



(51) 국제특허분류:

A61K 36/634 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/007168

(22) 국제출원일: 2017년 7월 5일 (05.07.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2016-0085589 2016년 7월 6일 (06.07.2016) KR

(71) 출원인: 한국 한의학 연구원 (KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE) [KR/KR]; 34054 대전시 유성구 유성대로 1672, Daejeon (KR).

(72) 발명자: 방옥선 (BANG, Ok-Sun); 34033 대전시 유성구 배울2로 134, 103동 103호, Daejeon (KR). 김노수 (KIM, No Soo); 34053 대전시 유성구 전민로 71, 113동 801호, Daejeon (KR). 김진희 (KIM, Jin Hee); 34069 대전시 유성구 반석동로 33, 503동 1103호, Daejeon (KR). 이진무 (YI, Jin-Mu); 28170 충청북도 청주시 흥덕구 강내면 사인2길 56-5, Chungcheongbuk-do (KR). 이유진 (LEE,

You Jin); 34679 대전시 동구 신기로 103, 401호, Daejeon (KR). 김영아 (KIM, Young-Ah); 41965 대구시 중구 명륜로12길 66, A동 503호, Daegu (KR).

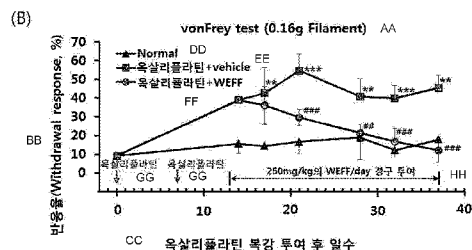
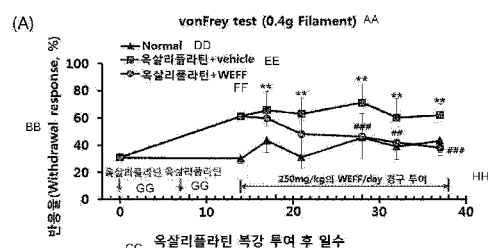
(74) 대리인: 최규환 (CHOI, Kyu Whan); 35209 대전시 서구 한밭대로 745, 12층 그린국제특허법률사무소, Daejeon (KR).

(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.

(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,

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING FORSYTHIAE FRUCTUS EXTRACT AS EFFECTIVE INGREDIENT FOR PREVENTING, AMELIORATING OR TREATING PERIPHERAL NEUROPATHY

(54) 발명의 명칭: 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증 예방, 개선 또는 치료용 조성물



AA ... vonFrey test (0.4g Filament)
BB ... Withdrawal response (%)
CC ... Days after intraperitoneal injection of oxaliplatin
DD ... Normal
EE ... Oxaliplatin+vehicle
FF ... Oxaliplatin+WEFF
GG ... Oxaliplatin
HH ... Oral administration of WEFF at 250mg/kg/day

(57) Abstract: The present invention relates to a composition comprising a Forsythiae Fructus extract as an effective ingredient for preventing, ameliorating or treating peripheral neuropathy, particularly chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). In detail, a Forsythiae Fructus extract of the present invention relieves the neurotoxicity and neurite growth suppression induced by anticancer agents, and effectively reduces sensitivity to increased pain stimuli in animal models with chemotherapy-induced peripheral neuropathy while not affecting the inherent cytotoxicity of anticancer agents in human cancer cell lines.

(57) 요약서: 본 발명은 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증(peripheral neuropathy), 특히 항암제의 부작용으로 유발된 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 본 발명의 연교 추출물은 인간 암세포주에서 항암제의 고유한 세포독성 효력에 영향을 주지 않으면서 동시에, 항암제에 의한 신경세포독성과 신경돌기 성장 억제제를 완화하며, 항암제로 유발된 말초신경병증 동물모델에서 증가된 통증 자극에 대한 민감도를 효과적으로 감소시키는 것이다.

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: 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증 예방, 개선 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 연교(*Forsythiae Fructus*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증(peripheral neuropathy)의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 말초신경병증(peripheral neuropathy)은 신경조직에 직접 손상을 주거나 혹은 신경조직에 영향을 주는 질병에 의해 발병하는데, 영향을 받는 신경조직의 종류에 따라 감각신경병증(sensory neuropathy), 운동신경병증(motor neuropathy), 자율신경증(autonomic neuropathy)으로 구별할 수 있다. 감각신경병증의 경우 촉각 및 떨림 현상, 온도 변화에 대한 감각이 저하되거나, 따끔거리는 느낌 혹은 타는 듯한 통증을 느끼게 되고, 피부에서 이질통 등을 경험하게 된다. 운동신경병증의 경우에는 균형감각의 손실 및 근력 약화 등이 동반되며, 자율신경병증의 경우에는 해당 신경이 미치는 기관에 따라 방광을 조절하는 기능이 약화되어 요실금을 경험하거나, 비정상적인 혈압 및 심장박동을 유발한다(R.A. Hughes, 2002, BMJ, v324, pp466-469; J.M. Torpy et al., 2010, JAMA, v303, p1556).
- [3] 말초신경병증의 원인으로 다양한 요인들이 제시되었는데, 유전적 질환, 대사 및 내분비계통의 질환, 염증성 질환, 비타민 등 영양결핍, 암 치료 과정에서 투여되는 항암제 등이 발병 원인으로 알려져 있다. 이 중 항암제에 의해 유발된 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)은 증상의 정도에 따라 환자에게 투여되는 항암제의 용량을 줄이거나 심한 경우 항암치료 자체를 중단해야 하기 때문에 CIPN은 항암 치료에 매우 부정적인 영향을 주는 부작용으로 작용한다. 항암치료를 받은 환자의 약 3분의 1 정도가 CIPN을 경험하며, 또 CIPN을 경험하는 환자의 3분의 1은 영구적으로 신경 손상을 받는다고 알려져 있다(A. Bhagra, R.D. Rao, 2007, Curr Oncol Rep, v9, pp290-299). CIPN 관련 증상으로는 손가락 및 발가락에 저리고(numbness), 따끔거리고(tingling), 타는 듯한(burning) 느낌이 오거나 냉감 및 통증을 느끼게 되며, 촉감과 근력이 저하된다(T. Armstrong et al., 2005, Oncol Nurs Forum, v32, pp305-311; C. Visovsky et al., 2008, Clin J Oncol Nurs, v12, pp243-247).
- [4] CIPN을 일으키는 것으로 알려진 항암제로는 플래티넘(platinum) 계열, 택산(taxane) 계열, 빈카알칼로이드(vinca alkaloids), 보르테조미브(bortezomib) 또는 탈리도마이드(thalidomide) 등이 있으며, CIPN 발병률은 사용한 항암제의 종류, 용량 및 투여 기간에 따라 20-75%에 이른다고 알려져 있다(G. Cavaletti et al.,

2011, Curr Treat Options Neurol, v13, pp180-190). 현재 항암제에 의한 신경독성의 기전은 정확히 알려져 있지 않으며, 다만 항암제가 일반 암세포에 작용하는 세포독성 기전과 말초신경계 세포에 작용하는 기전이 서로 비슷할 것이라고 추측될 뿐이다. 환자에게 투여된 항암제는 암 조직뿐만 아니라 말초신경계에 축적되고, 이러한 항암제의 축적이 결국 신경 독성의 원인으로 작용하여 CIPN을 유발하는 것으로 알려져 있다.

