

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구

국제사무국

(43) 국제공개일

2018년 3월 15일 (15.03.2018)

WIPO | PCT



(10) 국제공개번호

WO 2018/048274 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 35/413 (2006.01)

A23L 33/10 (2016.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2017/009953

(22) 국제출원일:

2017년 9월 11일 (11.09.2017)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2016-0117009 2016년 9월 12일 (12.09.2016) KR

(71) 출원인: 경상대학교 산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION GYEONGSANG NATIONAL UNIVERSITY) [KR/KR]; 52828 경상남도 진주시 진주대로 501, Gyeongsangnam-do (KR). 대한민국 (낙동강유역환경청장) (NAKDONG RIVER BASIN ENVIRONMENT OF-

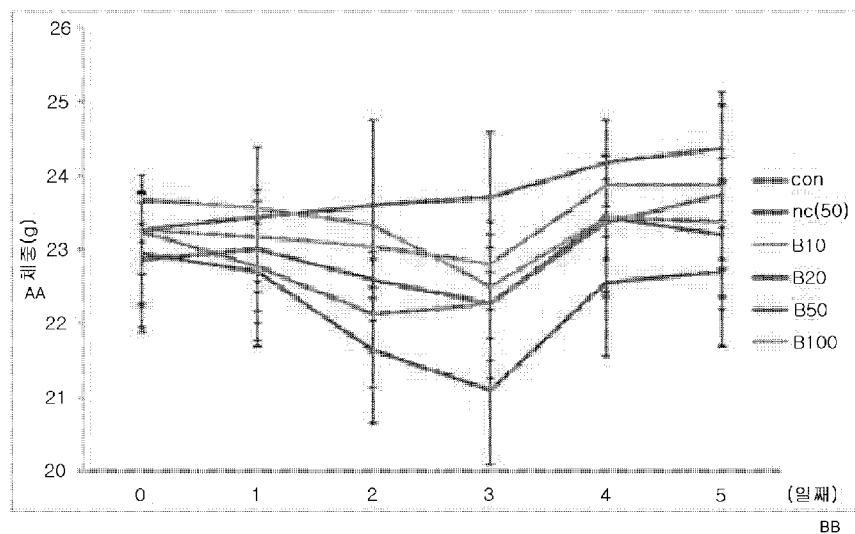
FICE) [KR/KR]; 51439 경상남도 창원시 의창구 중안대로250번길, 5, Gyeongsangnam-do (KR).

(72) 발명자: 연성찬 (YEON, Seong Chan); 52696 경상남도 진주시 진양호로328번길 4, 103동 1004호, Gyeongsangnam-do (KR). 이후장 (LEE, Hu Jang); 52700 경상남도 진주시 석갑로 45, 110동 801호, Gyeongsangnam-do (KR). 홍일화 (HONG, Il Hwa); 52855 경상남도 진주시 사들로 35, 804동 1804호, Gyeongsangnam-do (KR). 이성규 (LEE, Seong Gyu); 52859 경상남도 진주시 소호로 39, 108동 304호, Gyeongsangnam-do (KR). 홍성진 (HONG, Seong Jin); 51015 경상남도 김해시 율하3로 100, 708동 1404호, Gyeongsangnam-do (KR). 주기희 (JU, Gi Hoe); 51432 경상남도 창원시 의창구 외동반림로 216, 7동 203호, Gyeongsangnam-do (KR).

(74) 대리인: 김순웅 (KIM, Soon Woong); 08380 서울시 구로구 디지털로 31길 20 (구로동) 601호, Seoul (KR).

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING, ALLEVIATING, OR TREATING LIVER DAMAGE

(54) 발명의 명칭: 간손상 예방, 개선 또는 치료용 조성물



AA ... Body weight (g)
BB ... Day(s)

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising nutria-derived bile as an active ingredient for the prevention or treatment of liver disease, to a method for the prevention or treatment of liver disease, and to a food composition comprising nutria-derived bile as an active ingredient for the protection of liver or the prevention or alleviation of liver disease. According to the present invention, the composition can be utilized as a substitute product for bear gallbladder by comprising nutria bile as an active ingredient, and thus can be used for improving liver function, suppressing liver damage, and preventing and treating liver disease without side effects.

(57) 요약서: 본 발명은 뉴트리아 유래 담즙을 유효성분으로 포함하는 간질환 예방 또는 치료용 약학 조성물, 간질환의 예방 또는 치료 방법 및 뉴트리아 유래 담즙을 유효성분으로 포함하는 간 보호 또는 간 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따르면 뉴트리아 담즙을 유효성분으로 포함하여 응답 대용품으로 활용하여 부작용 없이 간기능 개선, 간손상 억제, 간질환 예방 및 치료를 위해 사용될 수 있다.

