(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0029616
(43) 공개일자 2022년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/34 (2006.01) *A23L 33/10* (2022.01)
A61P 25/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/34 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2022-0023460(분할)
(22) 출원일자 2022년02월23일
심사청구일자 2022년02월23일
(62) 원출원 특허 10-2019-0118269
원출원일자 2019년09월25일
심사청구일자 2019년09월25일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
김선광
서울특별시 동작구 동작대로29길 119 101동 1302호 (사당동, 극동아파트)
장대식
서울특별시 강남구 광평로10길 50 109동 104호(일원동, 청솔빌리지)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

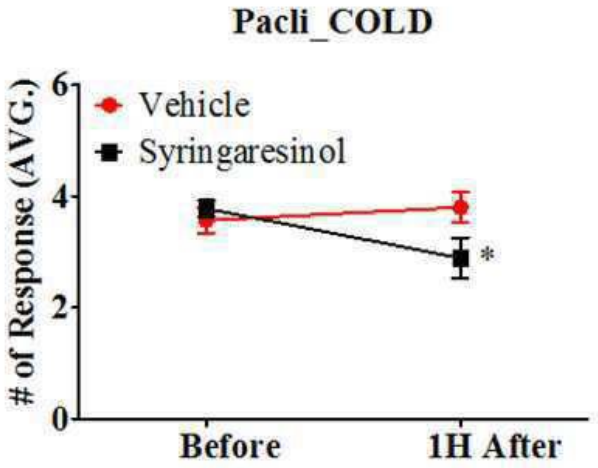
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **시린가레지놀을 포함하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 시린가레지놀(syringaresinol) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 조성물은 항암제 투여가 예정되거나 항암제가 투여된 개체 또는 말초신경이 손상된 개체에 투여되어 신경병증성 통증을 예방, 개선, 또는 치료할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 25/04 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/322 (2013.01)
A23V 2250/30 (2013.01)
(72) 발명자
조익현
서울특별시 서초구 신반포로 32 19동 509호(반포동, 반포아파트)
이지환
서울특별시 동대문구 서울시립대로 75 (전농동, 전농동신성미소지움아파트)
채현경
인천광역시 남동구 선수촌공원로 96 201동 903호(구월동, 구월아시아드선수촌2단지)
최종희
경상북도 경주시 외동읍 본동길 14-14 711번지

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465027656
과제번호	20190016
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	한의약선도기술개발
연구과제명	항암제 유발 통증 실험 모델 개발 및 효력시험·기전 연구(3/3)
기 여 율	1/1
과제수행기관명	경희대학교산학협력단
연구기간	2017.04.01 ~ 2019.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

시린가레지놀(syringaresinol) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물으로서,

상기 신경병증성 통증은 항암제에 의한 이질통 또는 말초신경 손상에 의한 통증인 것인, 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 이질통은 냉 이질통 및 기계적 이질통으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 항암제는 탁산 및 백금계로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 항암제인 것인, 약학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 항암제는 파클리탁셀 및 옥살리플라틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 약학적 조성물.

청구항 5

시린가레지놀 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 식품 조성물으로서,

상기 신경병증성 통증은 항암제에 의한 이질통 또는 말초신경 손상에 의한 통증인 것인, 식품 조성물.

청구항 6

시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 인간을 제외한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료방법으로서,

상기 신경병증성 통증은 항암제에 의한 이질통 또는 말초신경 손상에 의한 통증인 것인, 치료방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 조성물은 5 내지 100 ㎎/㎏의 농도로 경구투여되는 것인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 시린가레지놀을 포함하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 통증 반응은 조직의 손상을 줄이려는 생리학적 반응으로 급성 통증의 존재는 생체를 보호하려는 정상적인 반응으로 해석된다. 그러나 일부 통증은 말초 통증수용체의 적절한 자극 없이 신경계 내에서 유발되는데, 이것을 신경병성 통증(neuropathic pain)이라고 한다(J Korean Med Assoc 2008; 51(12): 1139 - 1148). 신경병성 통증은 일단 발생하게 되면 통증전달 신경세포체의 염증반응으로 인한 지속적 흥분, 척수뿔 혹은 그 이상에서의 사이신경세포, 교세포와 그 세포들 사이의 시냅스의 구조적 변화 등으로 매우 극심한 만성 통증으로 발전하게 된다.

[0004] 신경병증성 통증은 외부의 자극이 없이도 자발적으로 발생하는 자발성 통증(spontaneous pain), 통상적으로 통증을 유발하는 자극에 대해 더 심한 통증을 느끼는 통각과민(hyperalgesia), 정상에서 통증을 유발하지 않는 약한 자극에 대해서도 심한 통증을 일으키는 이질통(allodynia)이 있다. 이러한 신경병증성 통증은 체성감각성 신경계(말초신경 등)의 손상, 또는 화학항암요법(항암제 등)에 의한 부작용으로 인해 발생하는 경우가 많다.

[0005] 이질통에는 기계적 자극에 의한 통증(기계적 이질통)과 냉 자극에 의한 통증(냉 이질통) 등 여러 종류가 있으며, 이를 유발하는 항암제에 따라 기계적 이질통과 냉 이질통 등을 유발하는 정도가 상이할 수 있다(J. Immunol. 249:9-17, 2002). 항암제에 의해 유발되는 이질통은 발생하면 치료가 어렵고, 약물사용을 중단하더라도 몇 주 내지 몇 개월간 통증이 지속되며, 때로는 몇 년간 지속되는 경우도 있다. 이에 따라, 항암제를 사용하여 암치료시에는, 이질통을 적절하게 억제하는 것이 상기 약물의 강력한 항암 효과를 활용하는데 매우 중요한 관점이 되고 있다.

