(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0003666
(43) 공개일자 2020년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/185 (2006.01) *A23L 33/105* (2016.01)
A61P 13/02 (2006.01) *A61P 13/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/185 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2018-0076711
(22) 출원일자 2018년07월02일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
(주)휴온스
경기도 성남시 분당구 판교로 253 ,씨동902호(삼평동,판교이노밸리)
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
임종환
경기도 안산시 단원구 광덕서로 43, 104동 1401호(고잔동, 단원마을아파트)
김현준
경기도 수원시 장안구 화산로187번길 19, 107동 501호(천천동, 삼성래미안아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인필앤온지

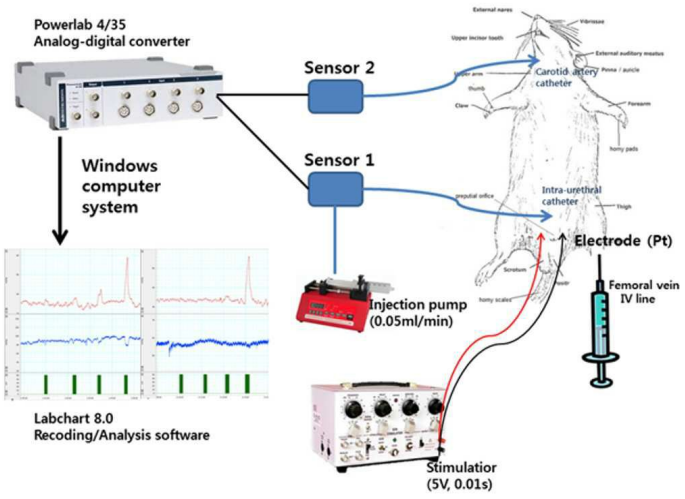
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **사군자 추출물을 함유하는 하부요로증상 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 사군자 추출물을 유효성분으로 함유하는 하부요로증상 예방 또는 치료용 조성물 약학 조성물 및 식품 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 사군자 추출물은 교감신경 항진에 따른 평활근 수축을 억제하여 하부요로증상의 치료 및 예방에 유용하게 이용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 13/02 (2018.01)
A61P 13/08 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/30 (2013.01)
(72) 발명자
남민우
경기도 안산시 단원구 안산천남로 245, 904동 504호 (고잔동, 그린빌9단지아파트)
연성흠
경기도 화성시 향남읍 행정동로 64, 1409동 1303호(향남시범살구꽃마을풍림아이원아파트)
오명환
경기도 광주시 오포읍 상태길 73-39, A동 302호 (삼성힐스테이트)
윤지수
경기도 안산시 상록구 광덕1로 355, 702호(이동,데코스포텔)
권효정
대전광역시 유성구 지족로 343, 203동 1204호(지족동, 반석마을아파트2단지)
이규필
대전광역시 유성구 노은로 353, 302동 1202호(하기동, 송림마을아파트3단지)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2016190262
부처명 농림수산식품부
연구관리전문기관 농림수산식품기술기획평가원
연구사업명 농생명산업기술개발사업
연구과제명 사군자 추출물을 이용한 남성비뇨생식기 건강 개선용 기능성 식품소재 개발
기 여 율 1/1
주관기관 주식회사 휴온스
연구기간 2016.09.05 ~ 2018.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

사군자(*Quisqualis indica*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 하부요로증상(Lower urinary tract symptoms: LUTS) 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 추출물은 사군자의 물, 탄소수 1-4의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물에 의한 추출물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 추출물은 교감신경 항진에 따른 평활근 수축을 억제하는 효과를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 하부요로증상은 교감신경 항진, 평활근 수축, 배뇨근의 과활동성, 방광수축력 감소, 과민성 방광, 노화, 성호르몬 변화, 중추 신경변화, 방광의 신경 변화 및 약물복용으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상에 의하여 발생하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 하부요로증상은 전립선 비대증을 수반하거나 또는 수반하지 않는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 추출물은 건조 분말인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여용인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

사군자(*Quisqualis indica*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 하부요로증상(Lower urinary tract symptoms: LUTS) 예방 또는 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 사군자 추출물을 함유하는 하부요로증상 예방 또는 치료용 약학 및 식품 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 사군자(使君子; *Quisqualis indica*)는 사군자과에 속하는 덩굴나무 식물로서, 줄기의 길이가 7m 가량이고, 잎은 달걀 모양 또는 긴 길둥근 모양으로 7~12cm이다. 동남 아시아 원산 식물로, 꽃이 아름답고 향기가 좋아 각국에서 재배한다. 여름에서 가을에 걸쳐 흰 다섯잎 꽃이 개화하며, 후에 붉은색으로 변한다. 사군자 열매(*Quisqualis Fructus*)는 니코틴 중독의 중화제, 회충 구제, 소아 감질, 살충제 등으로 사용되며, 약한 향기가 있고 맛은 약간 달다.

