



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월20일
(11) 등록번호 10-2745710
(24) 등록일자 2024년12월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/45 (2006.01) A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01) A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01) A61P 15/10 (2006.01)
 - (52) CPC특허분류
A61K 36/45 (2013.01)
A61K 31/19 (2013.01)
 - (21) 출원번호 10-2022-7042946(분할)
 - (22) 출원일자(국제) 2014년11월11일
심사청구일자 2023년01월06일
 - (85) 번역문제출일자 2022년12월07일
 - (65) 공개번호 10-2023-0004886
 - (43) 공개일자 2023년01월06일
 - (62) 원출원 특허 10-2016-7015585
원출원일자(국제) 2014년11월11일
심사청구일자 2019년10월28일
 - (86) 국제출원번호 PCT/US2014/064961
 - (87) 국제공개번호 WO 2015/070203
국제공개일자 2015년05월14일
 - (30) 우선권주장
61/902,376 2013년11월11일 미국(US)
 - (56) 선행기술조사문헌
JP2001342142 A*
(뒷면에 계속)
- 전체 청구항 수 : 총 21 항

- (73) 특허권자
나투렉스 인코포레이티드
미국 07606 뉴저지주 사우스 핵켄색 후일러 스트리트 375
- (72) 발명자
프로망탱, 에밀리, 애니, 클라우디
프랑스 뮤질라크 에프-56190 루 메트르 코디어 6
클라이버, 더글라스, 앤드류
미국 메사추세츠 02644 포레스트데일 헤일리스 웨이 3
수자, 다니엘, 데이비드
미국 메사추세츠 02537 이스트 샌드위치 그레이트 힐스 드라이브 4
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

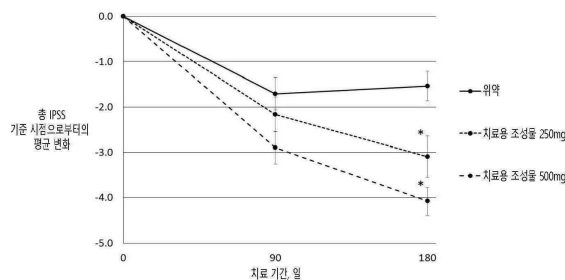
심사관 : 이소영

(54) 발명의 명칭 **하부 요로 증상, 양성 전립선 비대증, 발기부전 치료에 유용한 조성물 및 방법**

(57) 요약

본 발명은 하부 요로 증상(LUTS), 양성 전립선 비대증(BPH), 발기부전(ED), 요실금, 방광 장애, 과민성 방광(OAB), 저반응성 방광, 간질성 방광염, 전립선염, 방광 및 전립선 염증, 전립선 섬유증 또는 골반 통증을 치료, 예방하거나 증상을 경감시키기 위한 치료용 조성물, 고형 경구 투여 형태, 및 방법에 관한 것이다. 상기 치료용 조성물은 크랜베리 씨 또는 크랜베리 씨박이 농축된 크랜베리 분말을 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/194 (2013.01)
A61K 31/34 (2013.01)
A61K 31/341 (2013.01)
A61K 31/7048 (2013.01)
A61P 13/02 (2018.01)
A61P 13/08 (2018.01)
A61P 13/10 (2018.01)
A61P 15/10 (2018.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020130038395 A*
US20010012525 A1*
US20080199547 A1*
KR102476969 B1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

건조된 크랜베리 분말 및 건조된 크랜베리 씨, 또는 건조된 크랜베리 분말 및 크랜베리 씨박을 포함하되, 건조된 크랜베리 씨 또는 크랜베리 씨박이 건조된 크랜베리 분말의 중량을 기준으로 15% 내지 25%의 양으로 존재하는, 대상에서 과민성 방광(OAB)을 치료하기 위한 치료용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 건조된 크랜베리 씨 또는 크랜베리 씨박이 건조된 크랜베리 분말의 중량을 기준으로 20%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 크랜베리가 *박시니엄 마크로카폰(Vaccinium macrocarpon)*, 크랜베리 *박시니엄 마이크로카폰(Vaccinium microcarpon)* 또는 *박시니엄 옥시코커스(Vaccinium oxycoccus)*인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 중량 기준 12% 미만의 유기산을 포함하는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 중량 기준 10% 미만의 유기산을 포함하는 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 중량 기준 5% 내지 8%의 유기산을 포함하는 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 중량 기준 15% 미만의 당을 포함하는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 중량 기준 12% 미만의 당을 포함하는 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 중량 기준 2.2% 내지 5%의 퀴산을 포함하는 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,
중량 기준 2.2% 내지 3.2%의 퀴산을 포함하는 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,
중량 기준 0.4% 내지 4%의 말산을 포함하는 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,
중량 기준 0.8% 내지 1.8%의 말산을 포함하는 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,
중량 기준 1% 내지 5%의 구연산을 포함하는 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,
중량 기준 1.8% 내지 3.2%의 구연산을 포함하는 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서,
중량 기준 0.5% 내지 5.0%의 프로안토시아닌, 0.05% 내지 1.5%의 케르세틴, 0.001% 내지 0.1%의 케르세틴-3-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 케르세틴-3-람노시드, 0.001% 내지 0.1%의 케르세틴-3-자일로사이드, 0.001% 내지 0.1%의 케르세틴-3-아라비노사이드, 0.001% 내지 0.5%의 미리세틴, 0.001% 내지 0.1%의 페오닌딘-3-갈락토시드, 0.001% 내지 0.1%의 페오닌딘-3-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 페오닌딘-3-아라비노사이드, 0.001% 내지 0.1%의 시아닌딘-3-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 시아닌딘-3-갈락토시드, 0.001% 내지 0.1%의 시아닌딘-3-아라비노사이드, 0.001% 내지 0.1%의 프로토가테츄산, 0.001% 내지 0.1%의 p-쿠마르산, 0.001% 내지 0.1%의 카페오일-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 쿠마로일-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 카페산, 0.001% 내지 0.1%의 클로로겐산 또는 0.01 내지 1.5%의 우르솔산을 포함하는 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서,
중량 기준 1.0% 내지 1.2%의 프로안토시아닌, 0.16% 내지 0.20%의 케르세틴, 0.07% 내지 0.09%의 케르세틴-3-글루코시드, 0.03% 내지 0.04%의 케르세틴-3-람노시드, 0.019% 내지 0.025%의 케르세틴-3-자일로사이드, 0.025% 내지 0.035%의 케르세틴-3-아라비노사이드, 0.010% 내지 0.014%의 미리세틴, 0.022% 내지 0.030%의 페오닌딘-3-갈락토시드, 0.0025% 내지 0.0035%의 페오닌딘-3-글루코시드, 0.010% 내지 0.020%의 페오닌딘-3-아라비노사이드, 0.0005% 내지 0.0015%의 시아닌딘-3-글루코시드, 0.015% 내지 0.030%의 시아닌딘-3-갈락토시드, 0.010% 내지 0.025%의 시아닌딘-3-아라비노사이드, 0.019% 내지 0.025%의 프로토가테츄산, 0.04% 내지 0.06%의 p-쿠마르산, 0.015% 내지 0.025%의 카페오일-글루코시드, 0.005% 내지 0.015%의 쿠마로일-글루코시드, 0.010% 내지 0.015%의 카페산 또는 0.030% 내지 0.04% 클로로겐산을 포함하는 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서,
중량 기준 1.1%의 프로안토시아닌, 0.18%의 케르세틴, 0.083%의 케르세틴-3-글루코시드, 0.034%의 케르세틴-3-람노시드, 0.022%의 케르세틴-3-자일로사이드, 0.030%의 케르세틴-3-아라비노사이드, 0.012%의 미리세틴,

0.027%의 페오니딘-3-갈락토시드, 0.003%의 페오니딘-3-글루코시드, 0.014%의 페오니딘-3-아라비노사이드, 0.001%의 시아니딘-3-글루코시드, 0.022%의 시아니딘-3-갈락토시드, 0.018%의 시아니딘-3-아라비노사이드, 0.022%의 프로토가테추산, 0.052%의 p-쿠마르산, 0.021%의 카페오일-글루코시드, 0.011%의 쿠마로일-글루코시드, 0.014%의 카페산, 0.034%의 클로로겐산 또는 0.92%의 우르솔산을 포함하는 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서,

조성물 100g 당 중량 기준 1 내지 100 μ g의 라리시레시놀, 1 내지 100 μ g의 세코이소라리시레시놀 또는 1 내지 100 μ g의 피노레시놀을 포함하는 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서,

조성물 100g 당 중량 기준 51 μ g의 라리시레시놀, 12 μ g의 세코이소라리시레시놀 또는 78 μ g의 피노레시놀을 포함하는 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

대상이 인간인 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서,

인간이 남성 또는 여성인 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2013년 11월 11일 출원된 미국 예비 특허 출원 제 61/902,376호에 대한 우선권의 혜택을 받을 것을 주장하며, 개시된 발명의 전체 내용은 본 명세서에 전체로써 통합되었다.

[0002] 본 발명은 하부 요로 증상(LUTS), 양성 전립선 비대증(BPH), 발기부전(ED), 요실금, 및 다른 질환 또는 증상의 치료, 예방 및 경감에 대한 것이다.

배경 기술

- [0003] 하부 요로 증상(lower urinary tract symptoms: LUTS)은 남성이 나이를 먹음에 따라 점점 더 불편을 주고 있으며, 보통 내지 심각한 증상에 대한 유병률이 80대 남성에서 거의 50%에 이르고 있다. LUTS는 요도를 둘러싸는 전립선 조직의 비악성 과도 성장으로 특징지을 수 있는 조직학적 상태인 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia: BPH)과 관련되거나 관련되지 않을 수 있으며, 이는 50대 남성의 50%와 80대 남성의 90%에서 발생한다. LUTS는 또한 나이와 관련된 방광 배뇨근 기능 장애 및 기타 유사한 조건으로부터도 발생할 수 있다. LUTS는 배뇨 또는 저장 증상으로 더욱 분류되며 의학 및 과학 사회에서 널리 사용되는 인증된 도구인 국제 전립선 증상 점수 (IPSS)로 정의된다.
- [0004] 배뇨 증상에는 배뇨 지연, 배뇨 개시의 지연, 단속뇨, 비자발적인 배뇨 중단, 약한 소변 줄기, 긴장성 배뇨, 불충분한 배뇨의 느낌, 배뇨 마지막의 적하 등이 포함되며, 이는 전립선 비대 또는 조직 감염에 의해 야기될 수 있다. 저장 증상에는 소변의 빈도, 야뇨증, 급뇨, 실금 및 방광 통증 또는 배뇨통등이 포함될 수 있으며, 이는 방광 배뇨근 과잉 반응성에 의해 야기될 수 있다. BPH의 위험의 증가와 관련된 생리학적 표지 증상에는 높은 수준의 테스토스테론, 디하이드로테스토스테론, 디히드로에피안드로스테론 및 에스트라디올, 인슐린 유사 성장 인자 및 감염 증상이 포함된다.
- [0005] BPH로 인한 LUTS 및 LUTS가 생명을 위협하는 조건은 아니라고 해도, LUTS가 삶의 질(quality-of-life: QoL)에 상당한 영향을 미칠 수 있으며 대부분의 경우에 합병증을 피하기 위한 치료가 필요하다. 위험 인자에는 생활 습관, 식사 패턴, 알코올 소비, 육체적 활동 또는 유전적 인자뿐만 아니라 나이, 전립선 부피 및 최고치의 소변 흐름 속도가 포함된다. 진단이 된 경우에는, 미국 내 약 34%의 경우에 대해서는 관찰하면서 기다리는 것이 권장된다. LUTS에 대해 등록된 약학적 치료로 인해 다양한 부작용이 발생할 수 있으며, 이로 인해 새로운 치료의 개발을 필요로 하고 있다.
- [0006] 미국 비뇨기학회(American Urological Association)에 따르면, LUTS에 의한 불편을 겪지 않으면서 경미한 불편(IPSS<8)을 느끼는 환자 또는 중간 내지 심각한 증상(IPSS≥8)을 가지는 환자는 관찰을 동반한 기다림과 라이프 스타일의 변화로 관리될 수 있다. 보수적인 조치에도 불구하고 심각하게 불편한 증상이 지속되는 경우, 약품에 의한 관리를 시작하는 것이 지시되며 특정한 경우에는, 수술이 권장될 수 있다.
- [0007] 국립 보건 기구(National Institutes of Health)는 발기부전(ED)이 미국 내에서 3천만 명의 남성에게 영향을 미치고 있는 것으로 추정하고 있다. 사례는 나이가 들에 따라 증가하며 50대 남성의 약 4% 및 70대 남성의 거의 17%가 발기에 완전히 실패하는 경험을 가지고 있다. 75세를 넘기는 경우에는 사례가 47%로 크게 증가한다.
- [0008] 양성 전립선 비대증(BPH)은 노년층 남성에서는 흔한 문제이며, 상당한 수행 능력 저하의 요인이 되고 있다. 조직학적으로 진단된 전립선 비대증의 유병률은 31 내지 40세 남성의 8%에서 51 내지 60세 남성의 경우에는 40 내지 50%, 80세 이상의 남성에서는 80% 이상으로 증가한다.
- [0009] 요실금은 나이와 함께 증가하며 실제보다 낮게 진단되고 덜 보고되는 문제이다. 이는 장기간 요양 시설에 있는 50-84%의 노인층에 영향을 미치고 있다. 모든 연령에서 여성 환자가 남성 보다 2배 이상 많다.
- [0010] 과민성 방광(overactive bladder: OAB)은 전 인구의 10 내지 18%에서 발병하고 있으며, 남성과 여성에게 거의 동일하게 영향을 미친다. OAB는 환자의 삶의 질에 대해 부정적 영향을 미친다. OAB와 연관된 LUTS는 심각한 사회적, 심리학적, 직업적, 가정적, 및 육체적 불편 증상을 일으키고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 본 발명은 하부 요로 증상, 양성 전립선 비대증, 발기부전 및 기타 질환 또는 증상의 치료에 유용한 조성물 및 방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명은 크랜베리(cranberry) 씨 또는 크랜베리 씨박을 건조된 크랜베리 분말에 첨가하면 하부 요로 증상(LUTS) 및 기타 질환 또는 증상에 대하여 기존 치료의 부작용을 가지지 않는 효과적인 치료용 조성물이 제공된다는 발견에 부분적으로 기초한 것이다.