- [5] 현재까지 CIPN 치료를 목적으로 미국 FDA에서 승인된 표준치료제는 없다. 임상적으로 CIPN의 증상 완화를 위해 가바펜틴(Gabapentin)과 같은 항경련제, 혹은 아미트리프틸린(Amitriptyline)과 같은 항우울제 등을 사용하고 있으나, CIPN에 대한 대규모 임상시험에서 그 효과가 입증되지 못하였다. 또한, 이러한 약물들은 어지럼증, 졸림 등의 부작용을 내재하고 있으며, 낮은 안전역(safety margin)으로 인하여 고용량 투여가 불가능하다는 단점이 있다. 따라서 이러한 CIPN의 의학적 미충족으로 인하여 보다 안전하고 효과가 입증된 CIPN 치료제 및 예방을 위한 새로운 소재 개발이 절실한 상황이다. CIPN은 복합적인 기전을 갖는 질병이기 때문에 다중표적 기반의 소재 개발이 적절하다고 판단되며, 이에 전통적으로 사용되어 온 약용식물 혹은 천연물 소재는 이러한 소재개발전략 관점에서 중요한 출발 물질로 다뤄질 수 있을 것이다.
- [6] 한편, 연교(*Forsythia Fructus*)는 물푸레나무과의 의성개나리(*Forsythia viridissima* Lindley) 또는 당개나리(*Forsythia suspensa* Vahl)의 건조시킨 열매를 말하며, 일본에서는 우리나라와 동일한 기원식물을 사용해 약재로 쓰지만, 중국에서는 의성개나리는 사용하지 않고, 당개나리의 열매만을 건조시켜 사용하는 것으로 알려져 있다. 연교는 열매가 연꽃과 비슷하게 방(房)을 형성하고 있고, 여러 풀 중에 길게 솟아나와 있어 얻은 이름이다. 또는 씨앗을 쪼개면 한 조각, 한 조각이 깃털과 비슷하기 때문에 '잇닿다'라는 의미의 연과 '깃털'이라는 의미의 교를 써서 연교라고 부른다고도 알려져 있다. 이 약은 특이한 냄새가 있으며 그 맛은 쓰고, 기운은 약간 차다.
- [7] 약효는 열을 내리고 해독하며, 풍열(風熱)을 없애고, 종기나 상처가 부은 것을 삭도록 하거나 멍치거나 물린 것을 풀어주는 소종산결(消腫散結)하는 효능을 갖는다. 따라서 온열병 초기에 열을 내려서 고열과 정신이 혼몽한 것을 가라앉히거나 종기, 림프절염, 인후염 등에 활용할 수 있다. 사상의학에서는 소양인에게 활용할 수 있는 약재이다. 약리작용으로 항균작용, 항염증작용, 혈압강하, 지혈작용, 간치료작용, 해열, 진토, 이뇨작용이 보고되었다. 주요 화학성분으로는 포르시톨(forsythol), 스테롤(sterol) 화합물, 사포닌(saponin), 올레아놀산(oleanolic acid) 등이 있다. 생김새는 난원형 또는 긴 난원형의 삭과로, 양 끝이 뾰족하고 기부에 열매의 꼭지가 남아있는 것도 있다. 바깥 면은 옅은 갈색이나 어두운 갈색을 띠고 여기에 옅은 회색의 작은 융기점이 흩어져 있으며 2개의 세로 홈이 있다. 잘 여문 것은 세로 홈에 따라 갈라지고 끝 쪽은 뒤틀려 있다. 갈라진 과피의 안쪽은 황갈색으로 가운데에 격벽(隔壁)이 있다. 씨에는

가늘고 긴 타원형의 날개가 있다.

- [8] 한국공개특허 제2016-0062303호에 연교 추출물을 함유하는 면역 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관하여 개시되어 있고, 한국공개특허 제2009-0047501호에 화학요법에 의해 유발된 신경병증의 치료에 기여하는 방법 및 약학 제제에 관하여 개시되어 있으며, 한국공개특허 제2014-0123444호에 천연물 추출물을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 건강기능식품에 관하여 개시되어 있으나, 본 발명의 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 기술이 개시된 바 없다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [9] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명은 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다. 본 발명자들은 옥살리플라틴의 투여에 의해 말초신경병증이 유발된 동물 모델에 상기 연교 추출물을 투여함으로써 통증반응을 감소시키는 것과, 신경세포에서 연교 추출물을 처리함에 따라 옥살리플라틴에 의한 신경세포 독성 및 신경돌기 성장 억제에 완화 효과가 있다는 것을 확인하였고, 옥살리플라틴에 의한 폐암 및 대장암 세포주의 세포 독성에 연교 추출물이 영향을 미치지 않는다는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

과제 해결 수단

- [10] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증(peripheral neuropathy)의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [11] 또한, 본 발명은 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 항암 보조제를 제공한다.
- [12] 또한, 본 발명은 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증(peripheral neuropathy)의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [13] 본 발명은 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증(peripheral neuropathy), 특히 항암제에 의해 유발된 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy)의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 본 발명의 연교 추출물은 인간 암세포주에서 항암제의 고유한 세포독성 효력에 영향을 주지 않으면서 동시에, 항암제에 의한 신경세포 독성과 신경돌기 성장 억제를 완화하며, 항암제 유발 말초신경병증 동물모델에서 증가된 통증 자극에 대한 민감도를 효과적으로 감소시키는 효과가 있는 것이다.

도면의 간단한 설명

- [14] 도 1은 신경성장인자(nerve growth factor, NGF)로 유도된 PC-12 세포에서 본 발명의 연교 추출물(WEFF)을 순차적으로 농도를 증가시키면서 처리하였을 때, 신경돌기를 형성한 세포의 비율(A) 및 성장한 신경돌기의 길이의 합(B)을 상대적으로 나타낸 그래프와 신경돌기 성장 효과를 현미경으로 확인한 것이다(C).
- [15] a: (+)NGF, 신경성장인자(100ng/ml)를 처리한 PC-12 세포;
- [16] b: (+)NGF+Oxal(200nM)+V, 신경성장인자(100ng/ml), 옥살리플라틴(200nM) 및 vehicle로서 PBS를 처리한 PC-12 세포;
- [17] c: (+)NGF+Oxal+WEFF(12.5 μ g/ml), 신경성장인자(100ng/ml), 옥살리플라틴(200nM) 및 연교 물 추출물(12.5 μ g/ml)을 처리한 PC-12 세포;
- [18] d: (+)NGF+Oxal+WEFF(25 μ g/ml), 신경성장인자(100ng/ml), 옥살리플라틴(200nM) 및 연교 물 추출물(25 μ g/ml)을 처리한 PC-12 세포;
- [19] e: (+)NGF+Oxal+WEFF(50 μ g/ml), 신경성장인자(100ng/ml), 옥살리플라틴(200nM) 및 연교 물 추출물(50 μ g/ml)을 처리한 PC-12 세포; 및
- [20] f: (+)NGF+Oxal+WEFF(100 μ g/ml), 신경성장인자(100ng/ml), 옥살리플라틴(200nM) 및 연교 물 추출물(100 μ g/ml)을 처리한 PC-12 세포이고,
- [21] ***는 (+)NGF 처리군(a) 대비 통계적으로 유의성 있게 차이($p < 0.001$)가 있다는 것을 의미하고, #, ## 또는 ###은 NGF+Oxal+V 처리군(b) 대비 유의성 있게 차이(#, $p < 0.05$; ##, $p < 0.01$; ###, $p < 0.001$)가 있다는 것을 의미한다.
- [22] 도 2는 신경성장인자를 이용하여 PC-12세포의 신경세포 분화 유도 후, 옥살리플라틴을 처리하여 신경세포의 독성이 유발되는 것과 본 발명의 연교 물 추출물이 신경세포를 보호하는 것을 확인한 결과이다. **는 옥살리플라틴을 처리하지 않는 PC-12 세포((-)Oxal + (-)WEFF)에 대비하여 옥살리플라틴의 처리에 의해 신경세포의 독성이 통계적으로 유의하게 발생하였다는 것을 나타내는 것으로, $p < 0.01$ 이고, ##는 옥살리플라틴과 vehicle(PBS)를 처리한 대조군에 비해 본 발명의 연교 물 추출물을 처리한 경우, 통계적으로 유의하게 신경세포의 독성이 감소하는 신경보호 효과가 있다는 것을 의미하며, $p < 0.01$ 이다.
- [23] 도 3은 동물 모델인 마우스(C57BL/6)의 말초신경병증 통증 유발을 위해 10mg/kg의 옥살리플라틴을 주 1회, 총 2번(총 20mg/kg) 복강에 주사한 후, 연교 물 추출물(WEFF)을 매일 경구 투여하면서 측정한 체중변화를 나타낸 그래프이다.
- [24] 도 4는 C57BL/6 마우스에 옥살리플라틴을 투여하여 말초신경병증을 유발하고, 본 발명의 연교 물 추출물 투여에 따른 통증반응율의 변화를 확인한 결과이다.
- [25] **, ***는 정상대조군(Normal)에 대비하여 옥살리플라틴을 투여한 동물모델에서 통증에 대한 반응이 통계적으로 유의하게 증가하였다는 것을 나타내는 것이며, **는 $p < 0.01$ 이고, ***는 $p < 0.001$ 임을 의미한다. 실험에서는 0.4g(A) 과 0.16g(B)의 bending force를 가진 von Frey filament를 가지고 test하였다.
- [26] ##, ###은 옥살리플라틴+vehicle(0.5% CMC 용액) 투여군에 대비하여