[0003] 하부요로증상(Lower urinary tract symptoms: LUTS)이란 배뇨와 관련하여 나타나는 증상으로서, 저장 증상, 배

뇨 증상 및 배뇨 후 증상을 포괄하는 병명이다. 배뇨와 관련하여 나타나는 이러한 증상들은 과거 남성의 전립선 비대증과 연관된 것으로 생각되어 전립선증이라고 하였으나, 전립선 비대증과 무관한 인자에 의해서도 빈번히 발생하고 남성뿐만 아니라 여성에서도 나이가 들면서 발병함이 밝혀짐에 따라, 이를 전립선 비대증과 분리된 별도의 질병으로 인정하여 1994년에 하부요로증상(LUTS)이라는 용어가 도입되었다(P Abrams, New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism", *BMJ* 1994 Apr, 308:929-930). 현재 하부요로증상(LUTS)이라는 병명은 장, 배뇨 및 배뇨 후 증상 등의 요로증상을 포괄하는 국제적으로 인정된 용어이며, Wein에 의해 제안된 분류법과도 잘 연관되어 있다(AJ. Wein, Classification of neurogenic voiding dysfunction, *J Urol* 1981 May, 125(5):605-609).

[0004] 하부요로증상을 유발할 수 있는 원인으로는 출구 폐쇄, 교감신경 항진, 평활근 수축(긴장), 배뇨근의 과활동성, 방광수축력 감소, 과민성 방광, 노화, 성호르몬 변화, 뇌-척수 신경질환, 약물복용 등이 밝혀져 있다. 이러한 요인에 의한 방광의 신경 변화, 중추 신경변화, 배뇨근과 방광의 형태-기능학적 변화가 생기고 하부요로 증상이 유발된다.

[0005] 하부요로증상을 일으키는 주요 질환은 남녀 간에 차이가 있는데, 이는 해부학적 구조의 차이로 인한 것으로, 남성에서는 전립선비대증으로 인한 출구 폐쇄가 가장 흔하며, 여성에서는 복압성 요실금과 과민성 방광이 흔한 질환이다. 그 밖에도 배뇨근 저활동성, 배뇨근 불안정, 감각성 절박뇨 등에 의해서도 나타날 수 있다.

[0006] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허공보 제10-2013-0013712호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 천연 약재로서 사군자 추출물을 함유하는 하부요로증상(Lower urinary tract symptoms: LUTS)의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데 있다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 상기 추출물을 함유하는 하부요로증상 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는데 있다.

[0010] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 하나의 관점은 사군자(*Quisqualis indica*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 하부요로증상(Lower urinary tract symptoms: LUTS) 예방 또는 치료용 약학 조성물 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명자들은 하부요로증상을 효과적으로 치료 또는 예방할 수 있으며 인체에 안전한 물질, 특히 식물-유래 물질을 개발하고자 노력하였고, 그 결과 종래부터 한약재로 사용되고 있는 사군자가 하부요로증상을 치료 또는 예방하는 데 매우 유효하다는 것을 밝혀내었다.

[0013] 본 발명의 조성물은 유효성분으로서 사군자 추출물을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 '추출물'은 사군자에 추출용매를 처리하여 얻은 추출 결과물뿐만 아니라 사군자 자체를 동물에게 투여할 수 있도록 제형화(예컨대, 분말화)된 사군자 가공물도 포함하는 의미를 갖는다.

[0014] 본 발명의 조성물에서 이용되는 사군자 추출물을 추출용매를 처리하여 얻는 경우에는, 다양한 추출용매가 이용될 수 있다. 바람직하게는, 극성 용매 또는 비극성 용매를 이용할 수 있다. 극성 용매로서 적합한 것은, (i) 물, (ii) 알코올(바람직하게는, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 노말-프로판올, 이소-프로판올, 노말-부탄올, 1-펜탄올, 2-부톡시에탄올 또는 에틸렌글리콜), (iii) 아세트산, (iv) DMFO(dimethyl-formamide) 및 (v)

DMSO(dimethyl sulfoxide)를 포함한다. 비극성 용매로서 적합한 것은, 아세톤, 아세토나이트릴, 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 플루오로알칸, 펜탄, 헥산, 2,2,4-트리메틸펜탄, 데칸, 사이클로헥산, 사이클로펜탄, 디이소부틸렌, 1-펜텐, 1-클로로부탄, 1-클로로펜탄, o-자일렌, 디이소프로필 에테르, 2-클로로프로판, 톨루엔, 1-클로로프로판, 클로로벤젠, 벤젠, 디에틸 에테르, 디에틸 설파이드, 클로로포름, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 어닐린, 디에틸아민, 에테르, 사염화탄소 및 THF를 포함한다.