- [0013] 일 측면에서, 본 발명은 건조된 크랜베리 분말 및 건조된 크랜베리 씨를 포함하는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0014] 또 다른 측면에서, 본 발명은 건조된 크랜베리 분말 및 크랜베리 씨박을 포함하는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0015] 일부 실시예에서, 상기 크랜베리는 *박시니엄 마크로카폰(Vaccinium macrocarpon)*이다.
- [0016] 일부 실시예에서, 상기 크랜베리는 *박시니엄 마이크로카폰(Vaccinium microcarpon)*이다.
- [0017] 일부 실시예에서, 상기 크랜베리는 *박시니엄 옥시코커스(Vaccinium oxycoccus)*이다.
- [0018] 일부 실시예에서, 상기 크랜베리 씨는 중량 기준 건조된 크랜베리 분말의 약 5% 내지 약 50%의 양으로 존재한다.
- [0019] 일부 실시예에서, 상기 크랜베리 씨는 중량 기준 건조된 크랜베리 분말의 약 15% 내지 약 25%의 양으로 존재한다.
- [0020] 일부 실시예에서, 상기 크랜베리 씨는 중량 기준 건조된 크랜베리 분말의 약 20%의 양으로 존재한다.
- [0021] 일부 실시예에서, 상기 크랜베리 씨박은 중량 기준 건조된 크랜베리 분말의 약 5% 내지 약 50%의 양으로 존재한다.
- [0022] 일부 실시예에서, 상기 크랜베리 씨박은 중량 기준 건조된 크랜베리 분말의 약 15% 내지 약 25%의 양으로 존재한다.
- [0023] 일부 실시예에서, 상기 크랜베리 씨박은 중량 기준 건조된 크랜베리 분말의 약 20%의 양으로 존재한다.
- [0024] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 약 12% 미만의 유기산을 포함한다.
- [0025] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 약 10% 미만의 유기산을 포함한다.
- [0026] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 약 5% 내지 약 8%의 유기산을 포함한다.
- [0027] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 약 15% 미만의 당을 포함한다.
- [0028] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 약 12% 미만의 당을 포함한다.
- [0029] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 약 1% 내지 약 5%의 퀴산을 포함한다.
- [0030] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 약 2.2% 내지 약 3.2%의 퀴산을 포함한다.
- [0031] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 약 0.4% 내지 약 4%의 말산을 포함한다.
- [0032] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 약 0.8% 내지 약 1.8%의 말산을 포함한다.
- [0033] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 약 1% 내지 약 5%의 구연산을 포함한다.
- [0034] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 약 1.8% 내지 약 3.2%의 구연산을 포함한다.
- [0035] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 0.5% 내지 5.0%의 프로안토시아니딘, 0.05% 내지 1.5%의 케르세틴, 0.001% 내지 0.1%의 케르세틴-3-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 케르세틴-3-람노시드, 0.001% 내지 0.1%의 케르세틴-3-자일로사이드, 0.001% 내지 0.1%의 케르세틴-3-아라비노사이드, 0.001% 내지 0.5%의 미리세틴, 0.001% 내지 0.1%의 페오니딘-3-갈락토시드, 0.001% 내지 0.1%의 페오니딘-3-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 페오니딘-3-아라비노사이드, 0.001% 내지 0.1%의 시아니딘-3-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 시아니딘-3-갈락토시드, 0.001% 내지 0.1%의 시아니딘-3-아라비노사이드, 0.001% 내지 0.1%의 프로토가테츄산, 0.001% 내지 0.1%의 p-쿠마르산, 0.001% 내지 0.1%의 카페오일-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 쿠마로일-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 카페산, 0.001% 내지 0.1%의 클로로겐산 또는 0.01 내지 1.5%의 우르솔산을 포함한다.
- [0036] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 1.0% 내지 1.2%의 프로안토시아니딘, 0.16% 내지 0.20%의 케르세틴, 0.07% 내지 0.09%의 케르세틴-3-글루코시드, 0.03% 내지 0.04%의 케르세틴-3-람노시드, 0.019% 내지 0.025%의 케르세틴-3-자일로사이드, 0.025% 내지 0.035%의 케르세틴-3-아라비노사이드, 0.010% 내지 0.014%의 미리세틴, 0.022% 내지 0.030%의 페오니딘-3-갈락토시드, 0.0025% 내지 0.0035%의 페오니딘-3-글루코시드, 0.010% 내지 0.020%의 페오니딘-3-아라비노사이드, 0.0005% 내지 0.0015%의 시아니딘-3-글루코시드, 0.015% 내지 0.030%의 시아니딘-3-갈락토시드, 0.010% 내지 0.025%의 시아니딘-3-아라비노사이드, 0.019% 내지 0.025%의 프로토가테츄

산, 0.04% 내지 0.06%의 p-쿠마르산, 0.015% 내지 0.025%의 카페오일-글루코시드, 0.005% 내지 0.015%의 쿠마로일-글루코시드, 0.010% 내지 0.015%의 카페산 또는 0.030% 내지 0.04% 클로로겐산을 포함한다.

[0037] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 중량 기준 약 1.1%의 프로안토시아닌, 0.18%의 케르세틴, 0.083%의 케르세틴-3-글루코시드, 0.034%의 케르세틴-3-람노시드, 0.022%의 케르세틴-3-자일로사이드, 0.030%의 케르세틴-3-아라비노사이드, 0.012%의 미리세틴, 0.027%의 페오니딘-3-갈락토시드, 0.003%의 페오니딘-3-글루코시드, 0.014%의 페오니딘-3-아라비노사이드, 0.001%의 시아니딘-3-글루코시드, 0.022%의 시아니딘-3-갈락토시드, 0.018%의 시아니딘-3-아라비노사이드, 0.022%의 프로토가테추산, 0.052%의 p-쿠마르산, 0.021%의 카페오일-글루코시드, 0.011%의 쿠마로일-글루코시드, 0.014%의 카페산, 0.034%의 클로로겐산 또는 0.92%의 우르솔산을 포함한다.

[0038] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 조성물 100g 당 중량 기준 1 내지 100 μg의 라리시레시놀, 1 내지 100 μg의 세코이소라리시레시놀 또는 1 내지 100 μg의 피노레시놀을 포함한다.

[0039] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 조성물 100g 당 중량 기준 약 51 μg의 라리시레시놀, 약 12 μg의 세코이소라리시레시놀 또는 약 78 μg의 피노레시놀을 포함한다.

[0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기술된 치료용 조성물을 포함하는 고형 경구 투여 형태를 제공한다.

[0041] 일부 실시예에서, 상기 고형 경구 투여는 정제이다.

[0042] 다른 실시예에서, 상기 고형 경구 투여는 캡슐이다.

[0043] 일부 실시예에서, 상기 고형 경구 투여는 부드러운 젤이다.

[0044] 일부 실시예에서, 상기 고형 경구 투여는 100mg 내지 500mg의 치료용 조성물을 포함한다.

[0045] 일부 실시예에서, 상기 고형 경구 투여는 250mg의 치료용 조성물을 포함한다.

[0046] 일부 실시예에서, 상기 고형 경구 투여는 500mg의 치료용 조성물을 포함한다.

[0047] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기술된 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 효율적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 대상에서 하부 요로 증상(LUTS)을 경감시키기 위한 방법을 제공한다.

[0048] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기술된 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 효율적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 대상에서 양성 전립선 비대증 (BPH)을 경감시키기 위한 방법을 제공한다.

[0049] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기술된 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 효율적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 대상에서 발기부전(ED)을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0050] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기술된 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 효율적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 대상에서 요실금을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0051] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기술된 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 효율적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 대상에서 과민성 방광(OAB)을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0052] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기술된 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 효율적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 대상에서 방광 장애, 간질성 방광염, 저반응성 방광, 전립선염, 방광 및 전립선 염증, 전립선 섬유증 또는 골반 통증을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0053] 일부 실시예에서, 상기 대상은 인간이다.

[0054] 일부 실시예에서, 상기 인간은 남성이다.

[0055] 일부 실시예에서, 상기 인간은 여성이다.

발명의 효과

[0056] 본 발명에 따르면 하부 요로 증상, 양성 전립선 비대증, 발기부전 및 기타 질환 또는 증상의 치료에 유용한 조성물 및 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0057] 본 발명은 다음 도면들을 참조하여 설명되며, 상기 도면들은 예시의 목적으로만 제시된 것으로서 본 발명을 제

한하기 위한 것은 아니다.

도 1은 LUTS 연구에서의 최초 선별 방문에 참여한 148명의 남성에게 대한 CONSORT 다이어그램을 예시한다.

도 2는 LUTS 연구에서 위약을 투여한 군, 상기 치료용 조성물 250mg을 투여한 군, 및 상기 치료용 조성물 500mg을 투여한 군에 대한 국제 전립선 증상 점수(IPSS)에 있어서 시작 시, 3개월 시, 및 6개월 시의 평균적 차이의 도시 및 해당하는 95% 신뢰 구간을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 6.1 정의

[0059] 본 명세서에서 참조된 특허 및 과학 문헌은 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 접근할 수 있는 지식을 확립한다. 발행된 미국 특허, 허여된 특허 출원, 공개된 외국 특허 출원, 및 본 명세서에서 인용된 참조 문헌들은 각 문헌이 특정하게 개별적으로 지시되어 참조로써 통합된 것과 같은 정도로 본 명세서에 의해 참조로써 통합된다.

[0060] 본 명세서에서 사용된 표현에 있어서, 변수에 대한 수치적 범위의 지정은 본 발명이 상기 범위 내의 어떠한 값과 동등한 변수로써 실시될 수 있다는 의미를 전달하기 위한 것이다. 따라서, 본질적으로 연속적이지 않은 변수에 대해, 이 변수는 상기 수치 범위 내의 어떠한 정수와 같을 수 있으며, 여기에는 상기 범위의 양단의 값이 포함된다. 마찬가지로, 본질적으로 연속적인 변수에 대해, 이 변수는 상기 수치 범위 내의 어떠한 실수와 같을 수 있으며, 여기에는 상기 범위의 양단의 값이 포함된다. 일례로써, 0과 2 사이의 값을 가지는 것으로 기술된 변수는 상기 변수가 본질적으로 연속적이지 않은 경우에는 0, 1 또는 2의 값을 가질 수 있으며, 상기 변수가 본질적으로 연속적인 경우에는 0.0, 0.1, 0.01, 0.001, 또는 0보다 크거나 같거나 2보다 작거나 같은 어떠한 실수의 값을 가질 수 있으며, 다만 본 발명이 이로 인해 제한되는 것은 아니다.

