(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0132974
(43) 공개일자 2021년11월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 35/616* (2014.01) *A23L 33/10* (2016.01)
*A61K 8/98* (2006.01) *A61P 13/08* (2006.01)
*A61P 17/14* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
*A61Q 7/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 35/616* (2013.01)
*A23L 33/10* (2016.08)
(21) 출원번호 10-2020-0051541
(22) 출원일자 2020년04월28일
심사청구일자 2020년04월28일

(71) 출원인
**충남대학교산학협력단**
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
**정주영**
대전광역시 서구 둔산남로 127, 203동 907호 (둔산동, 목련아파트)
**홍금란**
충청남도 예산군 예산읍 임성로23번길 14 (을지빌딩)
**김경현**
대전광역시 유성구 가정로 43, 103동 1301호(신성동, 한울아파트)
(74) 대리인
**김원준**

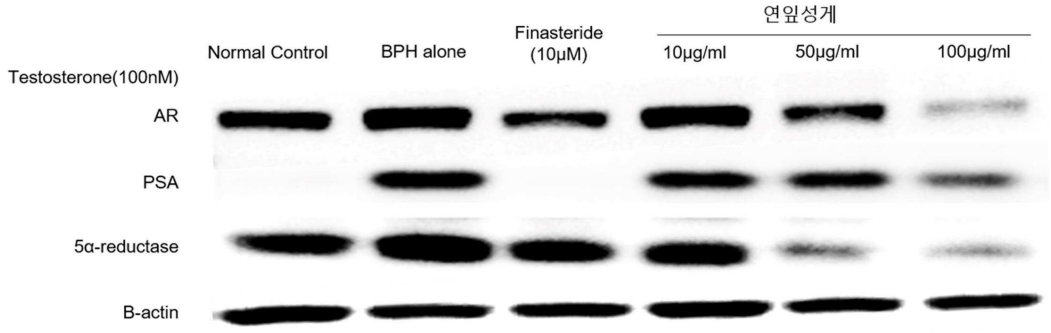
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **연잎성게 추출물을 함유하는 전립선 질환 또는 탈모의 예방 또는 치료용 조성물**

## (57) 요 약

본 발명은 천연물 유래의 성분으로 종래 치료제의 부작용이나 약물 내성에 대한 우려없이 장기 투여가 가능한 전립선 질환 또는 탈모의 예방 또는 치료/증상개선용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 연잎성게 추출물을 유효성분으로 함유하는 전립선 질환 또는 탈모의 예방 또는 치료/증상개선용 조성물에 관한 것이다.

*대 표 도* - 도1



(52) CPC특허분류
***A61K 8/987*** (2013.01)
***A61P 13/08*** (2018.01)
***A61P 17/14*** (2018.01)
***A61P 35/00*** (2018.01)
***A61Q 7/00*** (2019.01)
*A23V 2002/00* (2013.01)
*A23V 2200/308* (2013.01)
*A23V 2200/318* (2013.01)
*A23V 2250/2042* (2013.01)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

연잎성게 추출물을 유효성분으로 함유하는 전립선암, 전립선비대증 또는 전립선염의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 연잎성게 추출물은 물과 C1~C4의 저급 알콜로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 둘 이상의 혼합물을 용매로 사용하여 추출한 것을 특징으로 하는 전립선 질환의 예방 및 치료용 약학 조성물.

### 청구항 3

연잎성게 추출물을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 전립선암, 전립선비대증 또는 전립선염의 예방 또는 증상개선용 식품 조성물.

### 청구항 4

연잎성게 추출물을 유효성분으로 함유하는 탈모의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

### 청구항 5

연잎성게 추출물을 유효성분으로 함유하는 탈모의 예방 또는 증상개선용 식품 조성물.

### 청구항 6

연잎성게 추출물을 유효성분으로 함유하는 탈모의 예방 또는 증상개선용 화장료 조성물.

## 발명의 설명

### 기 술 분 야

[0001] 본 발명은 천연물 유래의 성분으로 종래 치료제의 부작용이나 약물 내성에 대한 우려없이 장기 투여가 가능한 전립선 질환 또는 탈모의 예방 또는 치료/증상개선용 조성물에 관한 것이다.