[0015] 보다 바람직하게는, 본 발명에서 이용되는 추출용매는 (a) 물, (b) 탄소수 1-4의 무수 또는 함수 저급 알코올(메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등), (c) 상기 저급 알코올과 물과의 혼합용매, (d) 아세톤, (e) 에틸 아세테이트, (f) 클로로포름, (g) 부틸아세테이트, (h) 1,3-부틸렌글리콜, (i) 헥산 및 (j) 디에틸에테르를 포함한다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 추출물은 물, 메탄올, 에탄올 또는 이의 조합을 사군자에 처리하여 수득한 것이다.

[0016] 본 발명의 사군자 재료를 분쇄한 후 시료 중량의 약 1 내지 100배, 바람직하게는 약 2 내지 20배에 달하는 부피의 물, 주정, 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합용매로부터 선택된 극성용매, 바람직하게는 물 또는 물 및 주정 혼합용매, 보다 바람직하게는 물 또는 1 내지 30%(v/v) 물 및 주정 혼합용매로 20 내지 120℃, 바람직하게는 30 내지 80℃에서 약 1 내지 72시간, 바람직하게는 2 내지 12시간 동안에서 열수 추출, 냉침 추출, 환류 냉각 추출 또는 초음파 추출 등의 추출방법을 사용하여, 보다 바람직하게는 환류 냉각 추출한 후 감압 농축하여 고형분 10 내지 100%, 바람직하게는 20 내지 50%, 보다 바람직하게는 20 내지 30%까지 감압 농축한다. 그리고 분무건조를 위하여 고형분양 대비 부형제, 1:0 내지 1:10, 바람직하게는 1:0.2 내지 1:5, 보다 바람직하게는 1:0.5 내지 1:2의 부형제를 넣은 후, 분무건조 하여 본 발명의 사군자 추출분말을 수득할 수 있다.

[0017] 본 발명의 일 구현예에서는 유효성분으로서 사군자 열매(*Quisqualis Fructus*) 추출물을 포함할 수도 있는데, 이는 덩굴나무 식물인 사군자(*Quisqualis indica*) 나무의 열매로서, 열매의 길이는 3cm 가량이고 원뿔 모양이며 검은색으로 익는다.

[0018] 본 명세서에서 사용되는 용어 '추출물'은 상술한 바와 같이 당업계에서 조추출물(crude extract)로 통용되는 의미를 갖지만, 광의적으로는 추출물을 추가적으로 분획(fractionation)한 분획물도 포함한다. 즉, 사군자 추출물은 상술한 추출용매를 이용하여 얻은 것뿐만 아니라, 여기에 정제과정을 추가적으로 적용하여 얻은 것도 포함한다. 예컨대, 상기 추출물을 일정한 분자량 컷-오프 값을 갖는 한외 여과막을 통과시켜 얻은 분획, 다양한 크로마토그래피(크기, 전하, 소수성 또는 친화성에 따른 분리를 위해 제작된 것)에 의한 분리 등, 추가적으로 실시된 다양한 정제 방법을 통해 얻어진 분획도 본 발명의 사군자 추출물에 포함되는 것이다.

[0019] 본 발명에서 이용되는 사군자 추출물은 감압 증류 및 동결 건조 또는 분무 건조 등과 같은 추가적인 과정에 의해 분말 상태로 제조될 수 있다.

[0020] 본 발명에 따른 사군자 추출물은 교감신경 항진에 따른 평활근 수축을 억제하는 효과를 갖는다.

[0021] 본 발명에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 하부요로증상의 예는 교감신경 항진, 평활근 수축, 배뇨근의 과활동성, 방광수축력 감소, 과민성 방광, 노화, 성호르몬 변화, 중추 신경변화, 방광의 신경 변화 및 약물복용으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상에 의하여 발생하는 것을 포함한다.

