

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2021년 4월 1일 (01.04.2021)



(10) 국제공개번호
WO 2021/060922 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 31/34 (2006.01) *A61P 25/02* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2020/013091

(22) 국제출원일: 2020년 9월 25일 (25.09.2020)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2019-0118269 2019년 9월 25일 (25.09.2019) KR

(71) 출원인: 경희대학교 산학협력단 (UNIVERSITY-INDUSTRY COOPERATION GROUP OF KYUNG HEE UNIVERSITY) [KR/KR]; 17104 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 김선광 (KIM, Sun Kwang); 06990 서울시 동작구 동작대로29길 119, 101동 1302호, Seoul (KR). 장대식 (JANG, Dae Sik); 06363 서울시 강남구 광평로10길 50, 109동 104호, Seoul (KR). 조익현 (CHO, Ik Hyun); 06548 서울시 서초구 신반포로 32, 19동 509호, Seoul (KR). 이지환 (LEE, Zee Hwan); 02558 서울시 동대문구 서울시립대로 75, Seoul (KR). 채현경 (CHAE, Hyeonkyeong); 21580 인천시 남동구 선수촌공원로 96, 201동 903호,

Incheon (KR). 최종희 (CHOI, Jonghee); 38214 경상북도 경주시 외동읍 본동길 14-14, 711번지, Gyeongsangbuk-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인한얼 (HANOL INTELLECTUAL PROPERTY AND LAW); 05836 서울시 송파구 법원로 135, 6층, Seoul (KR).

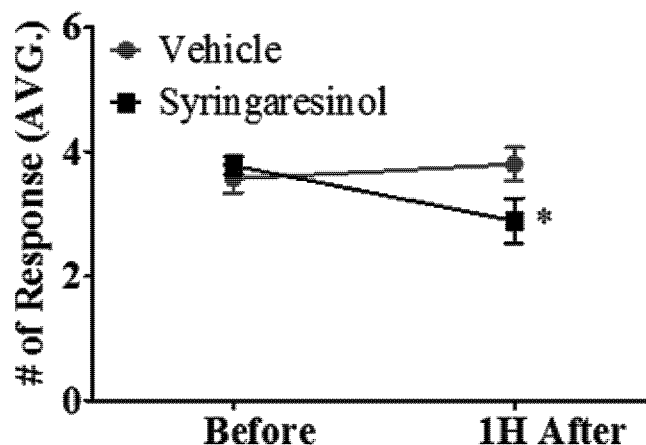
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 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

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING NEUROPATHIC PAIN, CONTAINING SYRINGARESINOL

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

Paclic_COLD



(57) Abstract: The present invention relates to a composition for preventing, ameliorating or treating neuropathic pain, comprising syringaresinol or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient. The composition of the present invention may be administered to a subject for which administration of an anticancer agent is scheduled or to which an anticancer agent has been administered, or to a subject which has suffered peripheral nerve damage, thereby preventing, ameliorating, or treating neuropathic pain.

(57) 요약서: 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.

[다음 쪽 계속]

WO 2021/060922 A1

(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: 시린가레지놀을 포함하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 조성물

기술분야

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

[2]

배경기술

- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 이에, 황기 및 당귀의 혼합 생약제 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(미국특허번호 US 10695394 B2) 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.

- [8] 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).

[9]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [10] 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.

[11]

과제 해결 수단

- [12] 본 발명의 하나의 목적은 시린가레지놀(syringaresinol) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [13] 본 발명의 다른 목적은 시린가레지놀 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [14] 본 발명의 또 다른 목적은 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.
- [15] 본 발명의 또 다른 목적은 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1조성물; 및 항암제를 유효성분으로 함유하는 제2조성물을 포함하는 암의 예방 또는 치료용 키트를 제공하는 것이다.
- [16] 본 발명의 또 다른 목적은 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1조성물; 및 항암제를 유효성분으로 함유하는 제2조성물;을 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [17] 본 발명의 또 다른 목적은 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 신경병증성 통증의 예방 또는 치료 용도를 제공하는 것이다.

[18]

발명의 효과

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

[20]

도면의 간단한 설명

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

[22] 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.

