



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0089643
(43) 공개일자 2020년07월27일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 36/9066</i> (2006.01) <i>A23L 33/105</i> (2016.01)
 <i>A61K 36/61</i> (2006.01) <i>A61P 13/08</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 36/9066</i> (2013.01)
 <i>A23L 33/105</i> (2016.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-0006444
 (22) 출원일자 2020년01월17일
 심사청구일자 2020년01월17일</p> <p>(30) 우선권주장
 1020190006331 2019년01월17일 대한민국(KR)
 기술이전 희망 : 기술양도</p> | <p>(71) 출원인
 경희대학교 산학협력단
 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)</p> <p>(72) 발명자
 엄재영
 서울특별시 성북구 한천로 713, 505동 1902호(장위동)
 정윤우
 서울특별시 동대문구 천장산로7길 64-14, 101호(이문동)
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 위병갑</p> |
|--|--|

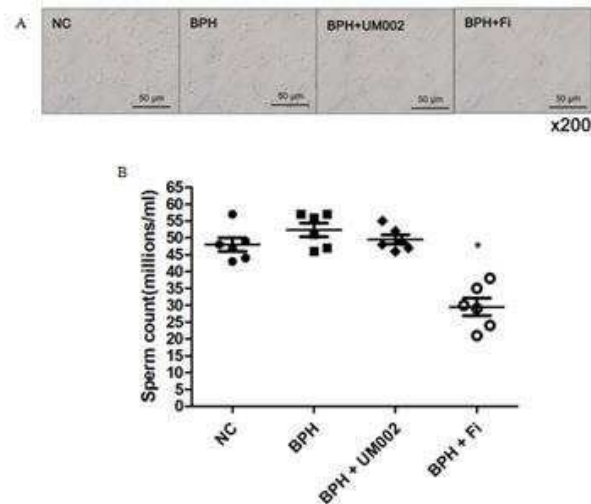
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **울금 및 정향의 혼합 추출물을 포함하는 전립선비대증의 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 울금 및 정향의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선비대증의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로서, 상기 혼합 추출물은 디하이드로테스토스테론(Dihydrotestosterone), 안드로겐수용체(Androgen Receptor), 전립선 특이항원(Prostate Specific Antigen), 에스트로겐 수용체 α (Estrogen receptor α), 증식세포핵항원(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA), 사이클린 B1(Cyclin B1) 및 핵인자 카파 B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)의 발현을 억제하며, 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드보다 낮은 부작용을 가지는 것을 확인함으로써 전립선비대증의 예방 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

대표도 - 도17



(52) CPC특허분류

A61K 36/61 (2013.01)

A61P 13/08 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

박진봉

서울특별시 도봉구 덕릉로 349, 406동 201호(창동, 주공4단지아파트)

윤동현

서울특별시 동대문구 천장산로9길 38, 401호(이문동)

이범수

서울특별시 강남구 선릉로 221, 209동 1903호(도곡동, 도곡렉슬아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2018R1A2A3075684

부처명 한국연구재단

연구관리전문기관 경희대학교 산학협력단

연구사업명 중견연구자 지원사업(보호, 육성분야)

연구과제명 상용한약과 피나스테리드의 상호작용 기전규명을 통한 전립선비대증 개선 효능 증대 및 부작용 완화 연구

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교

연구기간 2018.09.01 ~ 2021.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

울금(*Curcumae Radix*) 및 정향(*Syzygii Flos*)의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선비대증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 혼합 추출물은 울금 및 정향을 0.1~10:0.1~10의 중량비로 혼합한 후 추출한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 혼합 추출물은 디하이드로테스토스테론(Dihydrotestosterone), 안드로젠수용체(Androgen Receptor), 전립선 특이항원(Prostate Specific Antigen), 에스트로젠 수용체 α (Estrogen receptor α), 증식세포핵항원(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA), 사이클린 B1(Cyclin B1) 및 핵인자 카파 B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 인자의 발현을 억제하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 혼합 추출물은 간 독소 인자인 알라닌아미노전달효소(alanine transaminase, AST) 및 신 독소 인자인 크레아티닌(Creatinine)의 발현을 억제하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 혼합 추출물은 부정소의 정자 수를 감소시키지 않는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

울금(*Curcumae Radix*) 및 정향(*Syzygii Flos*)의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선비대증의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 혼합 추출물은 울금 및 정향을 0.1 내지 10 : 0.1 내지 10의 중량비로 혼합한 후 추출한 것을 특징으로 하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 울금(*Curcumae Radix*) 및 정향(*Syzygii Flos*)의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선비대증의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 전립선비대증(benign prostatic hyperplasia, BPH)은 전립선이 비대해져 방광 하부의 요로를 막아 소변의 흐름이 감소된 상태로 정의되었으나, 현재는 '50세 이상의 남성에서 빈뇨(8회 이상/일), 야간뇨, 긴박뇨(강하고 갑작스런 요의), 절박뇨(소변을 참기 어려움), 지연뇨(소변의 배출이 지연됨), 단절뇨(소변의 흐름이 끊김), 배뇨시 힘을 주어야 하는 현상 등의 방광 배출 장애를 나타내는 증상을 통칭한 하부 요로증상의 호소'로서 전립선비대증을 정의하고 있다.
- [0004] 전립선비대증 발생의 가장 주요한 유발인자는 연령 증가와 남성 호르몬으로 꼽히고 있고, 전립선의 조직학적 비대는 35세부터 시작되어 60대 남성의 경우 60%, 80대 남성의 경우 90%에서 전립선의 비대가 나타나며, 이 중 50%의 환자군에서 전립선의 비대로 인한 배뇨장애를 호소한 것으로 나타나고 있다.
- [0005] 전립선비대증의 약물 치료제는 크게 알파차단제와 안드로겐억제제(5알파-환원효소 억제제)로 분류된다. 알파차단제는 전립선요도의 압력과 긴장을 낮추어주는 약물로서 시중에서 판매되는 알파차단제로는 테라조신(terazosin), 독사조신(doxazosin), 탐스로신(tamsulosin), 알푸조신(alfuzosin) 등이 있다. 그러나 알파차단제는 전립선의 비대된 현상을 줄여주는 효과는 없으므로 일시적인 치료방법일 뿐이며, 어지럼증, 무기력증, 두통, 시야 장애 등의 부작용이 보고된 바 있다. 안드로겐억제제는 전립선의 비대 과정에서 핵심적인 역할을 수행하는 5알파-환원효소를 억제하여 전립선의 비대를 막아주는 약물이다. 5알파-환원효소 억제제로서 시중에는 피나스테리드(finasteride)와 두타스테리드(dutasteride) 등이 판매되고 있다. 그러나 이들 약물은 복용 후 효과가 나타날 때까지 시간이 오래 걸리며, 성기능 관련 부작용이 보고된 바 있다. 이와 같이 현재까지 시판되거나 개발 중인 약물들은 대부분 여러 부작용을 나타내고 있으므로, 새로운 기전의 전립선비대증 치료제를 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 울금(*Curcumae Radix*) 및 정향(*Syzygii Flos*)의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선비대증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 또 다른 목적은 울금(*Curcumae Radix*) 및 정향(*Syzygii Flos*)의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선비대증의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 달성하기 위하여, 본 발명은 울금(*Curcumae Radix*) 및 정향(*Syzygii Flos*)의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선비대증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0011] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 혼합 추출물은 울금(*Curcumae Radix*) 및 정향(*Syzygii Flos*)을 0.1~10:0.1~10의 중량비로 혼합한 후 추출한 것일 수 있고, 바람직하게는 1:1의 중량비인 것일 수 있다.
- [0012] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 혼합 추출물은 디하이드로테스토스테론(Dihydrotestosterone), 안드로겐수용체(Androgen Receptor), 전립선 특이항원(Prostate Specific Antigen), 에스트로겐 수용체 α (Estrogen receptor α), 증식세포핵항원(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA), 사이클린 B1(Cyclin B1) 및 핵인자 카파 B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 발현량을 억제하는 것일 수 있다.
- [0013] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 혼합 추출물은 간독소 인자인 AST 및 Creatinine의 발현을 증가시키지 않는 것일 수 있다.
- [0014] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 혼합 추출물은 부정소의 정자수를 감소시키지 않는 것일 수 있다.
- [0015] 또한, 본 발명은 울금(*Curcumae Radix*) 및 정향(*Syzygii Flos*)의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선비대증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0017] 본 발명에 따른 울금 및 정향의 혼합 추출물은 상반 관계의 약제를 사용하여도, 전립선비대증과 관련된 인자인 디하이드로테스토스테론(Dihydrotestosterone), 안드로겐수용체(Androgen Receptor), 전립선 특이항원(Prostate Specific Antigen), 에스트로겐 수용체 α (Estrogen receptor α), 증식세포핵항원(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA), 사이클린 B1(Cyclin B1) 및 핵인자 카파 B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)를 효과적으로 억제하여 시너지 효과를 일으킴을 확인하였다. 또한, 기존에 사용되어온 전립선비대증 치료제인 피네스테리드보다 낮은 간독소 인자의 발현을 확인하고, 정자수에 영향을 미치지 않는 것을 확인하여, 상기 피네스테리드의 부작용 및 독성을 완화하는 효과를 확인하였다. 따라서, 본 발명의 울금 및 정향 혼합 추출물은 전립선비대증 치료제로서의 효과적인 치료 효과를 나타내는 바, 관련 산업에 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 본 발명에서 사용한 울금의 기원 식물 및 약용부위의 차이를 나타낸 도이다.