[0022] 본 발명에 있어서, 상기 하부요로증상은 전립선 비대증을 수반하거나 또는 수반하지 않을 수 있으며, 본 발명에 따른 사군자 추출물은 교감신경 항진에 따른 평활근 수축을 억제하는 효과를 나타내므로 전립선 비대증 치료와 무관하게 하부요로증상의 예방 및 치료 효과를 나타낼 수 있다.

[0023] 본 발명의 조성물이 약학 조성물로 제조되는 경우, 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 조성물에 포함되는 약학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약학 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.

[0024] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 바람직하게는 경구 투여 방식으로 적용된다.

[0025] 본 발명의 약학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태,

음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 일반적인 투여량은 성인 기준으로 0.001-100 ㎎/kg 범위 내이다.

[0026] 본 발명의 약학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액, 시럽제 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 산제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캅셀제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

[0027] 본 발명의 조성물은 식품 조성물로 제공될 수 있다.

[0028] 본 발명의 조성물이 식품 조성물로 제조되는 경우, 유효성분으로서 사군자 추출물뿐만 아니라, 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함하며, 예를 들어, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소, 조미제 및 향미제를 포함할 수 있다. 상술한 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스, 올리고당 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 사이클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜을 사용할 수 있다. 향미제로서 타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진) 등의 천연 향미제 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 사용할 수 있다. 예컨대, 본 발명의 식품 조성물이 드링크제로 제조되는 경우에는 본 발명의 사군자 추출물 이외에 구연산, 액상과당, 설탕, 포도당, 초산, 사과산, 과즙, 두충 추출액, 대추 추출액, 감초 추출액 등을 추가로 포함시킬 수 있다.

발명의 효과

[0029] 본 발명의 조성물은 교감신경 항진에 따른 평활근 수축을 억제하여 하부요로증상을 예방 및 치료하는데 큰 효능을 발휘한다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1은 경동맥으로부터 요도 내압과 혈압을 동시에 측정하기 위하여 수립한 실험 계획을 도시한 것이다.

도 2는 α1- 아드레날린성 차단제인 탐술로신, 및 hypogastric 신경 자극(5V, 0.01s로 설정; 5Hz, 10Hz, 20Hz 빈도)에 반응하는 요도 내압의 생체 내 기록을 나타낸 것이다.

도 3은 테스토스테론 주입으로 BPH 유도를 위한 실험 프로토콜을 나타낸 것이다.

도 4는 intact, TP 유도된 BPH, 피나스테리드 투여한 BPH, 및 사군자추출물 투여한 BPH 사이의 요도 내압의 변화를 비교하여 나타낸 것이다.

도 5는 TP 유도된 BPH, 피나스테리드 투여한 BPH, 및 사군자추출물 투여한 BPH 사이의, hypogastric 신경 자극을 통한 요도 내압 변화에 미치는 영향을 나타낸 것이다.

도 6은 1-adrenergic agonist인 페닐에프린(0.01mg/Kg, 0.03mg/Kg, 0.1mg/kg; 정맥투여)에 대한 반응으로, intact, TP 유도된 BPH, 피나스테리드 투여한 BPH 사이의, 요도 내압 변화의 생체 내 기록을 나타낸 것이다.

도 7은 TP 유도된 BPH, 피나스테리드 투여한 BPH, 및 사군자추출물 투여한 BPH 사이의, 대퇴 동맥을 통한 phenylephrine loading에 의한 요도 내압 변화에 대한 영향을 나타낸 것이다.

도 8은 TP 유도된 BPH, 피나스테리드 투여한 BPH, 및 사군자추출물 투여한 BPH 사이의, 사군자의 하부 요로, 복부 전립선, 고환 및 해면체에 대한 영향을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명 하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0032] **실시예**

[0033] **사군자 추출물의 제조**

[0034] 한약재상에서 사군자(*Quisqualis indica*)를 구입하여 음건한 뒤, 조분쇄기를 사용하여 분쇄하였다. 70% 에탄올

을 50kg 시료의 10배수에 해당하는 500L를 넣은 후, 80℃ 에서 6시간 동안 환류 추출하였으며 2회 반복하였다. 그리고 5 um cartridge filter를 사용하여 고형물을 제거하고, 냉각 콘덴서가 장착된 농축 장치로 60℃에서 고형분 25% 수준까지 감압 농축하였다. 여기에 고형분양의 1:1에 해당하는 부형제를 투입한 후, 분무건조를 이용하여 사군자추출분말을 얻었다.

