



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0010366
(43) 공개일자 2012년02월03일

(51) Int. Cl.

A61K 36/87 (2006.01) A61K 31/35 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0071846

(22) 출원일자 2010년07월26일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

울산대학교 산학협력단

울산 남구 무거2동 산29

(72) 발명자

나승원

울산광역시 동구 서부길 1, S3동 208호 (서부동, 서부맨션아파트)

이상도

서울특별시 용산구 이촌로 347, 14동 902호 (서빙고동, 신동아아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인태백

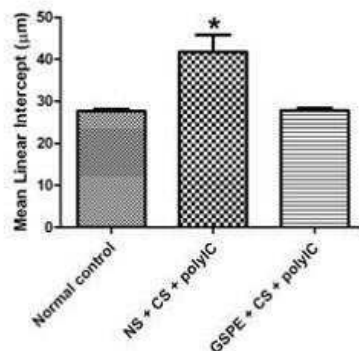
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 포도씨 프로안토시아닌 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환 치료 및 예방용 약학조성물

(57) 요약

본 발명은 포도씨 프로안토시아닌 추출물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 만성폐쇄성 폐질환 치료 및 예방용 약학조성물에 관한 것으로, 상기 포도씨 프로안토시아닌은 이미 다른 용도로 시중에 시판되고 있고 만성적으로 복용하여도 부작용이 없는 것으로 알려져 있는 한편, 흡연으로 인해 유발되는 폐 내 염증 및 폐기종 발생을 억제시키므로 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 치료 효과를 제공할 수 있다.

대표도 - 도2



* p < 0.01 compared with control and GSPE group

(72) 발명자

조유숙

경기도 성남시 분당구 내정로 152, 129동 1602호
(수내동, 파크타운)

오연목

서울특별시 강남구 삼성로85길 11, 101동 502호 (대치동, 롯데캐슬아파트)

특허청구의 범위

청구항 1

포도씨 프로안토시아니딘 추출물(grape seed proanthocyanidin extract, GSPE) 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 만성폐쇄성 폐질환 치료 및 예방용 약학조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 포도씨 프로안토시아니딘 추출물은 흡연에 의해 유발되는 폐 내 염증과 폐기종을 억제하는 것을 특징으로 하는 만성폐쇄성 폐질환 치료 및 예방용 약학조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 포도씨 프로안토시아니딘 추출물은 흡연과 poly I:C로 유발되는 폐 내 염증 및 폐기종 발생 모델에서 폐 내 염증과 폐기종을 억제하는 것을 특징으로 하는 만성폐쇄성 폐질환 치료 및 예방용 약학조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 경구 흡입 또는 비강내 투여 제제인 것을 특징으로 하는 만성폐쇄성 폐질환 치료 및 예방용 약학조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 포도씨 프로안토시아니딘 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환 치료 및 예방용 약학조성물에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 흡연과 poly I:C 투여에 의해 유발되는 폐 내 염증과 폐기종의 치료 및 예방에 유용하게 이용될 수 있는 포도씨 프로안토시아니딘 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환 치료 및 예방용 약학조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 만성 기관지염(chronic bronchitis) 또는 폐포 구조의 손상을 보이는 폐기종, 또는 두 질환이 혼합되어 나타나고, 기관지에서 폐포에 이르는 기도가 폐쇄되는 질환이다. 이러한 COPD 질환의 원인은 독성 분자나 가스에 대한 폐의 비정상적 만성 염증 반응으로서, 흡연, 도시화와 공해, 호흡기 감염증 등의 여러 가지 인자들이 복합적으로 관여하며, 이중 흡연이 만성폐쇄성 폐질환의 발생에서 가장 중요한 위험인자이다.

[0003] COPD 환자에 있어서 반복되는 악화는 폐기능 저하를 가속화 시킬 뿐만 아니라 삶의 질을 저하시키고 사망률을 증가시키므로 이러한 악화를 막는 치료는 매우 중요하다. 특히 바이러스에 의한 COPD 악화는 더 심하고 오래 지속되며 기도염증과 전신염증이 더 증가한다고 보고되고 있다. 현재까지 COPD 악화를 예방가능할 수 있는지 여부와 관련하여 몇 가지 연구가 있었지만 만족스럽지 못하였다.