[0061] 본 명세서에서 사용된 표현에 있어서, 특정적으로 다르게 지시되지 않는 한, 단어 “또는”은 “및/또는”의 포괄적 의미로 사용되며 “둘 중의 하나/또는”의 배타적인 의미로 사용되는 것은 아니다.

[0062] 본 명세서에서 사용된 표현에 있어서, “약”은 평균 ±10% 이내를 나타낸다. 예를 들어, “약 1”은 “0.9 내지 1.1”을 의미하며, “약 2%”는 “1.8% 내지 2.2%”를 의미하고, “약 2% 내지 3%”는 “1.8% 내지 3.3%”를 의미하고, “약 3% 내지 약 4%”는 “2.7% 내지 4.4%”를 의미한다.

[0063] 6.2 크랜베리 과일

[0064] 크랜베리 과일, 예를 들어, *박시니엄 마크로카폰(Vaccinium macrocarpon)*은 유기산 및 페놀산, 플라보놀, 플라반-3-올, 안토시아닌, 프로안토시아니딘(PAC) 및 우르솔산 및 올레아놀릭산을 포함하는 펜타씨클릭 트리터페노이드를 풍부하게 포함하는 소스로 인식되고 있다.

[0065] 크랜베리 과일 내에 존재할 수 있는 약학적 활성을 가지는 화합물의 목록은 표 1에 열거되었으며, 이는 모든 물질을 포함하는 것은 아니다.

표 1

[0066]

<p>페놀산 파생물</p>	<p>쿠마로일-6탄당 6-카페오일-D-글루코스 3-카페오일퀸산(클로로젠산) 4-히드록시벤조산 3-히드록시벤조산 5-p-히드록시벤조산 6-p-히드록시벤조산 갈산 벤조산 신남산 디히드록시벤조산 o-히드록시신남산 4-히드록시-3-메톡시벤조산(HVA)(바닐살) 3-히드록시페닐아세트산(3HPAA) 3-히드록시벤조산(3HBA) 3,4-디히드록시벤조산(3,4DHBA)(프로토가테츄산) 2,3-디히드록시벤조산(2,3DHBA)(하이포갈산) 2,4-디히드록시벤조산(2,4DHBA)(b-리소고리산) 2,5-디히드록시벤조산(2,5DHBA)(겐티신산) 2,6-디히드록시벤조산 3-히드록시신남산(3HCA) 4-히드록시신남산(4HCA)(p-쿠마르산) 4-히드록시-3-메톡시신남산(페룰산) 3,4-디히드록시신남산(카페산) 3-히드록시페닐프로피온산(3HPPA)(플로레틱산) 벤조라미노아세트산(히푸르산) 살리실산 시나편산 아스코비산 엘라그산 시링산 시킵산 페룰로일 글루코시드 4-카페오일퀸산(크립토클로로젠산)</p>
<p>플라보놀</p>	<p>미리세틴 케르세틴 케르세틴 3-갈락토시드 케르세틴 3-글루코시드 케르세틴-3-람노시드 케르세틴-3-자일로사이드 케르세틴-3-아라비노사이드 케르세틴 글루쿠로나이드 미리세틴-3-갈락토시드 미리세틴-3-글루코시드 이소함네틴</p>

플라바놀	(+)-카테킨 (-)-카테킨 프로시아니딘 A2 형 이성질체 1 프로시아니딘 A2 형 이성질체 2 프로시아니딘 A2 형 이성질체 3 (-)-에피카테킨 3-메틸카테킨 4-메틸카테킨 3-메틸에피카테킨 4-메틸에피카테킨
쿠마린	스코폴레틴
안톡시아닌	시아니딘 3-갈락토시드 시아니딘 3-글루코시드 페오니딘 3-글루코시드 시아니딘 3-아라비노사이드 페오니딘 3-갈락토시드 페오니딘 3-아라비노사이드
칼콘	플로리진
토코페롤	알파-토코페롤 아세테이트 알파-토코페롤 베타-토코페롤 감마-토코페롤 델타-토코페롤 알파-토코트리엔놀 베타-토코트리엔놀 감마-토코트리엔놀 델타-토코트리엔놀 비타민 E 스테롤 콜레스테롤 브라시카스테롤 24 메틸-콜레스테롤 캄페스탄올 캄페스테롤 델타-7-캄페스테롤 델타-5,23 스티그마스타디엔놀 클레로스테롤 베타-시토스테롤 시토스탄올 델타-5-아베나스테롤 델타-5,24-스티그마스타디엔놀 델타-7-스티그마스테롤 델타-7-아베나스테롤

지방산	미리스트산 팔미트산 팔미트올레산 마르가르산 스테아르산 올레산 리놀레산 리놀렌산 아라키딘산 곤도산 베헨산 에루시산 리그노세르산 네르본
리그난	시린가레시놀 라리시레시놀 메디올레시놀 라리시레시놀-세스켈리그난 세코이소라리시레시놀 피노레시놀 세코이소라리시레시놀-싸이클로라리시레시놀 7-히드록시마타이레시놀 노르트라켈로게닌 7-옥소-마타이레시놀 마타이레시놀 α-코니텐드린

[0067] 6.3 크랜베리 과일 성분을 기초로 한 치료용 조성물

[0068] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물들은 아래에 기술된 하나 또는 그 이상의 구성 성분을 아래에서 제공된 범위 내에서 포함할 수 있다.

[0069] 일부 실시예에서, 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물은 건조된 크랜베리 분말 및 건조된 크랜베리 씨를 포함한다. 다른 실시예에서, 본 명세서에서 기술된 상기 치료용 조성물은 건조된 크랜베리 분말 및 크랜베리 씨박을 포함한다. 상기 조성물을 제조하기 위해 사용된 크랜베리 종은 *박시니엄 마크로카폰(Vaccinium macrocarpon)*, *박시니엄 마이크로카폰(Vaccinium microcarpon)*, 또는 *박시니엄 옥시코커스(Vaccinium oxycoccus)*일 수 있다. 그러나, 다른 종의 크랜베리 또한 본 명세서에서 기술된 조성물을 제조하기 위해 사용될 수 있다.

[0070] 크랜베리 씨는 상기 치료용 조성물 내에 중량 기준 건조된 크랜베리 분말의 약 5% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 25%, 또는 약 20%의 양으로 존재할 수 있다. 크랜베리 씨박(seed meal)은 상기 치료용 조성물 내에 중량 기준 건조된 크랜베리 분말의 약 5% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 25%, 또는 약 20%의 양으로 존재할 수 있다.

[0071] 치료용 조성물은 중량 기준 약 12% 미만, 약 10% 미만, 또는 약 5% 내지 약 8%의 유기산을 포함할 수 있다. 예시적인 유기산은 퀴산, 말산, 및 구연산을 포함하나 이로 한정되지는 않는다.

[0072] 상기 유기산의 함량은 제목이 *크랜베리 주스 칵테일 및 사과 주스 내 퀴산, 말산 및 구연산*인 다음 수정된 프로토콜 AOAC 986.13(AOAC 인터내셔널, www.aoac.org에서 찾아볼 수 있음)을 사용하여 결정될 수 있다. 해석적 컬럼은 5µm의 입자 크기 및 10cm의 길이를 가지는 C18 역상 카트리지가 이어서 연결되는 5µm의 입자 크기와 25cm x 4.6mm 크기를 가지는 C18 역상의 컬럼이다. 인산염 버퍼, 0.2M KH₂PO₄, pH 2.4가 사용된다. 유동 속도는 0.80 mL/min이며, 주변과 같은 온도에서 분석이 수행되었고, 탐지 파장은 214nm이다. 테스트 제제의 희석은 유동 상 내에서 수행될 수 있다. 기준에 대한 CAS#는 다음과 같다: CAS-77-92-9(구연산), CAS-6915-15-7(말산), CAS-77-95-2(퀴산). 각 유기산의 농도를 계산하기 위해 사용된 식은 다음과 같다: (PA/PA') x (V'/V) x C, 이 때 PA 및 PA'는 각각 시험 용액 및 기준의 최대치 영역이며, V 및 V'는 각각 시험 용액 및 기준의 부피이고, C는 기준의 % 농도이다. 시킵산 및 아스코빅산 또한 이러한 방법으로 탐지될 수 있다.

- [0073] 치료용 조성물은 중량 기준 약 1% 내지 약 5% 또는 약 2.2% 내지 약 3.2%의 퀴산을 포함할 수 있다.
- [0074] 치료용 조성물은 중량 기준 약 0.4% 내지 약 4% 또는 약 0.8% 내지 약 1.8%의 말산을 포함할 수 있다.
- [0075] 치료용 조성물은 중량 기준 약 1% 내지 약 5% 또는 약 1.8% 내지 약 3.2%의 구연산을 포함할 수 있다.
- [0076] 치료용 조성물은 중량 기준 약 15% 미만 또는 약 12% 미만의 당을 포함할 수 있다. 과당, 글루코스 및 자당 등이 크랜베리 내에서 일반적으로 발견되는 당의 예이다. 당 함량은 전반적인 당의 양을 나타내며 이 측정물에 대한 개별적인 양의 분석은 제공되지 않았다.
- [0077] 당 함량은 다음과 같은 변형된 프로토콜 AOAC 977.20을 사용하여 HPLC에 의해 결정될 수 있다. 사용된 컬럼은 보호 컬럼 또는 유사한 컬럼을 가지는 μ -Bondapak/탄화수소(워터스 어소시에이트(Waters Associates), 제 84038번)이다. 유동 상은 물로 희석된(83/17, v/v) 비분광 아세트로니트릴로 구성된다. 당 기준 용액은 과당(CAS# 57-48-7), 글루코스(CAS# 50-99-7) 및 자당(CAS# 57-50-1)으로 구성된다. 표본은 물 내에서 희석되며 45 μ m 필터를 통해 여과된다. 10 μ L의 표본이 상온에서 컬럼으로 주입된다. 유동 속도는 등용매 조건 하에서 20분간 1.0mL/min이다. 굴절률 탐지기가 사용된다. 글루코스, 과당, 및 자당의 양은 구적기의 값 또는 최대치의 높이로부터 다음과 같이 계산된다: 중량% 당 = $100 \times (\text{PH}/\text{PH}') \times (\text{V}/\text{V}') \times (\text{W}'/\text{W})$ 이 때 PH 및 PH'는 각각 표본 및 기준의 최대치의 높이(또는 구적기의 값), V 및 V'는 각각 표본 및 기준 용액의 mL(50 및 100), W 및 W'는 각각 표본(5.000) 및 기준의 g이다.
- [0078] 일부 실시예에서, 상기 치료용 조성물은 중량 기준 0.5% 내지 5.0%의 프로안토시아니딘, 0.05% 내지 1.5%의 케르세틴, 0.001% 내지 0.1%의 케르세틴-3-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 케르세틴-3-람노시드, 0.001% 내지 0.1%의 케르세틴-3-자일로사이드, 0.001% 내지 0.1%의 케르세틴-3-아라비노사이드, 0.001% 내지 0.5%의 미리세틴, 0.001% 내지 0.1%의 페오니딘-3-갈락토시드, 0.001% 내지 0.1%의 페오니딘-3-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 페오니딘-3-아라비노사이드, 0.001% 내지 0.1%의 시아니딘-3-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 시아니딘-3-갈락토시드, 0.001% 내지 0.1%의 시아니딘-3-아라비노사이드, 0.001% 내지 0.1%의 프로토타테추산, 0.001% 내지 0.1%의 p-쿠마르산, 0.001% 내지 0.1%의 카페오일-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 쿠마로일-글루코시드, 0.001% 내지 0.1%의 카페산, 0.001% 내지 0.1%의 클로로겐산 또는 0.01% 내지 1.5%의 우르솔산을 포함한다.
- [0079] 프로안토시아니딘 및 하나 또는 그 이상의 다른 구성 성분의 함량은 테블로실 디올칸(Develosil Diolcan) 컬럼 또는 유사한 컬럼을 사용하여 다음과 같이 HPLC-형광에 의해 결정될 수 있다. 컬럼 분획은 35° C에서 유지된다. 사용된 용매는 다음과 같다: (A) 아세트로니트릴 내 2% 아세트산 및 (B) 95:3:2 비율의 메탄올 / 물 / 아세트산. 35분에 0% 내지 40% B; 40분에 40% 내지 100% B; 45분에 100% 등용매 B; 및 50분에 100% 내지 0% B의 선형 구배가 사용되었다.
- [0080] 안토시아닌(페오니딘-3-갈락토시드, 페오니딘-3-글루코시드, 페오니딘-3-아라비노사이드, 시아니딘-3-글루코시드, 시아니딘-3-갈락토시드, 시아니딘-3-아라비노사이드)의 함량은 535 nm의 파장에서 HPLC-UV에 의해 결정될 수 있다. 컬럼은 시너지 하이드로-RP(Synergi 하이드로-RP) 또는 이와 동등한 컬럼이다. 컬럼 분획은 상온에서 유지된다. 유동 상 A는 5% 포름산 수용액으로 구성되며 유동 상 B는 메탄올로 구성된다. 적용된 구배는 0-2분, 5% B; 2-10분, 5-20% B; 10-15분, 20% B; 15-30분, 20-25% B; 30-35분, 25% B; 35-50분, 25-33% B; 50-55분, 33% B; 55-65분, 33-36% B; 65-70분, 36-45% B; 70-75분, 45-53% B; 75-80분, 53-55% B; 80-84분, 55-70% B; 84-88분, 70-5% B; 88-90분, 5% B이다.
- [0081] 특정한 다른 페놀들의 함량은 다음과 같은 방법을 사용하여 UPLC-MS/MS에 의해 결정될 수 있다. 액유티(Acquity) T3 컬럼(워터스 어소시에이트) 또는 동등한 컬럼이 사용되었으며 30° C의 온도에서 유지된 UPLC 컬럼 분획 내에 위치하였다. 사용된 용매는 0.1% 포름산(A) 및 아세트로니트릴 (B)이다. 적용된 구배는 5% B; 0-4.5분으로부터, 5-20% B; 4.5-6.45분, 등용매 20% B; 6.45-13.5분, 20-45% B; 13.5-16.5분 45-100% B; 16.5-19.5분 등용매 100% B; 19.5-19.52분 100-5% B; 19.52-22.5분이다. 탐지는 MS/MS에 의해 수행되었으며 모든 표준 화합물들은 개별적으로 조절되었다.
- [0082] 일부 실시예에서, 상기 치료용 조성물은 중량 기준 1.0% 내지 1.2%의 프로안토시아니딘, 0.16% 내지 0.20%의 케르세틴, 0.07% 내지 0.09%의 케르세틴-3-글루코시드, 0.03% 내지 0.04%의 케르세틴-3-람노시드, 0.019% 내지 0.025%의 케르세틴-3-자일로사이드, 0.025% 내지 0.035%의 케르세틴-3-아라비노사이드, 0.010% 내지 0.014%의 미리세틴, 0.022% 내지 0.030%의 페오니딘-3-갈락토시드, 0.0025% 내지 0.0035%의 페오니딘-3-글루코시드, 0.010% 내지 0.020%의 페오니딘-3-아라비노사이드, 0.0005% 내지 0.0015%의 시아니딘-3-글루코시드, 0.015% 내지 0.030%의 시아니딘-3-갈락토시드, 0.010% 내지 0.025%의 시아니딘-3-아라비노사이드, 0.019%의 내지 0.025%