[0036] **전립선비대증에 의한 요도내압변화를 관찰하기 위한 모델동물 확립**

[0037] 요도내압 측정을 통한 하부요로증상의 완화 효능 평가를 위해 10주령 수컷 SD 랫드 전립선 요도부의 압력 측정하였다. 경동맥으로부터 요도 내압과 혈압을 동시에 측정하기 위하여 수립한 실험 계획을 도 1에 표시하였다.

[0038] 실험동물로는 체내 전립선 요도압의 측정을 위해서 10주령의 Sprague-Dawley 수컷 래트(380 ~ 400g)를 사용하였다. 마취 후 하복부에 정중절개를 한 다음 방광을 노출시켜서 주사기로 소변을 제거하고 방광이 소변으로 다시 채워지는 것을 막기 위해서 요관에 폴리에틸렌 도관을 설치하여 소변을 체외로 빼내었다.

[0039] 요도압력을 측정하기 위해서 PE tube을 외요도구를 통해서 전립선 요도부에 위치시키었다. 전립선 요도부의 tube를 연결한 후 약 30분 정도의 안정기를 거친 다음, 하복신경에 전기자극을 주고 변화를 관찰한 뒤, 다양한 농도의 시료를 정맥주사로 투여하여 전기자극을 주고 요도압력 상승의 변화 관찰하였다.

[0040] 전기자극은 platinum bipolar hook electrode로 하였고, 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz로 주파수 변화를 주고, 전압은 5 V, 진폭은 1 ms (S48 Square Pulse Stimulator, Grass Technologies, USA)로 하복신경을 자극하여 변환기(FT03, Grass Telefactor West Warwick, RI, USA)를 통해 전립선 요도부의 압력 변화 관찰하여 주파수 세기에 따른 전립선 요도부의 압력을 측정하였다.

[0041] 하복 신경에 전기자극을 주게 되면 요도내압의 수축이 나타나고, 데이터 분석은 수축기에 면적을 계산(Origin program)하여 데이터를 비교하였다.

[0042] 정상 래트에서의 주파수 세기에 따른 요도내압을 확인하기 위해 전기 자극 조건은 1 ms, 5 V, 60 s로 동일하게 하고 주파수의 세기(5, 10, 20 Hz)를 다르게 하였다. 주파수가 강해짐에 따라 요도내압 수축율도 증가하는 것이 확인되었다.

[0044] **In vivo 요도내압 측정기법 확립 및 알파차단효과 및 교감신경자극 반사 평가**

[0045] 실험방법을 통해 준비되어진 동물에 0.01 mg/kg의 알파차단제인 탐술로신(tamsulosin)을 정맥주사하여 요도내압의 변화와 혈압의 변화를 관찰하였다. 도 2에서와 같이 정상군의 동물에서는 35 mmHg의 안정적인 요도내압력이 탐술로신 처치 후 10 mmHg 낮아져 25 mmHg에 항정상태를 유지하였다.

[0046] 실험동물의 노출된 방광을 기준으로 전립선(prostate)과 요도(urethral)의 위치를 추정하여 요도 부분을 자극시키기 위하여, 방광 노출부의 정중선 꼬리쪽 5mm아래를 기준으로 좌측 우측 각각 5mm씩 떨어진 곳에 백금 전극을 위치하여 5V, 0.01s로 설정하여 5Hz, 10Hz, 20Hz의 빈도로 자극하였다. 자극의 빈도(Hz)에 비례하여 요도내압의 상승이 일어났으며, 탐술로신 투여시에 현저히 요도내압의 상승이 감소하는 것이 확인되었다(도 2).

[0048] **전립선비대증의 유발과 시료 처치 방법**

[0049] 요도내압 측정을 통한 하부요로증상의 완화 효능 평가를 위해 10주령 수컷 SD 랫트 전립선 요도부의 압력을 측정하고, 전립선비대증 모델동물에서의 시료 처치군에서의 하부요로증상 완화 효능 평가하였다.

[0050] 아래의 조건으로 테스토스테론(Testosterone)과 동시에 4주간 각 실험군별로 다른 조건의 실험조건을 제공하고, 4주차에 요도내압 및 하복신경을 자극을 통한 전립선 요도부의 압력 변화를 관찰하였다. 테스토스테론 주입으로 BPH 유도를 위한 실험 프로토콜은 도 3에 요약하였다.

[0052] **실험결과**

[0053] (1) 휴지기 요도내압의 변화

[0054] 옥수수유(corn oil)를 경구 투여한 intact군에 TP를 정맥주입으로 처치하여 유도한 BPH군에서 요도내압의 유의한 상승을 관찰하였으며, 이러한 요도내압의 상승은 5α-reductase 억제제인 피나스테리드(Finasterid)를 경구 투여함으로서 감소하였고, 사군자 추출물 경구 투여군에서도 finasteride 투여군과 동등한 요도내압 감소를 관찰하였다(도 4).