[0004] 따라서, 흡연 등에 의해 유발되는 폐 내 염증과 폐기종 증상을 갖는 만성폐쇄성폐질환에 해당하는 여러 증상을 개선시킬 수 있는 폐 내 염증과 폐기종 치료 및 예방용 약학조성물이 요청되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 목적은 포도씨 프로안토시아닌 추출물(Grape seed proanthocyanidine extract; GSPE)을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환 치료 및 예방용 약학조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

- [0006] 이에, 본 발명자들은 흡연과 poly I:C로 유발되는 폐 내 염증 및 폐기종 발생 모델에서 상기 폐 염증 및 폐기종을 억제할 수 있는 약물을 스크리닝 하던 중, 강력한 항산화제인 포도씨의 프로안토시아니딘 추출물인 GSPE가 흡연과 poly I:C로 유발되는 폐 내 염증 및 폐기종 발생 모델에서 흡연과 poly I:C로 유발되는 폐 염증 및 폐기종을 효과적으로 억제하는 것을 최초로 규명함으로써 본 발명을 완성하였다.
- [0007] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 포도씨 프로안토시아니딘 추출물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 만성폐쇄성 폐질환 치료 및 예방용 약학조성물을 제공한다.
- [0008] 상기 포도씨 프로안토시아니딘 추출물은 흡연에 의해 유발되는 폐 내 염증과 폐기종을 억제하는 할 수 있다.
- [0009] 상기 포도씨 프로안토시아니딘 추출물은 흡연과 poly I:C로 유발되는 폐 내 염증 및 폐기종 발생 모델에서 폐 내 염증과 폐기종을 억제하는 할 수 있다.
- [0010] 상기 GSPE는 이미 정맥립프 기능 부진과 관련된 증상 개선, 유방암 치료로 인한 림프부종과 망막 맥락막 순환 개선을 위한 치료제로 부작용 없이 장기적으로 사용되고 있으며, 또 지질과산화를 억제하고 지질과산화에 의해 유발된 간손상으로부터 효과적인 보호작용을 갖는 것으로 알려져 있다. 또한, 포도씨 추출물은 항산화 효과가 비타민 C보다 20배, 비타민 E보다 50배 정도 강력한 것으로 보고된 바 있다.
- [0011] 또한, 본 발명은 다루센탄, 암브리센탄, 아트라센탄, 시탁스센탄, 아보센탄, TBC-3711, 테조센탄, 클라조센탄, 프로필-설파산 5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일-아미드 및 보센탄으로 이루어진 군에서 선택된 엔도텔린 수용체 길항제; N-아세틸시스테인과 같은 항산화제; 피르페니돈; 및 인터페론-감마로 이루어진 군에서 선택된 하나 또는 둘 이상을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 화합물들은 GSPE의 치료 활성의 강화제로서, 또는 GSPE의 요구 투여량 또는 잠재적인 부작용을 감소시키기 위한 수단으로서 추가로 함유될 수 있다.
- [0012] 또한, 본 발명에 따른 약학조성물은 약학조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [0013] 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.
- [0014] 상기 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 흡입제, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.
- [0015] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 또는 락토즈, 젤라틴 등을 섞어 조제한다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.
- [0016] 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.
- [0017] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0018] 본 발명에 따른 약학조성물은 경구 흡입 또는 비강내 투여 제제로 사용할 수 있다. 경구 흡입 투여를 위한 제제는 정량 흡입기(metered dose inhaler; MDI), 드라이 파우더 흡입기(DPI), 젯트-네블라이저(jet-nebulizer), 초음파 네블라이저 등을 이용하여 액상 또는 분말상의 조성물로서 투여할 수가 있다. 또, 비강내 투여를 위한 제제는 가압식 정량 분무기, 드라이 파우더 분무기, 적하용기 등을 이용하여 액상 또는 분말상의 조성물로서 투여할 수 있다.