도 2는 각 군에서의 전립선 조직의 무게 및 체중에 대한 전립선 조직의 무게를 보정한 prostate index 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상대조군; BPH 그룹: 질병대조군; BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군; 및 BPH+Fi 그룹: 양성대조군).

도 3은 각 군의 전립선 조직에서의 H&E 염색 결과 및 전립선 상피세포 두께를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상대조군; BPH 그룹: 질병대조군; UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군; 및 BPH+Fi 그룹: 양성대조군; A: 전립선 세포의 조직형태학적 변화; B: 전립선 상피세포 두께 비교).

도 4는 각 군의 전립선 조직에서 디하이드로테스토스테론(Dihydrotestosterone, DHT)의 발현량을 ELIZA를 통해 측정된 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상대조군; BPH 그룹: 질병대조군; BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군;).

도 5는 각 군의 전립선 조직에서 안드로겐수용체(Androgen Receptor, AR)의 발현량을 웨스턴블롯을 통해 측정된 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상대조군; BPH 그룹: 질병대조군; BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군; 및 BPH+Fi 그룹: 양성대조군).

도 6은 각 군의 전립선 조직에서 전립선 특이항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 발현량을 웨스턴블롯을 통해 측정된 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상대조군; BPH 그룹: 질병대조군; 및 BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군).

도 7은 각 군의 전립선 조직에서 에스트로겐 수용체 α (Estrogen receptor α , ER α)의 발현량을 웨스턴블롯을 통해 측정된 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상 대조군; BPH 그룹: 질병 대조군; CR 그룹: 울금 단독 추출물을 주입한 실험군; 및 BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군).

도 8은 각 군의 전립선 조직에서 증식세포핵항원(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA)의 발현량을 웨스턴블롯을 통해 측정된 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상 대조군; BPH 그룹: 질병 대조군; BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군).

도 9는 각 군의 전립선 조직에서 Cyclin B1의 발현량을 웨스턴블롯을 통해 측정된 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상 대조군; BPH 그룹: 질병 대조군; BPH+CR 그룹: 울금 단독 추출물을 주입한 실험군; BPH+SF 그룹: 정향 단독 추출물을 주입한 실험군; 및 BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군).

도 10은 각 군의 전립선 조직에서 NF- κ B의 발현량을 웨스턴블롯을 통해 측정된 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상 대조군; BPH 그룹: 질병 대조군; BPH+CR 그룹: 울금 단독 추출물을 주입한 실험군; BPH+SF 그룹: 정향 단독 추출물을 주입한 실험군; 및 BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군).

도 11은 전립선 조직에서 울금 및 정향 추출물 주입군 및 피나스테리드 주입군의 디하이드로테스토스테론(Dihydrotestosterone, DHT)의 발현량을 웨스턴블롯을 통해 비교한 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상 대조군; BPH 그룹: 질병 대조군; BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군; BPH+Fi 그룹: 양성 대조군).

도 12는 전립선 조직에서 울금 및 정향 추출물 주입군 및 피나스테리드 주입군의 전립선 특이항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 발현량을 웨스턴블롯을 통해 비교한 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상 대조군; BPH 그룹: 질병 대조군; BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군; 및 BPH+Fi 그룹: 양성 대조군).

도 13은 전립선 조직에서 울금 및 정향 추출물 주입군 및 피나스테리드 주입군의 안드로겐수용체(Androgen Receptor, AR)의 발현량을 웨스턴블롯을 통해 비교한 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상 대조군; BPH 그룹: 질병 대조군; BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군; BPH+Fi: 양성 대조군).

도 14은 전립선 조직에서 울금 및 정향 추출물 주입군 및 피나스테리드 주입군의 증식세포핵항원(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA)의 발현량을 웨스턴블롯을 통해 비교한 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상 대조군; BPH 그룹: 질병 대조군; BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군; 및 BPH+Fi 그룹: 양성 대조군).

도 15는 전립선 조직에서 울금 및 정향 추출물 주입군 및 피나스테리드 주입군의 Cycline B1의 발현량을 웨스턴블롯을 통해 비교한 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상 대조군; BPH 그룹: 질병 대조군; BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군; 및 BPH+Fi 그룹: 양성 대조군).

도 16는 울금 및 정향 추출물 주입군 및 피나스테리드 주입군의 간독소 인자(AST 및 Creatinine)의 발현량을 웨스턴블롯을 통해 비교한 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상 대조군; BPH 그룹: 질병 대조군; BPH+CR 그룹: 울금 단독 추출물을 주입한 실험군; BPH+SF 그룹: 정향 단독 추출물을 주입한 실험군; BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군 및 BPH+Fi 그룹: 양성 대조군).