[0006] 이질통을 비롯한 신경병증성 통증에 적용하는 기존의 진통제(예: 가바펜틴, 항우울제, 몰핀 등)는 효과가 미약하거나 효과가 있더라도 또다른 부작용(예: 어지러움, 메스꺼움, 자살충동, 가려움증 등)이 존재하기 때문에 아직 확실한 치료제는 없는 상황이다.

[0007] 이에, 황기 및 당귀의 혼합 생약재 추출물을 유효성분으로 하는, 항암제 투여에 의해 유발되는 부작용 치료용 조혈 촉진제(한국등록특허 제10-697212호), 백두옹 추출물을 유효성분으로 포함하는 항암제 투여로 인한 신장독성 억제용 조성물(한국등록특허 제10-1133837호), 반하 및 황금 생약 추출물을 유효성분으로 포함하는 항암제로 인한 부작용의 경감용 조성물(한국등록특허 제10-1350143호) 등에는 항암제의 부작용으로 유발되는 이질통에 적용하기 위한 다양한 조성물들이 개시되어 있다. 그러나, 이들 부작용 억제 효과는 대부분 항암제의 항암 활성에 간섭하여, 상기 항암 활성을 일정 부분 감소시킨다는 문제점이 있다.

[0008] 한편, 시린가레지놀(syringaresinol) 및 이의 유도체들은 육계(계피), 감국, 식용피 등 다양한 식물로부터 분리되는 성분 중 하나로 항염 활성이 있는 것으로 알려져 있다(한국등록특허 제10-1715274호, 한국등록특허 제10-1800785호).

[0009] 이러한 배경 하에, 본 발명자들은 극심한 통증에 대한 치료법을 개발함으로써 환자의 삶의 질 향상에 기여하고 국민보건을 향상시키고자 예의 연구 노력한 결과, 시린가레지놀이 항암제 또는 말초신경 손상에 의해 유발되는 신경병증성 통증을 예방 또는 치료할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 하나의 목적은 시린가레지놀(syringaresinol) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 시린가레지놀 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 인간을 제외한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1조성물; 및 항암제

를 유효성분으로 함유하는 제2조성물을 포함하는 암의 예방 또는 치료용 키트를 제공하는 것이다.

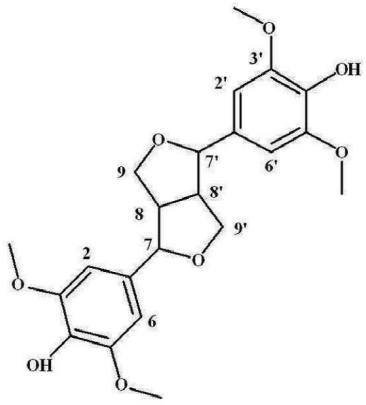
과제의 해결 수단

[0016] 이하에서는, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 한편, 본 발명에서 개시되는 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 발명에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 발명의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술되는 구체적인 서술에 의하여 본 발명의 범주가 제한된다고 할 수 없다. 또한, 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 통상의 실험만을 사용하여 본 발명에 기재된 본 발명의 특정 양태에 대한 다수의 등가물을 인지하거나 확인할 수 있다. 또한, 이러한 등가물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0018] 상기 과제를 해결하기 위한 본 발명의 하나의 양태는 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명에서, 용어 “시린가레지놀(syringaresinol)”은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물로서, 계피의 성분 중 하나이다.

[0022] [화학식 1]

[0023] 

[0025] 시린가레지놀의 원료인 계피는 녹나무과의 육계 또는 기타 등속 근연식물의 나무껍질을 말하며, 전통적으로 한의학에서는 산한해표(散寒解表), 온경통맥(溫經通脈) 및 통양화기(通陽化氣) 등의 효능이 알려져 있다. 이러한 계피를 대상으로 현재까지 신경에 대한 작용, 면역 및 항암작용, 항균작용 등에 대해서 많은 연구가 이루어져있으며, 전통적으로 온경탕(溫經湯), 계지탕(桂枝湯), 계지복령환(桂枝茯苓丸), 소건중탕(小建中湯) 및 소청룡탕(小青龍湯)의 처방으로 사용되어 왔다.

[0026] 상기와 같은 특징을 갖고 있는 계피는 널리 사용되는 한약재로서, 인체에 적용하였을 시 부작용이 거의 발생하지 않으며, 계피의 성분인 시린가레지놀 역시 부작용 없이 사용될 수 있다.

[0027] 상기 시린가레지놀은 이미 상용화된 것을 구입하여 사용할 수 있으며, 당업계에 공지된 방법에 의해 계피 등의 생약으로부터 추출하여 정제하거나, 화학적으로 합성된 것을 사용할 수 있다.

[0028] 본 발명에서 상기 시린가레지놀은 신경병증성 통증의 예방 또는 치료 용도를 나타낸다.