### 배 경 기 술

[0002] 전립선은 샘조직과 섬유근조직으로 구성된 부속 생식샘으로 정액을 생성, 분비하는 역할을 한다. 전립선에서 만들어진 전립선액은 정소에서 만들어져서 이동해 온 정자에게 영양을 공급하며, 사정된 정액이 굳지 않도록 액체 상태를 유지시킴으로써 정자가 활발하게 운동할 수 있도록 돕는다. 대표적인 전립선 관련 질환으로는 전립선비대증, 전립선암 및 전립선염을 들 수 있다.

[0003] 전립선비대증(Benign prostatic hyperplasia, BPH)은 성인 남성에게 흔하게 나타나는 질병의 하나로 50세 이상의 남성의 50%, 80세 이상의 남성의 80% 이상이 이환되는 것으로 보고되고 있어 남성 요로 장애 중 가장 높은 빈도를 차지한다. 한국의 전립선비대증 환자 수는 2013년 97만명 정도에서 2016년 113만명으로 증가하였으며,

2020년에는 146만명에 이를 것으로 예측된다. 노인성 질환으로 여겨지던 전립선비대증은 최근 들어 젊은 층에서도 증가하는 추세로, 30세 이하의 젊은 남성 환자 수는 2014년에서 1만2006명에서 2018년 1만5997명으로 4년새 약 33%가 증가하였다.

[0004] 일반적으로 성인의 전립선의 크기는 20g 정도이나, 전립선이 비정상적인 크기로 비대해져 40~400g의 비정상적인 크기로 커지게 되면, 가까이 있는 요로를 압박하여 하루 8회 이상 소변을 보는 빈뇨, 야간 빈뇨, 강하고 갑작스런 요의를 느끼면서 소변이 마려우면 참을 수 없는 절박뇨 등의 방광 저장 증상과 소변을 볼 때 뜸을 들여야 소변이 나오는 지연뇨나 소변의 흐름이 끊기는 단절뇨, 비뇨 시 힘을 주어야 하는 현상 등 방광의 배출 장애 증상이 나타나게 된다. 전립성비대증을 가진 환자들은 요로폐색이나 기타 합병증이 없으면 외과적 치료를 할 필요는 없으나 80세까지 약 50% 정도는 치료가 필요한 실정이다. 또한 전립선비대증의 환자 중 일부가 전립선암과 관련되어 있으며, 그 자체가 치명적인 질환은 아니지만 삶의 질을 저하시킨다는 점에서 초고령화 사회로 진입하고 있는 현 사회의 중요한 의료문제로 대두되고 있다.

[0005] 전립선비대증의 치료방법은 초기에는 거의 수술을 수행하였으나, 80년대 후반부터는 약물 투여방법으로 급속도로 변화하고 있다. 그러나 종래 전립선비대증의 치료에 사용되는 약물들은 많은 부작용을 나타내고 있고 그 효능에 한계가 있어, 부작용이나 약물 내성을 유발하지 않고, 치료효과가 우수한 새로운 치료제의 개발이 필요하다.

[0006] 전립선암은 서양의 경우 남성암 중 가장 흔한 암으로 높은 발생 빈도를 보이며, 우리나라의 경우에도 그 빈도가 급격히 증가하고 있다. 전립선암의 치료는 병의 진행단계에 따라 차이가 있는데, 국소암의 경우 근본적인 치료를 목적으로 치료를 하지만 전이암의 경우에는 전신치료를 시행하게 된다. 국소성 전립선암의 치료를 위해서는 대기요법, 근치적 전립선 적출술, 방사선 요법을 환자의 연령, 건강상태, 성기능 상태, 종양의 병기와 분화도, 환자의 선호도 등을 고려하여 선택할 수 있다. 전이성 전립선암은 호르몬 치료나, 항암요법을 시행할 수 있다.

[0007] 전립선염은 전립선에 염증이 생기는 질병으로, 성인 남성의 약 50%가 평생동안 한번은 증상을 경험한다고 할 정도로 흔한 질환이다. 요로계 감염 시 세균이 요도를 통해 직접 감염이 되는 경우가 가장 흔하며, 이 외에도 전립선액의 배설장애, 전립선 내로의 요 역류, 치질이나 대장염과 같은 염증의 전염 등으로도 야기될 수 있다.