도 17은 부정소에서 울금 및 정향 추출물 주입군 및 피나스테리드 주입군의 정자수를 비교한 결과를 나타낸 것이다(NC 그룹: 정상 대조군; BPH 그룹: 질병 대조군; BPH+UM-002 그룹: 울금 및 정향의 혼합 추출물을 주입한 실험군; BPH+Fi 그룹: 양성 대조군; A: 정자수 현미경 관찰; 및 B: 정자수 계수 그래프).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 본 발명은 울금 및 정향의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선비대증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0021] 본 발명에서, 상기 울금(*Curcuma Radix*)은 온울금(*Curcuma Wenyujin*), 강황(*Curcuma Linga Linne*), 광서아출(*Curcuma kwangsiensis*) 및 봉아출(*Curcuma phaeocaulis Val*)의 덩이뿌리로서 그대로 또는 주피를 제거하고 찌서 말린 것이다(도 1).
- [0022] 본 발명에서, 상기 정향(*Syzygi Flos*)은 울금과 상반하는 약재로서, 정향나무과(*Myrtaceae*)의 꽃봉오리를 말려 사용하는 약재이다.
- [0023] 본 발명에서 사용되는 용어 “상반”은 약효를 약화시키거나 부작용을 일으킬 수 있는 서로 다른 두 가지의 약재로서, 동의보감의 제약방법의 조문에 기재된 바로는, “상오, 상반 약은 함부로 같이 쓸 수 없다”라고 기재되어 있으며, 함께 쓰는 것에 주의가 요구되는 약재를 뜻한다.
- [0024] 본 발명에서, 상기 울금 및 정향은 0.1~10:0.1~10의 중량비로 혼합될 수 있고, 바람직하게는 1:1의 중량비로 혼합되어 사용할 수 있다.
- [0025] 본 발명에서, 추출용매는 물, 알코올 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 상기 알코올에는 C1 내지 C2 저급 알코올을 이용할 수 있고, 저급 알코올로는 30 % 에탄올, 50 % 에탄올, 70 % 에탄올 또는 메탄올을 이용할 수 있다. 추출방법으로는 감압고온추출, 열탕추출, 환류추출, 열수추출, 냉침 추출, 상온추출, 초음파 추출 또는 증기추출을 이용하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 추출용매를 울금 및 정향 분량에 1 내지 10배 첨가하여 추출하는 것일 수 있다. 추출온도는 30 내지 100℃인 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 추출시간은 2 내지 48시간인 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0026] 본 발명에서, 추출물에 대한 감압농축은 진공감압농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것일 수 있고, 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결건조하는 것일 수 있다.
- [0027] 본 발명의 약학 조성물은 투여를 위해서 유효 성분 이외에 추가로 약학적으로 허용 가능한 담체를 하나 이상 포함하여 약학 조성물로 바람직하게 제제화할 수 있다. 액상 용액 형태로 제제화될 경우, 멸균 및 생체에 적합한

것으로서, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사용액, 텍스트로즈 용액, 말토텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 또는 이들의 혼합물을 담체로 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또는 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 유효제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다.

[0028] 이 밖에도 본 발명의 약학 조성물의 제형 및 약학적으로 허용 가능한 담체는 특별히 제한되지 않으며, 당업계의 공지된 기술에 따라 적절히 선택할 수 있다. 또한, 각종 면역관련 질환의 치료 또는 예방을 위한 유효량은 질환의 종류, 질환의 중증도, 조성물에 함유된 유효 성분 및 다른 성분의 종류 및 함량, 제형의 종류 및 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자에 따라 조절될 수 있다. 일일 투여량은 본 발명의 혼합 추출물의 양을 기준으로 0.0001 내지 100 mg/kg이고, 바람직하게는 0.01 내지 100 mg/kg이며, 하루 1 ~ 6 회 투여될 수 있다. 다만, 각 활성 성분의 복용량 또는 투여량이 각 활성 성분의 함량을 지나치게 높게 포함하여 부작용을 초래하지 않을 정도이어야 함은 당업자에게 자명하다.

[0029] 본 발명의 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0031] 또한, 본 발명은 울금(*Curcumae Radix*) 및 정향(*Syzygii Flos*)의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선 비대증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0032] 본 발명의 식품 조성물은 유효성분인 추출물을 함유하는 것 외에 통상의 식품 조성물과 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.

[0033] 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 향미제는 천연 향미제 (타우마틴), 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시리히진 등) 및 합성 향미제 (사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 상기 약학적 조성물과 동일한 방식으로 제제화되어 기능성 식품으로 이용하거나, 각종 식품에 첨가할 수 있다. 본 발명의 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는 예를 들어, 음료류, 육류, 초코렛, 식품류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 사탕류, 아이스크림류, 알코올 음료류, 비타민 복합제 및 건강보조식품류 등이 있다.

[0034] 또한 상기 식품 조성물은 유효성분인 추출물 외에 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, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 식품 조성물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[0035] 본 발명의 기능성 식품 조성물은, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환 등의 형태로 제조 및 가공될 수 있다. 본 발명에서 '건강기능성 식품 조성물'이라 함은 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 말하며, 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다. 본 발명의 건강기능식품은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 식품 첨가물로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전청에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다. 상기 '식품 첨가물 공전'에 기재된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼슘, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물; 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물; L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료 제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류 등을 들 수 있다. 예를 들어, 정제 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분을 부형제, 결합제, 봉해제 및 다른 첨가제와 혼합한 혼합물을 통상의 방법으로 과립화한 다음, 활택제 등을 넣어 압축성형하거나, 상기 혼합물을 직접 압축성형할 수 있다. 또한 상기 정제 형태의 건강기능식품은 필요에 따라 교미제 등을 함유할 수도 있다. 캡슐 형태의 건강기능식품 중 경질 캡슐제는 통상의 경질 캡슐에 본 발명의 유효성분을 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 충전하여 제조할 수 있으며, 연질 캡슐제는 본 발명의 유효성분을 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물

을 젤라틴과 같은 캡셀기체에 충전하여 제조할 수 있다. 상기 연질 캡셀제는 필요에 따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다. 환 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분과 부형제, 결합제, 봉해제 등을 혼합한 혼합물을 기존에 공지된 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 제피제로 제피할 수 있으며, 또는 전분, 탈크와 같은 물질로 표면을 코팅할 수도 있다. 과립 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분의 부형제, 결합제, 봉해제 등을 혼합한 혼합물을 기존에 공지된 방법으로 입상으로 제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다.

[0037] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0039] 실시예 1. 실험방법

[0040] 1.1. 혼합 추출물의 제조 및 사용 시약

[0041] 울금(*Curcuma Radix*) 및 정향(*Syzygii Flos*)을 포함하는 한약재 복합물은 울금 및 정향을 1:1의 중량비로 혼합하여 전탕하였다. 구체적으로, 정향 250 g과 울금 250 g을 합한 약재를 손질하여 세척한 후, 증류수 1L에 넣고 100℃에서 2시간 동안 전탕하여 500 ml이 되도록 하였다. 전탕액은 동결 건조하여 분말을 취득하였으며, 건조 분말을 3차 증류수에 녹인 후, 22 μm의 필터로 여과하여 실험에 사용하였다. 상기 혼합 추출물(이하, "UM-002"로 기재함)은 50 mg/kg의 농도로 실험동물인 래트에 경구 투여하였다.

[0042] 또한, 전립선 비대증을 유발하는 테스토스테론 프로피오네이트(testosterone propionate, TP)는 Wako pure chemical industries (Osaka, Japan)에서 구입하였고, 양성대조군으로 사용한 피나스테리드 (Finasteride, Fi)(≥ 97% pure)는 Sigma-Aldrich Inc. (MO, USA)에서 구입하였다. AR, ERα, PSA, PCNA, Cyclin B1, Nf-κB 항체는 Santa cruz(CA, USA)에서 구입하였다.

[0044] 1.2. 실험 동물

[0045] 전립선비대증 동물모델을 위해 대한바이오링크 (음성, 한국)에서 12 주령 수컷 Sprague-Dawley(SD) 래트(200 ± 20 g)를 구입하여 실험하였다. 실험 시작 전 1 주 동안 적응기간을 둔 후 실험하는 6 주간 사료와 물은 자유롭게 섭취하도록 하였으며, 12 시간 간격으로 빛을 조절해주는 환경에서 실내온도는 23 ± 2 °C를, 습도는 70%를 유지하였다.