[0029] 상기 용도를 나타내는 시린가레지놀은 염, 이성질체, 에스테르, 아마이드, 티오에스테르(thioester) 및 용매화합물(solvates) 등의 약학적으로 허용가능한 임의의 형태들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0030] 상기 시린가레지놀의 약학적으로 허용가능한 염은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 제조된 염을 의미하

며, 이러한 제조방법은 당업자에게 공지되어 있다. 구체적으로, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 약리학적 또는 생리학적으로 허용되는 하기 무기산과 유기산 및 염기로부터 유도된 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0031] 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다. 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.

[0032] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한, 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0034] 본 발명에서, 용어 “신경병증성 통증”은 말초 통증수용체의 적절한 자극 없이 신경계 내에서 유발되는 통증으로, 말초신경 등을 포함하는 체성감각성 신경계의 손상, 또는 항암제 등을 사용하는 화학항암요법의 부작용이 주요한 원인이다.

[0035] 본 발명에서, 상기 신경병증성 통증은 항암제에 의한 이질통 또는 말초신경 손상에 의한 통증인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0037] 본 발명에서, 용어 "이질통(allodynia)"은 정상에서 통증을 유발하지 않는 약한 자극에 대해서도 심한 통증을 일으키는 상태, 증상, 또는 질환을 의미하며, 신경병증성 통증 중 하나이다. 이질통에는 기계적 자극에 의한 통증(기계적 이질통)과 냉 자극에 의한 통증(냉 이질통) 등 여러 종류가 있으며, 항암제에 따라 기계적 이질통과 냉 이질통 등을 유발하는 정도가 상이할 수 있다.

[0039] 본 발명에서, 용어 "항암제"는 암의 예방제 및 치료제로써, 예를 들면, 폐암 (예, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 악성 중피종), 중피종, 췌장암 (예, 췌관암, 췌장 내분비 종양), 인두암, 후두암, 식도암, 위암 (예, 유두선암, 점액성 선암, 선편평상피암종), 십이지장암, 소장암, 대장암 (예, 결장암, 직장암, 항문암, 가족성 대장암, 유전성 비용종증 대장암, 소화관 간질 종양), 유방암 (예, 침윤성 유관암, 비침윤성 유관암, 염증성 유방암), 난소암 (예, 상피성 난소암종, 고환외 배세포 종양, 난소성 배세포 종양, 난소 저악성도 종양), 고환 종양, 전립선암 (예, 호르몬-의존성 전립선암, 호르몬-비의존성 전립선암), 간암 (예, 간세포암, 원발성간암, 간외 담관암), 갑상선암 (예, 갑상선 수질암종), 신장암 (예, 신세포암종, 신우와 요관의 이행 상피암종), 자궁암 (예, 자궁경부암, 자궁체암, 자궁 육종), 뇌종양 (예, 수모세포종, 신경교종, 송과체 성세포종양, 모양세포성 성세포종, 미만성 성세포종, 퇴형성성 성세포종, 뇌하수체 선종), 망막모세포종, 피부암 (예, 기저세포암, 악성 흑색종), 육종 (예, 횡문근육종, 평활근육종, 연조직 육종), 악성 골종양, 방광암, 혈액암 (예, 다발성 골수종, 백혈병, 악성 림프종, 호지킨병, 만성 골수 증식 질환), 원발미상암 등, 말초신경 장애를 부작용으로서 야기하는 암의 예방제 및 치료제를 포함한다.

[0040] 이러한 항암제의 예는 탁산 항암제 (예, 파클리탁셀 (택솔), 도세탁셀), 일일초 알칼로이드 항암제 (예, 빈크리스틴, 빈블라스틴), 백금계 제제 (예, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴), 분자 표적 약물 (molecular targeted drug) (예, 보르테조밉) 등을 포함할 수 있으며, 구체적으로 탁산 또는 백금계 중 어느 하나 이상의 항암제를 포함할 수 있고, 보다 구체적으로 파클리탁셀 또는 옥살리플라틴 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0041] 위에서 언급된 항암제 중에서, 파클리탁셀, 옥살리플라틴, 빈크리스틴, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 보르테조밉은 부작용으로서 신경병증성 통증인 이질통을 유발하는 것으로 알려져 있다(J. Clin Oncol. 24:1633-1642, 2006; Neurotoxicology, 27:992-1002, 2006; British Journal of Haematology, 127, 165-172, 2004).

[0043] 본 발명의 약학적 조성물은 신경병증성 통증의 "예방(prevention)" 및/또는 "치료(treatment)"의 용도를 갖는다. 예방적 용도에 있어, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명에 기술된 질환, 장애, 또는 상태를 가지고 있거나 발병 위험이 있는 것으로 의심되는 개체에 투여된다. 즉, 항암제 투여가 예정되어 있거나 항암제 투여에 따라 이질통의 발병 위험이 있거나, 말초신경 손상에 의해 신경병증성 통증이 발생되었거나 발생될 위험이 있는 개체에게 투여될 수 있다. 치료적 용도에 있어, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명에 기술된 장애를 이미 앓고 있는 환자와 같은 개체에 본 발명에 기술된 질병, 장애, 또는 상태의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 정지시키기 위해 충분한 양으로 투여된다. 이러한 사용에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 상태의 심각도 및 경과, 이전의 치료, 개체의 건강 상태와 약물에 대한 반응성, 및 의사 또는 수의사의 판단에 따라 달려있을 것이다.

[0044] 본 발명의 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 이때, 상기 조성물에 포함되는 화합물 1의 함량은 특별히 이에 제한되지 않으나, 조성물 총 중량에 대하여 0.0001 중량% 내지 10 중량%로, 바람직하게는 0.001 중량% 내지 1 중량%를 포함할 수 있다.