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

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

[25]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[26] 이를 구체적으로 설명하면 다음과 같다. 한편, 본 발명에서 개시된 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 기술된 구체적인 서술에 의하여 본 발명의 범주가 제한된다고 볼 수 없다.

[27]

[28] 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.

[29]

[30] 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.

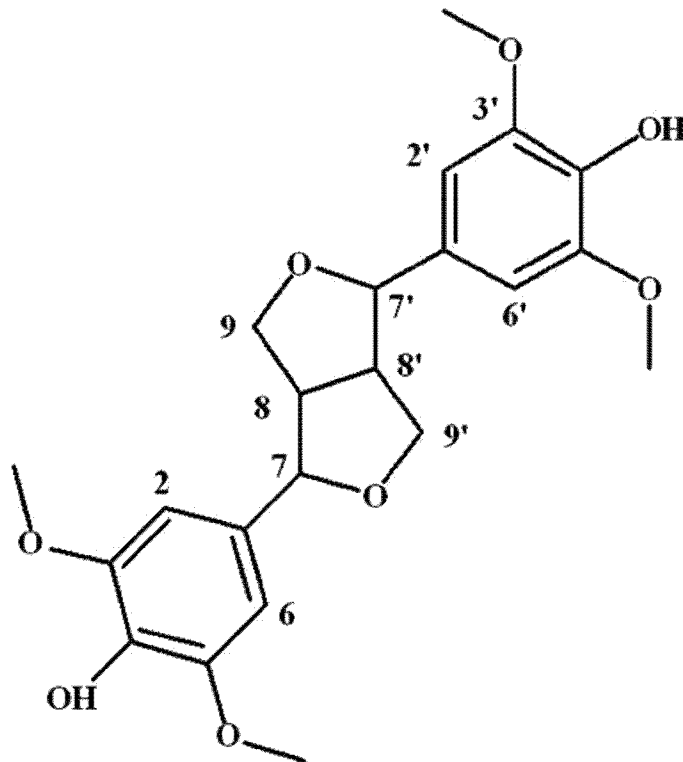
[31]

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

[33]

[34] [화학식 1]

[35]



[36]

[37] 시린가레지놀의 원료인 계피는 녹나무과의 육계 또는 기타 등속 근연식물의 나무껍질을 말하며, 전통적으로 한의학에서는 해열, 혈액순환 및 기운을 돋우는 등의 효능이 알려져 있다. 이러한 계피를 대상으로 현재까지 신경에 대한 작용, 면역 및 항암작용, 항균작용 등에 대해서 많은 연구가 이루어져있으며, 전통적으로 온경탕, 계지탕, 계지복령환, 소견중탕 및 소청룡탕의 처방으로 사용되어 왔다.

[38] 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.

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

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

[41] 상기 용도를 나타내는 시린가레지놀은 염, 이성질체, 에스테르, 아마이드,

티오에스테르(thioester) 및 용매화합물(solvates) 등의 약학적으로 허용가능한 염의 형태들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[42] 상기 시린가레지놀의 약학적으로 허용가능한 염은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 제조된 염을 의미하며, 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.

[43] 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 물량의 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.

[44] 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.

[45]

[46] 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.

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

[48]

[49] 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.

[50]

[51] 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, 유두 선암, 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, 퇴행성성 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.

[52] 이러한 항암제의 예는 타산 항암제 (예, 파클리탁셀 (택솔), 도세탁셀), 일일초 알칼로이드 항암제 (예, 빈크리스틴, 빈블라스틴), 백금계 제제 (예, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴), 분자 표적 약물 (molecular targeted drug) (예, 보르테조미) 등을 포함할 수 있으며, 구체적으로 타산 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.

[53] 위에서 언급된 항암제 중에서, 파클리탁셀, 옥살리플라틴, 빈크리스틴, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 보르테조미는 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).

[54]

[55] 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 달라질 수 있다.

[56] 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.

[57] 상기 약학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결 건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있으며, 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 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 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

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

[59] 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.

[60] 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.

[61] 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 통증을 완화하는 결과를 확인하였다.

[62] 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.