[0046] 전립선비대증을 유발하기 위해 래트를 4군으로 나누었으며, 실험 동물은 무작위로 각 군 당 6 마리씩 배정하였다. 그 중 3군은 4주간 TP(5 mg/kg/day)를 서혜부에 주입하고, 정상대조군인 다른 한 군에는 에탄올을 동량 주입하였다. 4주간의 전립선비대증 유발 이후, (i) 추가적인 4주간 에탄올을 주입한 정상대조군(normal control, NC 그룹), (ii) 추가적인 4주간 TP를 주입한 질병대조군(benign prostatic hyperplasia, BPH 그룹), (iii) 추가적인 4주간 TP와 함께 혼합 추출물(UM-002, 50 mg/kg/day)를 주입한 실험군(BPH+UM-002 그룹), 및 (iv) 추가적인 4주간 TP와 함께 전립선비대증 치료제인 피나스테리드(1 mg/kg/day)를 주입한 양성대조군(BPH + Fi 그룹)으로 처치를 달리하여 실험을 진행하였다.

[0048] 1.3. 조직 무게 측정 및 체중 보정을 통한 prostate index 측정

[0049] 전립선비대증의 유발 및 혼합 추출물(UM-002)의 개선 효과를 확인하기 위해 총 8주간의 실험 후 래트들의 전립선 조직의 부피 및 무게를 측정하였다. 또한, 체중에 따른 조직 무게의 차이를 보정하기 위해 전립선의 무게 mg을 체중 100g에 대하여 나누어 prostate index를 계산하였다.

[0051] 1.4. H&E(hematoxilin & eosin) 염색

[0052] 파라핀에 고정시킨 전립선 샘플은 4 μm두께로 절단하였다. 절편은 xylene으로 파라핀을 제거하고, 잇달아 알코올에서 환원시켰다. 조직절편은 150 μl의 0.1 % trypsin working solution (조성: trypsin 0.4 ml, calcium 0.01 g, chloride 0.01 g in D.W. 7 ml)에 15분간 처리한 후에, fetal bovine serum(FBS)을 사용하여 block 하

였다. H&E 염색을 위하여 절단된 조직을 hematoxylin 용액에 5분, 증류수에 5분, 에오신(eosin) 용액에 30초 담근 후 건조하여 고정하였다. 슬라이드는 Olympus IX71 Research Inverted Phase microscope (Olympus Co., Tokyo, Japan)를 사용하여 관찰하였고, 밀도는 ImageJ 1.47v software (National Institute of Health, MD, USA)를 이용하여 측정하였다.

1.5. 웨스턴 블롯(western blotting)

준비된 전립선 조직은 잘게 자른 후 Bullet Blender homogenization kit (Next Advance Inc., NY, USA)로 균질화하였다. 균질화된 조직은 RIPA buffer에서 용해시킨 후, 불용성물질을 제거하기 위하여 4℃에서 20 분동안 13,000 rpm 으로 원심분리 하였다. 추출한 단백질의 총 농도는 The method of Bradford으로 측정되었다. 추출한 단백질은 8% sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis 로 분리한 후, polyvinylidenedifluoride (PVDF) membrane 으로 옮겼다. PVDF membrane 을 상온에서 1 시간동안 5% skim milk 를 함유한 10 mM Tris, 150 mM NaCl, 와 0.05% Tween-20(TBST) (pH 7.6) 에서 블로킹한 뒤, membrane 은 TBST 로 씻고, 4℃에서 하룻밤 적합한 1 차 항체 (PSA, AR, ER α , PCNA, Cyclin B1, NF- κ b)에서 배양했다. 단백질 블롯은 차후에 horseradish peroxidase(HRP)-conjugated affinipure Goat anti-rabbit IgG (Jackson Immunoresearch lab., PA, USA) 또는 HRP-conjugated affinipure Goat antimouse IgG(Jackson Immunoresearch lab., PA, USA)에서 배양되었다. PVDF membrane 은 Millipore(MA, USA)에서 구매하였고, 단백질 분석 시약은 Bio-Rad(CA, USA) 구매하였다. 단백질 신호의 화학발광세기는 ImageJ 1.47v software(National Institute of Health, MD, USA)로 정량화하였다.

1.6. 혈청 분석 및 DHT (Dihydrotestosterone) 어세이

혈청의 알라닌아미노전달효소(alanine transaminase, AST) 및 크레아티닌(Creatinine)은 Seoul Medical Institute (Seoul Clinical Laboratories, Seoul, South Korea)에서 분석을 의뢰하였다. 혈청의 디하이드로테스토스테론(Dihydrotestosterone, DHT)레벨은 DHT ELISA kit 을 이용하였고 제조자의 설명서에 (SunLong Biotech Co., Hangzhou, China) 따라 분석되었다. 간략하게, 표준 샘플과 래트의 혈장 샘플을 DHT-항체- 미리 코팅된 Micro Elisa스트립 플레이트에 첨가 한 다음, HRP- 접합 항체를 첨가 하였다. OD값은 VERS Amax 마이크로 플레이트 판독기 (Molecular Devices LLC, Sunnyvale, CA ,USA)로 450nm에서 측정 하였다.

1.7. 부고환의 정자 수 분석

혈청 SD rats 의 부정소미(cauda epididymis)를 절제 한 후 잘게 두 번 잘랐다. 그 후 4ml의 PBS에 1 시간 동안 담가 놓아서 정자가 PBS용액 속으로 퍼져 나갈 수 있게 하였다. 정자가 담겨 있는 PBS를 같은 양의 메탄올에 섞은 후에 hematocytometer 와 Olympus IX71 Research Inverted Phase microscope (Olympus Co., Tokyo, Japan)를 이용하여 관찰하였다.

2-7)

실시예 2. 혼합 추출물에 의한 전립선 조직 비대 억제 효과

본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물에 대한 전립선 조직 비대 억제 효과가 있는지를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 전립선 조직의 무게를 측정한 결과(도 2, 위쪽 패널), 총 전립선 무게는 BPH군에서 평균 1.73 g이었으며, 이는 NC군의 평균인 0.73 g 과 비교하여 236% 유의하게 증가한 것을 확인하였다. 또한, 실험군(BPH+UM-002 그룹)의 전립선 무게는 평균 0.83 g이었으며 이는 BPH군 보다 48% 감소하였으며, 양성대조군(BPH+Fi)은 평균 0.93g의 무게로 BPH군 보다 54% 감소한 무게였다.

체중에 대하여 전립선 조직의 무게를 보정한 prostate index 결과(도 2, 아래쪽 패널)를 확인하면, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹 prostate index = 374.6)에 비하여 전립선 조직의 비대가 정상대조군(NC 그룹, prostate index = 171.6)과 유사한 수준인 195.3 으로 확연히 억제되었고 이는 BPH군 보다 48% 감소한 수치였다. 피나스테리드를 주입한 양성대조군(BPH+Fi 그룹)은 prostate index가 253.6이 었으며, BPH군 보다 33% 감소한 것에 비해 실험군이 더욱 현저하게 전립선

비대를 억제하는 것으로 확인되었다.

[0067] 따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.

[0069] 실시예 3. 혼합 추출물에 의한 전립선 조직의 조직학적 변화 결과

[0070] 본 발명자들은 전립선 조직의 조직학적 변화를 관찰하여 혼합 추출물에 대한 전립선비대증의 치료 효과를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 전립선 조직을 H&E 염색한 결과, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹)에 비하여 TP (testosterone propionate)로 유발되는 상피세포의 비후화 및 내강의 감소 등 전립선 조직의 조직학적 변화가 정상대조군(NC 그룹) 또는 양성대조군(BPH+Fi 그룹)과 유사한 수준으로 억제되는 것으로 확인되었다(도 3A).