[0045] 상기 약학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결 건조제 및 좌제으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있으며, 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구 투여를 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. 경구 투여를 위한 액상제제로는 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. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테로 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0046] 본 발명의 조성물은 개체에 약학적으로 유효한 양으로 투여할 수 있다.

[0047] 본 발명에서 용어, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 질병의 종류, 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 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르며, 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 조성물은 신경병증성 통증의 예방 또는 치료를 목적으로 하는 개체이면 특별히 한정되지 않고, 어떠한 것이든 적용 가능하다. 투여의 방식은 당업계의 통상적인 방법이라면 제한없이 포함한다. 예를 들어, 경구, 복강, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0048] 본 발명의 약학적 조성물은 5 내지 100 mg/kg의 농도로 경구 투여되는 것일 수 있으며, 구체적으로, 5 내지 50 mg/kg의 농도로 경구 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0049] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 파클리탁셀 또는 옥살리플라틴에 의해 이질통이 유도된 동물 모델에게 시린가레지놀을 10 mg/kg의 양으로 경구 투여한 결과, 파클리탁셀에 의한 냉 이질통, 옥살리플라틴에 의한 냉 이질통 및 기계적 이질통을 완화하는 결과를 확인하였다. 또한, 본 발명의 또 다른 일 실시예에 의하면 말초신경 손상에 의해 신경병증성 통증이 유도된 동물 모델에게 시린가레지놀을 10 mg/kg의 양으로 경구 투여한 결과, 기계적 통

증을 완화하는 결과를 확인하였다.

[0050] 즉, 본 발명의 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 항암제로 인한 이질통 또는 말초신경 손상으로 인해 신경병증성 통증이 유발된 개체에 투여되어, 통증의 발생을 막거나 발생의 정도를 완화할 수 있다.

[0052] 또한, 본 발명의 일 실시예에 의하면, 옥살리플라틴에 의해 염증반응이 유도된 미세아교세포(microglia)에 시린가레지놀을 농도별(1, 10 및 100 μg/mL)로 처리한 결과, 염증반응에 관여하는 대표적인 효소인 iNOS의 단백질 발현이 유의하게 억제되었으며, 염증반응에 관여하는 주요 신호기전인 ERK와 NF-kB의 신호기전에서 p-ERK MAPK와 p-NF-kB의 단백질 발현을 유의하게 억제시켜, 옥살리플라틴에 의한 염증반응을 억제하는 효과를 확인하였다.

[0053] 즉, 본 발명의 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 중추신경계의 항상성 유지 및 방어 기능을 수행하는, 미세아교세포를 포함하는 신경아교세포(neuroglial cell)에서 항암제로 인해 유발되는 염증반응을 억제하여, 통증의 발생을 막거나 발생의 정도를 완화할 수 있다.

[0055] 본 발명의 목적상, 상기 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 항암제로 인한 이질통을 완화하여 부작용을 최소화할 뿐만 아니라, 항암제와 함께 병용투여되어 항암 활성을 극대화할 수 있다. 즉, 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 항암제의 병용투여는 항암제의 단독 투여의 경우와 비교하여 항암 활성을 높일 수 있다.

[0057] 본 발명의 다른 하나의 양태는 시린가레지놀 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0058] 여기에서 사용되는 용어는 전술한 바와 같다.

[0059] 본 발명에서 용어, "개선"은 시린가레지놀 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물을 이용하여 신경병증성 통증의 의심 및 발명 개체의 증상이 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위를 말한다.

[0060] 본 발명의 식품학적으로 허용가능한 염은 식품학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성되는 산부가염 또는 염기에 의해 형성되는 금속염이 유용하다. 하나의 예로, 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있다. 무기산으로는 염산, 황산, 브롬산, 아황산 또는 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 말레인산, 푸마산, 글루콘산, 메탄술폰산 등을 사용할 수 있다. 또한, 금속염으로는 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 사용할 수 있다. 그러나 반드시 이로 제한되지는 않는다.

[0061] 본 발명의 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 식품 조성물은 환제, 분말, 과립, 침제, 정제, 캡슐 또는 액제 등의 형태를 포함하며, 본 발명의 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등이 있다.

[0062] 본 발명의 식품 조성물에서 포함할 수 있는 필수 성분으로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별히 제한이 없으며 통상의 식품과 같이 여러 생약추출물, 식품 보조 첨가제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 식품 조성물에서 필수 성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 개선, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.

[0063] 또한, 상기 식품 보조 첨가제는 당업계에 통상적인 식품 보조 첨가제, 예를 들어 향미제, 풍미제, 착색제, 충진제, 안정화제 등을 포함한다.

[0064] 상기 천연 탄수화물의 예는 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 당알콜이다. 상술한 것 이외에 향미제로서 천연 향미제(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다.

[0065] 상기 외에 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 천연 과일쥬스 및 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성

분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

[0066] 본 발명에서 상기 건강보조식품은 건강기능식품 및 건강식품 등을 포함한다. 상기 건강 기능(성) 식품(functional food)이란, 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미한다. 여기서 "기능(성)"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 본 발명의 식품은 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조시에는 당업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 상기 식품의 제형 또한 식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 제조될 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있으며, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나다.

[0068] 본 발명의 또 다른 하나의 양태는 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 인간을 제외한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.

[0069] 여기에서 사용되는 용어는 전술한 바와 같다.