[63]

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

[65] 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.

[66]

[67] 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.

[68]

- [69] 본 발명의 다른 하나의 양태는 시린가레지놀 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [70] 여기에서 사용되는 용어는 전술한 바와 같다.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 또한, 상기 식품 보조 첨가제는 당업계에 통상적인 식품 보조 첨가제, 예를 들어 향미제, 풍미제, 착색제, 충전제, 안정화제 등을 포함한다.
- [76] 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, 아스파르트 등)를 유리하게 사용할 수 있다.
- [77] 상기 외에 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충전제(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 과일주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의

제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

- [78] 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.

[79]

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

- [81] 여기에서 사용되는 용어는 전술한 바와 같다.

- [82] 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.

- [83] 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.

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

- [85] 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.

[86] 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.

[87]

[88] 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.

[89] 여기에서 사용되는 용어는 전술한 바와 같다.

[90] 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.

[91] 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.

[92] 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.

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

[94]

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

[96] 여기에서 사용되는 용어는 전술한 바와 같다.

[97]

[98] 본 발명의 또 다른 하나의 양태는 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1조성물; 및 항암제를 유효성분으로 함유하는 제2조성물;을 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[99] 여기에서 사용되는 용어는 전술한 바와 같다.

[100]

[101] 본 발명의 또 다른 하나의 양태는 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 신경병증성 통증의 예방 또는 치료 용도를

제공하는 것이다.

[102] 여기에서 사용되는 용어는 전술한 바와 같다.

[103]

발명의 실시를 위한 형태

[104] 이하, 실시예를 통하여 본 발명의 구성 및 효과를 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[105]

[106] 실시예 1. 시린가레지놀을 포함하는 조성물 제조

[107]

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

[109]

[110] 실시예 2. 파클리탁셀 유도 신경병증성 통증 완화에 대한 시린가레지놀의 효과 검증

[111]

[112] 6주령의 c57/bl6 수컷 마우스 10마리에 크레모포르 EL(Cremophor EL)과 에탄올의 1:1 용액에 6 mg/ml로 용해된 파클리탁셀(sigma aldrich)을 0.2 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.

[113] 상기 파클리탁셀 유도 신경병증성 통증 동물 모델에 냉 이질통(cold allodynia)을 유발하기 위해 동물 모델의 양 뒷발바닥에 아세톤 20 μ l를 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.

[114] 파클리탁셀 첫 주사 후 14일째 통계적으로 유의미한 수준의 통증이 발생한 동물 모델을 시린가레지놀 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.

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

[116]

[117] 실시예 3. 옥살리플라틴 유도 신경병증성 통증 완화에 대한 시린가레지놀의 효과 검증

[118]

[119] 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.

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

[121] 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.

[122] 옥살리플라틴 주사 후 3일 제 통계적으로 유의미한 수준의 통증이 발생한 동물 모델을 시린가레스놀 10 mg/kg을 경구투여한 약물군(syngaresinol, 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.

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

[124]

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

[126]

[127] 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 시린가레스놀 10 mg/kg을 경구투여한 약물군(syngaresinol, n=8)과 0.06% 트윈 80을 경구투여한 대조군(vehicle, n=4)으로 나누어 실시예 3의 방법으로 기계적 통증을 유발하였다.

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

[129]

[130] **실시예 5. 옥살리플라틴 유도 염증반응에 대한 시린가레스놀의 효과 검정**

[131]

[132] 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% CO₂ 배양기(37°C)로 배양하였다.