[0019] 본 발명에 따른 약학조성물인 액상 또는 분말상의 조성물은 유효성분인 GSPE에 용제, 기제, 희석제, 충전제, 증량제 등의 액상 또는 분말상의 조성물의 형태를 부여하는 부형제; 용해 보조제, 가용화제, 완충제, 등장화제, 유화제, 계면활성제, 안정화제, 현탁화제, 분산제, 증점제, 활택제, 결합제, 부착 방지제, 분무제 등의 액상 또는 분말상의 형태가 유지되는 것을 돕는 기능을 가지는 보조제; 보존제, 살균제, 방부제, 감미제, 향미제, 방향제, 착색제, 향산화제 등의 사용상의 성질을 개선하는 목적으로 첨가되는 첨가제 등을 필요하게 따라 함유시키고, 통상의 방법에 따라 경비 투여 제제 또는 경구 흡입 투여 제제로서 제조될 수 있다.

[0020] 상기 약학조성물의 유효성분인 GSPE의 만성폐쇄성 폐질환 치료 및 예방을 위한 유효량은 투여경로, 환자의 연령, 성별, 질환의 정도에 따라서 다르지만, 통상 1mg/kg ~ 3mg/kg의 양을 일일 2회 내지 수회 투여할 수 있다.

[0021] 본 발명에 따른 약학조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장, 정맥, 근육, 피하, 기관지내 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[0022] 한편, GSPE는 이미 정맥림프 기능 부진과 관련된 증상 개선, 유방암 치료로 인한 림프부종과 망막 맥락막 순환 개선을 위한 치료제로 부작용 없이 장기적으로 사용되고 있으므로, 안전성이 확보된 화합물이다.

발명의 효과

[0023] 본 발명에 따른 GSPE 추출물은 이미 다른 용도로 시중에 시판되고 있고 만성적으로 복용하여도 부작용이 없는 것으로 알려져 있는 한편, 흡연과 poly I:C로 유발되는 폐 내 염증 및 폐기종 발생 모델에서 폐 내 염증 및 폐기종을 억제시키므로 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 치료제로서 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 폐 내 염증 및 폐기종 발생 모델에서 본 발명에 따른 GSPE의 폐 내 염증 및 폐기종 억제 효과를 검토하기 위한 실험방법의 개략도로서, 각 군의 약물 투여 방법을 나타낸다.

도 2는 헤마톡실린 및 에오신 염색된 폐 절편에 있어서의 평균 직선상 간섭도의 형태계측학적 분석 결과를 나타내는 그래프로서, 정상 대조군, [생리식염수 (NS) + 흡연 노출(CS) + poly I:C] 투여군 및 [GSPE + 흡연 노출(CS) + poly I:C] 투여군의 평균 직선상 간섭도를 나타낸다.

도 3은 대조군, [흡연 노출(SM) + poly I:C] 투여군 및 [GSPE + 흡연 노출(SM) + poly I:C] 투여군의 기관지주위(peribronchial), 혈관주위(perivascular) 염증 및 총(total) 염증 정도를 수치화하여 나타낸 그래프이다.

도 4a 내지 4e는 각 실험군의 폐 염증의 정도를 확인할 수 있는 폐 조직의 현미경 사진으로 폐조직의 형태학적 변화를 나타낸다. 상기 현미경 배율은 200배이다.

도 4a, 도 4b: 대조군; 도 4c, 도 4d: [흡연 노출 + poly I:C] 투여군; 도 4e, 도 4f: [GSPE + 흡연 노출 + poly I:C] 투여군을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명하지만, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0026] <실시예 1> 흡연과 poly I:C로 유발되는 폐 내 염증 및 폐기종 발생 모델에서 GSPE 평가

[0027] 1. 실험군 및 흡연 노출과 약물 투여 방법

[0028] 병원체 감염이 되지 않은 8 주령 암컷 C57BL6 마우스 (Daejeon, Korea)를 구입하여 흡연과 poly I:C(Polyriboinosinic polyribocytidylic acid)로 유발되는 폐 내 염증 및 폐기종 발생 모델을 이용해 GSPE의 효과를 알아보기 위해 4개의 실험군으로 나누어서 실험하였다.