[다음 쪽 계속]

WO 2018/048274 A1



(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.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 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))

명세서

발명의 명칭: 간손상 예방, 개선 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 뉴트리아 유래 담즙을 유효성분으로 포함하는 간질환 예방 또는 치료용 약학 조성물, 뉴트리아 유래 담즙을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 간질환의 예방 또는 치료 방법 및 뉴트리아 유래 담즙을 유효성분으로 포함하는 간 보호 또는 간 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 간은 영양소 대사의 중심 역할을 하는 장기로 정상적인 사람의 간은 약 1,500g의 무게를 가지며 간 기능의 이상이 초래되면 생체의 영양소 대사에 문제를 유발하여, 포도당을 글리코젠으로 만들거나 또는 단백질을 알부민으로 전환하거나 불필요한 것을 분해하여 쓸개즙으로 전달하는 등의 간의 기능에 이상이 생긴다. 정신적 휴식을 가질 경우 경미한 간 손상의 경우, 간세포는 다시 복구 될 수 있지만, 바쁜 현대사회에서는 휴식을 취할 여유를 가질 수 없어서 간질환이 가중되기도 한다. 일반적으로 간에 염증이 생기는 간염이 간질환의 대부분을 차지하며, 양상에 따라 급성 간염과 만성 간염, 원인에 따라 바이러스성 간염, 알코올성 간염, 약물성 간염 등으로 나눌 수 있다. 이런 이상으로 유발되는 간질환에는 지방간, 간염, 간경변증, 간암 등이 있다. 운동이나 금주, 식이요법 등과 약물 치료 등을 병행해서 간질환을 치료하고는 있지만, 근본적으로 완전히 치유가 되기는 어렵기 때문에 효과적이고 개선된 간질환 치료제 또는 보호제의 개발이 계속적으로 필요하다.
- [3] 간 손상의 원인은 산화스트레스에 의한 항산화제 효소 공급원의 고갈과 간 손상에 대항할 수 있는 간세포의 기능 저하가 주요 원인으로 알려져 있다. 또한 간세포의 사멸은 거의 모든 종류의 인간의 간 손상에 관여하며, 바이러스, 세균 감염, 독성물질의 노출, 대사기능이상, 자가 면역반응 등으로 유도된 간 손상에서부터 급성 및 만성 간질환의 검출을 위한 중요한 변수이다. 많은 임상연구들과 동물 실험모델들은 간세포의 사멸이 염증에서부터 간 섬유화, 간경변, 간암에 이르기까지의 과정을 매개하는 전형적인 간질환 발달의 중요 요소라고 보고하였다.
- [4] 간은 체내로 들어온 내독소의 제거에 주로 작용하는 장기이므로 내독소의 체내 침투는 간 손상을 일으킨다. 또한, 간은 알코올 대사의 주요 기관으로써, 알코올은 섭취 후 간에서 알코올 탈수소효소, CYP 2E1 효소 및 카탈라아제(catalase)에 의하여 아세트알데히드(acetaldehyde)로 전환된다. 알코올의 과다 섭취는 과량의 아세트알데히드 생성을 일으켜 글루타치온(glutathione, GSH)과 같은 산화스트레스를 줄여주는 항산화 물질을

저해하여 간 손상을 유발하며, 간경화, 간경변 및 간섬유증과 같은 알코올성 간 질환의 위험성을 증가시킨다.

- [5] 만성적인 간 손상은 해독 및 방어 작용을 가진 간의 기능을 상실할 때까지 자각하지 못하는 경우가 대부분이며 간질환의 주요 원인이 되고 있다. 간염 및 간경화의 치료와 간 기능 개선을 위해 인터페론, 우르소데옥시콜린산, 실리마린, 비타민 B 등이 사용되고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명의 목적은 뉴트리아 담즙을 유효성분으로 포함하여 부작용 없이 우수한 간 기능 개선, 간 손상 억제 및 간질환 치료 효과를 나타낼 수 있는 상기 뉴트리아 유래 담즙을 유효성분으로 포함하는 간질환 예방 또는 치료용 약학 조성물, 상기 담즙을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 간질환의 예방 또는 치료 방법 및 상기 담즙을 유효성분으로 포함하는 간 보호 또는 간 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것에 있다.

[7]

과제 해결 수단

- [8] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 뉴트리아 담즙을 유효성분으로 포함하는 간질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [9] 상기 뉴트리아 담즙은 조성물 총 100중량부에 대하여 0.01~95중량부로 포함되는 것이 바람직하다.
- [10] 상기 간질환은 급성간염, 만성간염, 지방간증, 간경화증, 간섬유화증, 간암, 약물에 의한 간염, 황달, 간경화 등일 수 있다.
- [11] 또한 뉴트리아 유래 담즙을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 간질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [12] 또한, 본 발명은 뉴트리아 담즙을 유효성분으로 포함하는 간 보호 및 간 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [13] 본 발명에 따르면 뉴트리아 담즙을 유효성분으로 포함하여 응담 대용품으로 활용하여 부작용 없이 간기능 개선, 간손상 억제, 간질환 예방 및 치료를 위해 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [14] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따라 TAA에 의해 간손상이 유도된 마우스의 담즙 투여에 따른 체중 변화를 나타낸 도이다.
- [15] 도 2는 발명의 일실시예에 따라 TAA에 의해 간손상이 유도된 마우스의 담즙 투여에 따른 혈청의 GOT 및 GPT 변화를 나타낸 도이다.
- [16] 도 3은 발명의 일실시예에 따라 TAA에 의해 간손상이 유도된 마우스의 담즙 투여에 따른 혈청의 TP 및 ALB의 변화를 나타낸 도이다.