옥살리플라틴 투여 후, 본 발명의 연교 물 추출물을 투여한 군에서의 통증에 대한 반응이 통계적으로 유의하게 감소하였다는 것을 나타내는 것이며, ##는 $p<0.01$ 이고, ###는 $p<0.001$ 임을 의미한다.

- [27] 도 5는 본 발명의 연교 물 추출물을 옥살리플라틴과 병용 처리한 폐암 세포주(A549, A) 및 대장암 세포주(HCT116, B)의 상대적인 세포 생존률(viability)을 확인한 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [28] 본 발명은 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증(peripheral neuropathy)의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [29] 상기 연교 추출물은 물, C₁~C₄의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출하는 것이 바람직하며, 상기 저급 알코올은 메탄올 또는 에탄올인 것이 바람직하다. 상기 연교 추출물은 하기 단계들을 포함하는 제조방법에 의해 제조된 것이 바람직하지만 이에 한정하는 것은 아니다.
- [30] 1) 연교에 추출용매를 가하여 추출하는 단계;
- [31] 2) 단계 1)의 추출물을 여과하는 단계; 및
- [32] 3) 단계 2)의 여과한 추출물을 감압 농축한 후 건조하는 단계.
- [33] 상기 방법에 있어서, 단계 1)의 연교는 재배한 것 또는 시판되는 것 등 제한 없이 사용할 수 있다.
- [34] 상기 방법에 있어서, 단계 1)의 연교 추출물의 추출 방법으로는 여과법, 열수 추출, 침지 추출, 환류냉각 추출 및 초음파 추출 등 당업계의 통상적인 방법을 이용할 수 있다. 상기 추출용매는 건조된 연교의 중량을 기준으로 2~40배 부피가 되도록 첨가하여 추출하는 것이 바람직하다. 추출온도는 20~100°C인 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 추출시간은 0.5~10시간인 것이 바람직하며, 1~4시간이 더욱 바람직하고, 2시간이 가장 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 추출은 2~3회 반복하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다.
- [35] 상기 방법에 있어서, 단계 3)의 감압농축은 진공감압농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결건조하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다.
- [36] 상기 말초신경병증은 항암제에 의해 유발되는 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy)인 것이 바람직하고, 상기 항암제는 플래티넘(platinum) 계열, 택산(taxane) 계열, 빈카알카로이드(vinca alkaloids), 보르테조밐(bortezomib) 또는 탈리도마이드(thalidomide)를 포함하지만, 이에 한정되지 않으며 임상, 약학 및 생의학적으로 사용 가능한 모든 항암제를 포함한다.
- [37] 상기 플래티넘 계열 항암제는 시스플라틴(cisplatin), 카르보플라틴(carboplatin)

및 옥살리플라틴(oxaliplatin) 중에서 선택된 하나 이상인 것이 바람직하며, 상기 탁산 계열 항암제는 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel) 중에서 선택된 하나 이상인 것이 바람직하지만 이에 한정하는 것은 아니다.

- [38] 본 발명의 약학 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 상기 조성물을 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.
- [39] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 또는 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [40] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제 또는 좌제 등이 포함된다. 비수성용제 및 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제(base)로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [41] 본 발명의 약학 조성물은 경구 또는 비경구로 투여될 수 있으며, 비경구 투여시 피부외용 또는 복강 내, 직장, 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사 방식을 선택하는 것이 바람직하지만 이에 제한하지 않는다.
- [42] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, 약학적으로 유효한 양은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [43] 본 발명의 조성물의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도에 따라 그 범위가 다양하며, 일일 투여량은 연고 추출물의 양을 기준으로 0.01~1000mg/kg이고, 바람직하게는 30~500mg/kg이고, 더욱 바람직하게는 50~300mg/kg이며, 하루 1~6 회 투여될 수 있다. 그러나 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수

있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[44] 본 발명의 약학 조성물은 항암제와 함께 병용하여 사용하는 것이 바람직하나, 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[45] 또한, 본 발명은 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 항암 보조제에 관한 것이다. 상기 항암 보조제는 플래티넘(platinum) 계열, 택산(taxane) 계열, 빈카알칼로이드(vinca alkaloids), 보르테조미브(bortezomib) 또는 탈리도마이드(thalidomide)를 포함하는 항암제와 병용투여하는 것이 바람직하고, 항암제에 의해 유발되는 말초신경병증 예방 또는 치료에 효과가 있는 특징이 있다.

[46] 또한, 본 발명은 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증(peripheral neuropathy)의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.

[47] 상기 연교 추출물은 물, C₁~C₄의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출하는 것이 바람직하며, 상기 저급 알코올은 메탄올 또는 에탄올인 것이 바람직하다. 상기 연교 추출물은 하기 단계들을 포함하는 제조방법에 의해 제조된 것이 바람직하지만 이에 한정하는 것은 아니다.

[48] 1) 연교에 추출용매를 가하여 추출하는 단계;

[49] 2) 단계 1)의 추출물을 여과하는 단계; 및

[50] 3) 단계 2)의 여과한 추출물을 감압 농축한 후 건조하는 단계.

[51] 상기 방법에 있어서, 단계 1)의 연교는 재배한 것 또는 시판되는 것 등 제한 없이 사용할 수 있다.

[52] 상기 방법에 있어서, 단계 1)의 연교 추출물의 추출 방법으로는 여과법, 열수 추출, 침지 추출, 환류냉각 추출 및 초음파 추출 등 당업계의 통상적인 방법을 이용할 수 있다. 상기 추출용매는 건조된 연교의 중량을 기준으로 2~40배 부피가 되도록 첨가하여 추출하는 것이 바람직하다. 추출온도는 20~100°C인 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 추출시간은 0.5~10시간인 것이 바람직하며, 1~4시간이 더욱 바람직하고, 2시간이 가장 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 추출은 2~3회 반복하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다.

[53] 상기 방법에 있어서, 단계 3)의 감압농축은 진공감압농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결건조하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다.