[0029] (1) 정상 대조군: 6마리

[0030] (2) GSPE (100mg/kg 복강 주사(intraperitoneal, ip), 주 3회) 투여군: 6마리

[0031] (3) 생리식염수 (복강 주사) + 흡연 노출(Cigarette Smoking, CS) + poly I:C 투여군: 6마리

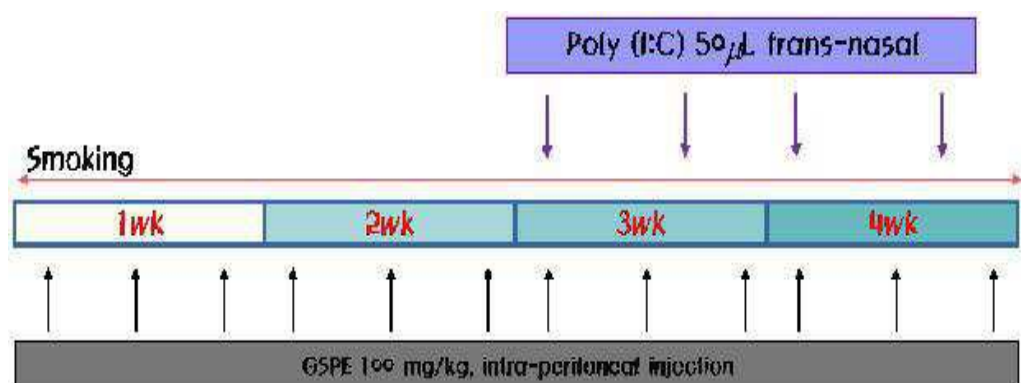
- [0032] (4) GSPE (100mg/kg 복강 주사, 주 3회) + 흡연 노출 + poly I:C 투여군: 6마리
- [0033] 또한, 각 실험군의 약물 처리 방법은 도 1과 같다.
- [0034] 도 1을 참조하면, 즉, GSPE는 흡연(smoking) 1시간 전에 투여하고 주 3회 4주간 투여하였다. GSPE는 복강 내로 주 3회 100 mg/kg의 용량으로 생리식염수에 녹여 (5ml/kg) 투여하였다. 대조군으로 생리식염수를 같은 방법으로 5ml/kg 복강 내 투여하였다. 흡연은 4주간 흡연박스(smoking box) 안에서 12마리씩 정해진 시간 동안 담배 연기에 노출 시켰다. Poly I:C는 흡연 노출 2주 뒤부터 4회에 걸쳐서 50 μ g씩 비강 내(intranasal)로 투여하였다.
- [0035] 2. 병리조직학적 검사 및 폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)
- [0036] 4주 후에 마취 후, 폐포 세척술(BAL)을 시행하고 폐를 적출하여 상기 실험군들 사이에 병리조직학적 차이 즉, 폐기종 정도, 기관지주위(peribronchial) 및 혈관주위(perivascular) 염증을 알아보았다.
- [0037] 폐기종 정도의 차이는 헤마톡실린(hematoxylin) 및 에오신(eosin) 염색된 폐 절편(lung sections) 슬라이드 한 개에서 폐의 말초부분을 제외한 10장의 랜덤 필드(random fields) 사진을 찍어 평균 폐포 중격벽간 거리(average interalveolar septal wall distance) (평균 직선상 간섭도(mean linear intercept [MLI]))를 이미지 프로그램 (version 4.5)을 사용하여 구한 후 각 실험군마다 차이가 나는지 비교하였다. 평균 직선상 간섭도(MLI)는 평균 폐포 중격벽간 거리로도 해석되는, 폐기종의 정도를 나타내는 지표로서, 한 마리의 마우스 폐 조직을 얻어서 peripheral portion을 제외하고 10장의 슬라이드를 촬영 후 한 슬라이드 당 2개의 선을 그어 폐조직과 만나는 수를 센 후, 그려진 선의 길이를 이로 나누어 평균 직선상 간섭도를 구할 수 있다(Thurlbeck WM.; Am. Rev. Respir. Dis. 95:752-764, 1967).