- [17] 도 4는 발명의 일실시에에 따라 TAA에 의해 간손상을 유도한 후 멸균생리식염수를 투여한 마우스와 10mg/kg의 담즙회석액을 투여한 마우스의 간 조직에 대한 병리소견을 나타낸 도이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [18] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- [19] 본 발명은 뉴트리아 담즙을 유효성분으로 포함하는 간 보호 및 간질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [20] 상기 뉴트리아 담즙은 뉴트리아 담낭으로부터 통상의 방법에 따라 분리할 수 있다.
- [21] 상기 뉴트리아 담즙은 건조한 뉴트리아 담낭에서 담즙액을 채취하는 방법, 뉴트리아 생체에서 적출된 즉시의 담낭에서 담즙액을 채취하는 방법, 뉴트리아 생체로부터의 적출없이 담낭에서 직접 담즙액을 채취하는 방법 등으로 채취할 수 있으며, 채취방법은 조금씩 다르다. 예를 들어, 건조한 뉴트리아 담낭의 경우에는 Hagey 등(1993)의 방법에 따라 이소프로판올을 처리하여 박테리아에 의한 변성을 방지한 다음, Nakayama와 Nakagaki(1980)의 방법에 따라 뉴트리아 담낭을 알콜에 넣어 물중탕하여 담즙산을 추출하며, 이 추출물에 테스토스테론(testosterone acetate, 200 μ g/mL)을 첨가하는 방법과 수산화나트륨을 처리하는 방법 등으로 채취할 수 있다.
- [22] 좀더 구체적으로, 상기 뉴트리아 담즙은 건조된 뉴트리아 담낭에 20배액(w/v)의 에탄올(100%)을 첨가하고 담낭을 절단한 다음, 32~45°C에서 10~15시간 동안 진탕하여 담즙산을 유리한 후, 유리된 담즙산액을 원심분리하여 회수한 상등액을 여과하여 분리할 수 있다. 또한 뉴트리아 담즙은 뉴트리아 담낭을 세절하여 세척한 후 열처리 또는 효소처리하여 뉴트리아 담즙을 분리할 수도 있다.
- [23] 상기와 같이 분리한 뉴트리아 담즙은 통상의 방법에 따라 HPLC(high pressure liquid chromatography) 방법에 의해 분석할 수 있다.
- [24] 상기 간질환은 급성간염, 만성간염, 지방간증, 간경화증, 간섬유화증, 간암, 약물에 의한 간염, 황달, 간경화 등일 수 있다.
- [25] 이에 본 발명은 뉴트리아 담즙을 유효성분으로 포함하는 간질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [26] 상기 뉴트리아 담즙은 약학 조성물 총 100중량부에 대하여 0.01~95중량부로 포함되는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 1~80중량부로 포함하는 것이다. 그 함량이 0.01중량부 미만일 경우에는 복용 효율성이 떨어질 수 있으며, 95중량부를 초과할 경우에는 제형화에 어려움이 있을 수 있다.
- [27] 또한, 뉴트리아 담즙은 저농도 투여로도 효과적인 간보호 및 간질환 예방 또는 치료 효과를 갖는다. 뉴트리아 담즙이 100mg/kg을 초과하는 농도로 사용될 경우 부작용이 있을 수 있어, 100mg/kg 이하의 농도로 사용되는 것이 바람직하다.

[28] 본 발명의 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 또한, 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 당해 기술 분야에 알려진 적합한 제제는 문헌(Remington's Pharmaceutical Science, 최근, Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 것을 사용하는 것이 바람직하다. 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시 벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 광물유 등이 있다. 상기 조성물을 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 칼슘 카보네이트(calcium carbonate), 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 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, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[29]

[30] 또한 본 발명은 뉴트리아 유래 담즙을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 간질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[31] 본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

[32] 본 발명의 뉴트리아 유래 담즙을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 방법은 은 약학 조성물은 연구자, 의사, 또는 기타 임상예 의해 생각되는 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 유효 성분 또는 약학적 조성물의 양, 즉 치료되는 질환 또는 장애의 증상의 완화를 유도하는 양인 치료상 유효량으로 투여할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물에 대한 치료상 유효 투여량 및 투여횟수는 원하는 효과에 따라 변화될 것임은 당업자에게 자명하다. 그러므로, 투여될 최적의 투여량은

당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있으며, 질환의 종류, 질환의 중증도, 조성물에 함유된 유효성분 및 다른 성분의 함량, 제형의 종류, 및 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자에 따라 조절될 수 있다. 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 약학 조성물은 1~10,000mg/kg/day, 바람직하게는 1~200mg/kg/day의 양으로 투여할 수 있으며, 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회에 나누어 투여할 수도 있다.

- [33] 본 발명의 약학 조성물의 투여방법은 이를 필요로 하는 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [34] 상기 간질환은 급성간염, 만성간염, 지방간증, 간경화증, 간섬유화증, 간암, 약물에 의한 간염, 황달, 간경화 등일 수 있다.
- [35] 또한 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 방법은 간 보호, 간질환 또는 합병증의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 또는 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.
- [36]
- [37] 또한 본 발명은 뉴트리아 담즙을 유효성분으로 포함하는 간 보호 및 간 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [38] 본 발명의 뉴트리아 담즙이 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 뉴트리아 담즙을 그대로 첨가하거나, 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 혼합하여 사용되는 등 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.
- [39] 또한 상기 유효성분인 뉴트리아 담즙의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 변경될 수 있음은 물론이며, 상기 뉴트리아 담즙은 식품 조성물 총 100중량부에 대하여 0.01~95중량부로 포함되는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 1~80중량부로 포함되는 것이다. 그 함량이 0.01중량부 미만일 경우에는 복용 효율성이 떨어질 수 있으며, 95중량부를 초과할 경우에는 제형화에 어려움이 있을 수 있다.
- [40] 구체적인 예로, 식품 또는 음료의 제조 시에는 본 발명의 뉴트리아 담즙은 원료에 대하여 15중량% 이하, 바람직하게는 10중량% 이하의 양으로 첨가되는 것이다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하여 장기간 섭취할 경우에는 상기 범위 이하의 양으로 첨가될 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [41] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 본 발명의 뉴트리아 담즙류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 김류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 수프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료, 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인