[0071] 질병대조군의 전립선 상피 세포의 두께는 정상대조군(NC 그룹)에서 9.68 μm 였으며, BPH군은 12.06 μm 이었다. 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 BPH군 보다 46% 감소한 6.45 μm 이었으며, 양성대조군(BPH+Fi 그룹)에서는 BPH군 보다 22% 억제된 9.38 μm 였다(도 3B).

[0072] 따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 전립선 조직에 있어 조직학적 변화를 통해 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.

[0074] 실시예 4. 혼합 추출물에 의한 전립선 조직에서 디하이드로테스토스테론(Dihydrotestosterone, DHT)의 발현 억제 효과

[0075] 본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 전립선 조직의 비대의 과정에서 핵심적인 역할을 수행하는 디하이드로테스토스테론(Dihydrotestosterone, DHT)의 발현을 억제하는지를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 그 결과, 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹)에서의 증가된 혈청내 디하이드로테스토스테론의 수준은 정상대조군(NC 그룹)보다 1.94배 증가하였으며, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 BPH군 보다 DHT의 발현량이 71% 억제되어, 혈청내 DHT의 수준은 28% 였다(도 4).

[0076] 따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 디하이드로테스토스테론의 발현을 억제함으로써 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.

[0078] 실시예 5. 혼합 추출물에 대한 전립선 조직에서 안드로겐수용체(Androgen Receptor, AR)의 발현 억제 효과

[0079] 본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 전립선 조직의 비대의 과정에서 핵심적인 역할을 수행하는 안드로겐수용체(Androgen Receptor, AR)의 발현을 억제하는지를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 그 결과, 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹)에서 증가된 안드로겐수용체의 발현량은 정상대조군(NC 그룹)보다 5.22배 증가하였고, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 0.57배로 나타났으며, 양성대조군(BPH+Fi 그룹) 보다 현저한 수준으로 억제되는 것으로 확인되었다(도 5).

[0080] 따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 안드로겐수용체의 발현을 억제함으로써 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.

[0083] 실시예 6. 혼합 추출물에 대한 전립선 조직에서 전립선 특이항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 발현 억제 효과

[0084] 본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 전립선 조직의 비대의 과정에서 핵심적인 역할을 수행하는 전립선 특이항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 발현을 억제하는지를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 그 결과, BPH그룹의 PSA 발현량을 100% 기준으로 삼았을 때 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹)에서 증가된 전립선 특이항원의 발현량이 58% 억제되는 것으로 확인되었다(도 6).

- [0085] 따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 전립선 특이항원의 발현을 억제함으로써 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.
- [0087] **실시예 7. 혼합 추출물에 대한 전립선 조직에서 에스트로겐 수용체 α (Estrogen receptor α , ER α)의 발현 억제 효과**
- [0088] 본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 전립선 조직의 비대의 과정에서 핵심적인 역할을 수행하는 에스트로겐 수용체 α (Estrogen receptor α , ER α)의 발현을 억제하는지를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 또한, 울금 단독 추출물과 울금 및 정향 복합 추출물의 ER α 의 발현도 비교 하고자, 울금 단독 추출물과 함께 확인하였다. 그 결과, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 ER α 의 발현이 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹)을 기준으로 72%억제된 것을 확인하였으며, 이는 울금 단독 추출물을 처리(CR 그룹; 45% 억제)하였을때 보다 유의적으로 높은 억제를 보였다(도 7).
- [0089] 따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 에스트로겐 수용체 α 의 발현을 억제함으로써 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.
- [0091] **실시예 8. 혼합 추출물에 대한 전립선 조직에서 증식세포핵항원(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA)의 발현 억제 효과**
- [0092] 본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 전립선 조직의 비대의 과정에서 핵심적인 역할을 수행하는 증식세포핵항원(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA)의 발현을 억제하는지를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 그 결과, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 PCNA의 발현이 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹)을 기준으로 65%억제된 것을 확인하였다(도 8).
- [0093] 따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 증식세포핵항원의 발현을 억제함으로써 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.
- [0095] **실시예 9. 혼합 추출물에 대한 전립선 조직에서 Cyclin B1의 발현 억제 효과**
- [0096] 본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 전립선 조직의 비대의 과정에서 핵심적인 역할을 수행하는 Cyclin B1의 발현을 억제하는지를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 그 결과, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 Cyclin B1의 발현이 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹)을 기준으로 60%억제된 것을 확인하였다(도 9).
- [0097] 따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 Cyclin B1의 발현을 억제함으로써 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.
- [0100] **실시예 10. 혼합 추출물에 대한 전립선 조직에서 NF- κ B의 발현 억제 효과**
- [0101] 본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 염증 유발인자인 NF- κ B의 발현을 억제하는지를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 그 결과, TP로 BPH를 유도한 래트의 전립선에서 NF- κ B 발현은 NC군의 전립선조직 대비 약 5.22배 증가하였고, 이러한 NF- κ B의 증가는 울금 단독 처리군(BPH+CR)에서 20%, 정향 단독처리군(BPH+SF)를 처리한 군에서 48% 감소한 반면, 울금 및 정향 혼합 추출물 처리군(BPH+UM-002)에서는 BPH군 대비 67%가 감소하였으며 이 수치는 울금 및 정향 단독처리군의 감소율에 대비해 통계적 유의성을 보였다.(도 10).
- [0102] 따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 NF- κ B의 발현을 억제함으로써 염증의 수준을 낮추어 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.
- [0104] **실시예 11. 전립선비대증 관련 인자에 대한 종래 치료제인 피나스테리드와 울금 및 정향 복합물의 억제효과 비**

교

11.1. DHT 억제효과 비교

본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드와 비교하여, DHT의 발현 수준을 비교하였다. 그 결과, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 DHT의 발현이 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹)을 기준으로 71%억제하였으며, 피나스테리드 처리군에서는 77%억제하는 것을 확인하였다(도 11).

따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 DHT의 발현을 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드와 비교하여, 유사한 수준으로 억제하는 것을 확인하였다.

11.2. PSA 억제효과 비교

본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드와 비교하여, PSA의 발현 수준을 비교하였다. 그 결과, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 PSA의 발현이 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹)을 기준으로 49%억제하였으며, 피나스테리드 처리군에서는 55%억제하는 것을 확인하였다(도 12).

따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 PSA의 발현을 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드와 비교하여, 유사한 수준으로 억제하는 것을 확인하였다.

11.3. AR 억제효과 비교

본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드와 비교하여, AR의 발현 수준을 비교하였다. 그 결과, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 AR의 발현이 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹)을 기준으로 81%억제하였으며, 피나스테리드 처리군에서는 54%억제하는 것을 확인하였다(도 13).

따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 AR의 발현을 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드와 비교하여, 더욱 높은 수준으로 억제하는 것을 확인하였다.

11.4. PCNA 억제효과 비교

본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드와 비교하여, PCNA의 발현 수준을 비교하였다. 그 결과, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 PSA의 발현이 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹)을 기준으로 75%억제하였으며, 피나스테리드 처리군에서는 45%억제하는 것을 확인하였다(도 14).

따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 PCNA 발현을 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드와 비교하여, 더욱 높은 수준으로 억제하는 것을 확인하였다.

11.5. Cyclin B1 억제효과 비교

본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드와 비교하여, Cyclin B1의 발현 수준을 비교하였다. 그 결과, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 Cyclin B1의 발현이 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH 그룹)을 기준으로 36%억제하였으며, 피나스테리드 처리군에서는 41%억제하는 것을 확인하였다(도 15).