의 프로토가테츄산, 0.04% 내지 0.06%의 p-쿠마르산, 0.015% 내지 0.025%의 카페오일-글루코시드, 0.005% 내지 0.015%의 쿠마로일-글루코시드, 0.010% 내지 0.015%의 카페산 또는 0.030% 내지 0.04%의 클로로겐산을 포함한다.

[0083] 일부 실시예에서, 상기 치료용 조성물은 중량 기준 약 1.1%의 프로안토시아니딘, 0.18%의 케르세틴, 0.083%의 케르세틴-3-글루코시드, 0.034%의 케르세틴-3-람노시드, 0.022%의 케르세틴-3-자일로사이드, 0.030%의 케르세틴-3-아라비노사이드, 0.012%의 미리세틴, 0.027%의 페오니딘-3-갈락토시드, 0.003%의 페오니딘-3-글루코시드, 0.014%의 페오니딘-3-아라비노사이드, 0.001%의 시아니딘-3-글루코시드, 0.022%의 시아니딘-3-갈락토시드, 0.018%의 시아니딘-3-아라비노사이드, 0.022%의 프로토가테츄산, 0.052%의 p-쿠마르산, 0.021%의 카페오일-글루코시드, 0.011%의 쿠마로일-글루코시드, 0.014%의 카페산, 0.034%의 클로로겐산 또는 0.92%의 우르솔산을 포함한다.

[0084] 일부 실시예에서, 상기 치료용 조성물은 조성물 100g 당 중량 기준 1 내지 100 µg 또는 약 51 µg의 라리시레시놀을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 치료용 조성물은 조성물 100g 당 1 내지 100 µg 또는 약 12 µg의 세코이소라리시레시놀을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 치료용 조성물은 조성물 100g 당 1 내지 100 µg 또는 약 78 µg의 피노레시놀을 포함한다.

[0085] 리그난의 함량은 ACQUITY BEH C18 역상 컬럼 또는 동등한 컬럼을 사용하여 UPLC-MS/MS에 의해 다음과 같이 결정될 수 있다. 컬럼 분획은 30° C에서 유지된다. 사용된 용매는 (A) 포름산 0.1% 및 (B) 아세트로니트릴이다. 구배는 5% B, 8.0분, 30% B, 9.0분, 30%B, 10.0분, 50%B, 12.0분, 50%B, 15.0분, 95%B, 17.0분 95%B, 17.5분, 5%B, 23.0분, 5%B이다. 탐지는 MS/MS에 의해 수행되었으며 모든 기준 화합물들은 개별적으로 조절되었다.

[0086] 일부 실시예에서, 상기 기술된 치료용 조성물은 크랜베리 과일 없이, 예를 들어, 천연 소스로부터 획득한 요소들을 결합함으로써 또는 화학적 합성에 의해 치료용 조성물로 제조될 수 있다.

[0087] 6.4 고형 투여 형태 및 사용 방법

[0088] 일부 실시예에서, 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물을 포함하는 고형 경구 투여는 정제, 캡슐, 또는 부드러운 젤이다. 일부 실시예에서, 이러한 고형 경구 투여는 50mg 내지 500mg의 치료용 조성물, 예를 들어, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg 또는 500mg의 치료용 조성물을 포함한다.

[0089] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물을 포함하는 고형 투여 형태는 대상으로 적절히 투여할 수 있는 형태를 제공하기 위해 선택적으로 적절한 양의 하나 또는 그 이상의 약학적으로 수용 가능한 첨가제를 포함한다.

[0090] 이러한 약품 첨가제는 물 및 땅콩 기름, 콩 기름, 광물성 기름, 참깨 기름 등과 같이 석유, 동물, 채소로부터의 기름이나 합성된 기름을 포함하는 오일과 같은 액체일 수 있다. 상기 약품 첨가제는 염, 아카시아 검, 젤라틴, 전분 반죽, 탈크, 케라틴, 콜로이드 실리카, 요소 등일 수 있다. 추가적으로, 보조제, 안정제, 농축제, 운할제 및 채색 제제들이 사용될 수 있다. 일 실시예에서, 상기 약학적으로 수용 가능한 첨가제는 대상으로 투여될 때 살균될 수 있다. 적절한 약학적 첨가제는 또한 전분, 글루코스, 젓당, 자당, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 스테아르산 나트륨, 제일스테아르산 글리세롤, 탈크, 염화나트륨, 건조된 탈지유, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 등일 수 있다. 본 발명의 치료용 조성물은, 필요한 경우에는 또한 적은 양의 습윤제, 유화제, 또는 pH 완충제를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 상기 조성물은 캡슐의 형태일 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제 5,698,155호 참조). 적절한 약학적 첨가제의 다른 예는 *레밍턴의 약품 과학(Remington's Pharmaceutical Sciences)* 1447-1676(알폰소 R. 게나로(Alfonso R. Gennaro) eds., 19판. 1995)에서 볼 수 있다.

[0091] 일부 실시예에서, 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물은 인간에게 투여되도록 적절히 구성되는 조성물의 통상적인 제조 과정에 따라 제형된다. 구강 전달을 위한 조성물은, 예를 들어, 정제, 마름모꼴 캔디, 수용액 또는 오일 현탁액, 가루, 분말, 유화액, 캡슐, 부드러운 젤, 시럽, 또는 엘릭시르제의 형태일 수 있다. 구강으로 투여되는 조성물은 약학적으로 쉽게 투여할 수 있는 조제를 위해 하나 또는 그 이상의 제제, 예를 들어, 과당, 아스파르탐 또는 사카린과 같은 감미제, 페퍼민트, 윈터그린 또는 체리의 기름과 같은 향미제, 및 보존제를 포함할 수 있다. 또한, 정제 또는 알약의 형태인 경우, 상기 조성물은 위장 경로 내에서의 분해 및 흡수를 늦추기 위해 코팅될 수 있으며 이에 의해 장시간의 기간 동안 지속적인 활성을 제공할 수 있다. 삼투적 활성을 가지는 치료용 조성물을 둘러 싸는 선택적인 투과성을 가지는 막 또한 구강으로 투여되는 조성물에 적절할 수 있다. 후자의 플랫폼에서, 캡슐을 둘러 싸는 환경으로부터의 액체는 팽창하여 제제 또는 제제 조성물을 공동을 통해 이동시키는 구동 화합물에 의해 스며들 수 있다. 이러한 전달 플랫폼은 기본적으로 영의 수준의 전달 형상을 제공

할 수 있으며 이는 즉각적으로 방출되는 제형의 순간적 형상과는 대비되는 것이다. 제일글리세롤스테아린산염 또는 글리세롤스테아린산염과 같은 시간 지연 물질 또한 유용할 수 있다. 구강 조성물은 마니톨, 젓당, 전분, 맥아, 말토덱스트린, 싸이클로덱스트린, 알지네이트, 아라비아 또는 구아르 검, 스테아르산 마그네슘, 사카린나트륨, 셀룰로스, 및 탄산마그네슘과 같은 표준적인 첨가제를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 상기 첨가제는 약품 등급을 가질 수 있다.

[0092] 구강 사용을 위한 약학적 투여 형태는 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물을 고형 첨가제와 조합하고, 선택적으로 결과로 얻은 혼합물을 갈아 내고, 적절한 추가적인 화합물을 첨가한 이후에, 필요한 경우, 정제 또는 드라제 코어를 얻기 위해 가루의 혼합물을 가공함으로써 얻어질 수 있다. 이전에 언급된 것에 추가하여 적절한 고형 첨가제는 탄수화물 또는 단백질 충전제이며, 여기에는 젤라틴 및 콜라겐과 같은 단백질과 함께 젓당, 자당, 마니톨, 또는 소르비톨; 옥수수, 밀, 쌀, 감자, 또는 다른 식물로부터의 전분을 포함하는 당, 메틸 셀룰로스와 같은 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스 또는 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 및 아라비아 및 트라가칸트를 포함하는 검이 포함되지만 발명이 이로써 한정되지는 않는다. 말토덱스트린 및 싸이클로덱스트린 또한 사용될 수 있다. 원하는 경우, 교차 결합 폴리비닐 피롤리돈, 한천(agar), 알긴산, 또는 알지네이트 나트륨과 같은 이들의 염과 같은 분해 또는 용해도 향상 제제가 추가될 수 있다.

[0093] 구강 사용을 위한 캡슐에는 활성을 가지는 성분이 고형 희석제와 혼합되는 단단한 젤라틴 캡슐, 및 활성을 가지는 성분이 물 또는 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 같은 오일과 혼합되는 부드러운 젤라틴 캡슐이 포함된다.

[0094] 구강 사용을 위한 부드러운 젤은 안에 찬 액체를 감싸는 젤라틴 기반의 껍질로 구성될 수 있다. 부드러운 젤의 껍질은 젤라틴, 물, 유백제 및 글리세린 및/또는 소르비톨과 같은 소성제제의 조합으로 제조될 수 있다.