의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

- [42] 본 발명의 식품 조성물이 음료로 제조될 경우 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등의 추가 성분을 포함할 수 있다. 상기 천연 탄수화물로는 포도당, 과당 등의 모노사카라이드; 말토오스, 수크로오스 등의 디사카라이드; 덱스트린, 사이클로덱스트린 등의 천연 감미제나 사카린, 아스파르트암 등의 합성 감미제 등이 사용될 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 본 발명의 식품 조성물 총 중량에 대하여 0.01~10중량%, 바람직하게는 0.01~0.1중량%로 포함되는 것이다.
- [43] 상기 외에 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 포함할 수 있다. 뿐만 아니라, 본 발명의 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 상기의 첨가제 비율은 크게 제한되지는 않으나, 본 발명의 식품 조성물 총 중량에 대하여 0.01~0.1중량% 범위내로 포함되는 것이 좋다.
- [44] 이하에서는 실시예를 들어 본 발명에 관하여 더욱 상세하게 설명할 것이다. 이들 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것으로 본 발명의 보호 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [45]
- [46] 실시예 1. 뉴트리아 담즙 채취
- [47] 포획한 뉴트리아를 이산화탄소 가스로 안락사하여 신선 사체를 부검하였다. 개체의 외관 및 내부 장기 상태를 확인한 후 담즙이 들어있는 담낭을 통째로 떼어내거나, 18G 주사바늘 및 100cc 이상 주사기를 이용하여 담즙을 채취하였다. 채취한 담낭 및 담즙은 동결건조하여 분말화하여 이후 실험에 사용하였다.
- [48] 실시예 2. 간손상 마우스의 체중 변화
- [49] 2-1. 실험동물 준비
- [50] 7~8 주령의 수컷 C57BL/6 마우스를 1주간 순화시킨 후 실험에 사용하였다. 각 실험당 정상대조군, 음성대조군 및 실시예 1에서 제조된 4개의 담즙투여군(10, 20, 50, 100mg/kg)을 포함한 총 6군을 실험대상군으로 설정하고, 각 실험군 당 3~5마리의 마우스를 사용하였다. 마우스의 간손상을 유도하기 위해 1주간 순화시킨 각각의 마우스에 멸균생리식염수에 녹인 TAA(thioacetamide, 분자량;75.1, 화학식; C_2H_5Ns) 용액 50mg/kg을 이틀에 한번 씩 일주일간 총 3회 복강 투여하였다. 또한 10, 20, 50, 100mg/kg의 담즙희석액도 TAA 투여와 동시에 매일 1회씩 경구투여하였다. 정상대조군의 경우 TAA 투여 및 담즙희석액을 대체할 어떠한 처리도 하지 않았으며, 음성대조군은 TAA 투여 후 담즙희석액과 같은 용량의 멸균생리식염수를 같은 방법으로 투여하였다.

[51] TAA 및 담즙 투여가 끝나면 호흡마취제로 동물을 마취시키고 개체의 외관 상태를 확인하였다. 이후 복강을 열어 내부 장기 상태를 관찰하였다.

[52] 개체 상태 확인 후 복대동맥에서 혈액을 채취하고 혈청을 분리하여 분석할 때까지 -70°C로 냉동 보관하였다. 간은 상태와 크기를 확인하고 조직 병리학적 진단을 위해 일부는 10% 중성 포르말린에, 나머지는 단백질을 분석을 위해 -70°C로 냉동 보관하였다. iochemistry analyzer를 이용하여 하기 표 1과 같은 혈청의 여러 가지 지표들을 분석하였다.

[53] [표1]

평가 내용	지 표	비 고
간 일반	GOT(Glutamate-oxaloacetate transaminase)GPT(Glutamate-pyruvate transaminase)	간 손상 시 혈청 지표 증가
간 단백질 합성	TP(Total protein), ALB(Albumin)	간 단백질 합성능 저하 시 혈청 지표 감소

[54] 2-2. 체중 변화

[55] TAA에 의해 간손상이 유도된 마우스의 체중 변화를 6일간의 실험기간 동안 매일 측정하고, 그 결과를 도 1에 나타내었다. 도 1에서 con은 정상대조군을, nc(50)은 음성대조군을, B10은 10mg/kg 담즙투여군을, B20은 20mg/kg 담즙투여군을, B50은 50mg/kg 담즙투여군을, B100은 100mg/kg 담즙투여군을 의미한다.

[56] 도 1에 나타난 바와 같이, TAA를 투여하지 않은 정상대조군을 제외하고는 투여 2~3일째까지 모든 실험군에서 간 독성으로 인해 체중이 감소하였으며, 그 이후 증가하는 양상을 나타내었다. 특히, 본 발명의 유효성분인 담즙투여군의 경우에는 음성대조군과 대비하여 체중감소율이 비교적 적게 나타남을 확인할 수 있었다.