[54] 상기 말초신경병증은 항암제에 의해 유발되는 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy)인 것이 바람직하고, 상기 항암제는 플래티넘(platinum) 계열, 택산(taxane) 계열,

빈카알칼로이드(vinca alkaloids), 보르테조미브(bortezomib) 또는 탈리도마이드(thalidomide)를 포함하지만, 이에 한정되지 않으며 임상, 약학 및 생의학적으로 사용 가능한 모든 항암제를 포함한다.

[55] 상기 플래티넘 계열 항암제는 시스플라틴(cisplatin), 카르보플라틴(carboplatin) 및 옥살리플라틴(oxaliplatin) 중에서 선택된 하나 이상인 것이 바람직하며, 상기 탁산 계열 항암제는 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel) 중에서 선택된 하나 이상인 것이 바람직하지만 이에 한정하는 것은 아니다.

[56]

[57] 상기 건강기능식품 조성물은 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환 등의 형태로 제조, 가공될 수 있으나, 이에 한정되지 않으며 법률에 따라 어떤 형태로든지 제조, 가공될 수 있다.

[58] 본 발명의 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 조성물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 추출물의 양은 전체 식품 중량의 0.1~90중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[59] 본 발명의 건강기능식품 조성물을 음료로 사용하는 경우, 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 추출물을 함유하는 것 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 일례로는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이 있다. 또한 상기한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다.

[60] 또한, 본 발명의 연교 추출물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 연교 추출물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 연교 추출물 100 중량부 당 0.1~20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[61]

[62] 이하, 실시예를 이용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되지 않는다는 것은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 자명한 것이다.

[63]

[64] 1. 연교(Forsythiae Fructus) 물 추출물(WEFF)의 제조

[65] 본 발명의 연교 추출물을 제조하기 위하여, 광명당제약(울산, 대한민국)으로부터 구입한 건조된 연교 100g을 분쇄하여 가루 형태의 시료를 준비하였다. 분쇄된 건조 시료 100g과 물 2ℓ를 둥근 플라스크에 넣어 혼합하였다. 냉각관이 부착된 환류추출장치에 연결된 항온수조(water bath)를 가열하여 1회 2시간씩, 총 2회 반복 추출하였다. 추출된 추출물을 종이여과지(Whatman No.2)와 진공펌프(vacuum pump)(GAST)를 사용하여 감압 여과하였다. 회전농축기(Rotary Evaporator, EYELA) 기기를 이용하여 여과된 액상 추출물을 감압 농축하였다. 농축된 추출물을 동결건조시킨 후, 막자 사발로 균질화하여 연교 물 추출물(WEFF)을 수득하였다. 수득된 연교 물 추출물은 실험 전까지 밀봉 플라스틱 용기에 담아 4°C 저온 저장소에서 보관하였다.

[66]

[67] 2. 세포의 배양

[68] 1) PC-12 세포의 배양

[69] 본 발명의 연교 추출물의 효과를 확인하기 위한 실시예에 사용될 PC-12 세포는 쥐(Rat)에서 유래된 크롬친화세포종(Pheochromocytoma)으로, 신경성장인자(NGF)를 처리하면 신경세포로 최종 분화하는 특성을 가지도 있어 신경관련분야 연구의 세포모델로 유용하게 사용되는 세포주이다. PC-12 세포는 5%(v/v)의 비가열 비활성화 소태아혈청(non-heat inactivated fetal bovine serum, FBS), 10%(v/v)의 가열 비활성화 말 혈청(Horse serum, HS), 100unit/ml의 페니실린(penicillin), 100μg/ml의 스트렙토마이신(streptomycin)이 함유된 DMEM 성장 배지를 사용하여 37°C, 5%(v/v) CO₂로 유지되는 배양기에서 콜라겐타입 I으로 코팅된 100mm 세포 배양 디쉬에 배양하였다.

[70] 2) 인간폐암세포(A549) 및 인간대장암세포(HCT116)의 배양

[71] 인간폐암세포(A549) 및 인간대장암세포(HCT116)는 10%(v/v) 가열 비활성화 FBS, 100unit/ml의 페니실린, 100μg/ml의 스트렙토마이신이 함유된 RPMI1640 성장 배지를 사용하여 37°C, 5%(v/v) CO₂로 유지되는 배양기에서 100mm 세포 배양 디쉬에 배양하여 추후 생체 외(in vitro) 실험에 사용하였다.

[72]

[73] 3. 항암제 유발 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 동물모델의 준비

[74] 본 발명의 실시예를 수행하기 위하여, 옥살리플라틴(oxaliplatin)으로 유발된

말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 동물모델을 준비하였다.

- [75] 구체적으로, 8~10주령의 C57BL/6 수컷 마우스를 동물 실험실 내에 케이지에서 순화 기간을 거친 후, 3회에 걸쳐 기준선(base Line, BL)을 잡고, 군 분리(N=6 마우스/그룹)를 실시하였다. 이 후, 말초신경병증 통증 유발을 위해 10mg/kg의 옥살리플라틴을 2주에 걸쳐 총 20mg/kg을 복강에 주사하였다.

[76]

[77] 4. 통계처리

- [78] 본 발명의 실시예에서 획득된 결과는 평균±표준편차(mean±S.D.) 또는 평균±표준오차(mean±S.E.)로 표기하였고, 그룹간의 통계학적 평균 비교는 T-test와 ANOVA/Tukey post-hoc 테스트를 실시하였다. p값은 * <0.05, ** <0.01, *** <0.001로 표기하였다.

[79]

- [80] 실시예 1. 생체 외(*in vitro*)에서 연교 물 추출물의 CIPN 억제 효과 확인

- [81] 실시예 1-1. 연교 물 추출물의 신경돌기 성장 억제 완화 효과 확인

- [82] 본 발명의 연교 물 추출물의 신경돌기 성장 억제 효과를 확인하였다.

구체적으로, 상기 배양한 PC-12 세포를 1×10^4 세포/웰의 농도로 콜라겐 타입 IV로 코팅된 24 웰 플레이트에 균일하게 접종한 후, 바닥면에 부착되도록 DMEM 성장배지에 배양하였다. 24시간 후 신경돌기의 생성을 유도하기 위하여 혈청 없이 100ng/ml 신경성장인자(NGF)가 함유된 DMEM 배지로 교체하고, 동시에 신경독성을 유도하기 위하여 200nM 옥살리플라틴을 처리하였다.

- [83] 상기 제조한 연교 물 추출물(WEFF)은 각각 12.5, 25, 50 및 100 μ g/ml의 농도로 처리하였으며, 3일 후 광학현미경으로 관찰하여 신경돌기가 생성된 세포의 비율과 신경돌기의 길이를 분석하였다.

- [84] 그 결과 도 1에 나타낸 바와 같이, 신경성장인자(NGF)에 의해 유도된 신경돌기 성장은 옥살리플라틴 처리(NGF+Oxal)에 의해 감소 되며, 신경돌기를 형성한 세포의 비율(A)과 성장한 신경돌기의 길이의 합(B)이 연교 물 추출물(WEFF)에 의해 회복되는 것을 확인하였고, 연교 물 추출물(WEFF)에 의해 옥살리플라틴에 의한 신경돌기 성장 억제가 완화(C)되는 것을 확인하였다.