[0095] 드라제 코어는 적절한 코팅과 함께 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있으며, 이는 선택적으로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 라커 용액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 포함할 수 있다. 염료 또는 색소가 상기 정제 또는 드라제 코팅에 첨가되어 식별을 쉽게 하거나 활성을 가지는 화합물 투여의 서로 다른 조합의 특징을 부여할 수 있다.

[0096] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물은 통제된 효과 또는 지효성 효과의 평균에 의해 투여되거나 해당 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려진 전달 장치를 통해 투여될 수 있다. 그 예에는 미국 특허 제 5,674,533; 5,059,595; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476 및 5,354,556호에 기술된 것들이 포함되지만 이에 한정되지는 않으며, 이들 각각은 참조에 의해 본 명세서에 전체로써 통합된다. 이러한 투여 형태는 다양한 성분 비에서의 바람직한 약효의 형태를 제공하기 위해, 예를 들어, 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 기타 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투 시스템, 다중 레이어 코팅, 미세 입자, 리포솜, 미세한 구, 또는 이들의 조합을 사용하여 하나 또는 그 이상의 활성을 가지는 성분의 통제 또는 지효성 약제를 제공하는데 유용할 수 있다. 해당 분야에 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 적절한 통제 또는 지효성 약제의 제형은 본 명세서에 기술된 것을 포함하여 본 발명의 활성을 가진 성분과 함께 사용할 수 있도록 쉽게 선택될 수 있다. 따라서 본 발명은 통제 또는 지효성 약효를 가지는 약제를 위해 적절히 조절된 정제, 캡슐, 젤 뚜껑, 및 당의정과 같이 경구 투여에 적절한 단일 단위의 투여 형태를 포괄하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0097] 일부 실시예에서, 통제 또는 지효성 약효를 가지는 약제 조성물은 환자에게 오랜 기간에 걸쳐 하부 요로 증상(LUTS), 양성 전립선 비대증(BPH), 발기부전(ED), 요실금, 방광 장애, 간질성 방광염, 과민성 방광(OAB), 저반응성 방광, 전립선염, 방광 및 전립선 염증, 전립선 섬유증 또는 골반 통증의 증상을 경감시키거나 이를 치료 또는 예방하기 위한 치료용 조성물의 최소한의 양을 포함한다. 통제 또는 지효성 약효를 가지는 약제 조성물의 이점에는 약제의 확장된 활성, 투여 빈도의 감소, 및 대상의 준수성 증가가 포함된다. 추가적으로, 통제 또는 지효성 약효를 가지는 약제 조성물은 약효가 시작되는 시간 또는 치료용 조성물 내에 존재하는 혈액 수준 활성화 성분과 같은 다른 특성에 우호적인 영향을 미치며, 따라서 역효과의 부작용이 발생하는 것을 줄일 수 있다.

[0098] 통제 또는 지효성 약효를 가지는 약제 조성물은 치료용 조성물 내에 존재하는 활성 성분의 양을 초기에 방출하여 신속하게 원하는 치료 또는 예방 효과를 나타낼 수 있으며, 점진적으로 또한 지속적으로 치료용 조성물 내에 존재하는 활성 성분의 다른 양을 배출하여 오랜 기간에 걸쳐 이러한 치료 또는 예방 효과의 수준을 유지할 수 있다. 치료용 조성물 내에 존재하는 활성 성분의 체 내 수준을 일정하게 유지하기 위해, 이의 치료용 조성물 내에 존재하는 활성 성분은 투여 형태로부터 대사되고 분비되는 치료용 조성물 내에 존재하는 활성 성분의 양을 대체하는 비율로 배출될 수 있다. 활성을 가지는 성분의 통제 또는 지효성 약효를 가지는 약제의 방출은 다양한 조건에 의해 촉발될 수 있으며, 여기에는 pH의 변화, 온도의 변화, 촉매의 농도 또는 가용성, 물의 농도 또는

가용성, 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다.

- [0099] 하부 요로 증상(LUTS), 양성 전립선 비대증(BPH), 발기부전(ED), 요실금, 방광 장애, 간질성 방광염, 과민성 방광(OAB), 저반응성 방광, 전립선염, 방광 및 전립선 염증, 전립선 섬유증 또는 골반 통증의 증상을 경감시키거나 이를 치료 또는 예방하는데 효율적인 치료용 조성물의 양은 표준적인 임상 기술에 따라 결정될 수 있다. 이에 추가하여, 최적의 투여 범위를 식별하는 것을 돕기 위해 생체 외(*in vitro*) 또는 생체 내(*in vivo*) 평가가 선택적으로 채택될 수 있다. 채택되는 정확한 투여량은 또한 투여 경로와 치료되는 조건의 심각성에 따라 달라질 수 있으며, 예를 들어, 공개 임상 연구를 참조하여 수행자의 판단 및 각 대상의 상황에 따라 결정될 수 있다. 그러나, 적절한 효율적인 투여량은 일반적으로는 매 24 시간 마다 약 500mg 미만이지만, 약 24시간 마다 약 1mg 내지 약 5g을 투여하는 것일 수 있다. 일 실시예에서, 효율적인 투여량은 매 24 시간 마다 약 50mg, 약 100mg, 약 150mg, 약 200mg, 약 250mg, 약 300mg, 약 350mg 약 400mg, 약 450mg 약 500mg, 약 600mg, 약 700mg, 약 800mg, 약 900mg, 약 1g, 약 1.2g, 약 1.4g, 약 1.6g, 약 1.8g, 약 2.0g, 약 2.2g, 약 2.4g, 약 2.6g, 약 2.8g, 약 3.0g, 약 3.2g, 약 3.4g, 약 3.6g, 약 3.8g, 약 4.0g, 약 4.2g, 약 4.4g, 약 4.6g, 약 4.8g, 및 약 5.0g일 수 있다. 동등한 투여가 약 2시간 마다, 약 4시간 마다, 약 6시간 마다, 약 8시간 마다, 약 24시간 마다, 약 36시간 마다, 약 48시간 마다, 약 72시간 마다, 약 1주일 마다, 약 2주일 마다, 약 3주일 마다, 약 1달 마다, 및 약 2달 마다의 다양한 시간 주기에 걸쳐 투여될 수 있으나 이로 한정되는 것은 아니다. 본 명세서에서 기술된 유효 투여량은 투여되는 전체 양을 의미하며, 다시 말해, 둘 이상의 치료용 조성물이 투여되는 경우, 이러한 유효 투여량은 투여된 전체 양에 해당한다.
- [0100] 상기 치료용 조성물은 증상이 지속되거나 연장되는 한 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 치료용 조성물은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일 간 투여될 수 있다.
- [0101] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물을 사용하는 투여 체계는 대상의 유형, 인종, 나이, 체중, 성 및 의학적 조건, 치료되는 조건의 심각성, 투여 경로, 및 대상의 신장 또는 간 기능을 포함하는 다양한 인자에 따라 선택될 수 있다.
- [0102] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물은 하루 1회 투여되거나, 하루에 두 번, 세 번 또는 네 번의 투여로 1일 전체 투여량을 나눌 수 있다.
- [0103] 본 명세서에서 기술된 상기 치료용 조성물은 인간에게 사용되기 전에 원하는 치료 또는 예방적 활성을 위해 생체 외(*in vitro*) 또는 생체 내(*in vivo*) 방법으로 평가될 수 있다. 안전성과 효율성을 증명하기 위해 동물 모델 시스템이 사용될 수 있다.
- [0104] 5. 키트
- [0105] 본 명세서에서는 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물을 대상에 투여하는 것을 단순화할 수 있는 키트에 대해 설명한다. 일반적인 키트는 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물의 단위 투여 형태 및 라벨 또는 인쇄된 지침을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 라벨 또는 인쇄된 지침은 하부 요로 증상(LUTS), 양성 전립선 비대증(BPH), 발기부전(ED), 요실금, 방광 장애, 간질성 방광염, 과민성 방광(OAB), 저반응성 방광, 전립선염, 방광 및 전립선 염증, 전립선 섬유증 또는 골반 통증의 증상을 경감시키거나 이를 치료 또는 예방하기 위한 단위 투여 형태의 사용에 대한 지침을 제공한다.
- [0106] 상기 키트는 또 다른 예방 또는 치료용 제제의 단위 투여 형태를 포함할 수도 있다. 이러한 다른 예방 또는 치료용 제제의 예에는 상기 열거된 제제들이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.
- [0107] 6.4 치료용 조성물의 제조 방법
- [0108] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물 다음과 같이 제조될 수 있다. 크랜베리 열매, 껍질, 주스 또는 남은 찌꺼기 중량을 측정 후 슬러리를 생성하기 위해 혼합된다. 상기 조성물에 크랜베리 씨가 풍부한 경우에는, 씨가 슬러리에 추가된다. 물이 슬러리에 추가되어 중량 기준 고체의 약 5%-15%에 도달하도록 한다. 이 슬러리를 14 메시 스크린, 전단 펌프에 통과시키고, 분무 건조 시킨 후 제분한다. 상기 치료용 조성물에 크랜베리 씨박이 풍부한 경우에는, 이를 제분 중에 추가한다. 상기 제분된 조성물은 체를 거쳐 밀봉되고 펠릿으로 제조된다.
- [0109] 6.5 치료용 조성물의 사용 방법
- [0110] 6.5.1 하부 요로 증상(LUTS)의 치료에서의 사용
- [0111] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물은 하부 요로 증상(LUTS)의 증상을 경감시키고 이를 치료 또는 예방하는데

유용하다. 이에 따라, 대상에서 하부 요로 증상(LUTS)의 증상을 경감시키고 이를 치료 또는 예방하기 위해 본 명세서에서 기술된 방법이 기술되며 상기 방법은 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물의 유효한 양을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함한다. LUTS는 요도를 둘러 싸는 전립선 조직의 비악성 과도 성장을 특징으로 하는 조직학적 조건인 양성 전립선 비대증(BPH)과 관련되거나 관련되지 않을 수 있다. 증상의 경감은 상기 치료용 조성물에 의한 투여 또는 치료 이전의 동일한 대상과 비교함으로써 알 수 있다. 상기 대상은 인간일 수 있으며, 예를 들어 남성 또는 여성일 수 있다. 일부 실시예에서, 대상이 되는 인간은 45세를 넘거나, 50세를 넘거나, 55세를 넘거나, 60세를 넘거나, 65세를 넘거나, 70세를 넘거나, 75세를 넘거나 80세를 넘을 수 있다.

[0112] 6.5.2 양성 전립선 비대증(BPH)의 치료에서의 사용

[0113] 양성 전립선 비대증(BPH)은 요도를 둘러 싸는 전립선 조직의 비악성 과도 성장을 특징으로 하는 조직학적 조건이다.

[0114] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물은 양성 전립선 비대증(BPH)의 증상을 경감시키고 이를 치료 또는 예방하는데 유용하다. 이에 따라, 대상에서 양성 전립선 비대증(BPH)의 증상을 경감시키고 이를 치료 또는 예방하기 위해 본 명세서에서 기술된 방법이 기술되며 상기 방법은 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물의 유효한 양을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 양성 전립선 비대증(BPH) 증상의 경감은 상기 치료용 조성물에 의한 투여 또는 치료 이전의 동일한 대상과 비교함으로써 알 수 있다. 상기 대상은 인간일 수 있으며, 예를 들어 남성일 수 있다. 일부 실시예에서, 대상이 되는 인간은 45세를 넘거나, 50세를 넘거나, 55세를 넘거나, 60세를 넘거나, 65세를 넘거나, 70세를 넘거나, 75세를 넘거나 80세를 넘을 수 있다.

[0115] 6.5.3 발기부전(ED)의 치료에서의 사용

[0116] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물은 양성 발기부전(ED)의 증상을 경감시키고 이를 치료 또는 예방하는데 유용하다. 이에 따라, 대상에서 발기부전(ED)의 증상을 경감시키고 이를 치료 또는 예방하기 위해 본 명세서에서 기술된 방법이 기술되며 상기 방법은 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물의 유효한 양을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 발기부전(ED) 증상의 경감은 상기 치료용 조성물에 의한 투여 또는 치료 이전의 동일한 대상과 비교함으로써 알 수 있다. 상기 대상은 인간일 수 있으며, 예를 들어 남성일 수 있다. 일부 실시예에서, 대상이 되는 인간은 45세를 넘거나, 50세를 넘거나, 55세를 넘거나, 60세를 넘거나, 65세를 넘거나, 70세를 넘거나, 75세를 넘거나 80세를 넘을 수 있다.