[0008] 상기 전립선암, 전립선비대증, 전립선염과 같은 전립선 질환은 남성호르몬인 안드로겐과 연관이 있기 때문에 안드로겐 수용체의 발현을 억제하는 항안드로겐 약물에 의해 질환의 치료와 예방 효과 또는 증상의 완화 효과를 얻을 수 있다. 항안드로겐 약물은 치료용 약물이라기 보다는 증상 개선을 위한 약물로, 약물 복용을 중단하면 대부분 다시 발병하는 문제가 있으며 기립성 저혈압이나 어지러움 등을 유발하여 심혈관계 기능이 약한 노령층에게는 심각한 부작용을 초래할 수 있다. 전립선 특이항원의 발현을 억제하는 전립선 특이항원 억제제나 남성호르몬인 디하이드로테스토스테론의 합성을 억제하는 5-알파환원효소(5-alpha reductase) 억제제 역시 상기 전립선 질환의 예방 및 치료/증상 개선에 효과가 있다. 그러나 이들 약물은 최소 6개월 이상 복용해야 반응 여부를 알 수 있으며, 5-알파환원효소 억제제의 경우는 특히 높은 등급의 전립선암 환자에게 투여할 때 위험을 더 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이에 이러한 약물을 대체할 수 있는 보다 안전한 전립선 질환의 예방 및 치료/증상개선용 조성물의 개발이 요구되고 있다. 본 발명자들은 이를 위하여 천연물 유래의 전립선 질환 예방 및 치료/증상개선용 조성물에 대해 연구하고 제10-1652073호, 제10-1662514호, 제10-1688018호 및 제10-1733477호로 특허 등록받은 바 있다.

[0009] 남성 호르몬은 또한 탈모에도 영향을 미친다. 테스토스테론은 스테로이드 5-알파환원효소에 의해 디하이드로테스토스테론(DHT)으로 전환된다. 사춘기 이후 과량 분비된 DHT는 피지세포에서 피지를 과잉 생성하는 주원인 물질로 작용하여 탈모를 야기한다. 즉, DHT는 모낭의 안드로겐 수용체와 결합하여 단백질 합성을 지연시키며, 이로 인해 모낭의 생장기가 단축되어 탈모가 유발되는 것으로 알려져 있다. 이에 등록특허 제10-0882780호 및 등록특허 제10-1485164호 등은 항안드로겐 약물이나 5-알파환원효소 억제제의 특성을 전립선 질환과 함께 탈모의 예방과 치료에 적용하고 있다.

[0010] 한편, 연잎성게(*Scaphechinus mirabilis*)는 성게강 극피동물문 연잎성게목 쟁반연잎성게과 연잎성게속에 속하는 해양무척추동물이다. 몸은 쟁반모양이고 연잎과 같은 꽃무늬가 발달해 있으며, 우리나라의 주문진, 삼척, 영일만, 부산, 남해도 및 일본과 중국 북부 등에 분포한다. 연잎성게는 성게강의 동물이지만 가식부인 정소나 난소가 크게 발달하지 않아 식용으로 사용되지는 않고 주로 관상용이나 학술 연구 등의 목적으로 채취된다. 그러나 연잎성게의 생리활성 효능에 관한 연구는 거의 이루어지지 않았다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) 등록특허 제10-1652073호

(특허문헌 0002) 등록특허 제10-1662514호

(특허문헌 0003) 등록특허 제10-1688018호

(특허문헌 0004) 등록특허 제10-1733477호

(특허문헌 0005) 등록특허 제10-0882780호

(특허문헌 0006) 등록특허 제10-1485164호

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 상기와 같은 종래기술의 문제를 해결하기 위하여, 전립선 질환 또는 탈모의 예방 및 치료/증상개선에 효과적인 천연물 유래의 새로운 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0013] 또한 본 발명은 국내 자생 천연자원의 효능을 밝히고, 이의 새로운 용도를 제공하는 것을 다른 목적으로 한다.