- [133] 옥살리플라틴으로 유도한 BV2 세포에서 활성화된 염증반응에 대한 시린가레지놀의 효과를 확인하기 위해, 배양된 BV2 세포 5×10^5 개를 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 $1 \mu\text{g/mL}$ 의 옥살리플라틴으로 3시간 동안 자극하고 옥살리플라틴과 시린가레지놀군은 세포에 시린가레지놀 농도별(1 , 10 및 $100 \mu\text{g/mL}$)로 1시간 동안 처리한 후 $1 \mu\text{g/mL}$ 의 옥살리플라틴으로 3시간 동안 자극하고, 시린가레지놀군은 세포에 시린가레지놀 $100 \mu\text{g/mL}$ 을 1시간 동안 처리하였다.
- [134] 이후, 각 처리군의 세포로부터 단백질을 분리하였다. 단백질을 분리하기 위해 단백질 용해 완충액(protein lysis buffer; pH 7.9, with 1.5 mM MgCl_2 , 10 mM KCl) $50 \mu\text{l}$ 를 넣고, 4°C 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 $20 \mu\text{g}$ 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 $1:1,000$ 으로 희석하여 4°C 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.
- [135] 모든 결과는 SPSS 21.0 패키지(SPSS Inc, Chicago, USA)를 이용하여 분석하였으며, 실험결과는 평균 $\pm$ 표준편차(mean $\pm$ 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.
- [136] 그 결과, 염증반응에 관여하는 대표적인 효소인 iNOS (inducible nitric oxide)의 단백질의 발현은 옥살리플라틴($1 \mu\text{g/ml}$)에 의하여 유의하게 증가하였으나, 이러한 증가는 시린가레지놀(10 및 $100 \mu\text{g/ml}$)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.

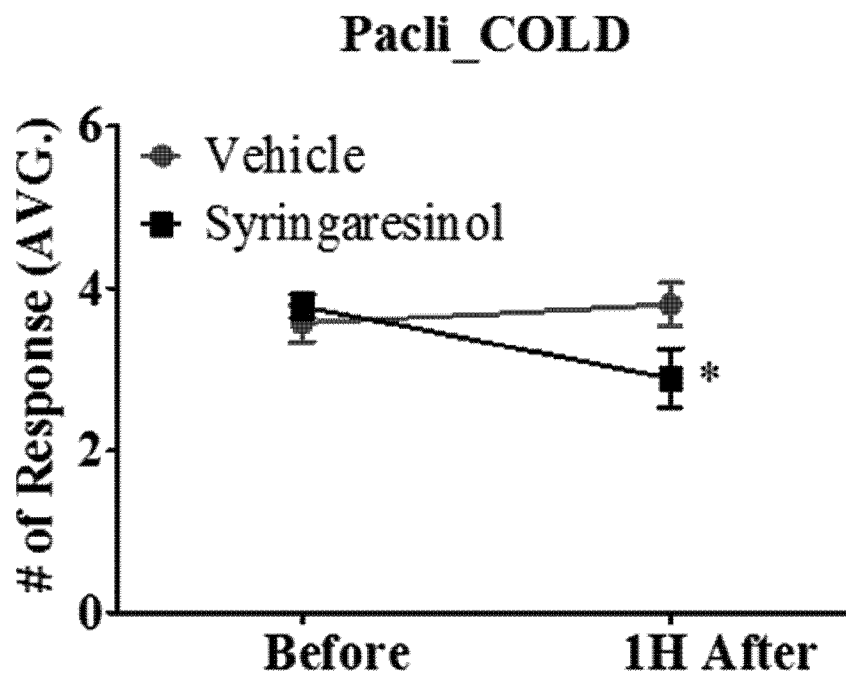
[137]

[138] 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 실시예들은 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.