[0117] 6.5.4 요실금의 치료에서의 사용

[0118] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물은 요실금의 증상을 경감시키고 이를 치료 또는 예방하는데 유용하다. 이에 따라, 대상에서 요실금의 증상을 경감시키고 이를 치료 또는 예방하기 위해 본 명세서에서 기술된 방법이 기술되며 상기 방법은 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물의 유효한 양을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 요실금 증상의 경감은 상기 치료용 조성물에 의한 투여 또는 치료 이전의 동일한 대상과 비교함으로써 알 수 있다. 상기 대상은 인간일 수 있으며, 예를 들어 남성 또는 여성일 수 있다. 일부 실시예에서, 대상이 되는 인간은 45세를 넘거나, 50세를 넘거나, 55세를 넘거나, 60세를 넘거나, 65세를 넘거나, 70세를 넘거나, 75세를 넘거나 80세를 넘을 수 있다.

[0119] 6.5.5 과민성 방광(OAB)의 치료에서의 사용

[0120] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물은 (OAB)의 증상을 경감시키고 이를 치료 또는 예방하는데 유용하다. 이에 따라, 대상에서 과민성 방광의 증상을 경감시키고 이를 치료 또는 예방하기 위해 본 명세서에서 기술된 방법이 기술되며 상기 방법은 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물의 유효한 양을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 과민성 방광(OAB) 증상의 경감은 상기 치료용 조성물에 의한 투여 또는 치료 이전의 동일한 대상과 비교함으로써 알 수 있다. 상기 대상은 인간일 수 있으며, 예를 들어 남성 또는 여성일 수 있다. 일부 실시예에서, 대상이 되는 인간은 45세를 넘거나, 50세를 넘거나, 55세를 넘거나, 60세를 넘거나, 65세를 넘거나, 70세를 넘거나, 75세를 넘거나 80세를 넘을 수 있다.

[0121] 6.5.6 추가적인 질환 또는 증상의 치료에서의 사용

[0122] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물은 방광 장애, 간질성 방광염, 저반응성 방광, 전립선염, 방광 및 전립선염증, 전립선 섬유증 또는 골반 통증의 증상을 경감시키고 이를 치료 또는 예방하는데 유용하다. 이러한 질환 또는 조건들의 증상의 경감은 상기 치료용 조성물에 의한 투여 또는 치료 이전의 동일한 대상과 비교함으로써 알 수 있다. 상기 대상은 인간일 수 있으며, 예를 들어 남성 또는 여성일 수 있다. 일부 실시예에서, 대상이 되

는 인간은 45세를 넘거나, 50세를 넘거나, 55세를 넘거나, 60세를 넘거나, 65세를 넘거나, 70세를 넘거나, 75세를 넘거나 80세를 넘을 수 있다.

[0123] 7. 예

[0124] 본 발명은 다음 예에 의해 더욱 예시되며 이러한 예는 본 발명을 제한하는 것으로 추론되어서는 안 된다. 해당 분야에 통상의 지식을 가진 자라면 통상을 벗어나지 않는 실험을 사용하여 본 명세서에서 기술된 특정한 물질 및 과정에 대한 다양한 균등물을 인식할 것이며, 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물들은 하기 예에 뒤따르는 청구항들의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0125] 7.1 예 1

[0126] 크랜베리 씨박을 사용하는 치료용 조성물의 조제

[0127] 본 명세서에서 기술된 치료용 조성물은 다음과 같이 제조될 수 있다. 크랜베리 열매, 껍질, 주스 또는 남은 찌꺼기 중량을 측정 한 후 슬러리를 생성하기 위해 혼합된다. 상기 조성물에 크랜베리 씨가 풍부한 경우에는, 씨가 슬러리에 추가된다. 물이 슬러리에 추가되어 중량 기준 고체의 약 5%-15%에 도달하도록 한다. 이 슬러리를 14 메시 스크린, 전단 펌프에 통과시키고, 분무 건조 시킨 후 제분한다. 상기 치료용 조성물에 크랜베리 씨박이 풍부한 경우에는, 이를 제분 중에 추가한다. 상기 제분된 조성물은 채를 거쳐 밀봉되고 펠릿으로 제조된다.

[0128] 7.2 예 2

[0129] 치료용 조성물의 특성화

[0130] 상기 치료용 조성물은 위에서 설명한 것과 같이 제조되고 특성화되었다. 표 2는 제목이 *크랜베리 주스 칵테일 및 사과 주스 내 퀴산, 말산 및 구연산*인 수정된 프로토콜 AOAC(986.13)을 사용하여 결정된 5개 표본의 유기산 함유 내용을 보여 준다. 해석적 컬럼은 5µm의 입자 크기 및 10cm의 길이를 가지는 C18 역상 카트리지가 이어서 연결되는 5µm의 입자 크기와 25cm x 4.6mm 크기를 가지는 C18 역상의 컬럼이다. 인산염 버퍼, 0.2M KH₂PO₄, pH 2.4가 사용된다. 용리는 등용매서, 유동 속도는 0.80 mL/min이며, 주변과 같은 온도에서 분석이 수행되었고, 파장은 214nm이다. 이 방법은 원래 크랜베리 주스를 위해 만들어진 것이며 분말을 위해 조정되었으며, 테스트 제제의 회석은 유동 상 내에서 수행되었다. 기준에 대한 CAS#는 다음과 같다: CAS-77-92-9(구연산), CAS-6915-15-7(말산), CAS-77-95-2(퀴산). 각 유기산의 농도를 계산하기 위해 사용된 식은 다음과 같다: (PA/PA') x (V'/V) x C, 이 때 PA 및 PA'는 각각 시험 용액 및 기준의 최대치 영역이며, V 및 V'는 각각 시험 용액 및 기준의 부피이고, C는 기준의 % 농도이다. 그 결과는 아래 표 2에 보여 진다.

표 2

[0131]

표본	퀴산(%)	말산(%)	구연산(%)	합(%)
1	2.43	1.54	2.38	6.35
2	2.31	0.93	1.94	5.18
3	2.99	1.43	2.99	7.41
4	2.40	1.36	2.15	5.91
5	2.75	1.65	3.00	7.40
평균 ± SD	2.58 ± 0.28	1.38 ± 0.28	2.49 ± 0.48	6.45 ± 0.97

[0132] 표 3은 AOAC 방법 AOAC 977.20의 수정된 방법을 사용하여 HPLC에 의해 결정된 5개 표본의 당 함량을 보여 준다. 사용된 컬럼은 보호 컬럼을 가지는 300 × 4 (id) mm µ-Bondapak/탄화수소(워터스 어소시에이트(Waters Associates), 제 84038번)이다. 유동 상은 물로 희석된(83/17, v/v) 비분광 아세트로니트릴로 구성된다. 당 기준 용액은 과당(CAS# 57-48-7), 글루코스(CAS# 50-99-7) 및 자당(CAS# 57-50-1)으로 구성된다. 표본은 물 내에서 희석되며 45µm 필터를 통해 여과되었다. 10 µL의 표본이 상온에서 컬럼으로 주입된다. 유동 속도는 등용매 조건 하에서 20분간 1.0mL/min이다. 굴절률 탐지기가 사용된다. 글루코스, 과당, 및 자당의 양은 구적기의 값 또는 최대치의 높이로부터 다음과 같이 계산된다: 중량% 당 = 100 × (PH/PH') × (V'/V) × (W'/W) 이 때 PH 및 PH'는 각각 표본 및 기준의 최대치의 높이(또는 구적기의 값), V 및 V'는 각각 표본 및 기준 용액의 mL(50 및 100), W 및 W'는 각각 표본(5.000) 및 기준의 g이다. 그 결과는 아래 표 3에 보여 진다.

표 3

[0133]

표본	당 함량(g/100g)
6	8.7
7	4.0
8	7.7
9	5.9
10	7.3
평균 ± SD	6.7 ± 1.8

[0134]

프로안토시아니딘의 농도는 데블로실 디올(Develosil Diol) 또는 이와 동등한 것을 사용하여 HPLC-형광에 의해 분석되었다. 컬럼의 크기는 250 mm x 4,6mm이고 5마이크론의 입자 크기를 가진다. 컬럼 분획은 35° C에서 유지된다. 사용된 용매는 다음과 같다: (A) 아세트로니트릴 내 2% 아세트산 및 (B) 95:3:2 비율의 메탄올 / 물 / 아세트산. 35분에 0% 내지 40% B; 40분에 40% 내지 100% B; 45분에 100% 등용매 B; 및 50분에 100% 내지 0% B의 선형 구배가 사용되었다.

[0135]

안토시아닌(페오니딘-3-갈락토시드, 페오니딘-3-글루코시드, 페오니딘-3-아라비노사이드, 시아니딘-3-글루코시드, 시아니딘-3-갈락토시드, 시아니딘-3-아라비노사이드)은 535 nm의 파장에서 HPLC-UV에 의해 분석되었다. 컬럼은 4 μm의 입자 크기를 가지는 시너지 하이드로-RP(Synergi hydro-RP) 250 mm x 4, 6mm이다. 컬럼 분획은 상온에서 유지된다. 유동 상 A는 5% 포름산 수용액으로 구성되며 유동 상 B는 메탄올로 구성된다. 적용된 구배는 0-2분, 5% B; 2-10분, 5-20% B; 10-15분, 20% B; 15-30분, 20-25% B; 30-35분, 25% B; 35-50분, 25-33% B; 50-55분, 33% B; 55-65분, 33-36% B; 65-70분, 36-45% B; 70-75분, 45-53% B; 75-80분, 53-55% B; 80-84분, 55-70% B; 84-88분, 70-5% B; 88-90분, 5% B이다.

[0136]

나머지 페놀 물질들은 다음 방법을 사용하여 UPLC-MS/MS에 의해 분석된다. 워터스 어소시에이트로부터의 액유티(Acquity) T3 컬럼(150mm x 2.1mm id, 입자 크기 1.8 μm)이 사용되었으며 30° C의 온도에서 유지된 UPLC 컬럼 분획 내에 위치하였다. 사용된 용매는 0.1% 포름산(A) 및 아세트로니트릴(B)이다. 5% B; 0-4.5분으로부터, 5-20% B; 4.5-6.45분, 등용매 20% B; 6.45-13.5분, 20-45% B; 13.5-16.5분 45-100% B; 16.5-19.5분 등용매 100% B; 19.5-19.52분 100-5% B; 19.52-22.5분의 선형 구배가 적용되었다. 탐지는 MS/MS에 의해 수행되었으며 모든 표준 화합물들은 개별적으로 조절되었다. 그 결과는 표 4에 보여 진다.

표 4

[0137]

분류	하위 분류	식물 화학 물질	농도(mg/100g)
플라보노이드	플라반-3-올 플라보놀	프로안토시아니딘	1078.9*
		케르세틴	176.6
		케르세틴-3-글루코시드	83.2
		케르세틴-3-람노시드 람노시드	34.2
		케르세틴-3-자일로사이드	21.9
		케르세틴-3-아라비노사이드	30.2
		마리세틴	11.8
	안토시아닌	페오니딘-3-갈락토시드	27.2
		페오니딘-3-글루코시드	2.9
		페오니딘-3-아라비노사이드	14.3
		시아니딘-3-글루코시드	1.1
페놀산	히드록시벤조산	프로토타테추산	21.7
		p-쿠마르산	51.7
	히드록시신남산	카페오일-글루코시드	21.2
		쿠마로일-글루코시드	10.7
		카페산	14.3
		클로로겐산	33.8

[0138]

*UPLC-MS/MS에 의해 측정.

[0139] 프로안토시아닌 수준은 BL-DMAC 방법(프라이어(Prior) 등, “크랜베리 분말 내 프로안토시아닌을 정량화하기 위한 표준 방법의 다중 실험실 증명” *J Sci Food Agric.* 90:1473-8 (2010))을 사용하여 측정되었을 때는 일반적으로 0.3% 보다 높으며, 카테킨 단량체(HPLC-UV에 의해 정량화됨)가 폴린에 의해 측정된 전체 폴리페놀로부터 차감되는 수정된 HPLC 방법(사카키바라(Sakakibara) 등, “채소, 과일 및 차 내의 모든 폴리페놀의 동시 결정” *J. Agri. Food. Chem.*, 제 51권. Pp 572-580 (2003); *효소학에서의 방법*, 제 299권, “산화제 및 항산화제 Part A” Pages 152-178, 1999 (수정본))에 의해 측정되었을 때는 1.5% 보다 높고, 또는 수정된 유럽 의약청(European Pharmacopeia) 방법(European Pharmacopoeia 6.0; 01/2008:1220)을 사용하여 측정되었을 때는 5% 보다 높았으며, HPLC 형광법에 의해 측정되었을 때는 1% 보다 높았다.

