07/04
		EP 3340973 B1	2020/10/14
		ES 2843561 T3	2021/07/19
		HK 1257822 A1	2019/11/01
		HR P20210044 T1	2021/04/30
		HU E053963 T2	2021/07/28
		JP 2018-531280 A	2018/10/25
		JP 2021-121597 A	2021/08/26
		JP 6880023 B2	2021/06/02
		JP 7134294 B2	2022/09/09
		PL 3340973 T3	2021/06/14
		PT 3340973 T	2021/01/19

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/015198

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		RS 61804 B1	2021/06/30
		SI 3340973 T1	2021/07/30
		US 10512623 B2	2019/12/24
		US 2017-0056352 A1	2017/03/02
		US 2017-0056353 A1	2017/03/02
		US 2018-0243248 A1	2018/08/30
		US 2020-0138759 A1	2020/05/07
		US 9827217 B2	2017/11/28
		WO 2017-035331 A1	2017/03/02
KR 10-0190257 B1	1999/06/01	CA 2073873 A1	1991/08/29
		CA 2073873 C	1996/10/29
		EP 0517820 A1	1992/12/16
		EP 0517820 B1	1996/08/21
		EP 0601001 A1	1994/06/15
		EP 0601001 B1	1997/04/16
		EP 0713699 A2	1996/05/29
		JP 05-505189 A	1993/08/05
		JP 06-510286 A	1994/11/17
		JP 08-020534 A	1996/01/23
		JP 08-025875 B2	1996/03/13
		JP 2637712 B2	1997/08/06
		KR 10-1992-0703057 A	1992/12/17
		US 5132324 A	1992/07/21
		US 5134164 A	1992/07/28
		US 5599841 A	1997/02/04
		US 5900435 A	1999/05/04
		US 6008253 A	1999/12/28
		WO 91-12799 A1	1991/09/05
		WO 91-12800 A1	1991/09/05
		WO 93-03724 A1	1993/03/04