[57] 실시예 3. 혈청 GOT(Glutamate-oxaloacetate transaminase) 및

GPT(Glutamate-pyruvate transaminase) 분석

[58] 상기 실시예 2에서 간손상 마우스의 혈청의 GOT 및 GPT를 분석하고, 그 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2에서 con은 정상대조군을, nc(50)은 음성대조군을, B10은 10mg/kg 담즙투여군을, B20은 20mg/kg 담즙투여군을, B50은 50mg/kg 담즙투여군을, B100은 100mg/kg 담즙투여군을 의미한다.

[59] 도 2에 나타난 바와 같이, GOT와 GPT 모두 정상대조군과 비교 시 TAA를 투여한 음성대조군에서 유의성 있게 증가하여 간 손상이 일어났음을 확인할 수 있었다. 또한 GOT 및 GPT 모두 음성대조군과 대비하여 감소하는 경향을 나타냄을 확인할 수 있었다. 특히, GOT의 경우에는 음성대조군과 비교시 10mg/kg의 담즙희석액 투여군(B10) 및 20mg/kg의 담즙희석액 투여군(B20)에서

유의하게 낮은 결과를 나타내었다.

[60] 실시에 4. 혈청 TP(Total protein) 및 ALB(Albumin) 분석

[61] 상기 실시예 2에서 간손상 마우스의 혈청의 TP 및 ALB를 분석하고, 그 결과를 도 3에 나타내었다. 도 3에서 con은 정상대조군을, nc(50)은 음성대조군을, B10은 10mg/kg 담즙투여군을, B20은 20mg/kg 담즙투여군을, B50은 50mg/kg 담즙투여군을, B100은 100mg/kg 담즙투여군을 의미한다.

[62] 도 3에 나타낸 바와 같이, 담즙투여군의 경우 음성대조군과 비교하여 담즙투여량 증가에 따라 혈청의 TP 및 ALB이 유의하게 증가하는 경향을 보였다.

[63] 이상과 같은 결과로부터, TAA 50mg/kg을 투여하여 간손상을 유도한 마우스에서 체중의 변화는 3일째까지 체중이 감소하다가 증가하는 양상을 보였으나, 담즙혈청 화학 수치 분석 결과, GOT의 경우 낮은 담즙 농도(B10, B20)에서 음성대조군과 비교 시 수치의 감소를 보여 간 보호 효과를 나타냄을 알 수 있었으며, GPT도 음성대조군과 비교 시 담즙투여군들의 평균값이 감소하는 경향을 보였다. 이 밖에 단백질 합성능 또한 담즙 투여에 따라 높아지는 경향이 나타났다. TP와 ALB 모두 공통적으로 B20, B50군에서 증가하였다. 이상과 같은 결과로부터, 본 발명의 유효성분인 뉴트리아 담즙은 간 손상에 대한 간보호 효과가 있음을 알 수 있었다.

[64] 실시에 5. 조직 병리 소견

[65] 상기 실시예 2의 TAA 투여 후 멸균생리식염수를 투여한 음성대조군과 10mg/kg의 담즙을 투여한 담즙투여군의 마우스를 대상으로 하여 간 조직에 대한 조직 병리학적 진단을 실시하고, 그 결과를 도 8에 나타내었다.

[66] 도 4에 나타낸 바와 같이, 음성대조군에서는 중심 정맥 주위로 중증도의 간세포 손상 및 염증을 확인할 수 있었으나, 본 발명의 유효성분인 담즙을 투여한 10mg/kg의 담즙희석액 투여군(B10)에서는 음성대조군과 대비하여 간세포 손상 및 염증이 감소하였음을 확인할 수 있었다.

[67]

[68] 종합적으로, TAA 50mg/kg을 투여하여 간손상을 유도한 마우스에서 체중의 변화는 3일째까지 체중이 감소하다가 증가하는 양상을 보였으나, 담즙투여군에서의 체중감소가 음성대조군에 비해 적게 나타나는 양상을 보였다. 혈청 화학 수치 분석 결과에서는, GOT의 경우 낮은 담즙 농도(B10, B20)에서 음성대조군과 비교 시 수치의 감소를 보여 간 보호 효과를 나타냄을 알 수 있었으며, GPT도 음성대조군과 비교 시 담즙투여군들의 평균값이 감소하는 경향을 보였다. 이 밖에 단백질 합성능 또한 담즙 투여에 따라 높아지는 경향이 나타났다. TP와 ALB 모두 공통적으로 B20, B50군에서 증가하였다. 또한 조직병리학적 관찰에서도 염증을 포함한 간세포의 손상성 변화가 적게 나타났다.