[0140] 리그난은 2.1mm x 150mm ACQUITY BEH C18 역상 1.7µm 입자 크기의 컬럼을 사용하여 UPLC-MS/MS에 의해 분석된다. 컬럼 분획은 30° C에서 유지되었다. 사용된 용매는 (A) 포름산 0.1% 및 (B) 아세트로니트릴이다. 구배는 5% B, 8.0분, 30% B, 9.0분, 30%B, 10.0분, 50%B, 12.0분, 50%B, 15.0분, 95%B, 17.0분 95%B, 17.5분, 5%B, 23.0분, 5%B이다. 탐지는 MS/MS에 의해 수행되었으며 모든 기준 화합물들은 개별적으로 조절되었다. 결과는 표 5에 나타내었다.

표 5

이름	농도(µg/100 g)
라리시레시놀	51.3
라리시레시놀-세스퀼리그난	3.8
세코이소라리시레시놀	12.0
피노레시놀	77.8

[0142] 7.3 예 3

[0143] LUTS에 대한 치료용 조성물의 효율 결정

[0144] 미국 네처렉스 사(NATUREX-DBS LLC.)에 의해 공급된 치료용 조성물이 사용되었다. 캡슐들은 500mg의 치료용 조성물, 또는 250mg의 치료용 조성물 및 250mg의 위약의 조합, 또는 500mg의 위약 중 하나로 구성되었다. 위약의 조성물은 다음과 같았다: 저밀도 STAR-DRI® 1015A 말토덱스트린, 카놀라유, 적색 제 40호 레이크(Red 40 Lake), 규산알루미늄나트륨 및 청색 제 1호 레이크(Blue 1 Lake). 캡슐들은 외관으로는 구분이 불가능하였다. 모든 캡슐들은 안전하게 밀봉된 동일한 플라스틱 박스 내에서 제공되었다.

[0145] 본 연구는 6개월 간, 단일 장소에서, 무작위적 방법으로, 이중 맹검법을 사용하여, 위약을 통제하는 방식으로, 세 개의 병행 치료 수단으로 구성되어 수행되었다. 포함을 위한 기준은 8 내지 19 사이의 IPSS 점수, 45세가 넘는 개인 및 2.5ng/mL 미만의 전립선 특정 항체(protastic specific antigen: PSA) 값으로 구성되었다. 배제 기준에는 신경학적, 내장 또는 대사 관련 질환 또는 기타 당뇨, 과도한 카페인 또는 알코올 소비와 같은 만성적 건강 조건과 아울러 음식 알레르기 최근의 전립선염, 만성 간 또는 신장 질환이 포함된다. 이전에 BPH에 대한 침습적 치료, 또는 알파 차단제(α-blocker)를 사용한 최근의 치료(1달 이내) 또는 5알파 환원효소 억제제(6달 이내), 쏘팔메토, 베타-시토스테롤, 피지움을 포함하는 피토세라피(phytotherapy) 또는 기타 보조적 치료(3달 이내)를 받은 경우 또한 대상의 자격이 없는 것으로 하였다. 주된 결과의 척도는 IPSS로서, 기준 시점, 3달 및 6달에 측정되었다. 이차적인 결과의 척도는 기준 시점 및 6달에서의 배뇨 후 방광 부피(voided volume: Vol), 최대 소변 흐름 속도(Qmax), 평균 소변의 흐름 속도(Qave) 및 초음파로 평가된 배뇨 후 잔류 오줌 량(post-void residual urine volume: PVR), 혈청 PSA, 셀레늄, 인터류킨-6(IL-6) 및 C 반응성 단백질(C-reactive protein: CRP)와 아울러 기준 시점, 3달 및 6달에서의 삶의 질(QoL)이다.

[0146] 참여자들은 무작위적으로 6개월 동안 매일 500mg의 치료용 조성물(n=40), 250mg의 치료용 조성물(n=43) 또는 위약(n=41)을 소비하도록 지정되었다. 대상에 대한 무작위적인 치료 지정을 위한 계획은 온라인 소프트웨어인 QuickCalcs(GraphPad Software Inc., 미국, 2014년 7월 2일 마지막으로 접속함)를 사용하였으며 연구 직원에 의해 수행되었다.

[0147] 참여자들은 기준 시점과 90일(3달) 및 180일(6달)에 관측되었다. 시작일과 180일에 행해진 건강 검사 동안 다음과 같은 행동이 요구되었으며 건강 파라미터들이 평가되었다: (i) 상세한 의학적 이력, (ii) 현재 함께 복용하고 있는 모든 약과 치료의 평가, (iii) 식사 습관, (iv) QoL에 대한 질문을 포함하는 IPSS 설문지의 완성, (v) 소변분석, (vi) 요류 측정, (vii) 신장 및 방광 초음파 검사 및 (viii) PSA를 포함하는혈액의 실험실 분석. 90

일에는, 신체검사와 IPSS 점수 측정만이 수행되었다. 치료용 조성물의 병을 90일과 연구의 마지막 날에 수거하였다. 남아 있는 캡슐의 개수를 세어 준수성을 평가하였다.

[0148] 요류 측정 데이터: Qmax 및 Qave는 FlowMic(Medkonsult, 체코 공화국)을 사용하여 측정되었다. 대상은 검사 이전에 수 시간 동안 소변을 보지 않으며 방광을 채우기 위해 최소한 1L의 음료를 섭취하도록 지시되었다. Qmax 및 Qave는 단위 시간 당 Vol을 측정하여 계산되었다. PVR은 복부 탐침3-7 MHz로써 초음파 장치인 BK Medical Viking 2400을 사용하여 평가되었다. Vol 및 PVR은 장형 타원에 대한 공식(폭 x 길이 x 높이 x 0.523)을 사용하여 계산되었다. Qmax, Qave, Vol 및 PVR은 1일과 180일에 측정되었다.

[0149] 기본적인 생화학적 및 혈액학적 파라미터들이 모든 표본에서 HITACHI Modular Evo P 분석기(히타치, 일본)를 사용하여 결정되었다. 혈청 PSA는 아키텍트(Architect) 형 LEIA 분석기(Abbott Laboratories, 미국, 일리노이 애보트 파크)를 사용하여 결정되었다. CRP 는 Quikread 101에 의해 IL-6은 시스템 Modular® Analytics에 의해 결정되었다. 혈장 내 셀레늄은 원자 흡수 분광법에 의해 AA6300 기구(시마주(Shimadzu), 일본)를 사용하여 결정되었다. 헤모글로빈(Hb), 적혈구 용적(hematocrit: Htc), 적혈구(RBC), 혈소판(PLT) 및 백혈구(WBC)는 Na₂EDTA 혈액 내에서 결정되었다.

[0150] 치료 군의 데이터는 윌콕슨(Wilcoxon) 합치 쌍 검사를 사용하여 기준 시점 측정치와 비교되었다. 일차 및 이차 분석들은 본 연구의 전체 기간 동안 치료된 자격 있는 참가자들을 모두 포함하는 각 프로토콜의 참여자 군집을 기반으로 하였다. 맨 휘트니(Mann-Whitney) U 검사를 사용하여 양 치료의 투여를 위약 데이터와 비교하였다. P-값이 0.05 미만인 경우에는 의미가 있는 것으로 간주되었다.

[0151] 치료의 마지막에 결과적인 측정치에 투여의 효과가 있는지를 검사하기 위해 공분산의 분석이 사용되었다. 이러한 공분산의 분석은 250mg의 매일 투여량을 연속 변수로 결과의 측정값들을 공변량으로 사용하였다. 잔여물이 종의형상을 가지는지 또한 비선형 투여량 효과에 대한 지시가 있는지 결정하기 위해 잔여물의 상자 그림이 투여량(0, 250, 500mg)에 대해 검사되었다.

[0152] 참가자 중 일부 비율이 측정 가능한 PVR을 가지지 않았기 때문에 2단계 과정을 따라 가기 위해 PVR이 고려되었다. 이 비율은 이항 분포로 모델링되었다. PVR을 가지는 참가자 사이의 소변의 부피는 절단된 포아송(Poisson) 분포를 사용하여 모델링되었다. 이러한 2단계 모델은 R 버전 3.0.0. Dose/250mg에서 구동되는 'pscl' 패키지(스탠포드 대학교) 내의 허들(hurdle) 함수를 사용하여 합치되었으며, 기준 시점 PVR 및 기준 시점 IPSS가 이 모델에 입력되었다.

[0153] 총 148명의 남성이 연구를 위해 사전 선별되었다. 도 1은 최초 선별 방문에 참여한 148명 남성의 CONSORT 다이어그램을 제공한다. 총 124명 남성이 무작위적으로 선택되었으며, 41명이 위약을 투여한 군에, 43명이 치료용 조성물 250mg을 투여한 군에 40명이 치료용 조성물 500mg을 투여한 군에 지정되었다. 치료용 조성물 500mg을 투여한 군에서, 2명의 참가자에 대한 추적이 소실되었으며 각 프로토콜에 대한 분석에 포함되지 않았다.

[0154] 표 6은 세 개의 분석 군에 걸쳐 측정된 기준 시점 특성 및 LUT 함수를 제시한다. 결과는 평균 ± 표준편차(SD)로써 제공된다.

표 6

[0155]

	위약 (n=41)	치료용 조성물 250mg (n=43)	치료용 조성물 500mg (n=38)
나이(년)	54.0 ± 5.1	53.3 ± 5.2	52.5 ± 5.4
체중(kg)	89.3 ± 11.9	91.2 ± 11.9	90.1 ± 8.0
키(cm)	178.5 ± 6.6	180.6 ± 6.6	180.7 ± 6.2
체질량 지수	28.1 ± 3.8	27.9 ± 2.9	27.7 ± 3.0
수축기 혈압(mmHg)	131.1 ± 12.1	130.6 ± 10.1	132.1 ± 11.5
확장기 혈압(mmHg)	80.1 ± 7.3	80.5 ± 7.2	80.9 ± 7.4
심박수(bpm)	68.9 ± 3.5	67.8 ± 4.6	68.1 ± 4.4
IPSS(점수)	9.1 ± 2.0	9.7 ± 3.1	9.4 ± 2.0
PVR(mL)	15.0 ± 19.2	15.9 ± 23.2	17.8 ± 21.0
Q _{max} (mL/sec)	22.0 ± 7.8	20.5 ± 7.1	19.5 ± 7.5
Q _{ave} (mL/sec)	14.3 ± 5.2	12.5 ± 4.6	12.5 ± 5.5
방광 부피(mL)	408.5 ± 117.9	339.9 ± 114.4	339.0 ± 118.9

[0156] 참여자들은 평균 나이가 53.3 ± 5.4세이며 평균 IPSS 점수는 9.4 ± 2.4이었다. 예정된 방문을 지킨 비율은 98.4%였다. 치료에 대한 준수도는 100%였다. 6개월의 치료 기간 동안 배뇨 및 저장 증상 하위 점수 및 QoL 데이터를 가지는 IPSS 데이터가 표 7에 제시된다. 배뇨 및 저장 증상 하위 점수는 질문 1(불완전한 배뇨), 3(단속뇨), 5(약한 흐름), 6(긴장뇨) 및 질문 2(빈도), 4(급속뇨), 7(야뇨증)에 각각 해당한다. 치료용 조성물을 250mg 및 500mg으로 섭취한 군에서 6개월의 기간의 마지막에 IPSS 점수가 감소하였으며 위약을 섭취한 군(각각 p=0.05 및 p<0.001, 맨 휘트니(Mann-Whitney) U 검사를 사용) 대비 상당한 차이를 보였다.

[0157] 위약, 250mg 또는 500mg의 치료용 조성물을 섭취한 이후 기준 시점(0일), 3개월(90일) 및 6개월(180일)의 참가자들의 IPSS 점수, 배뇨 및 저장 증상 및 삶의 질 점수가 표 7 and 표 8. 표 7에 보여지며, 결과는 평균 ± SD 및 첫 번째와 세 번째 사분위를 따른 중간값으로 제시된다.