[0070] 본 발명에서 용어 "개체"는 항암제 투여가 예정되어 있거나, 항암제가 투여되어 이질통이 발병하였거나 발병할 수 있는 가능성이 있거나, 말초신경이 손상되어 신경병증성 통증이 발생하였거나 발생할 수 있는 가능성이 있는 모든 동물을 의미하며, 본 발명의 약학적 조성물을 신경병증성 통증의 의심 개체에 투여함으로써, 개체를 효율적으로 치료할 수 있다.

[0071] 본 발명에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 신경병증성 통증의 의심 개체에게 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다.

[0072] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여할 수 있으며, 상기 약학적으로 유효한 양은 전술한 바와 같다.

[0073] 본 발명의 약학적 조성물은 신경병증성 통증을 예방 또는 치료 목적으로 하는 개체이면 특별히 한정되지 않고, 어떠한 것이든 적용가능하다. 예를 들면, 원숭이, 개, 고양이, 토끼, 모르모트, 랫트, 마우스, 소, 양, 돼지, 염소 등과 같은 비인간동물, 조류 및 어류 등 어느 것이나 사용할 수 있으며, 상기 약학적 조성물은 비 경구, 피하, 복강 내, 폐 내 및 비강 내로 투여될 수 있고, 국부적 치료를 위해, 필요하다면 병변 내 투여를 포함하는 적합한 방법에 의하여 투여될 수 있다. 본 발명의 상기 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 개체의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 경구, 복강, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0074] 적합한 총 1일 사용량은 올바른 의학적 판단범위 내에서 처치의에 의해 결정될 수 있으며, 일반적으로 0.001 내지 1000 mg/kg의 농도, 구체적으로는 0.05 내지 1000 mg/kg의 농도, 보다 구체적으로는 5 내지 내지 100 mg/kg의 농도를 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.

[0076] 본 발명의 또 다른 하나의 양태는 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1조성물; 및 항암제를 유효성분으로 함유하는 제2조성물을 포함하는 암의 예방 또는 치료용 키트를 제공하는 것이다.

[0077] 여기에서 사용되는 용어는 전술한 바와 같다.

[0078] 본 발명의 키트는 상기 제1조성물 및 제2조성물을 각각 포함하여 암의 예방 또는 치료용으로 사용될 수 있는 도구를 의미한다. 상기 키트는 그 종류가 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 형태의 키트를 사용할 수 있다.

[0079] 본 발명의 상기 키트는 상기 제1조성물 및 제2조성물이 각각 개별 용기에 담긴 형태, 또는 하나 이상의 구획으로 나누어진 한 개의 용기 내에 담긴 형태로 포장되어 있을 수 있으며, 상기 제1조성물 및 제2조성물은 각각 1회 투여 용량의 단위 용량 형태로 포장되어 있을 수 있다.

[0080] 상기 키트 내의 상기 제1조성물 및 제2조성물은 투여 대상 개체의 건강 상태 등에 따라 적절한 시기에 개별적으로 병용투여될 수 있다. 즉, 상기 제1조성물 및 제2조성물의 투여 경로 및 빈도는 각각 독립적인 것일 수 있다.

[0081] 본 발명의 상기 키트는 상기 제1조성물 및 제2조성물 각각의 투여량, 투여방법과 투여빈도를 기재한 사용설명서를 더 포함할 수 있다.

[0083] 본 발명의 또 다른 하나의 양태는 상기 키트를 이용하여 암을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[0084] 여기에서 사용되는 용어는 전술한 바와 같다.

발명의 효과

[0086] 본 발명의 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 항암제 투여가 예정되거나 항암제가 투여된 개체에 투여되어 이질통을 예방, 개선, 또는 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0088] 도 1은 옥살리플라틴에 의해 신경병증성 통증이 유발된 실험군에게 시린가레지놀을 경구 투여한 결과를 나타낸 도이다.

도 2는 파클리탁셀에 의해 신경병증성 통증이 유발된 실험군에게 시린가레지놀을 경구 투여하여 나타난 결과를 나타낸 도이다. 위. 냉 이질통에 대한 결과, 아래. 기계적 이질통에 대한 결과.

도 3은 말초신경 손상에 의해 신경병증성 통증이 유발된 실험군에게 시린가레지놀을 경구 투여한 결과를 나타낸 도이다.

도 4는 옥살리플라틴에 의해 염증반응이 유도된 세포에 대한 시린가레지놀의 효과를 나타낸 도이다. A. 웨스턴 블롯분석에 의한 단백질 밴드(iNOS, p-ERK 및 p-NF-kB.), B-D. A를 정량화한 그래프. B, iNOS; C, p-ERK; D, p-NF-kB.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0089] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0091] **실시예 1. 시린가레지놀을 포함하는 조성물 제조**

[0093] 시린가레지놀(syringaresion)을 0.06 % 트윈 80 용액에 1 mg/ml의 농도로 용해시켰다.

[0095] **실시예 2. 파클리탁셀 유도 신경병증성 통증 완화에 대한 시린가레지놀의 효과 검정**

[0097] 6주령의 c57/bl6 수컷 마우스 10마리에 크레모포르 EL(Cremophor EL)과 에탄올의 1:1 용액에 6 mg/ml로 용해된 파클리탁셀(sigma aldrich)을 2 mg/ml의 농도로 희석하여 2 mg/kg만큼 4회 복강 주사하였다. 주사는 격일 간격으로 0, 2, 4, 6일에 투약되었다. 첫 주사 후 약 10일 후부터 유의미한 통증이 관찰되었다.