[69] 제제예 1. 약학 제제의 제조

[70] 산제 제조

- [71] 뉴트리아 담즙 20mg, 유당 100mg 및 탈트 10mg을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.
- [72] 정제 제조
- [73] 뉴트리아 담즙 10mg, 옥수수전분 100mg, 유당 100mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.
- [74] 캡슐제 제조
- [75] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 뉴트리아 담즙 10mg, 결정성 셀룰로오스 3mg, 락토오스 14.8mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.2mg을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [76] 주사제 제조
- [77] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1앰플당(2mℓ) 뉴트리아 담즙 10mg, 만니톨 180mg, 주사용 멸균 증류수 2,974mg 및 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 26mg으로 제조하였다.
- [78] 액제 제조
- [79] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 뉴트리아 담즙 20mg, 이성화당 10g 및 만니톨 5g을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합하였다. 그 다음 정제수를 더 가하여 전체 100mℓ로 조절한 후 갈색병에 충전하고 멸균시켜 액제를 제조하였다.
- [80] 제제예 2. 식품 제제의 제조
- [81] 건강식품 제조
- [82] 뉴트리아 담즙 20mg, 비타민 혼합물 적량, 비타민 A 아세테이트 70g, 비타민 E 1.0mg, 비타민 B1 0.13mg, 비타민 B2 0.15mg, 비타민 B6 0.5mg, 비타민 B12 0.2g, 비타민 C 10mg, 비오틴 10g, 니코틴산아미드 1.7mg, 엽산 50g, 판토텐산 칼슘 0.5mg, 무기질 혼합물 적량, 황산제1철 1.75mg, 산화아연 0.82mg, 탄산마그네슘 25.3mg, 제1인산칼륨 15mg, 제2인산칼슘 55mg, 구연산칼륨 90mg, 탄산칼슘 100mg 및 염화마그네슘 24.8mg을 혼합한 다음, 과립을 제조하고 통상의 방법에 따라 건강식품을 제조하였다. 이때, 상기 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.
- [83] 건강음료 제조
- [84] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 뉴트리아 담즙 20mg, 비타민 C 15g, 비타민 E(분말) 100g, 젖산철 19.75g, 산화아연 3.5g, 니코틴산아미드 3.5g, 비타민 A 0.2g, 비타민 B1 0.25g, 비타민 B2 0.3g 및 정량의 물을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85°C에서 교반 가열한 후 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2L 용기에 채득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관하여 건강음료를 제조하였다. 이때, 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

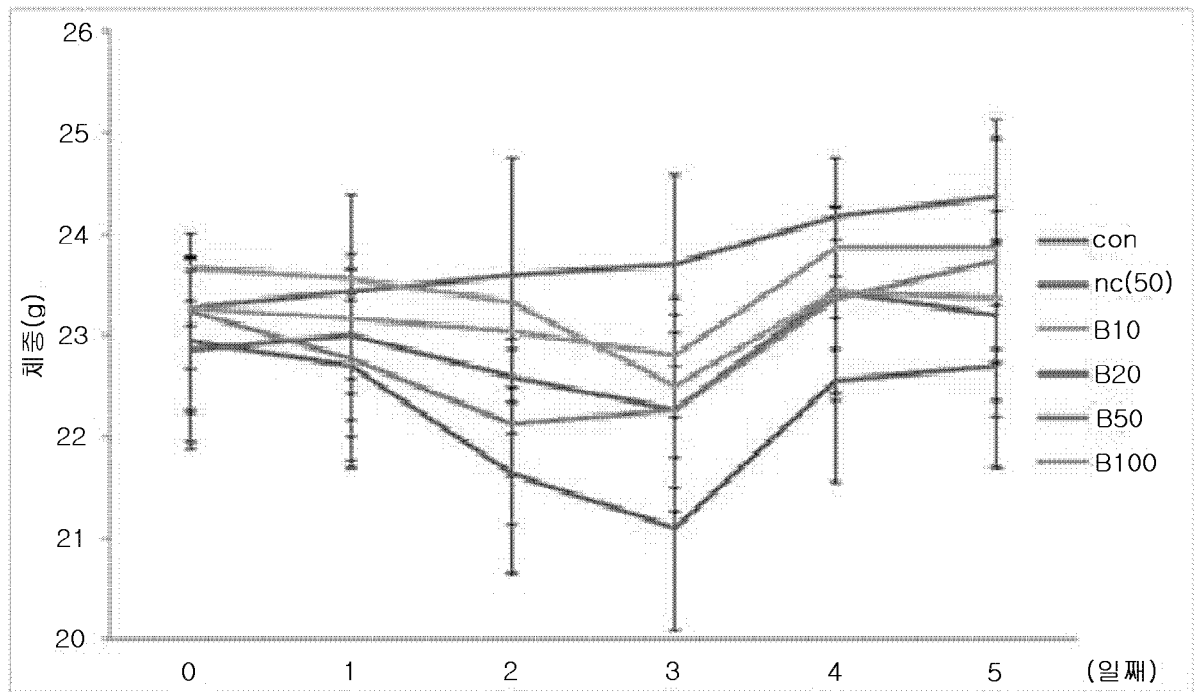
[85] 비록 본 발명이 상기에 언급된 바람직한 실시예로서 설명되었으나, 발명의 요지와 범위로부터 벗어남이 없이 다양한 수정이나 변형을 하는 것이 가능하다. 또한 첨부된 청구 범위는 본 발명의 요지에 속하는 이러한 수정이나 변형을 포함한다.

[86]