[85]

- [86] 실시예 1-2. 연교 물 추출물의 세포독성 보호 효과 확인

- [87] 본 발명의 연교 물 추출물의 옥살리플라틴(Oxaliplatin)에 의한 세포독성에 대한 보호 효과를 확인하였다. 구체적으로, 상기 배양한 PC-12 세포를 2×10^3 세포/웰의 농도로 콜라겐 타입 IV로 코팅된 96웰 플레이트에 균일하게 접종한 후 바닥면에 부착되도록 DMEM 성장배지에 배양하였다. 24시간 후 신경돌기의 생성을 유도하기 위하여 혈청 없이 100ng/ml의 신경성장인자(NGF)가 함유된 DMEM 배지로 교체하여 신경세포로의 분화를 유도하였다. 4일 후 신경세포에 세포독성을 유도하기 위하여 200nM의 옥살리플라틴을 처리하였다. 상기 제조한

연교 물 추출물(WEFF)은 각각 25, 50, 100 μ g/ml의 농도로 처리하였으며, 2일 후 Ez-cytox를 이용하여 각 웰의 viability를 측정하였다.

- [88] 그 결과 도 2에 나타난 바와 같이, 신경성장인자(NGF)에 의해 신경세포로 분화 유도된 PC12세포는 옥살리플라틴 처리(NGF+Oxal)에 의해 세포 생존률(cell viability)이 감소되었으며, 연교 물 추출물(WEFF)에 의해 옥살리플라틴에 의한 신경세포 독성이 완화되는 것을 확인하였다.

[89]

- [90] 실시예 2. 항암제 유발 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 동물모델의 체중변화 확인

- [91] 상기 준비한 동물모델의 체중변화를 확인한 결과, 옥살리플라틴을 투여한 실험 동물 그룹은 정상그룹에 대비하여 체중이 감소하였으며, 2주간의 CIPN 유발 후, 연교 추출물(WEFF)을 경구 투여한 군은 vehicle로 0.5%의 CMC 용액을 투여한 그룹과 비교하여 체중 감소와 같은 부작용은 보이지 않았고, 오히려 vehicle 투여그룹보다 빠르게 체중을 회복하였다(도 3).

[92]

- [93] 실시예 3. 생체 내(*in vivo*)에서 연교 물 추출물의 CIPN(chemotherapy-induced peripheral neuropathy) 완화 효과 확인

- [94] 옥살리플라틴으로 유발된 말초신경병증 동물모델을 이용하여 기계적 통각과민(mechanical hyperalgesia)을 측정함으로써, 본 발명의 연교 물 추출물의 CIPN 억제 효과를 확인하였다.

- [95] 구체적으로, 상기한 말초신경병증 동물모델에 통증이 유발된 2주 후부터 상기 250mg/kg 연교 물 추출물(WEFF) 및 음성대조군으로 0.5%(v/v) 카르복시메틸셀룰로스(carboxymethyl cellulose, CMC) 용액을 각각 주 7회씩, 매일 경구투여하였다. 통증이 유발된 2주 후부터 약물투여 기간 동안 주 1회 마우스의 뒷발바닥(hind paw)에 0.16g과 0.4g의 동일한 자극을 주는 von Frey filament 테스트를 시행하였다. 자극에 대한 민감도는 자극에 반응하는 동물 개체의 빈도(%)로 표시하였다.

- [96] 그 결과, 도 4에 개시한 바와 같이, 연교 물 추출물 투여한 한 후, 통증에 대한 반응율이 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

[97]

- [98] 실시예 4. 생체 외(*in vitro*) 인간종양세포에서 연교 물 추출물이 옥살리플라틴의 세포독성에 미치는 영향 확인

- [99] 종양 임상에서 암환자에게 항암제와 연교 물 추출물을 동시에, 혹은 시간적인 간격을 두고 투여하였을 때, 연교 물 추출물이 항암제를 이용한 항암치료 결과에 부정적인 영향을 줄 수 있는 가능성을 배제하기 위하여 생체 외 인간종양세포에서 연교 물 추출물이 항암제의 세포독성에 영향을 주는지 확인하였다.

- [100] 구체적으로, 상기한 바와 같이, 인간폐암세포(A549)와

인간대장암세포(HCT116)를 배양한 후, 각각의 세포를 96웰 배양 디쉬에 웰당 5×10^3 개의 세포로 분주하였다. 24시간 후에 순차적으로 희석된 옥살리플라틴($0 \sim 100 \mu\text{g}/\text{mL}$)과 연교 물 추출물($100 \mu\text{g}/\text{mL}$)을 동시에 처리하였다. 음성대조군은 옥살리플라틴을 처리하고, 연교 물 추출물 대신 vehicle로서 PBS를 처리한 세포군을 사용하였다. 처리 72시간 후에 Ez-Cytox 세포생존률 측정키트를 사용하여 세포생존률을 측정하였다.

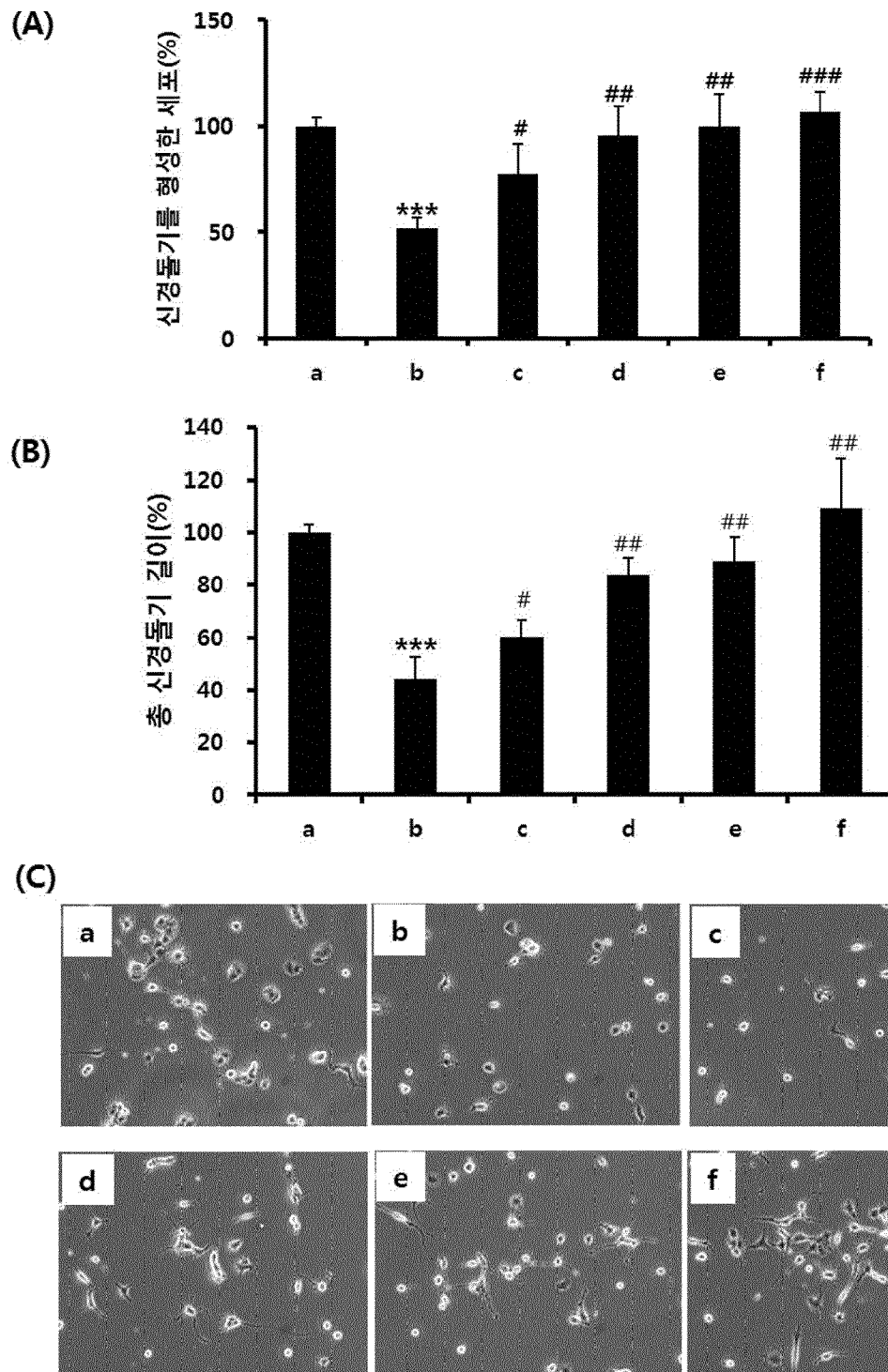
- [101] 그 결과 도 5에 나타난 것과 같이, 옥살리플라틴을 단독으로 처리하였을 때, 농도의존적으로 A549 인간폐암세포와 HCT116 인간대장암세포의 성장을 억제하였고, 연교 물 추출물을 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도로 옥살리플라틴과 동시에 처리하여도 연교 물 추출물이 옥살리플라틴의 암세포성장 억제 효과에 부정적 영향을 주지 않음을 확인하였다. 따라서, 상기 결과로 연교 물 추출물은 임상적으로 옥살리플라틴과 함께 암환자에게 병용 투여하였을 때, 옥살리플라틴의 항암 효과에 영향을 주지 않는 것을 확인하였다.