- [0038] 기관지주위 및 혈관주위 염증 정도의 차이를 알아보기 위해 병리학 전공 의사가 한 명이 실험조건 등을 숨기고 블라인드 실험으로 주관적으로 판단하여 0 (none) ~ 4(severe)로 점수를 부여하여 수치화하여 각 군당 비교하였다. 이 때, 기관지주위(peribronchial)를 0 내지 4점, 혈관주위(perivascular)를 0 내지 4점을 매긴 후, 총 합계로 기관지 주위 및 혈관주위에 부여한 점수를 합하여 0 내지 8점으로 평가하였다.
- [0039] 통계 분석은 SPSS/PC+ (Statistical Package for the Social Science, SPSS Inc, Version 17.0, USA)를 이용하였다. 세 군 이상의 비교는 one-way ANOVA test를 이용하여 차이를 검정한 후, Mann-Whitney U 검정을 이용하여 두 군 간의 통계적 유의성(P<0.05)을 검증하였다.
- [0040] 3. 실험결과
- [0041] (1) 폐기종 정도 평가: 평균 직선상 간섭도(mean linear intercept [MLI])
- [0042] 평균 폐포 중격벽간 거리를 측정하여 구한, 평균 직선상 간섭도는 폐기종의 정도를 측정하는 지표이다. 도 2를 참조하면, GSPE 처리군은 흡연과 poly I:C에 의해 유발되는 폐기종의 발생이 정상 대조군과 비슷한 정도로 억제된 것을 확인할 수 있었다.
- [0043] 따라서, GSPE 추출물의 투여는 흡연과 poly I:C에 의해 유발되는 폐기종의 정도를 감소시킬 수 있음을 확인할 수 있다.
- [0044] (2) 기관지주위 및 혈관주위 염증
- [0045] 병리학 전공 의사가 기관지주위 및 혈관주위 염증을 점수를 부여하여 수치화한 결과는 도 3에 도시하였다.
- [0046] 도 3을 참조하면, 흡연과 poly I:C에 의해 기관지주위 및 혈관주위 염증이 증가되었으며, 이러한 염증증가는 GSPE 투약에 의해 모두 감소하였으나 혈관주위 염증이 더 많이 감소하는 효과를 보였다.
- [0047] 따라서, GSPE 추출물의 투여는 흡연과 poly I:C에 의해 유발되는 기관지주위 및 혈관주위 염증 정도를 감소시킬 수 있음을 확인할 수 있었다.
- [0048] (3) 조직학적 분석
- [0049] 도 4a 내지 4e는 각 실험군의 폐 염증의 정도를 확인할 수 있는 폐 조직의 현미경 사진으로 폐조직의 형태학적 변화를 나타낸다. 상기 현미경 배율은 200배이다.
- [0050] 도 4a 내지 4b는 대조군, 도 4c 내지 4d는 [흡연 노출 + poly I:C] 투여군, 도 4e 내지 4f는 [GSPE + 흡연 노