[0098] 상기 파클리탁셀 유도 신경병증성 통증 동물 모델에 냉 이질통(cold allodynia)을 유발하기 위해 동물 모델의 양 뒷발바닥에 아세톤 20 μl를 도포한 후 나타나는 반응을 약 15초간 관찰 및 기록하였다. 발바닥의 회피반응, 떠는 행동, 그리고 발바닥을 빠는 행동을 기준으로 관찰 및 기록을 진행하였다. 총 3회 반복 시행하여 기록된 행동의 횟수의 평균을 확인하였다.

[0099] 파클리탁셀 첫 주사 후 14일 째 통계적으로 유의미한 수준의 통증이 발생한 동물 모델을 시린가레시놀 10 mg/kg을 경구투여한 약물군(syringaresinol, n=5)과 0.06% 트윈 80을 경구투여한 대조군(vehicle, n=5)으로 나누어 각 약물을 투여하고 1시간 후, 냉 이질통을 유발하였다.

[0100] 그 결과, 도 1과 같이 대조군(vehicle)에 비해 시린가레시놀을 경구 투여한 군에서 냉 이질통이 완화되는 것을 확인하였다.

[0102] **실시예 3. 옥살리플라틴 유도 신경병증성 통증 완화에 대한 시린가레지놀의 효과 검정**

[0104] 5주령의 c57/bl6 수컷 마우스 12마리에 5 % 글루코오스(glucose) 용액에 2 mg/ml로 용해된 옥살리플라틴(sigma aldrich)을 6 mg/kg만큼 단일 복강 주사하였다. 첫 주사 후 약 3일 후부터 유의미한 통증이 관찰되었다.

[0105] 상기 옥살리플라틴 유도 신경병증성 통증 동물 모델에 냉 이질통을 실시예 2의 방법으로 유발하였다.

[0106] 상기 옥살리플라틴 유도 신경병증성 통증 동물 모델에 기계적 이질통 (mechanical allodynia)을 유발하기 위해 0.4 g짜리 폰 프레이 필라멘트(von Frey filament, Touch test 3.61, Stoelting, 미국)를 이용한 자극에 대한 회피행동을 기록 및 관찰하였다. 동물 모델의 발의 회피반응을 측정하기 위해서 격자가 5 mm 크기인 철망 위에 올려진 투명한 아크릴 상자(7 x 10 cm)에 넣고 환경에 적응할 수 있는 시간을 주었다. 약 1시간 정도의 시간 경과 후, 쥐의 적응 여부를 확인하고 철망 격자 사이로 정량화된 폰 프레이 필라멘트로 환측 발 내측 부위를 자극하였다. 폰 프레이 필라멘트가 약간 구부러질 정도로 20초 간격으로 총 10회 자극을 주고 회피하는 횟수를 측정하였다.

[0107] 옥살리플라틴 주사 후 3일 째 통계적으로 유의미한 수준의 통증이 발생한 동물 모델을 시린가레시놀 10 mg/kg을 경구투여한 약물군(syringaresinol, n=6)과 0.06% 트윈 80을 경구투여한 대조군(vehicle, n=6)으로 나누어 각 약물을 투여하고 1시간 후, 냉 이질통 및 기계적 이질통을 유발하였다.

[0108] 그 결과, 도 2와 같이 대조군(vehicle)에 비해 시린가레시놀을 경구 투여한 군에서 냉 이질통 및 기계적 이질통이 완화되는 것을 확인하였다.

[0110] **실시예 4. 말초신경 손상(부분적 좌골신경 결찰, Partial Sciatic Nerve Ligation, PNL) 유도 신경병증성 통증 완화에 대한 시린가레지놀의 효과 검정**

[0112] 5주령의 c57/bl6 수컷 마우스 12마리를 이소플루란(isoflurane) 2.5 %로 호흡 마취 후 우측 고관절 후측의 피부를 면도하고 절개한 후 대퇴이두근(biceps femoris) 사이의 좌골신경(sciatic nerve)을 찾아 확인 후, 7 m/m (3/8) 명주 실(silk thread)로 신경 중앙을 관통하여 결찰 후 절개된 피부를 봉합하였다. 동물 모델에 신경병증성 통증을 유발시킨 후 시린가레시놀 10 mg/kg을 경구투여한 약물군(syringaresinol, n=8)과 0.06% 트윈 80을 경구투여한 대조군(vehicle, n=4)으로 나누어 실시예 3의 방법으로 기계적 통증을 유발하였다.

[0113] 그 결과, 도 3과 같이 대조군(vehicle)에 비해 시린가레시놀을 경구투여 한 군에서 기계적 통증이 유의미하게 감소하는 것을 확인하였다.

[0115] **실시예 5. 옥살리플라틴 유도 염증반응에 대한 시린가레지놀의 효과 검정**

[0117] BV2 세포주(미세아교세포; microglia)를 10% 소태아혈청(fetal bovine serum, FBS; GIBCO) 및 1% 페니실린(penicillin)을 포함하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium; GIBCO, Grand Island, NY, USA)에서 5% CO_2 배양기(37℃)로 배양하였다.