### 과제의 해결 수단

[0014] 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 연잎성게 추출물을 유효성분으로 함유하는 전립선 질환 또는 탈모의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0015] 본 발명에서 전립선 질환과 탈모는 남성호르몬과 관련된 질환으로, 안드로겐 수용체(AR), 전립선 특이항원(PSA) 및/또는 5-알파환원효소의 발현을 억제하는 것에 의해 예방 또는 치료/증상개선 효과를 나타낼 수 있는 질환을 의미한다. 전립선 질환의 구체적인 예로는 전립선암, 전립선비대증, 전립선염을 예로 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 연잎성게 추출물은 LNCap 세포를 사용한 시험관 안드로겐 수용체, 전립선 특이항원 및 5-알파환원효소의 발현 측정에서, 농도 의존적으로 안드로겐 수용체, 전립선 특이항원 및 5-알파환원효소의 발현을 효과적으로 억제하여 전립선 질환 및 탈모의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 나타내었다.

[0016] 상기 연잎성게 추출물은 연잎성게를 채취된 그 자체로 혹은 건조된 것, 동결된 것 또는 사전 열처리를 통해 익힌 것을 사용하여 당업계에서 천연물 추출에 사용되는 방법 중 어느 하나를 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어 상기 연잎성게 추출물은 C1~C4의 저급알콜과 물 중 하나 또는 둘 이상의 혼합물을 사용하여 10~100℃에서 추출하여 제조할 수 있다. 추출 온도가 너무 낮으면 추출 효율이 저하되며, 추출과정의 온도가 너무 높은 경우 유효물질의 활성이 저하될 수 있으므로 온도는 30~80℃에서 추출하는 것이 더욱 바람직하였다. 추출은 단순히 용매에 침지하는 것에 의해 이루어질 수 있으나, 단시간 내에 추출 효율을 높일 수 있도록 하기 실시예와 같이 초음파를 사용하거나 가온, 교반하며 추출할 수도 있다. 또한 추출이 더욱 효율적일 수 있도록 연잎성게 시료는 작은 조각으로 분쇄 또는 마쇄하여 추출할 수도 있다. 상기 추출 시 용매의 양은 연잎성게 시료의 2~50배의 부피비로 사용할 수 있다. 용매의 사용량이 증가할수록 추출 효율이 증가하므로 50배보다 많은 용매를 사용한다고 해서 문제가 되는 것은 아니지만, 공정의 효율성이나 경제성을 고려한다면 용매의 양은 50배 이하인 것이 바람직하다. 또한 동일한 양의 용매를 사용하면서도 추출 효율을 증가시키기 위해서는 추출 횟수를 증가시키는 것이 더욱 바람직하다.

[0017] 본 발명의 조성물을 예방 또는 치료용 약제로 이용하기 위해서는 약제학적 분야에서 공지의 방법에 의하여 그 자체 또는 약학적으로 허용되는 담체(carrier), 부형제(forming agent), 희석제 등과 혼합하여 정제, 캅셀제, 트로키제, 액제, 현탁제, 연고제 등의 경구투여용 제제 또는 주사용 제제나 비말제, 외용제 등의 비경구투여용 제제로 제형화하여 전립선 질환 또는 탈모의 치료 및 예방제로 사용할 수 있다. 본 발명에 따른 유효성분의 투여량은 체내에서 활성성분의 흡수도, 제제의 형태, 투여경로, 치료받을 대상의 연령, 체중, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태의 종류 및 질환 또는 병리상태의 심각도 등에 따라 처방자의 판단에 따라 적절히 선택될 수 있으며, 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 일반적인 투여량은 0.001mg/kg·

일~10g/kg · 일이다.

[0018] 또한, 본 발명은 연잎성게 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선 질환 또는 탈모의 예방 또는 증상개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다. 상기 연잎성게 추출물은 본 발명의 건강기능식품에 바람직하게는 0.01~100 중량%로 하여 첨가될 수 있다. 본 발명의 건강기능식품은 정제, 캡슐제, 환제 또는 액제 등의 형태를 포함하며, 본 발명의 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강기능성식품류 등이 있다.