출 + poly I:C] 투여군을 나타낸다.

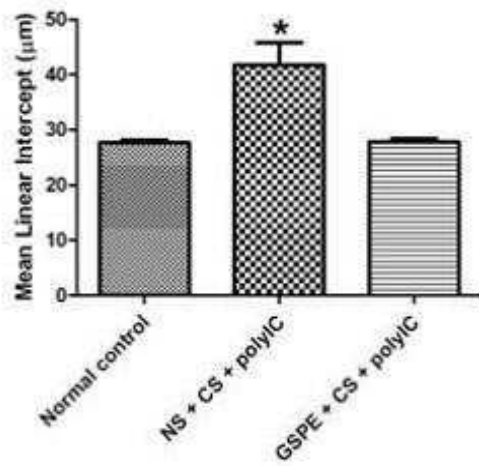
- [0051] 도 4a는 대조군의 폐 절편 사진으로, 경도의 aging에 의한 폐기종이 관찰되나, 정상 폐포구조(alveolar structure)를 보여주고, 도 4c는 [흡연 노출 + poly I:C] 투여군의 폐 절편 사진으로 기공이 확장되어 있고, 도 4e는 [GSPE + 흡연 노출 + poly I:C] 투여군의 폐 절편 사진으로 거의 정상적인 폐포 조직을 보여주었다.
- [0052] 도 4a, 도 4c 및 도 4e의 결과를 통해, [GSPE + 흡연 노출 + poly I:C] 투여군에서 폐포의 손상이 많이 억제되었음을 관찰할 수 있었으며, GSPE 추출물의 투여는 흡연과 poly I:C에 의해 유발되는 폐기종을 예방 및 치료할 수 있음을 확인할 수 있었다.
- [0053] 도 4a 및 4b는 정상 대조군 마우스의 폐절편 조직소견으로 도 4a는 경도의 aging에 의한 폐기종이 관찰되었고 도 4b는 기관지주변 및 혈관 주변의 조직소견으로 염증세포 침윤이 거의 관찰되지 않았다. 도 4c 및 4d는 [흡연 노출 + poly I:C] 투여군의 조직병리 소견으로 4c에서는 정상대조군(도 4a 참조)과 비교하여 폐기종이 심하게 발생한 것을 관찰할 수 있었으며, 4d에서는 정상대조군(도 4b 참조)과 비교하여 기관지주변 및 혈관 주변에 심하게 염증세포들이 침윤되어 있는 것을 관찰 할 수 있었다. 도 4e 및 4f는 [GSPE + 흡연 노출 + poly I:C] 투여군으로 폐기종과 기관지주변 및 혈관 주변 염증이 대조군인 정상 폐조직과 유사한 정도로 거의 발생하지 않았다. 따라서, GSPE 추출물의 투여는 흡연과 poly I:C에 의해 유발되는 폐기종 및 기관지주변과 혈관주변 염증 발생을 정상 수준으로 억제하는 것을 확인할 수 있었다.
- [0054] 본 실시예들에 따르면, 포도씨 프로안토시아니딘 추출물을 함유하는 조성물을 실험동물(흡연 노출 + poly I:C 투여)에게 투여하여 흡연으로 인해 유발되는 폐 내 염증 및 폐기종 발생을 억제함을 확인함으로써, 본 발명의 조성물을 흡연 등으로 야기되는 만성 폐쇄성 폐질환의 예방 및 치료를 위한 조성물로서 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.
- [0055] 이하, 본 발명의 GSPE를 함유하는 에어로졸 현탁액 제형의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함은 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.
- [0056] <제제예 1>
- [0057] GSPE 0.08 중량% 및 올레산 0.0005 중량%에 총 100 중량%가 되도록 HFA-227을 첨가하여 에어로졸 현탁액을 제조하였다.
- [0058] <제제예 2>
- [0059] GSPE 0.04 중량%, 올레산 0.01 중량%, HFA-227 60중량%에 총 100 중량%가 되도록 HFA-134a를 첨가하여 에어로졸 현탁액을 제조하였다.
- [0060] <제제예 3>
- [0061] GSPE 0.04 중량% 및 이소프로필미리스테이트 1.00중량%에 총 100 중량%가 되도록 HFA-227을 첨가하여 에어로졸 현탁액을 제조하였다.