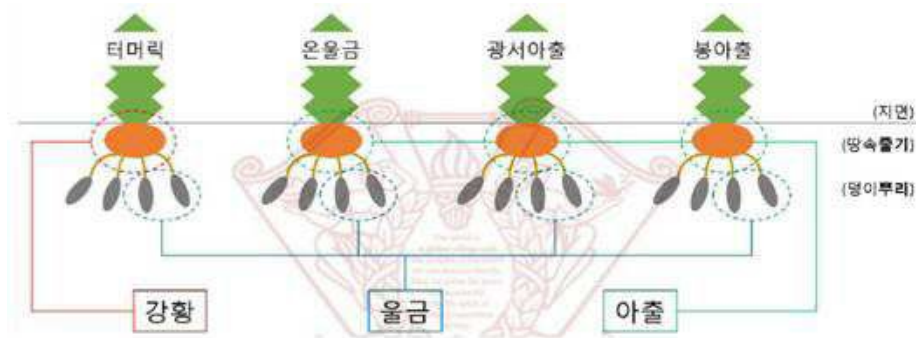
따라서, 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물은 Cyclin B1 발현을 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드와 비교하여, 유사하게 억제하는 것을 확인하였다.

실시예 12. 종래 치료제인 피나스테리드의 부작용 및 독성에 대한 울금 및 정향 복합물의 부작용 완화 효과

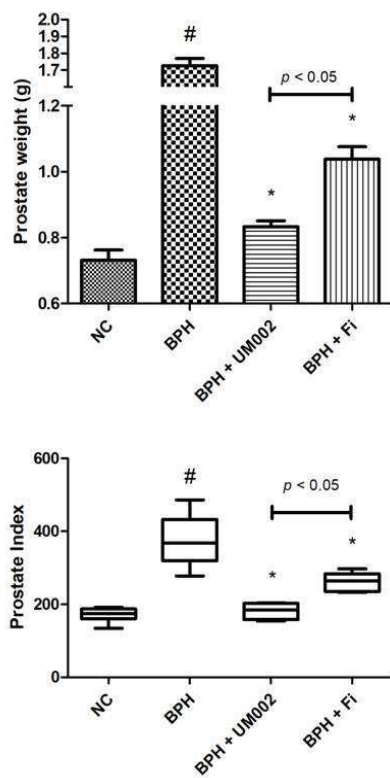
- [0126] **12.1. 혈장 알라닌아미노전달효소(alanine transaminase, AST) 및 크레아티닌(creatinine)에 미치는 영향 비교**
- [0127] 본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합 추출물이 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드에 대하여 알려진 부작용을 비교하고, 상반 관계로 알려진 울금 및 정향의 잠재적 부작용 평가를 확인하기 위하여, 간 독소 지표인 AST와, 신 독성 수치인 크레아티닌(creatinine)의 발현량을 비교하였다.
- [0128] 그 결과, 울금 단독 처리군(BPH+CR 그룹)에서는 오히려 AST의 발현이 대조군 및 BPH군과 비교하여 증가됨을 확인하였다. 반면, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 울금 단독 처리군(BPH+CR 그룹), 정향 단독 처리군(BPH+SF 그룹) 및 피나스테리드 처리군(BPH+Fi 그룹)과 비교하여 AST의 발현을 감소시킴을 확인하였다(도 16).
- [0129] 또한, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)에서는 울금 단독 처리군(BPH+CR 그룹), 정향 단독 처리군(BPH+SF 그룹) 및 피나스테리드 처리군(BPH+Fi 그룹)과 비교하여 크레아티닌의 발현을 유의적으로 감소시킴을 확인하였다.(도 16).
- [0130] 따라서, 본 발명의 혼합추출물은 AST 및 크레아티닌의 발현을 양성대조군 또는 단독 처리군과 비교하여 그 발현을 저해시키지 않는 바, 신 독성 또는 간 독성을 일으키지 않은 것으로 확인하였다. 이는, 본 발명의 혼합추출물은 상반 관계로 알려진 울금 및 정향의 잠재적 부작용이 없을 것으로 시사되고, 피나스테리드에 대하여 알려진 부작용을 억제함을 확인하였다.
- [0132] **12.2 정자수에 미치는 영향 비교**
- [0133] 기존에 사용되어진 피나스테리드는, 전립선비대증에 효과적이었지만, 정자수를 감소시킨다는 심각한 부작용이 있었다. 이에 본 발명자들은 울금 및 정향으로 이루어진 혼합추출물이 정자수에 영향을 미치는지 확인하였다.
- [0134] 정자수를 확인하기 위하여, 상기 실시예들에서 사용된 SD 래트 군의 부정소미를 절제한 후 잘게 두 번 잘랐다. 그 후 4 ml의 PBS에 1시간 동안 담아 놓아서 정자가 PBS 용액 속으로 퍼져 나갈 수 있게 하였다. 정자가 담겨 있는 PBS를 같은 양의 메탄올에 섞은 후에 hematocytometer 와 Olympus IX71 Research Inverted Phase microscope를 이용하여 관찰하였다.
- [0135] 그 결과, 혼합 추출물을 처리한 실험군(BPH+UM-002 그룹)의 정자수는 대조군인 NC군과 비교하여 94%의 정자수를 보인 반면, 피나스테리드를 처리한 군에서는, NC군과 비교하여 56% 수준으로 감소한 정자수를 가지고 있었다(도 17).
- [0136] 따라서, 본 발명의 혼합 추출물은 기존의 전립선비대증 치료제인 피나스테리드와 비교하여, 정자수를 감소시키지 않으면서, 전립선비대증에 효과를 보이는 것을 확인하였다.
- [0138] 따라서, 본 발명에 따른 울금 및 정향의 혼합 추출물은 상반 관계의 약제를 사용하여도, 전립선비대증과 관련된 인자인 DHT, AR, PSA, ER α , PCNA, Cyclin B1 및 NF- κ B를 효과적으로 억제하여 시너지 효과를 일으킴을 확인하였다. 또한, 상반 관계인 울금 및 정향의 혼합에 따른 잠재적 부작용 및 존에 사용되어온 전립선비대증 치료제인 피나스테리드의 독성 부작용 완화 효과를 확인하였다. 그 결과, 간 독소 인자인 AST 및 신 독소 인자인 크레아티닌의 발현을 억제하여 부작용은 나타나지 않음을 확인하였다. 또한, 피나스테리드의 정자수 감소 부작용을 개선하여, 정자수 감소에 영향을 미치지 않는 바, 상기 피나스테리드의 부작용 및 독성을 완화하는 효과를 확인하였다. 따라서, 본 발명의 울금 및 정향 혼합 추출물은 효과적인 전립선비대증 치료제로 이용 가능함을 확인하였다.