[0055] (2) 하복신경(hypogastric nerve) 자극을 통한 요도내압 변화에 미치는 영향

[0056] 교감신경계 항진을 통해 요도내압을 상승시키는 하복신경(hypogastric nerve)을 선택적으로 전기자극으로 흥분시키어 유의한 요도내압의 상승을 관찰하였다. 이러한 요도내압의 상승은 자극의 강도 (자극빈도, 5Hz, 10Hz, 20Hz)를 증가시킬수록 그 상승이 증가하였다.

[0057] 옥수수유(corn oil)만을 투여한 intact군에 비하여 TP를 처치하여 유도한 BPH군의 신경자극에 의한 요도내압의 상승은 크게 증가되었으며, BPH군에 피나스테리드 또는 사군자 추출물을 투여한 군에서는 신경자극에 의한 요도내압의 상승이 크게 감소하여 대조군과 유사한 수준의 요도내압 상승을 관찰하였다(도 5).

[0058] 이는 전립선 이완 효능 보다는 전립선의 크기를 감소시킴으로써 압박성 요도내압상승을 억제하는 효능을 갖는 것으로 판단된다.

[0059] (3) 전신(systemic) 교감신경 항진에 의한 요도내압 변화에 미치는 영향

[0060] 0.01 mg/Kg, 0.03 mg/Kg 및 0.1 mg/Kg의 페닐에프린(Phenylephrine)을 대퇴동맥(femoral artery)을 통해 주입하여 일어나는 요도내압의 변화를 관찰하였다.

[0061] 0.01 mg/kg 페닐에프린 투여시에는 크게 다르지 않던 요도내압의 상승이 0.03, 0.1 mg/kg 자극시에 BPH군에 비하여 사군자 투여군에서 현저히 감소하였다. 이와는 달리 BPH + Finasteride 투여군의 경우 요도내압의 상승이 BPH군과에 비하여 차이가 없었다(도 6 및 도 7).

[0062] 이와 같은 차이점은 사군자 추출물이 피나스테리드와는 달리 전신 교감신경 항진에 의한 평활근의 수축을 억제하여 요도내압상승을 억제하는 효능을 갖는 것으로 판단된다.

[0063] (4) 전립선 크기에 미치는 영향

[0064] 테스토스테론(10 mg/kg, s.c.)을 투여하여 유도한 전립선 비대군은 대조군에 비해 전립선의 무게가 유의하게 증가하였다.

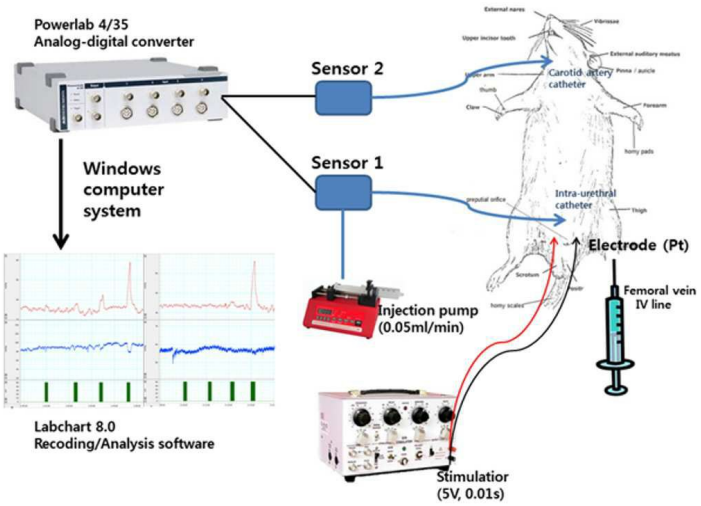
[0065] 반면, 5-알파 환원효소 억제제로 임상에서 사용 중인 피나스테리드 처리군은 전립선비대군에 비해 전립선의 무게가 유의하게 감소하였다.

[0066] 사군자 처리군에서는 전립선비대 유도군에 비해 전립선 무게가 감소하였으나 피나스테리드 처리군에 비해서는 전립선의 무게의 감소가 미미하였다(도 8).