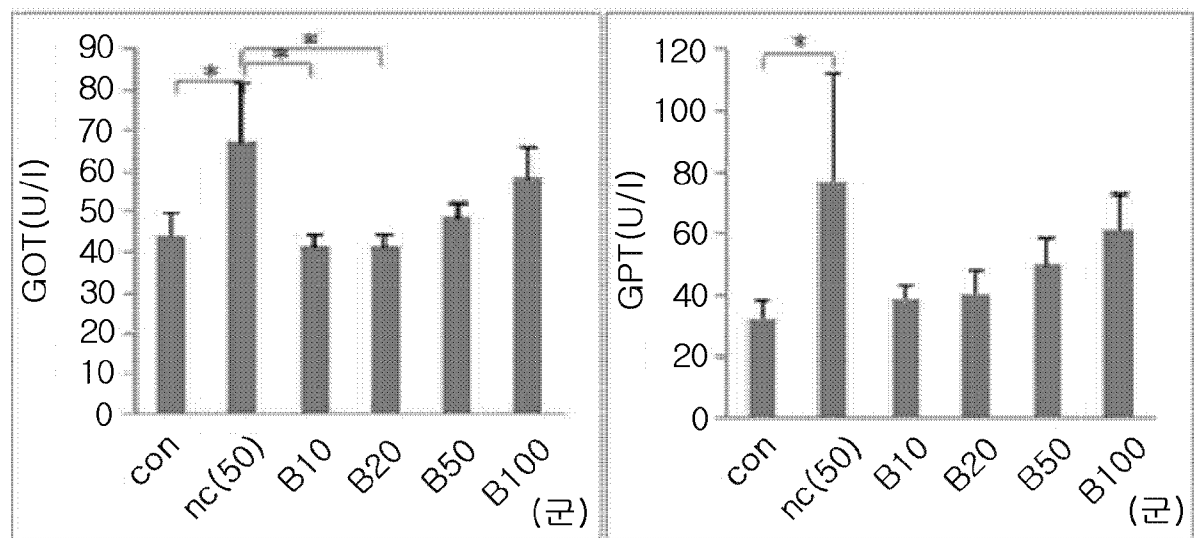
청구범위

- [청구항 1] 뉴트리아 유래 담즙을 유효성분으로 포함하는 간질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 뉴트리아 담즙은 조성물 총 100중량부에 대하여 0.01~95중량부로 포함되는 것을 특징으로 하는 간질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 간질환은 급성간염, 만성간염, 지방간증, 간경화증, 간섬유화증, 간암, 약물에 의한 간염, 황달 및 간경화 중 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 간질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 4] 뉴트리아 유래 담즙을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 간질환의 예방 또는 치료 방법.
- [청구항 5] 제4항에 있어서,
상기 간질환은 급성간염, 만성간염, 지방간증, 간경화증, 간섬유화증, 간암, 약물에 의한 간염, 황달 및 간경화 중 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 간질환의 예방 또는 치료 방법.
- [청구항 6] 뉴트리아 유래 담즙을 유효성분으로 포함하는 간 보호 또는 간 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

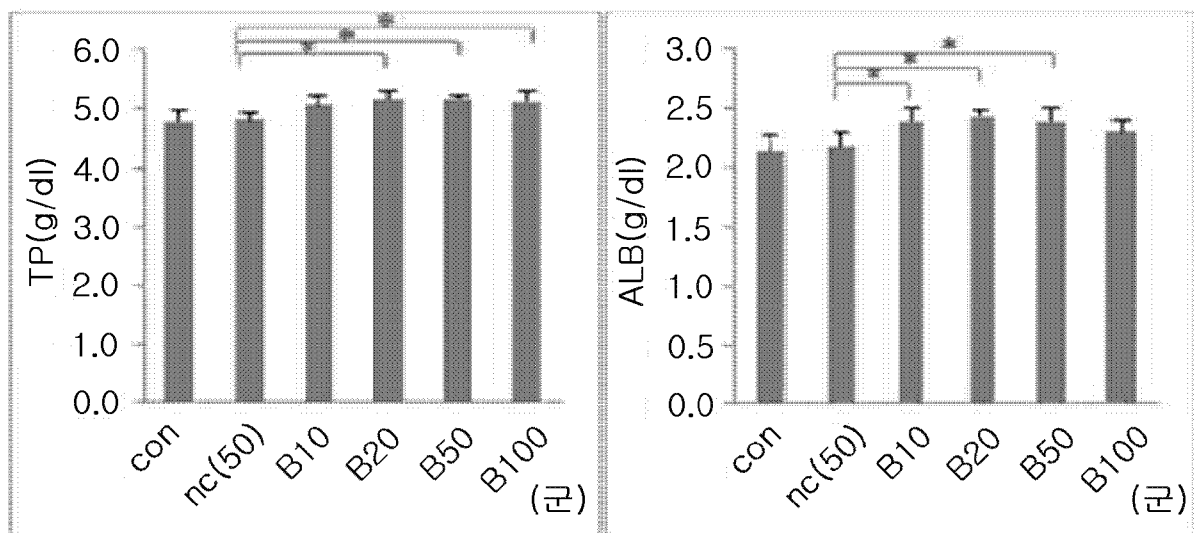
[도1]



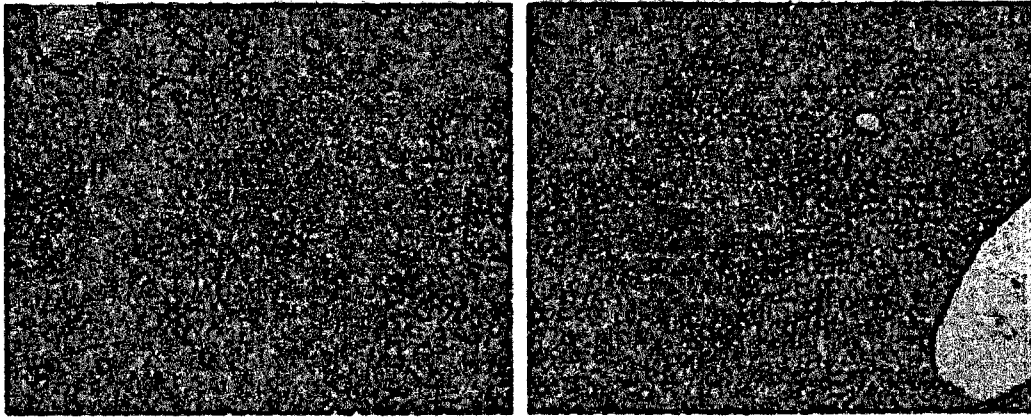
[도2]