[0019] 이에 더하여, 본 발명은 연잎성게 추출물을 유효성분으로 포함하는 탈모의 예방 또는 증상개선용 화장료 조성물을 제공한다. 본 발명의 상기 화장료 조성물은 안정화제, 용해화제, 안료, 향료와 같은 통상적인 보조제 및/또는 담체를 포함할 수 있다. 상기 화장료 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어, 용액, 현탁액, 페이스트, 겔, 오일, 에센스, 스프레이 등으로 제형화될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 조성물이 첨가될 수 있는 화장품의 구체적인 예로는 샴푸, 린스, 트리트먼트, 염색제, 헤어크림, 헤어팩을 포함한다.

## *발명의 효과*

[0020] 이상과 같이 본 발명의 조성물은 안드로겐 수용체, 전립선 특이항원 및 5-알파환원효소의 발현 저해 효과가 우수하여 전립선 질환 또는 탈모의 예방 또는 치료/증상개선에 효과적이므로 약학 조성물, 건강기능식품 조성물 및 화장료 조성물로 유용하게 이용될 수 있다.

[0021] 또한 본 발명은 국내 자생 천연자원의 유용한 용도를 제공하는 것에 의해, 새로운 활용 방안을 제시할 수 있다.

## *도면의 간단한 설명*

[0022] 도 1은 연잎성게 추출물이 AR과 PSA 및 5-알파환원효소 발현 억제효과를 나타냄을 보여주는 웨스턴 블랏 결과 이미지.

도 2는 연잎성게 추출물이 AR 발현 억제효과를 나타냄을 보여주는 그래프.

도 3은 연잎성게 추출물이 PSA 발현 억제효과를 나타냄을 보여주는 그래프.

도 4는 연잎성게 추출물이 5-알파환원효소 발현 억제효과를 나타냄을 보여주는 그래프.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0023] 이하 첨부된 실시예를 들어 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 이러한 실시예는 본 발명의 기술적 사상의 내용과 범위를 쉽게 설명하기 위한 예시일 뿐, 이에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한 변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다.

[0024] **[실시예]**

[0025] **실시예 1 : 연잎성게 추출물의 제조**

[0026] 연잎성게 추출물은 해양생명자원은행에서 분양(NP20160003)받아 사용하였다. 추출물의 제조방법은 간략하게는 다음과 같다; 채집한 연잎성게 시료를 수세하고 동결건조한 후 시료를 분쇄하였다. 분쇄 시료 100 g에 1L의 70% EtOH을 가하여 7시간 초음파 추출하였다. 추출물을 여과지로 여과하여 불용물을 제거한 후 회전 감압농축기를 사용하여 용매를 제거하였다. 용매가 제거된 추출물을 증류수에 용해시킨 후 동결건조하여 4.32g의 추출물을 얻었다.

[0027] **실시예 2 : LNCaP 세포에서 연잎성게 추출물의 효능 평가**

[0028] 하기 실험에 의해 실시예 1에서 제조한 연잎성게 추출물이 전립선 특이항원과 안드로겐 수용체 및 5-알파환원효소의 발현에 미치는 영향을 확인하였다.

[0029] 전립선 질환의 실험모델로 통상적으로 사용되는 남성 호르몬 의존성 사람 전립선 암 세포주인 LNCaP세포(ATCC, USA)를 6 웰 플레이트에 $5\times10^{5}$ cells/well의 농도로 도말하여 15시간동안 37℃에서 배양하였다. 배양 세포에 Testosterone 1μM과 함께 연잎성게 추출물을 10, 50 또는 100㎍/㎖의 농도로 처리하고 72시간 추가로 배양한 후 수거하였다. 양성 대조군(BPH)으로는 연잎성게 추출물은 처리하지 않고 Testosterone 1μM만을 처리하였으

며, 대조군(Finasteride)으로는 연잎성게 추출물 대신 전립선비대증 치료제인 Finasteride 10μM을 Testosterone 1μM과 함께 처리하였다. 무처리군을 음성 대조군(Control)으로 하였다.