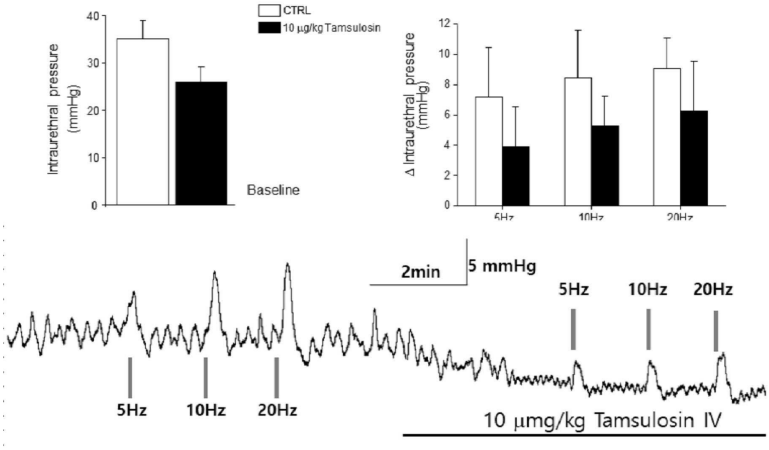
[0067] 도 6 내지 8의 결과를 종합해 보면, 피나스테리드는 전립선 크기 감소를 통하여 압박성 요도내압상승을 억제하는 반면에, 사군자 추출물은 전립선 비대증과 무관한 요도내압상승도 억제하는 효능을 갖는 것으로 판단된다.

도면

도면1

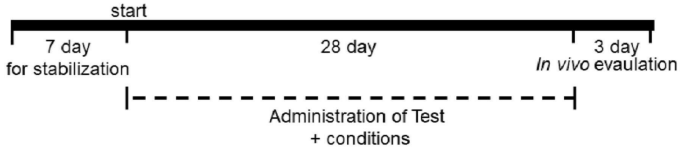


도면2

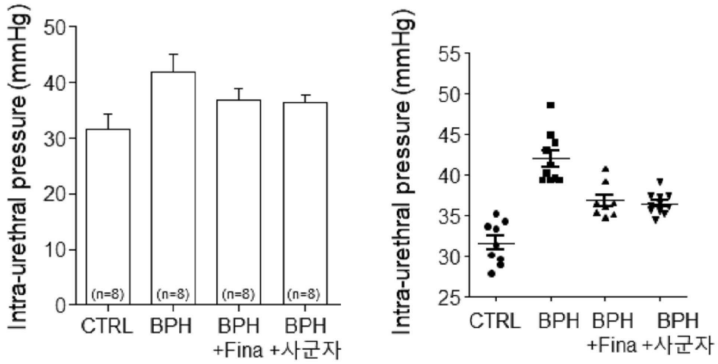


도면3

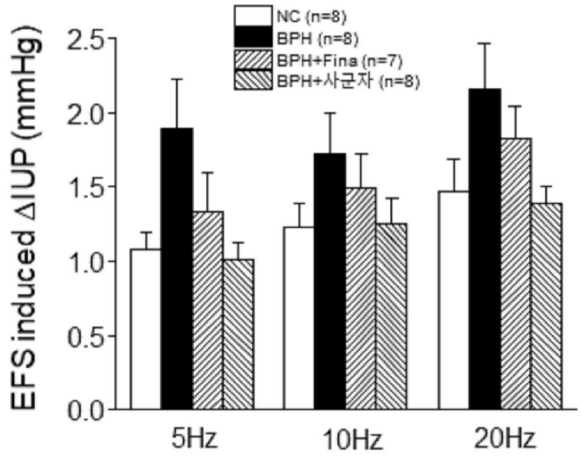
Groups		
BPH	Testosterone (3mg/Kg of BW/day)	
BPH + Comps	Testosterone (3mg/Kg of BW/day) (S.C.)	Supplied with Comps 450mg/Kg of BW/day (P.O.)
BPH+ Fina	Testosterone (3mg/Kg of BW/day) (S.C.)	Supplied with Finasteride 10mg/Kg of BW/day (P.O.)
BPH +Fina+Comps	Testosterone (3mg/Kg of BW/day) (S.C.)	Supplied with Comps 450mg/Kg and Finasteride 10mg/Kg of BW/day (P.O.)