도면

도면1

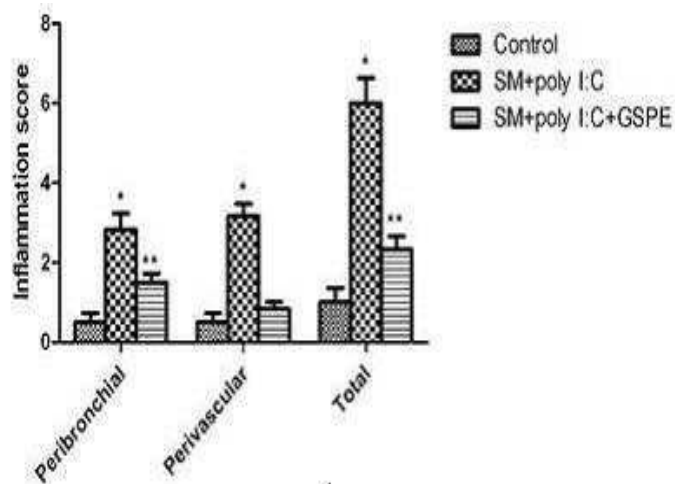


도면2



* $p < 0.01$ compared with control and GSPE group

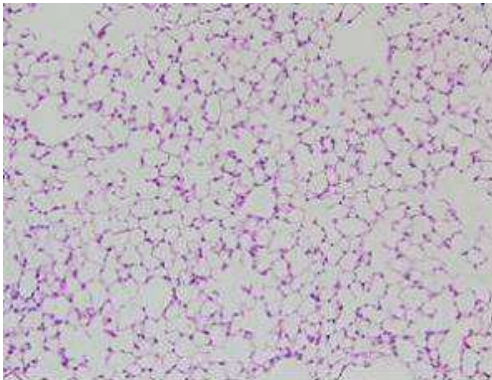
도면3



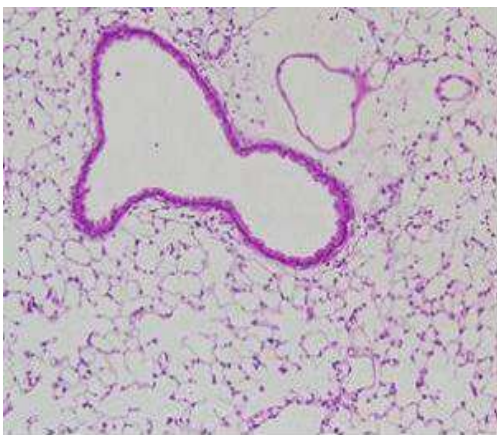
* $p < 0.01$ compared with control group

** $p < 0.05$ compared with control and SM+ poly I:C group

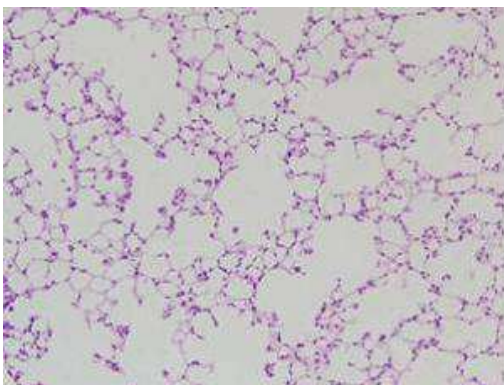
도면4a



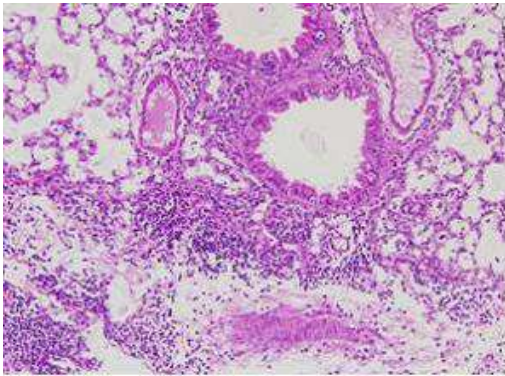
도면4b



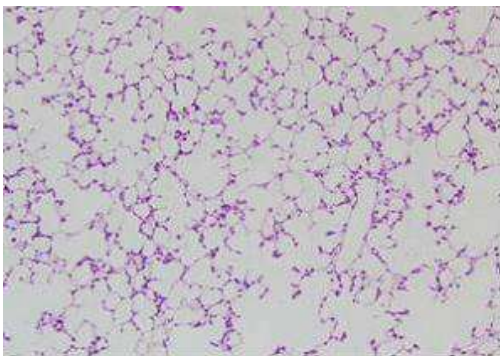
도면4c



도면4d



도면4e



도면4f