[도3]



[도 4]



(A)nc(x100):중증도의 간세포 손상 및 염증

(B)B10(X100):간세포 손상 및 염증 감소

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/009953

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 35/413(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 35/413; A61K 31/19; A61P 7/04; A61P 25/28; A61K 31/575; A23L 33/10

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: nutria, bile, liver damage

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TRAUNER, M. et al., "Review Article: Mechanisms of Action and Therapeutic Applications of Ursodeoxycholic Acid in Chronic Liver Diseases", <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> , 1999, vol. 13, pages 979-995 See abstract; page 979, left column; page 989, "CONCLUSIONS" section.	1-3,6
Y	TINT, G. S. et al., "Ursodeoxycholic Acid, 7-ketolithocholic Acid, and Chenodeoxycholic Acid Are Primary Bile Acids of the Nutria (<i>Myocastor coypus</i>)", <i>Gastroenterology</i> , 1986, vol. 90, pages 702-709 See abstract.	1-3,6
Y	SAKSENA, S. et al., "Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Liver Diseases", <i>Postgraduate Medical Journal</i> , 1997, vol. 73, pages 75-80 See page 75.	1-3,6
A	KR 10-2008-0012258 A (REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA et al.) 11 February 2008 See claims 9-11.	1-3,6
A	KR 10-2005-0103185 A (REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA et al.) 27 October 2005 See claims 8 and 15.	1-3,6



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

18 DECEMBER 2017 (18.12.2017)

Date of mailing of the international search report

18 DECEMBER 2017 (18.12.2017)

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. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/009953

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.: 4, 5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 4 and 5 pertain to a method for treatment of the human body, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17 (2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/009953

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2008-0012258 A	11/02/2008	EP 1871385 A1	02/01/2008
		JP 2008-530100 A	07/08/2008
		US 2008-0194531 A1	14/08/2008
		WO 2006-086452 A1	17/08/2006
KR 10-2005-0103185 A	27/10/2005	AT 451108 T	15/12/2009
		AU 2003-275495 A1	03/06/2004
		AU 2003-275495 A8	03/06/2004
		CN 1711078 A	21/12/2005
		CN 1711078 C	01/10/2008
		EP 1575578 A2	21/09/2005
		EP 1575578 B1	09/12/2009
		HK 1086479 A1	26/06/2009
		JP 2006-510740 A	30/03/2006
		US 2006-0135494 A1	22/06/2006
		WO 2004-043342 A2	27/05/2004
		WO 2004-043342 A3	15/07/2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 35/413(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 35/413; A61K 31/19; A61P 7/04; A61P 25/28; A61K 31/575; A23L 33/10

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: 뉴트리아, 담즙, 간손상

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	TRAUNER, M. 등, 'Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases', Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 1999, 13권, 페이지 979-995 초록; 페이지 979, 왼쪽 칼럼; 페이지 989, "CONCLUSIONS" 섹션 참조.	1-3,6
Y	TINT, G. S. 등, 'Ursodeoxycholic acid, 7-ketolithocholic acid, and chenodeoxycholic acid are primary bile acids of the nutria (Myocastor coypus)', Gastroenterology, 1986, 90권, 페이지 702-709 초록 참조.	1-3,6
Y	SAKSENA, S. 등, 'Ursodeoxycholic acid in the treatment of liver diseases', Postgraduate Medical Journal, 1997, 73권, 페이지 75-80 페이지 75 참조.	1-3,6
A	KR 10-2008-0012258 A (리전즈 오브 더 유니버시티 오브 미네소타 등) 2008.02.11 청구항 9-11 참조.	1-3,6
A	KR 10-2005-0103185 A (리전즈 오브 더 유니버시티 오브 미네소타 등) 2005.10.27 청구항 8 및 15 참조.	1-3,6

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

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

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

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

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

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

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

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

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2017년 12월 18일 (18.12.2017)

국제조사보고서 발송일

2017년 12월 18일 (18.12.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



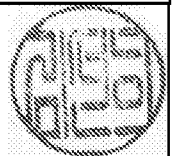
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

김선희

전화번호 +82-42-481-5405



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: 4,5
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 4 및 5는 인체의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 제17조(2)(a)(i) 및 규칙 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.

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

KR 10-2008-0012258 A	2008/02/11	EP 1871385 A1	2008/01/02
		JP 2008-530100 A	2008/08/07
		US 2008-0194531 A1	2008/08/14
		WO 2006-086452 A1	2006/08/17
KR 10-2005-0103185 A	2005/10/27	AT 451108 T	2009/12/15
		AU 2003-275495 A1	2004/06/03
		AU 2003-275495 A8	2004/06/03
		CN 1711078 A	2005/12/21
		CN 1711078 C	2008/10/01
		EP 1575578 A2	2005/09/21
		EP 1575578 B1	2009/12/09
		HK 1086479 A1	2009/06/26
		JP 2006-510740 A	2006/03/30
		US 2006-0135494 A1	2006/06/22
		WO 2004-043342 A2	2004/05/27
		WO 2004-043342 A3	2004/07/15