청구범위

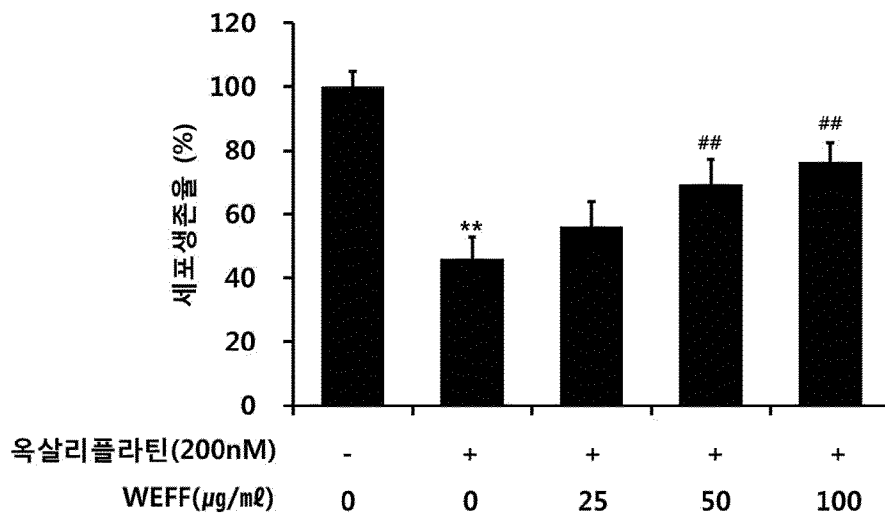
- [청구항 1] 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증(peripheral neuropathy)의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 연교 추출물은 물, C₁~C₄의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출하는 것을 특징으로 하는 말초신경병증 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 저급 알코올은 메탄올 또는 에탄올인 것을 특징으로 하는 말초신경병증 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 말초신경병증은 항암제에 의해 유발되는 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy)인 것을 특징으로 하는 말초신경병증 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 항암제는 플래티넘(platinum) 계열, 탁산(taxane) 계열, 빈카알칼로이드(vinca alkaloids), 보르테조밍(bortezomib) 또는 탈리도마이드(thalidomide)인 것을 특징으로 하는 말초신경병증 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 플래티넘 계열 항암제는 시스플라틴(cisplatin), 카르보플라틴(carboplatin) 및 옥살리플라틴(oxaliplatin) 중에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 말초신경병증 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 7] 제5항에 있어서, 상기 탁산 계열 항암제는 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel) 중에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 말초신경병증 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 유효성분 이외에 추가로 부형제 또는 희석제를 포함하는 것을 특징으로 하는 말초신경병증 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 9] 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 항암 보조제.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 항암 보조제는 플래티넘(platinum) 계열, 탁산(taxane) 계열, 빈카알칼로이드(vinca alkaloids), 보르테조밍(bortezomib) 또는 탈리도마이드(thalidomide)를 포함하는 항암제와 병용투여하는 것을 특징으로 하는 항암 보조제.
- [청구항 11] 제9항에 있어서, 항암제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료에 효과가 있는 것을 특징으로 하는 항암 보조제.
- [청구항 12] 연교 추출물을 유효성분으로 함유하는 말초신경병증(peripheral neuropathy)의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 13] 제11항에 있어서, 상기 유효 성분 이외에 추가로, 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 증진제, 펙트산 및 그의 염, 알킨산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올

및 탄산음료에 사용되는 탄산화제 중에서 선택된 하나 이상을 더 함유하는 것을 특징으로 하는 말초신경병증(peripheral neuropathy)의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

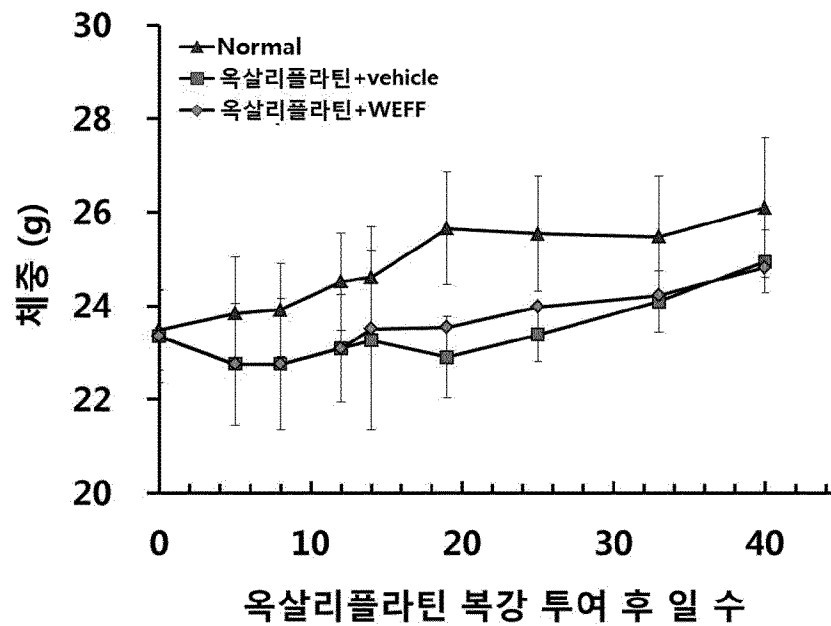
[도1]



[도2]