[0118] 옥살리플라틴으로 유도한 BV2 세포에서 활성화된 염증반응에 대한 시린가레지놀의 효과를 확인하기 위해, 배양된 BV2 세포 5 × 10^5개를 6 웰 플레이트에 넣고, 옥살리플라틴과 시린가레지놀을 처리하지 않은 정상 대조군

(Nor군), 옥살리플라틴으로 염증반응을 유도한 군(옥살리플라틴군), 옥살리플라틴으로 염증반응을 유도하고 시린가레지놀을 처리한 군(옥살리플라틴과 시린가레지놀군), 옥살리플라틴으로 염증반응을 유도하지 않은 정상 세포에 시린가레지놀을 처리한 군(시린가레지놀군)으로 각각 나누었다. 옥살리플라틴군은 세포를 1 μg/mL의 옥살리플라틴으로 3시간 동안 자극하고 옥살리플라틴과 시린가레지놀군은 세포에 시린가레지놀을 농도별(1, 10 및 100 μg/mL)로 1시간 동안 처리한 후 1 μg/mL의 옥살리플라틴으로 3시간 동안 자극하고, 시린가레지놀군은 세포에 시린가레지놀 100 μg/mL 을 1시간 동안 처리하였다.

[0119] 이후, 각 처리군의 세포로부터 단백질을 분리하였다. 단백질을 분리하기 위해 단백질 용해 완충액(protein lysis buffer; pH 7.9, with 1.5 mM MgCl2, 10 mM KCl) 50 μl를 넣고, 4℃에서 1시간 정도 반응시켰다. 분리된 단백질은 소혈청알부민(BSA, bovine serum albumin, Sigma, USA)을 사용한 브래드포드(Bio-rad, USA) 방법을 이용하여 각 개체의 단백질을 정량한 뒤 단백질 20 ㎍은 10% SDS-PAGE(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis)에 의해 분리하여 PVDF(polyvinylidene difluoride) 멤브레인(membrane, Gendepot, UK)으로 이동시켰다. PVDF 멤브레인은 5% 탈지유(skimmed milk, BD, USA)에서 1시간 동안 블로킹시켰다. TBST(mixture of Tris-Buffered Saline and Tween 20)로 씻은 후 1차 항체[rabbit anti-iNOS, rabbit anti-phospho-extracellular signal-regulated kinase 1/2(p-ERK), rabbit anti-phospho-nuclear factor kappa B (p-NF-kB) 및 rabbit anti-GAPDH]를 3% BSA에 1:1,000으로 희석하여 4℃에서 하루 동안 반응시킨 후 TBST로 10분씩 3회 씻고, 2차 항체와 함께 상온에서 1시간 동안 반응시켰다. 2차 항체 반응 후 TBST에 씻은 뒤 ECL 시스템(Santacruz, 미국)으로 밴드를 확인하였다. 단백질의 확인 및 정량 분석은 이미지 장비(ChemiDoc XRS+ System, Bio-Rad)을 이용하였다.

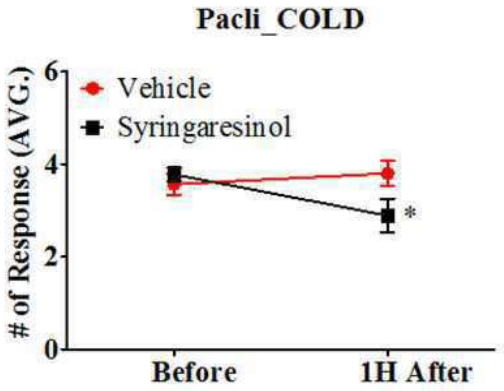
[0120] 모든 결과는 SPSS 21.0 패키지(SPSS Inc, Chicago, USA)를 이용하여 분석하였으며, 실험결과는 평균±표준편차(mean±standard deviation) 값으로 표시하였다. 통계적 유의성 검증은 ANOVA(일원배치 분산분석)를 이용하여 분석 후 Fisher의 LSD 방법으로 분석하였고, 유의확률값(p-value) 은 $p<0.05$ 및 $p<0.01$ 미만인 경우에만 인정하였다.

[0121] 그 결과, 염증반응에 관여하는 대표적인 효소인 iNOS (inducible nitric oxide)의 단백질의 발현은 옥살리플라틴(1 μg/ml)에 의하여 유의하게 증가하였으나, 이러한 증가는 시린가레지놀(10 및 100 μg/ml)에 의하여 유의하게 억제되었다(도 4A-B). 또한 염증반응에 관여하는 주요 신호기작인 MAPKs(mitogen-activated protein kinases)와 NF-kB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B)의 활성화 정도를 조사하였다. p-ERK MAPK와 p-NF-kB의 단백질 발현 정도는 옥살리플라틴에 의하여 유의하게 증가하였으나, 이러한 증가는 시린가레지놀(10 또는 100 μg/ml)에 의하여 유의하게 억제되었다(도 4A, 4C-D). 이러한 결과를 통해, 시린가레지놀은 ERK와 NF-kB의 신호기전을 억제함으로써 옥살리플라틴에 의한 염증반응을 억제할 수 있다는 것을 확인하였다.