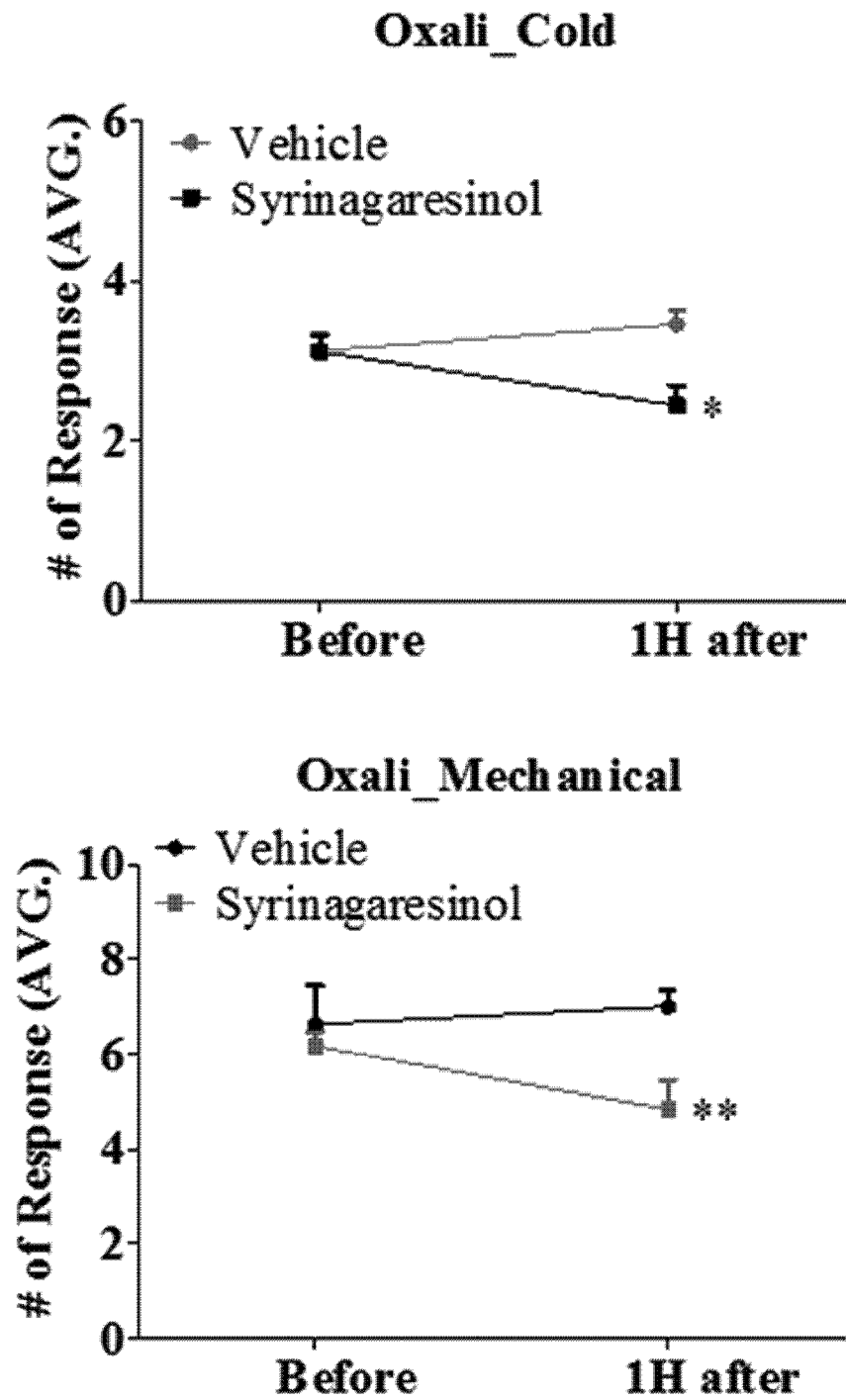
청구범위

- [청구항 1] 시린가레지놀(syringaresinol) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 신경병증성 통증은 항암제에 의한 이질통 또는 말초신경 손상에 의한 통증인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 이질통은 냉 이질통 및 기계적 이질통으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제2항에 있어서, 상기 항암제는 탁산 및 백금계로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 항암제인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 항암제는 파클리탁셀 및 옥살리플라틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 6] 시린가레지놀 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 7] 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 조성물은 5 내지 100 mg/kg의 농도로 경구투여되는 것인, 방법.
- [청구항 9] 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1조성물; 및 항암제를 유효성분으로 함유하는 제2조성물;을 포함하는 암의 예방 또는 치료용 키트.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 제1조성물 및 제2조성물의 투여 경로 및 빈도는 각각 독립적인 것인, 키트.
- [청구항 11] 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1조성물; 및 항암제를 유효성분으로 함유하는 제2조성물;을 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 12] 시린가레지놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 신경병증성 통증의 예방 또는 치료 용도.