표 7

[0158]

	군	0일		90일		180일		180일에서의 % 변화
		평균 ± SD	평균(1차 및 3차 사분위수)			p-값*		
전체 IPSS 점수	위약	9.1 ± 2.0		7.4 ± 2.0		7.6 ± 2.6		0%
		8.0 (8.0 - 9.0)		7.0 (6.0 - 8.0)		8.0 (6.0 - 9.0)		
	치료용 조성물 250mg	9.7 ± 3.1	0.63	7.6 ± 3.7	0.60	6.6 ± 3.4	0.05	-25%
		8.0 (8.0 - 10.0)		7.0 (5.0 - 10.0)		6.0 (5.0 - 8.0)		
	치료용 조성물 500mg	9.4 ± 2.0	0.26	6.5 ± 2.6	0.11	5.3 ± 2.5	<0.001*	-44%
		9.0 (8.0 - 10.0)		7.0 (4.0 - 8.0)		5.0 (4.0 - 7.0)		
배뇨/폐쇄 증상	위약	4.9 ± 1.8		5.1 ± 2.4		4.6 ± 1.8		-20%
		5.0 (3.75 - 5.0)		4.0 (4.0 - 6.0)		4.0 (3.0 - 6.0)		
	치료용 조성물 250mg	3.7 ± 1.7	0.89	3.6 ± 2.7	0.44	2.9 ± 1.7	0.18	0%
		3.0 (3.0 - 5.0)		3.0 (2.0 - 5.0)		3.0 (2.0 - 4.0)		
	치료용 조성물 500mg	3.8 ± 2.4	0.55	3.4 ± 2.8	0.03*	2.3 ± 1.4	<0.001*	-50%
		4.0 (2.0 - 5.25)		3.0 (1.0 - 5.0)		2.0 (1.0 - 3.0)		
저장/불편 증상 점수	위약	4.2 ± 1.3		4.6 ± 1.5		4.8 ± 1.6		+13%
		4.0 (3.75 - 5.0)		4.0 (4.0 - 5.75)		4.5 (4.0 - 6.0)		
	치료용 조성물 250mg	3.7 ± 1.4	0.27	3.8 ± 1.8	0.72	3.6 ± 2.0	0.13	-13%
		4.0 (3.0 - 4.25)		4.0 (2.0 - 4.75)		3.5 (2.0 - 5.0)		
	치료용 조성물 500mg	3.7 ± 1.4	0.18	3.3 ± 1.5	0.61	3.0 ± 2.0	0.018*	-25%
		4.0 (3.0 - 5.0)		3.0 (2.0 - 4.0)		3.0 (2.0 - 4.0)		
삶의 질 (Quality of Life)	위약	2.4 ± 0.9		2.1 ± 0.8		1.9 ± 0.7		0%
		2.0 (2.0 - 3.0)		2.0 (2.0 - 2.0)		2.0 (1.75 - 2.0)		
	치료용 조성물 250mg	2.4 ± 0.8	0.64	2.2 ± 0.9	0.52	2.0 ± 0.7	0.71	0%
		2.0 (2.0 - 3.0)		2.0 (2.0 - 3.0)		2.0 (2.0 - 2.0)		
	치료용 조성물 500mg	2.1 ± 0.7	0.03	2.0 ± 0.7	0.72	1.9 ± 0.5	0.63	0%
		2.0 (2.0 - 2.0)		2.0 (2.0 - 2.0)		2.0 (2.0 - 2.0)		

[0159] *각각의 개별적인 시간 지점(p<0.05)에서 맨 휘트니(Mann-Whitney) U 검사를 사용한 위약에 대한 상당한 차이를 나타낸다.

[0160] 표 8에서, 결과들은 평균 ± 평균의 표준 오차(Standard Error of the Mean: SEM)로 나타내어 진다.

표 8

군	0 일	90일 기준 시점 대비 IPSS 변화 평균 ± SEM	180일 기준 시점 대비 IPSS 변화 평균 ± SEM
위약	9.1 ± 0.3	-1.71 ± 0.36	-1.54 ± 0.33
치료용 조성물 250mg	9.7 ± 0.5	-2.16 ± 0.38	-3.09 ± 0.46*
치료용 조성물 500mg	9.4 ± 0.3	-2.89 ± 0.36*	-4.08 ± 0.31*

[0162] *각각의 개별적인 시간 지점(p<0.05)에서 맨 휘트니(Mann-Whitney) U 검사를 사용한 위약에 대한 상당한 차이를 나타낸다.

[0163] 세 군들에 대한 기준 시점, 3개월 및 6개월 사이의 IPSS에서의 평균 차이가 도 2에서 보여진다. 데이터의 점들은 평균 차이 ± 평균의 표준 오류를 나타낸다. 별표는 치료 마지막에서의 공분산의 분석을 기반으로 한 p<0.05 대 위약의 비교를 나타낸다. 6달의 시점에, 평균 차이 및 이에 해당하는 95% 신뢰 구간(CI)은 위약을 투여한 군에 대해서는 -1.5(-2.2, -0.89), 치료용 조성물 250mg을 투여한 군에 대해서는 -3.1(-4.0, -2.2)이고, 치료용 조성물 500mg을 투여한 군에 대해서는 -4.1(-4.7, -3.5)이었다.

[0164] 기준 시점 IPSS를 공변량으로 입력하였을 때 6달의 시점의 IPSS에 대한 공분산의 분석은 상당한 투여 효과(t119=-4.8, p<0.0001) 및 상당한 기준 시점 점수의 효과(t119=8.3, p<0.0001)를 보여 주었다.

[0165] 치료를 개시한 이후 3개월 및 6개월에 이르는(각각 p=0.03 및 p<0.001) 기간에 치료용 조성물 500mg을 투여한 군에서 위약을 투여한 군에 비교하여 IPSS 배뇨 하위 점수는 상당히 감소하였으며, 반면에 IPSS 저장 하위 점수는 연구의 마지막(p=0.018)에서만 투여한 군에 비교하여 상당히 감소하였다. 250 mg의 치료용 조성물로 치료한 군에서는 IPSS 저장 하위 점수가 통계적으로 유의미한 수준으로 개선되지 않았다. 양 투여량에 대한 QoL 설문에서의 변화는 없었다.

[0166] 500mg을 투여한(p<0.05) 치료용 조성물을 개재한 마지막에 기준 시점에 대하여 연구된 모든 요류 측정 파라미터에서는 상당한 개선이 있었다. 표 9는 위약, 250mg 또는 500mg의 치료용 조성물을 섭취한 이후 기준 시점(0일) 및 6개월(180일)의 LUT 함수 측정값을 보여 준다. 표 9내의 결과들은 평균 ± SD로 나타낸 것이다.

표 9

		Q _{max} , mL/s	Q _{ave} , mL/s	PVR, mL	Vol, mL
위약	0일	22.0 ± 7.8	14.3 ± 5.2	15.0 ± 19.2	408.5 ± 117.9
	180일	21.9 ± 8.6	14.2 ± 5.1	14.4 ± 18.3	364.3 ± 112.5
	p-값	0.424	0.722	0.956	0.004
치료용 조성물 250mg	0일	20.5 ± 7.1	12.5 ± 4.6	15.9 ± 23.2	339.9 ± 114.4
	180일	21.4 ± 6.7	13.2 ± 4.0	13.6 ± 18.1	368.6 ± 104.6
	p-값	0.191	0.107	0.588	0.279
치료용 조성물 500mg	0일	19.5 ± 7.5	12.5 ± 5.4	17.8 ± 21.0	339.0 ± 118.9
	180일	21.7 ± 8.9	13.8 ± 5.7	9.9 ± 13.6	393.0 ± 134.0
	p-값	0.018*	0.040*	0.027*	0.014*

[0168] *윌콕슨 매체드쌍 검사(Wilcoxon Matched-Pairs test)를 사용한 기준 시점 검사에 대한 상당한 차이를 나타낸다.

[0169] 투여의 개재의 마지막에 투여-반응의 효과가 있는지 또한 평데이터가 기준 시점 데이터를 기반으로 조정될 수 있는지를 평가하기 위해 추가적인 분석이 수행되었다. 참여자들 중 다수가 측정할 수 있는 PVR(0mg 투여에 대해 17/41; 250mg 투여에 대해 22/43; 및 500mg 투여에 대해 19/38)을 보고하지 않았다. 영이 아닌 PVR의 존재가 250 및 500mg 군에서 명목상으로 낮기는 하였지만, 어떠한 투여 효과도 발견되지 않았다. 그러나, 잔류 부피가 존재함을 볼 때 이러한 부피는 투여량(z=-3.0, p=0.003)과 큰 관련을 가지고 있었다. 이 모델은 영이 아닌(non-zero) PVR을 가지는 참가자들 사이에서 투여량을 250mg 증가시킬 때 마다 주어진 기준 시점의 PVR 및 IPSS

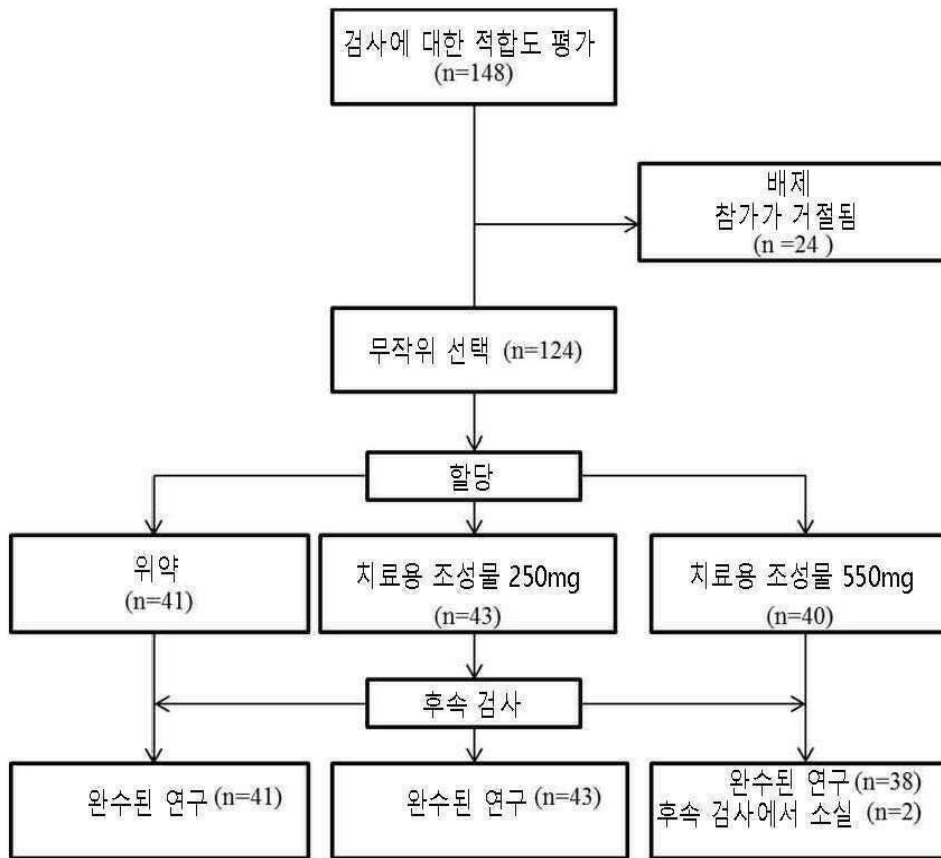
에 대해 잔류 소변 부피가 0.09(95% CI: 0.03-0.14)의 인자만큼 감소하는 것이 기대된다는 것을 나타낸다.

[0170] 임상적인 혈액학적 파라미터들은 연구의 시작과 마지막에 정상적인 범위 내에 있었으며, 이를 통해 상기 중간 제품의 안전성을 증명하였다.

[0171] 이중 맹검법에 의해 무작위적으로 위약을 사용하여 제어된 본 연구는 LUTS를 가지고 있는 남성이 6개월 동안 치료용 조성물을 매일 250 또는 500mg씩 섭취하는 것에 대한 효율 및 안전성을 보여 주었다. 연구의 마지막에, 위약을 투여한 군(-1.5) 대비 IPSS 점수가 상당히 감소 하였고 투여량에 따라 변화하였으며(250mg 및 500mg 군에서 각각 -3.1 및 -4.1, $p=0.05$ 및 $p<0.001$), 반면에 부작용은 관찰되지 않았다.

도면

도면1



도면2