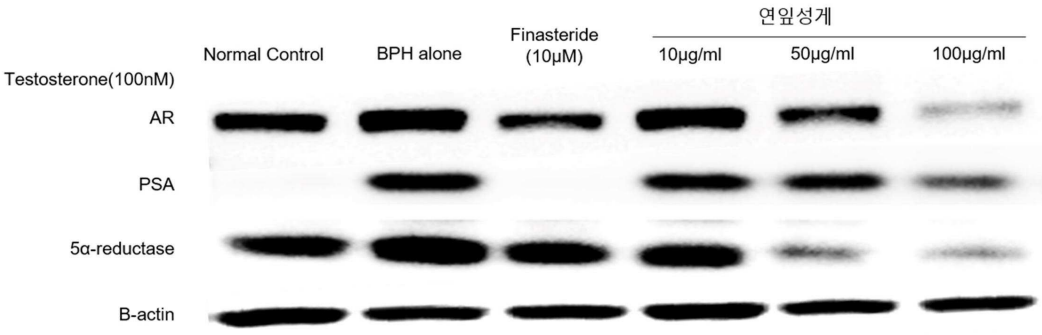
[0030] 배양 후 수거한 세포에 RIPA buffer(50 mM Tris-HCl, pH 8.0, with 150 mM sodium chloride, 1% NP-40, 0.5% sodium deoxycholate, and 0.1% sodium dodecyl sulfate, with a protease inhibitor cocktail)를 처리하고 12,000rpm의 속도로 20분간 원심분리 하여 단백질을 분리하였다. 분리된 단백질은 BCA(Bicinchoninic acid) 방법으로 정량하였다.

[0031] 정량한 단백질 중 10㎍을 SDS-PEGE gel에 처리하여 전기영동을 실시한 후 PVDF 멤브레인에 단백질을 옮겨 놓았다. 그 후 PVDF 멤브레인을 5% skim milk에 1시간정도 반응시켜 표면의 비특이적 결합 단백질들을 제거시키고 1차 항체인 AR과 PSA, 5α-환원효소(5α-reductase) 그리고 β-actin을 각각 1:1000, 1:1000, 1:1000, 1:5000으로 희석하여 4℃에서 하루동안 반응시켰다. 그 후 2차 항체(Anti-goat; 1: 5000, Santacruz, CA, USA , Anti-Rabbit, 1:5000, Abfrontier, Seoul, Korea)를 1시간동안 상온에서 처리하고 ECL kit(Amersham, UK)를 이용하여 AR과 PSA 및 5α-환원효소의 단백질 발현을 확인하였다.

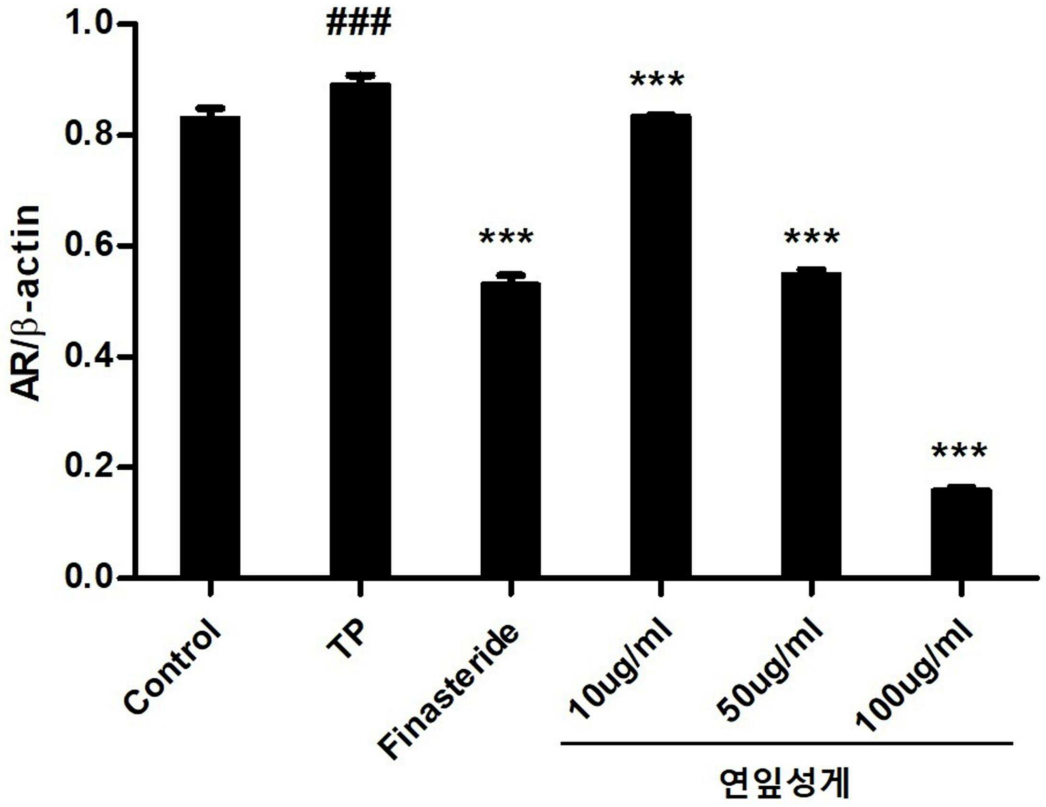
[0032] 도 1은 AR, PSA 및 5-알파환원효소 단백질에 대한 웨스턴 블랏팅 결과를 보여주는 전기영동 사진이며, 도 2 내지 도 4는 각각 대조군 및 실험군에서의 AR, PSA 및 5-알파환원효소 단백질의 발현 정도를 그래프로 나타낸 것이다. 도 1 내지 도 4에서, 연잎성게 추출물은 AR, PSA 및 5-알파환원효소 단백질의 발현 억제에 효과적으로 작용함을 확인할 수 있다.