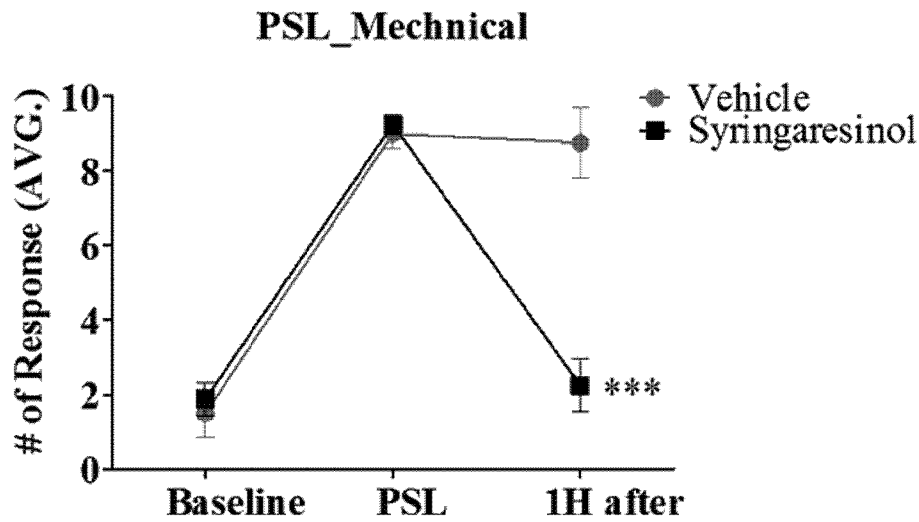
[도1]



[도2]



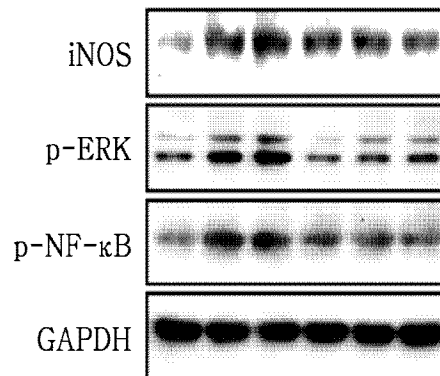
[도3]



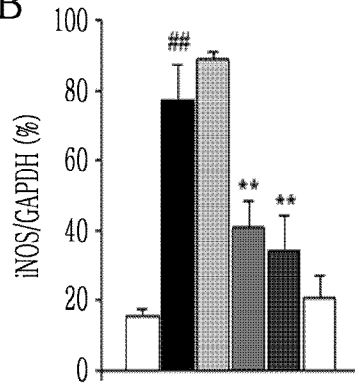
[도4]

A

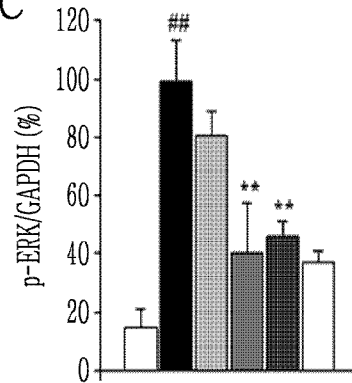
Oxaliplatin (1 μ g/ml) - + + + + -
 Syringaresinol (μ g/ml) - - 1 10 100 100



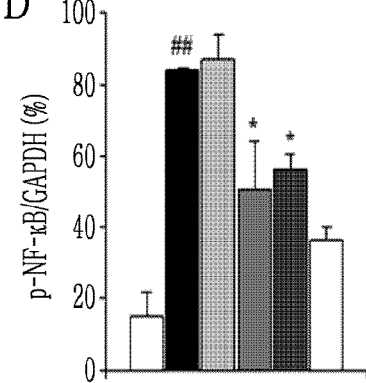
B



C



D



Oxaliplatin (1 μ g/ml) - + + + + -
 Syringaresinol (μ g/ml) - - 1 10 100 100

Oxaliplatin (1 μ g/ml) - + + + + -
 Syringaresinol (μ g/ml) - - 1 10 100 100

Oxaliplatin (1 μ g/ml) - + + + + -
 Syringaresinol (μ g/ml) - - 1 10 100 100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/013091