도면

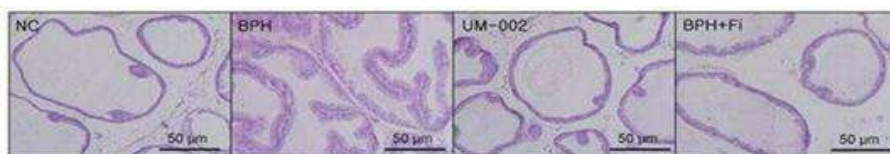
도면1



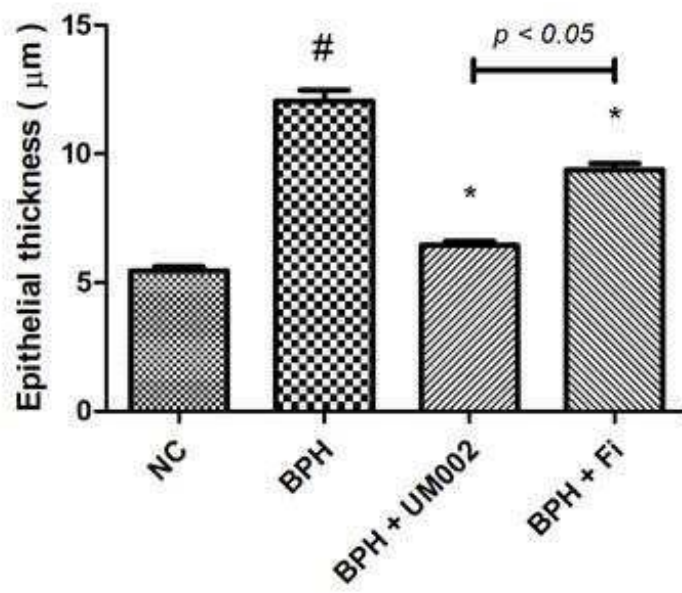
도면2



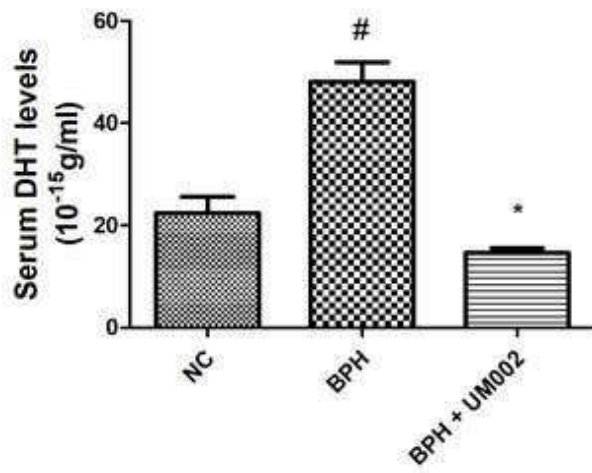
도면3a



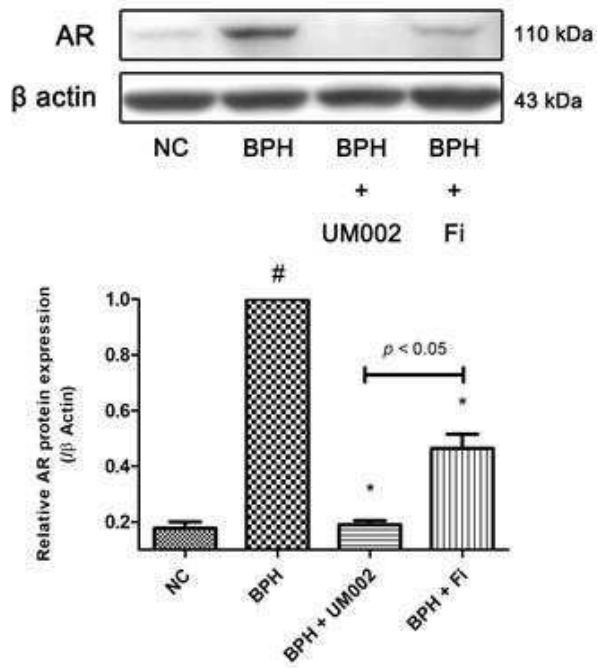
도면3b



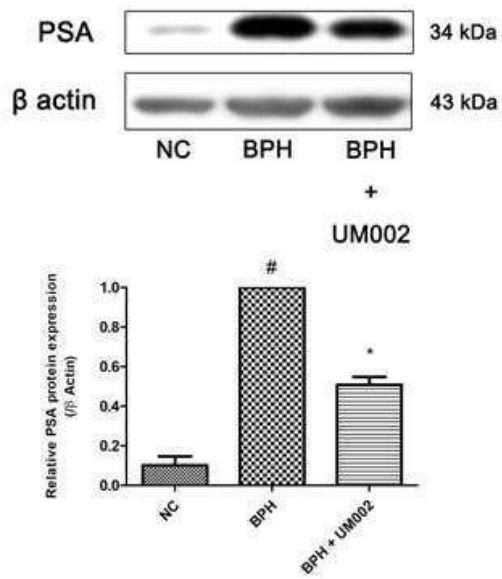
도면4



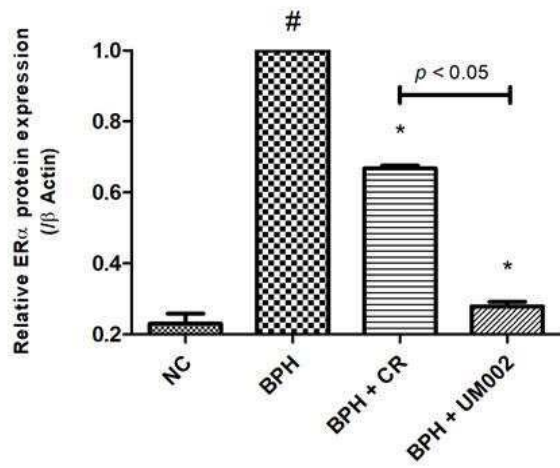
도면5



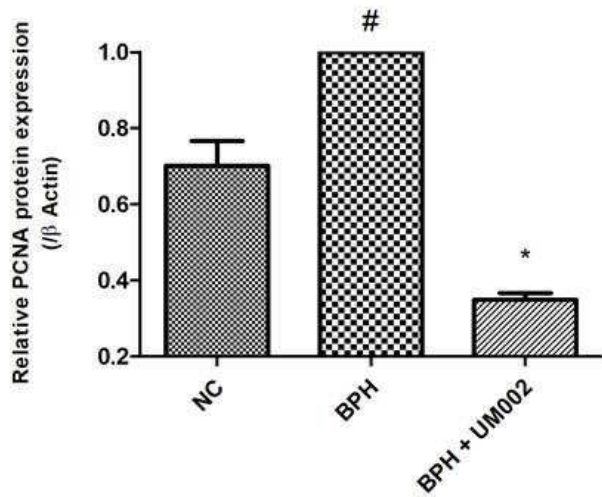
도면6



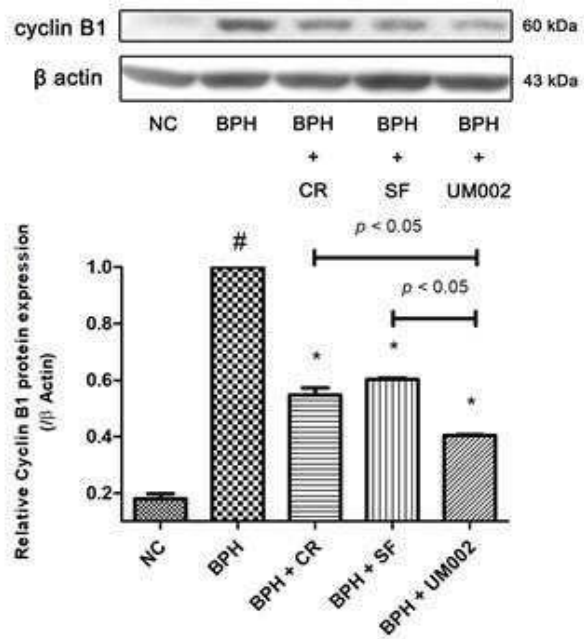
도면7



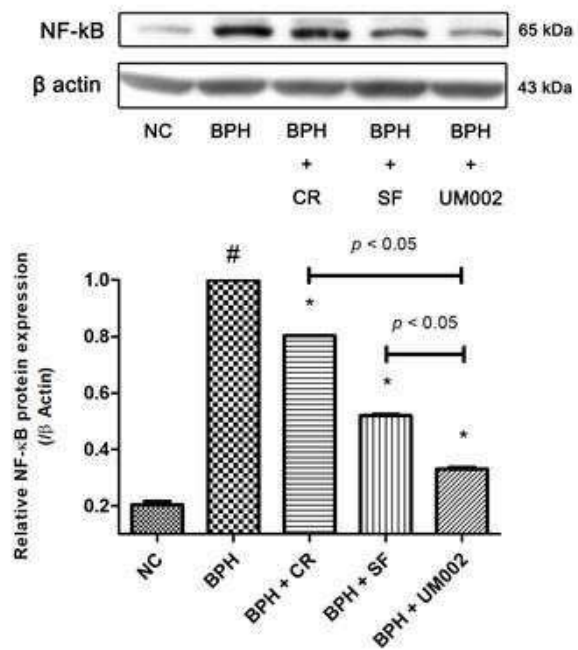
도면8