## 도면

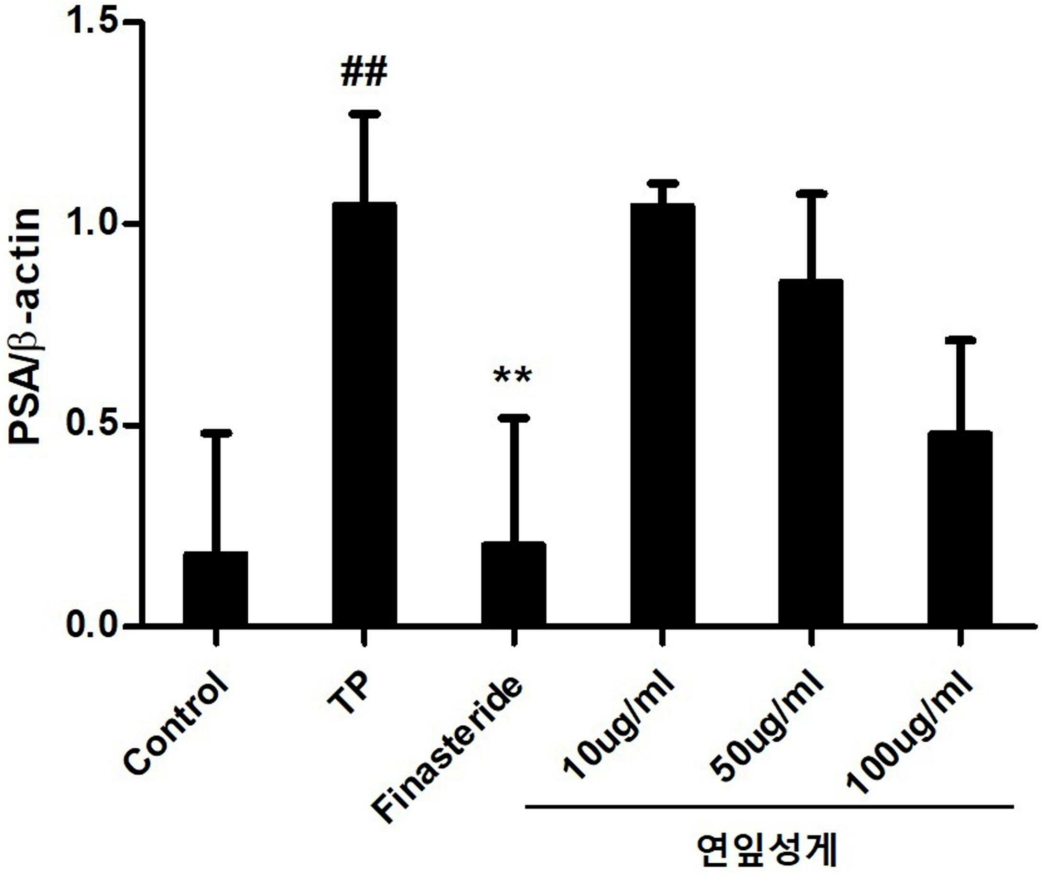
### 도면1



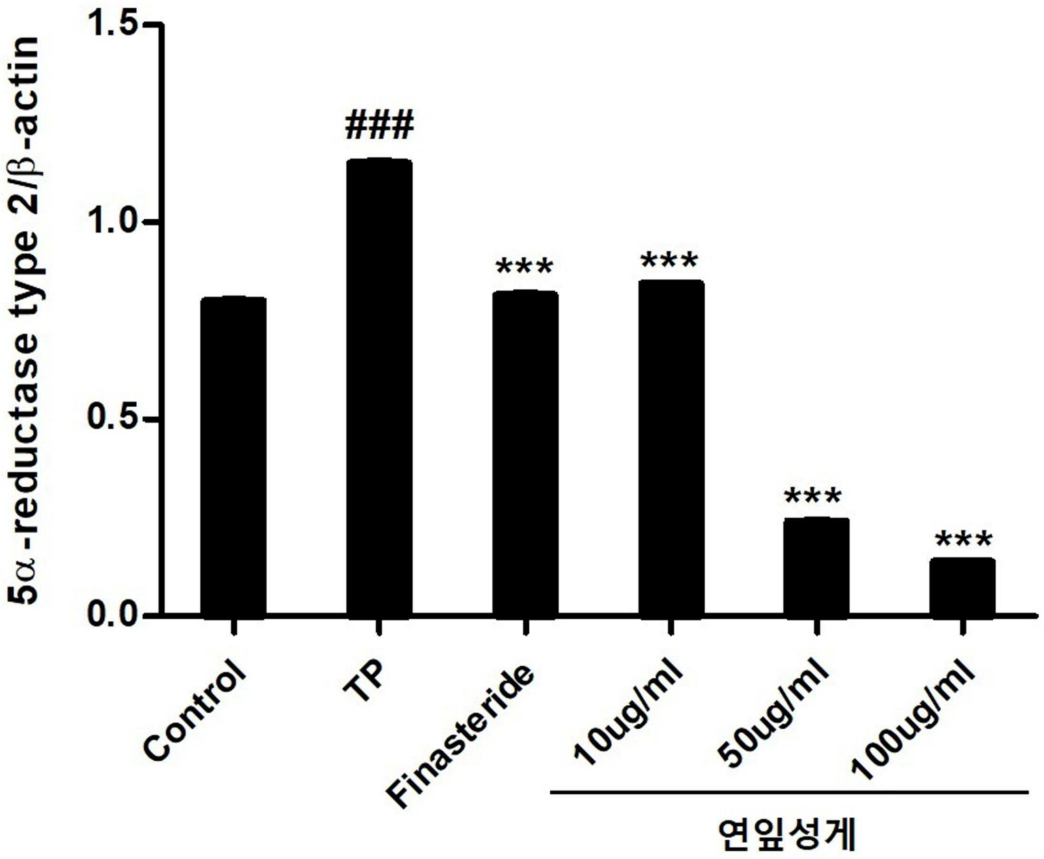
도면2


1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
AR/β-actin
###
***
***
***
***
Control
TP
Finasteride
10ug/ml
50ug/ml
100ug/ml
연잎성게

도면3


1.5
1.0
0.5
0.0
PSA/β-actin
##
**
Control
TP
Finasteride
10ug/ml
50ug/ml
100ug/ml
연잎성게

도면4


5α-reductase type 2/β-actin
1.5
1.0
0.5
0.0
###
***
***
***
***
Control
TP
Finasteride
10ug/ml
50ug/ml
100ug/ml
연잎성게