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/34(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 25/02(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/34; A01N 65/00; A23L 33/10; A61K 36/254; A61K 45/06; A61P 25/04; A61P 25/02 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: 시린가레지놀(syringaresinol), 신경병성 통증(neuropathic pain), 암(cancer), 이질통(allodynia)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2004-0033983 A (THE SANG JI EDUCATION FOUNDATION) 28 April 2004. See abstract; examples 4 and 6; pages 2-3 and 14; and claims 1-15.	1-3,6,12
Y		4-5,9-11
Y	KIM, C. et al. The suppressive effects of Cinnamomi Cortex and its phytochemical coumarin on oxaliplatin-induced neuropathic cold allodynia in rats. Molecules. 2016, vol. 21, thesis no.:1253, pp. 1-12. See abstract; figure 1; and pages 1-2 and 7-8.	4-5,9-11
X	CHO, Y. S. et al. Syringaresinol suppresses excitatory synaptic transmission and picrotoxin-induced epileptic activity in the hippocampus through presynaptic mechanisms. Neuropharmacology. 2018, vol. 131, pp. 68-82. See abstract; figure 8; and page 81.	1-3,6,12
A	KR 10-2018-0043184 A (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) 27 April 2018. See abstract; paragraph [0004]; and claims 1-9.	1-6,9-12
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 January 2021		Date of mailing of the international search report 14 January 2021
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/013091

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 9005678 B1 (JIANGSU PROVINCE INSTITUTE OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE) 14 April 2015. See entire document.	1-6,9-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/013091

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.: **7-8**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 7-8 pertain to a method for treatment of the human body, and thus pertain to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/013091

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2004-0033983	A	28 April 2004	None			
KR	10-2018-0043184	A	27 April 2018	KR	10-1976142	B1	28 August 2019
				US	2020-0038363	A1	06 February 2020
				WO	2018-074863	A1	26 April 2018
US	9005678	B1	14 April 2015	CN	103585613	B	25 November 2015
				CN	103585613	A	19 February 2014

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/34(2006.01)i, A61K 45/06(2006.01)i, A61P 25/04(2006.01)i, A61P 25/02(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/34; A01N 65/00; A23L 33/10; A61K 36/254; A61K 45/06; A61P 25/04; A61P 25/02

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: 시린가레지놀(syringaresinol), 신경병성 통증(neuropathic pain), 암(cancer), 이질통(allodynia)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2004-0033983 A (학교법인 상지학원) 2004.04.28 요약; 실시예 4, 6; 페이지 2-3, 14; 청구항 1-15	1-3,6,12
Y		4-5,9-11
Y	KIM, C. 등, 'The suppressive effects of Cinnamomi Cortex and its phytocompound coumarin on oxaliplatin-induced neuropathic cold allodynia in rats', Molecules, 2016, 21권, 논문번호:1253, 페이지 1-12 초록; 도면 1; 페이지 1-2, 7-8	4-5,9-11
X	CHO, Y. S. 등, 'Syringaresinol suppresses excitatory synaptic transmission and picrotoxin-induced epileptic activity in the hippocampus through presynaptic mechanisms', Neuropharmacology, 2018, 131권, 페이지 68-82 초록; 도면 8; 페이지 81	1-3,6,12
A	KR 10-2018-0043184 A (서울대학교산학협력단) 2018.04.27 요약; 단락 [0004]; 청구항 1-9	1-6,9-12
A	US 9005678 B1 (JIANGSU PROVINCE INSTITUTE OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE) 2 015.04.14 전체 문헌	1-6,9-12

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X”에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

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

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

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

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

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

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

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2021년 01월 14일 (14.01.2021)

국제조사보고서 발송일

2021년 01월 14일 (14.01.2021)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



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

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

정다원

전화번호 +82-42-481-5373



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: 7-8
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 7-8은 인체의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제 17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 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 10-2004-0033983 A	2004/04/28	없음	
KR 10-2018-0043184 A	2018/04/27	KR 10-1976142 B1 US 2020-0038363 A1 WO 2018-074863 A1	2019/08/28 2020/02/06 2018/04/26
US 9005678 B1	2015/04/14	CN 103585613 A CN 103585613 B	2014/02/19 2015/11/25