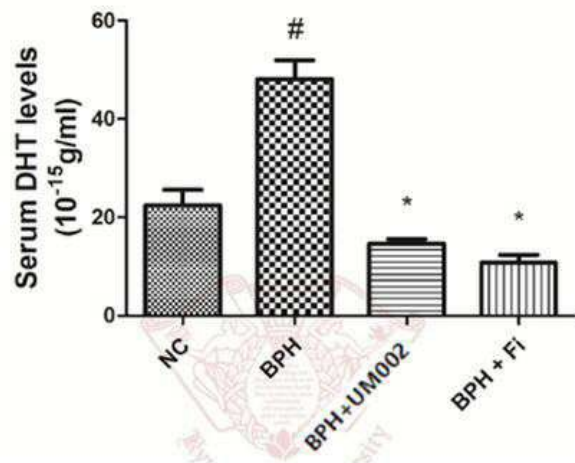
도면9



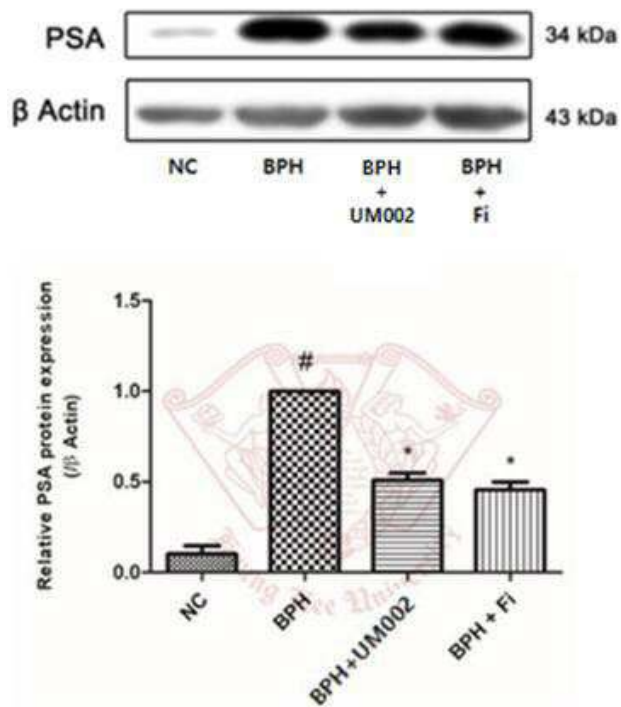
도면10



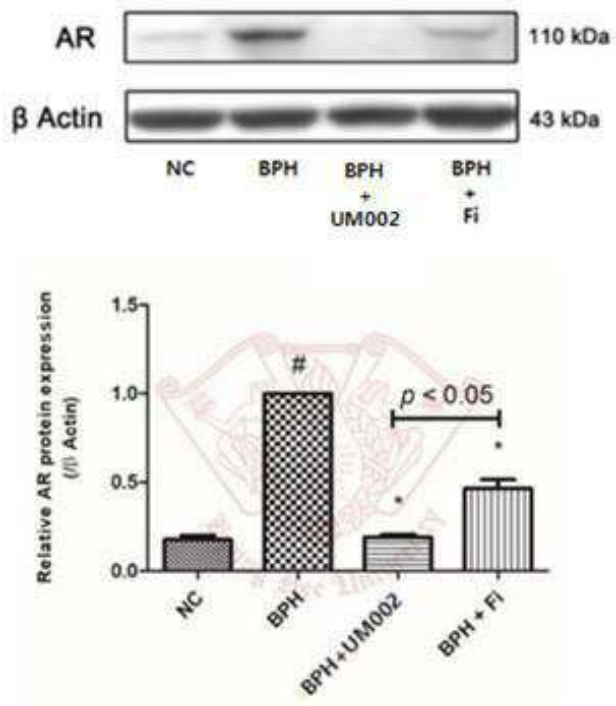
도면11



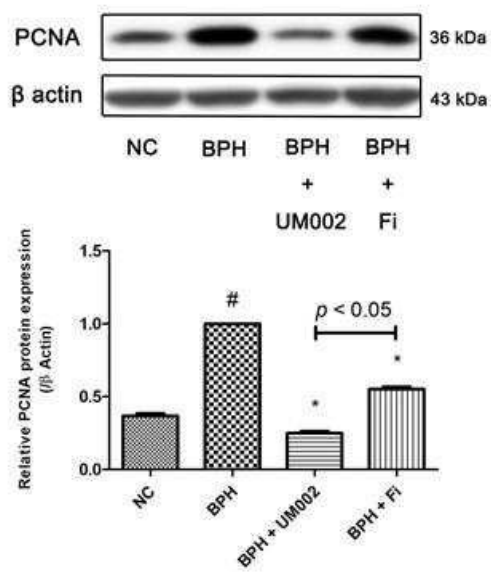
도면12



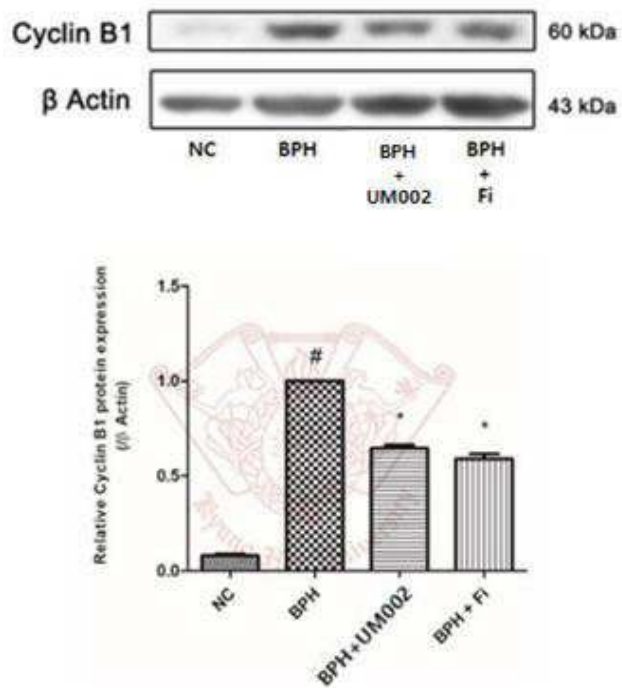
도면13



도면14



도면15



도면16

	NC	BPH	BPH+CR	BPH+SF	BPH+UM002	BPH+Fi
AST	85.13 ± 3.02	78.71±4.14	92.33±10.65	71.67±4.45	74.20±8.44	88.13±7.31
Creatinine	0.38± 0.015	0.35±0.021	0.33±0.008	0.32±0.012	0.26±0.023	0.34±0.0254

도면17