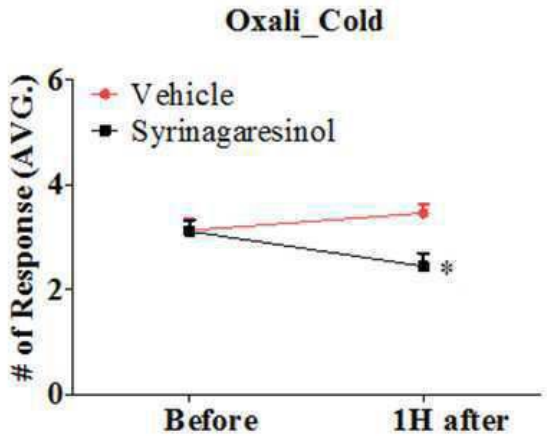
[0123] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시 예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

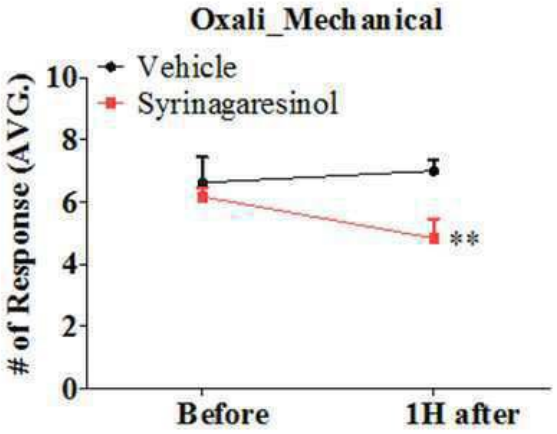
도면

도면1

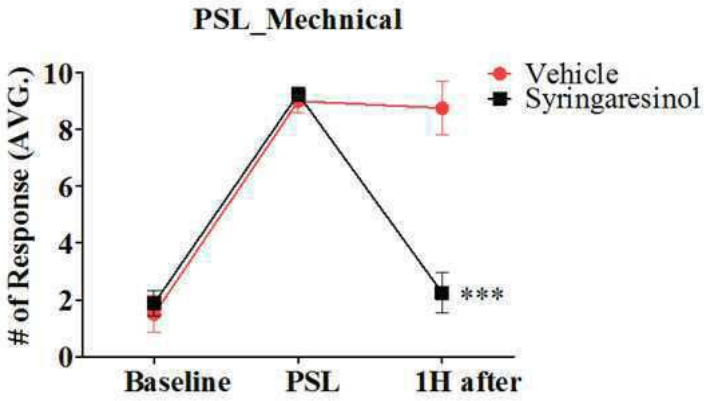

Pacli_COLD
# of Response (AVG.)
Vehicle
Syringaresinol
*
Before
1H After

도면2

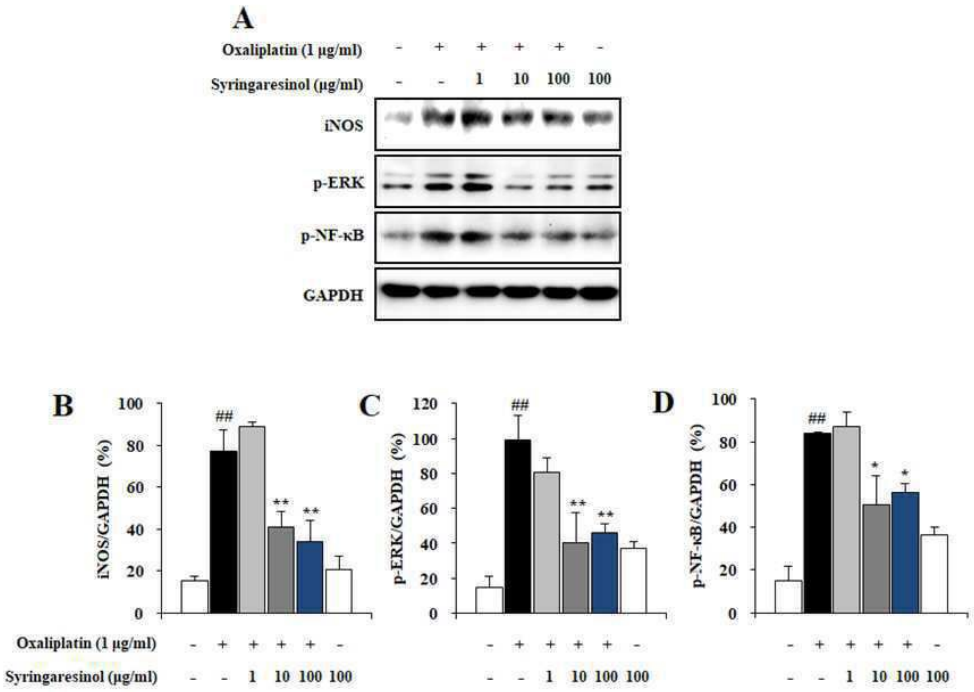

Oxali_Cold
# of Response (AVG.)
Vehicle
Syrinagaresinol
*
Before
1H after


Oxali_Mechanical
# of Response (AVG.)
Vehicle
Syrinagaresinol
**
Before
1H after

도면3


PSL_Mechnical
# of Response (AVG.)
10
8
6
4
2
0
Vehicle
Syringaresinol
***
Baseline
PSL
1H after

도면4


A
Oxaliplatin (1 μg/ml) - + + + + -
Syringaresinol (μg/ml) - - 1 10 100 100
iNOS
p-ERK
p-NF-κB
GAPDH
B
iNOS/GAPDH (%)
C
p-ERK/GAPDH (%)
D
p-NF-κB/GAPDH (%)
##
**
*
Oxaliplatin (1 μg/ml) - + + + + -
Syringaresinol (μg/ml) - - 1 10 100 100