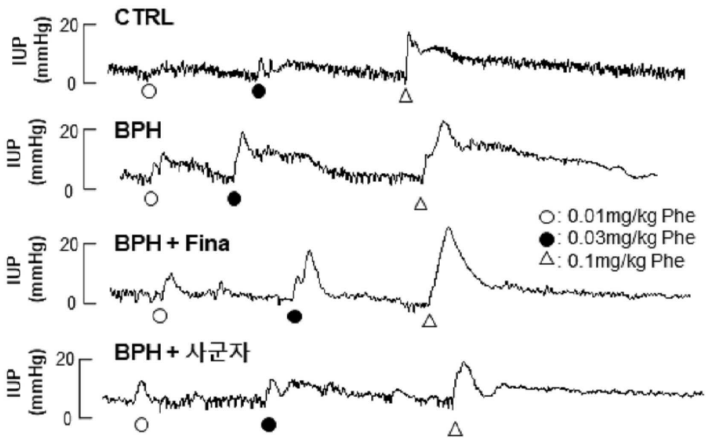
도면4


Intra-urethral pressure (mmHg)
50
40
30
20
10
0
(n=8)
(n=8)
(n=8)
(n=8)
CTRL
BPH
BPH +Fina
BPH +사군자
Intra-urethral pressure (mmHg)
55
50
45
40
35
30
25
CTRL
BPH
BPH +Fina
BPH +사군자

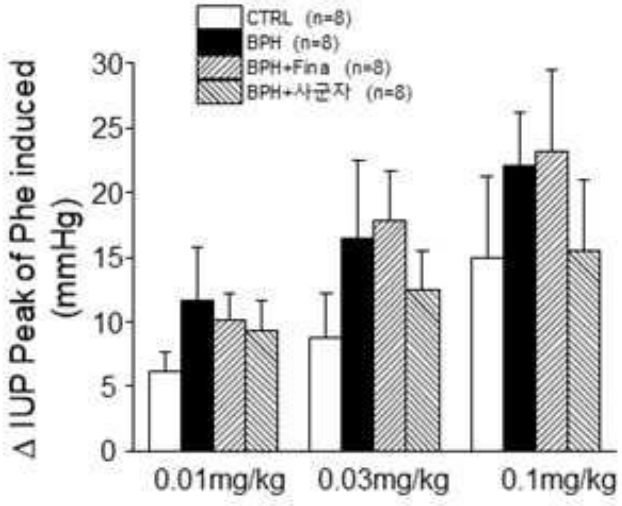
도면5


NC (n=8)
BPH (n=8)
BPH+Fina (n=7)
BPH+사군자 (n=8)
EFS induced ΔIUP (mmHg)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
5Hz
10Hz
20Hz

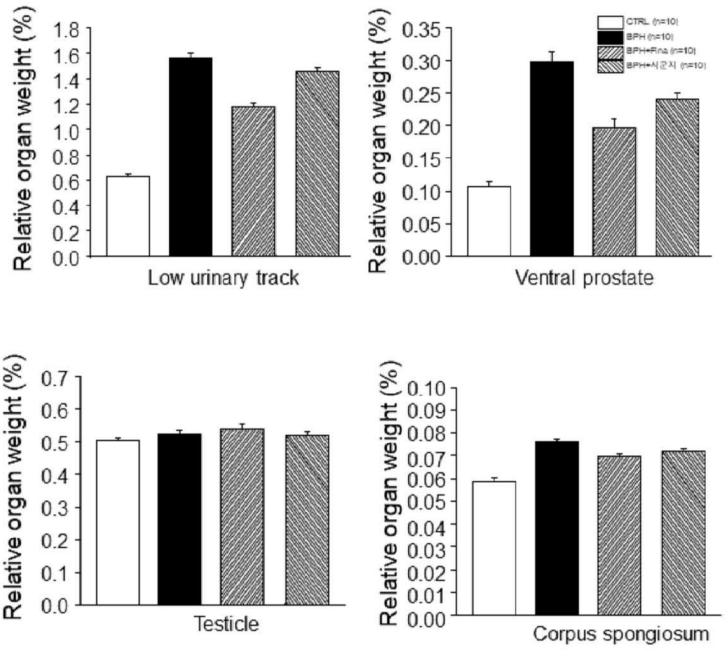
도면6


CTRL
BPH
BPH + Fina
BPH + 사군자
IUP (mmHg)
20
0
○: 0.01mg/kg Phe
●: 0.03mg/kg Phe
△: 0.1mg/kg Phe

도면7


CTRL (n=8)
BPH (n=8)
BPH+Fina (n=8)
BPH+사군자 (n=8)
Δ IUP Peak of Phe induced (mmHg)
30
25
20
15
10
5
0
0.01mg/kg
0.03mg/kg
0.1mg/kg

도면8


Relative organ weight (%)
Low urinary track
Ventral prostate
Testicle
Corpus spongiosum