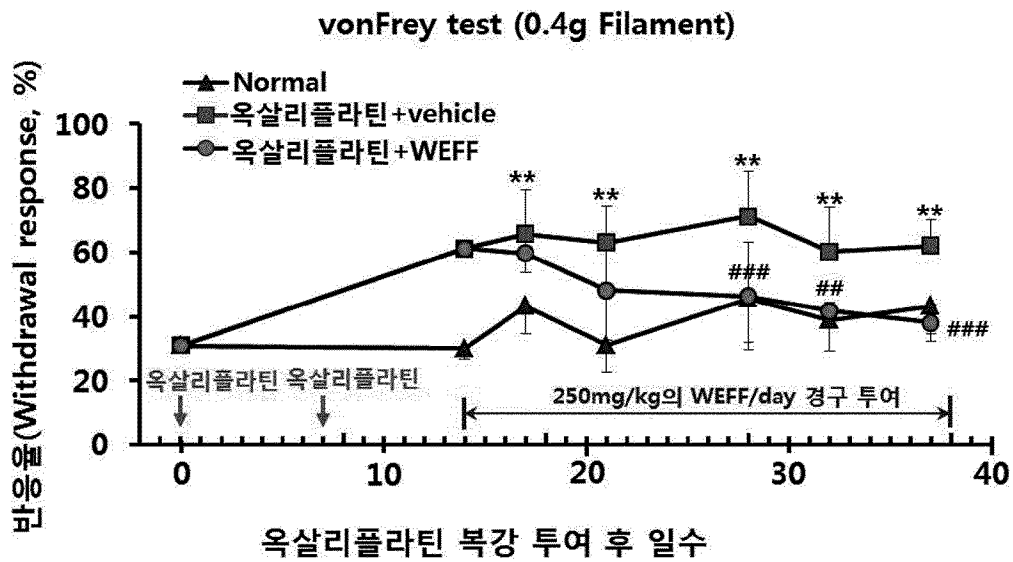


[도3]

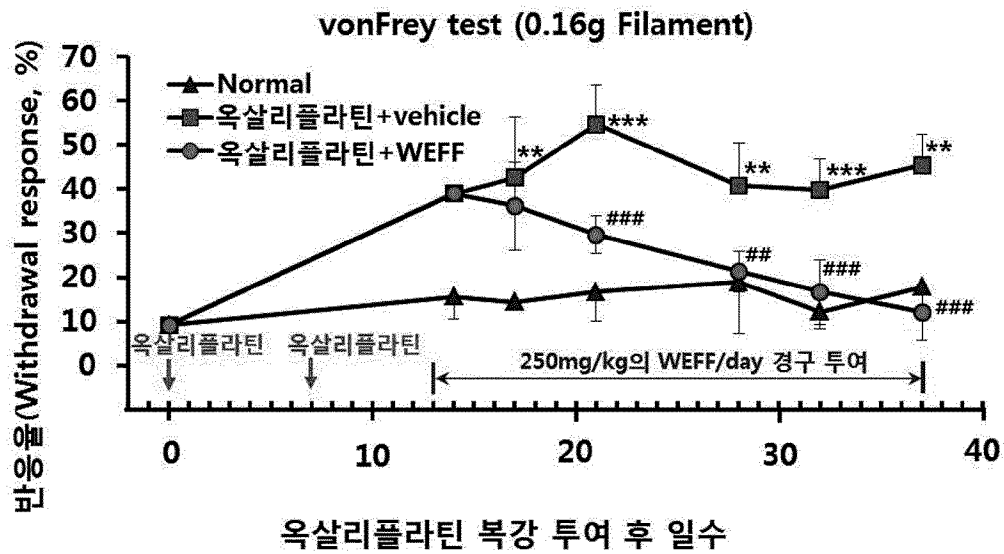


[도4]

(A)

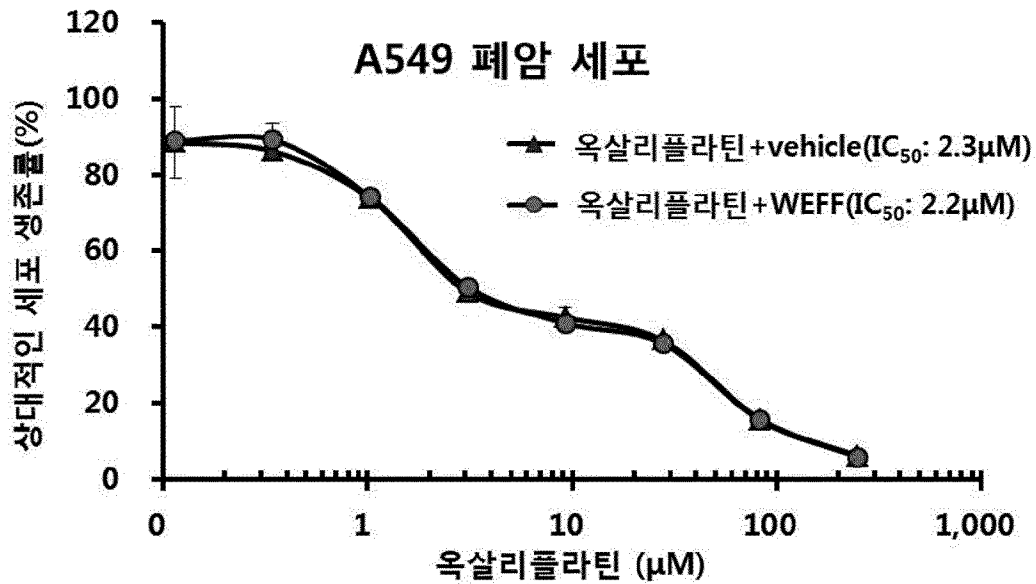


(B)

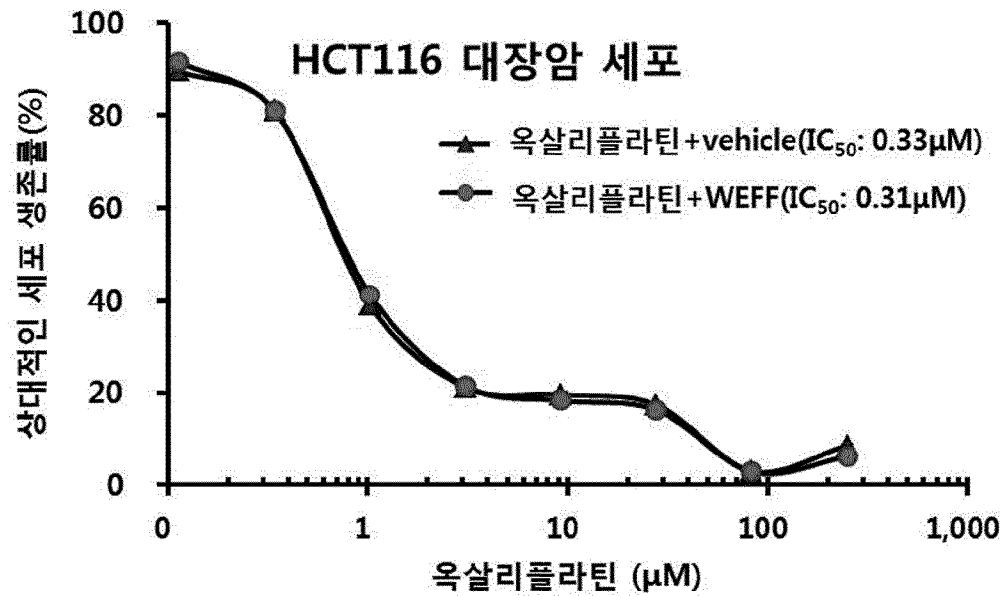


[도5]

(A)



(B)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/007168**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K 36/634(2006.01)i, A61K 31/282(2006.01)i, A61K 31/337(2006.01)i, A61K 31/69(2006.01)i, A61K 45/06(2006.01)i, A23L 33/105(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 36/634; A61K 31/337; A61P 21/00; A61K 31/205; A61K 31/201; A61P 35/00; A61K 36/894; A61P 25/02; A23L 1/30; A61K 31/282; A61K 31/69; A61K 45/06; A23L 33/105

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: forsythiae fructus, peripheral neuropathy, extraction, anti-cancer auxiliary agent

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2007-0045988 A (KIM, Sun-Yeou et al.) 02 May 2007 See abstract; and claims 1-16.	1-13
A	US 2009-0143464 A1 (CAVAZZA, C. et al.) 04 June 2009 See the entire document.	1-13
A	WO 2012-149267 A1 (YALE UNIVERSITY) 01 November 2012 See the entire document.	1-13
A	WO 2012-105476 A1 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 09 August 2012 See the entire document.	1-13
PX	KR 10-1732483 B1 (KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE) 24 May 2017 See abstract; and claims 1-13.	1-13



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

29 SEPTEMBER 2017 (29.09.2017)

Date of mailing of the international search report

29 SEPTEMBER 2017 (29.09.2017)

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/007168

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2007-0045988 A	02/05/2007	BR P10617443 A2	26/07/2011
		CA 2623838 A1	03/05/2007
		CN 101296703 A	29/10/2008
		CN 101296703 B	27/07/2011
		CN 102145105 A	10/08/2011
		CN 102145105 B	03/07/2013
		EP 1942920 A1	16/07/2008
		EP 1942920 A4	19/10/2011
		EP 1942920 B1	26/04/2017
		JP 2009-513626 A	02/04/2009
		JP 5166272 B2	21/03/2013
		KR 10-0854621 B1	27/08/2008
		RU 2008-115631 A	10/12/2009
		RU 2430737 C2	10/10/2011
		RU 2453327 C1	20/06/2012
		US 2009-0041865 A1	12/02/2009
		US 2010-0159043 A1	24/06/2010
		US 8202554 B2	19/06/2012
		WO 2007-049932 A1	03/05/2007
US 2009-0143464 A1	04/06/2009	AU 2003-283807 A1	03/06/2004
		AU 2003-283807 B2	03/12/2009
		AU 5193599 A	21/02/2000
		AU 764807 B2	28/08/2003
		CA 2338638 A1	10/02/2000
		CA 2338638 C	17/03/2009
		CA 2505937 A1	27/05/2004
		CA 2505937 C	26/07/2011
		EP 1100589 A2	23/05/2001
		EP 1100589 B1	19/01/2005
		EP 1562577 A1	17/08/2005
		EP 1562577 B1	05/10/2011
		JP 2002-521428 A	16/07/2002
		JP 2006-508958 A	16/03/2006
		JP 2010-254717 A	11/11/2010
		JP 4703851 B2	15/06/2011
		KR 10-0645980 B1	14/11/2006
		KR 10-2005-0075012 A	19/07/2005
		US 2001-0044465 A1	22/11/2001
		US 2003-0199535 A1	23/10/2003
		US 2006-0183798 A1	17/08/2006
		US 2006-0258744 A1	16/11/2006
		US 2008-0194683 A1	14/08/2008
		US 2009-0137619 A1	28/05/2009
		US 6610699 B2	26/08/2003
		WO 00-06134 A2	10/02/2000
		WO 00-06134 A3	23/03/2000
		WO 2004-043454 A1	27/05/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/007168

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2012-149267 A1	01/11/2012	CN 103635187 A	12/03/2014
		EP 2701700 A1	05/03/2014
		US 2014-0037757 A1	06/02/2014
		US 9700579 B2	11/07/2017
WO 2012-105476 A1	09/08/2012	AU 2012-211854 A1	08/08/2013
		CA 2824735 A1	09/08/2012
		CN 103338761 A	02/10/2013
		EP 2671578 A1	11/12/2013
		JP 5009451 B1	08/06/2012
		KR 10-2013-0093180 A	21/08/2013
		TW 201306835 A	16/02/2013
		US 2013-0296425 A1	07/11/2013
KR 10-1732483 B1	24/05/2017	NONE	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 36/634(2006.01)i, A61K 31/282(2006.01)i, A61K 31/337(2006.01)i, A61K 31/69(2006.01)i, A61K 45/06(2006.01)i, A23L 33/105(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 36/634; A61K 31/337; A61P 21/00; A61K 31/205; A61K 31/201; A61P 35/00; A61K 36/894; A61P 25/02; A23L 1/30; A61K 31/282; A61K 31/69; A61K 45/06; A23L 33/105

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: 연교, 말초신경병증, 추출, 항암 보조제

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2007-0045988 A (김선여 등) 2007.05.02 요약; 및 청구항 1-16 참조.	1-13
A	US 2009-0143464 A1 (CAVAZZA, C. 등) 2009.06.04 전체 문헌 참조.	1-13
A	WO 2012-149267 A1 (YALE UNIVERSITY) 2012.11.01 전체 문헌 참조.	1-13
A	WO 2012-105476 A1 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD. 등) 2012.08.09 전체 문헌 참조.	1-13
PX	KR 10-1732483 B1 (한국 한의학 연구원) 2017.05.24. 요약; 및 청구항 1-13 참조.	1-13

☐ 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 09월 29일 (29.09.2017)

국제조사보고서 발송일

2017년 09월 29일 (29.09.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



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

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-2007-0045988 A	2007/05/02	BR PI0617443 A2	2011/07/26
		CA 2623838 A1	2007/05/03
		CN 101296703 A	2008/10/29
		CN 101296703 B	2011/07/27
		CN 102145105 A	2011/08/10
		CN 102145105 B	2013/07/03
		EP 1942920 A1	2008/07/16
		EP 1942920 A4	2011/10/19
		EP 1942920 B1	2017/04/26
		JP 2009-513626 A	2009/04/02
		JP 5166272 B2	2013/03/21
		KR 10-0854621 B1	2008/08/27
		RU 2008-115631 A	2009/12/10
		RU 2430737 C2	2011/10/10
		RU 2453327 C1	2012/06/20
		US 2009-0041865 A1	2009/02/12
		US 2010-0159043 A1	2010/06/24
		US 8202554 B2	2012/06/19
		WO 2007-049932 A1	2007/05/03
US 2009-0143464 A1	2009/06/04	AU 2003-283807 A1	2004/06/03
		AU 2003-283807 B2	2009/12/03
		AU 5193599 A	2000/02/21
		AU 764807 B2	2003/08/28
		CA 2338638 A1	2000/02/10
		CA 2338638 C	2009/03/17
		CA 2505937 A1	2004/05/27
		CA 2505937 C	2011/07/26
		EP 1100589 A2	2001/05/23
		EP 1100589 B1	2005/01/19
		EP 1562577 A1	2005/08/17
		EP 1562577 B1	2011/10/05
		JP 2002-521428 A	2002/07/16
		JP 2006-508958 A	2006/03/16
		JP 2010-254717 A	2010/11/11
		JP 4703851 B2	2011/06/15
		KR 10-0645980 B1	2006/11/14
		KR 10-2005-0075012 A	2005/07/19
		US 2001-0044465 A1	2001/11/22
		US 2003-0199535 A1	2003/10/23
		US 2006-0183798 A1	2006/08/17
		US 2006-0258744 A1	2006/11/16
		US 2008-0194683 A1	2008/08/14
		US 2009-0137619 A1	2009/05/28
		US 6610699 B2	2003/08/26
		WO 00-06134 A2	2000/02/10
		WO 00-06134 A3	2000/03/23
		WO 2004-043454 A1	2004/05/27

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2012-149267 A1	2012/11/01	CN 103635187 A EP 2701700 A1 US 2014-0037757 A1 US 9700579 B2	2014/03/12 2014/03/05 2014/02/06 2017/07/11
WO 2012-105476 A1	2012/08/09	AU 2012-211854 A1 CA 2824735 A1 CN 103338761 A EP 2671578 A1 JP 5009451 B1 KR 10-2013-0093180 A TW 201306835 A US 2013-0296425 A1	2013/08/08 2012/08/09 2013/10/02 2013/12/11 2012/06/08 2013/08/21 2013/02/16 2013/11/07
KR 10-1732483 B1	2017/05/24	없음	