



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월18일  
(11) 등록번호 10-2686593  
(24) 등록일자 2024년07월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 36/48 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 36/48 (2013.01)  
A61P 13/08 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7028071
- (22) 출원일자(국제) 2018년03월20일  
심사청구일자 2021년03월17일
- (85) 번역문제출일자 2019년09월25일
- (65) 공개번호 10-2019-0126091
- (43) 공개일자 2019년11월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/057076
- (87) 국제공개번호 WO 2018/172380  
국제공개일자 2018년09월27일
- (30) 우선권주장  
1752284 2017년03월20일 프랑스(FR)
- (56) 선행기술조사문헌  
L. M. Leandro et al., Molecules 2012, 17, 3866-3889.\*  
R. Lama et al., Phytochemistry Letters 10 (2014) 65-75.\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
피에르 파브르 메디카먼트  
프랑스, 81500 라보르 레 꼬끼오오
- (72) 발명자  
피오리니-튀바레, 크리스텔  
프랑스, 31500 뚜루쓰, 6 튀 샤흐레 노디에르
- (74) 대리인  
한인열

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 이소영

(54) 발명의 명칭 전립선 병리상태에서 코파이페라 올레오레진의 용도

(57) 요약

본 발명은 전립선 질환, 특히 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암 예방 및/또는 치료를 위한 코파이페라 올레오레진 (*Copaifera oleoresin*)의 용도에 관한 것이다.

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

약학 조성물로서, 양성 전립선 비대증의 치료 또는 예방용 약품으로 사용되고, 유효 성분으로서, *C. 오피시날리스* 및 *C. 물티주가*로 이루어진 군에서 선택되는 *코파이페라* 종에서 유래하는 *코파이페라* 올레오레진, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는, 약학 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 경구 투여 또는 정맥내 투여에 적합한 형태인, 약학 조성물.

**청구항 3**

약학 조성물로서, 양성 전립선 비대증의 치료 또는 예방용 약품으로 사용되고, 유효 성분으로서, *C. 오피시날리스* 및 *C. 물티주가*로 이루어진 군에서 선택되는 *코파이페라* 종에서 유래하는 *코파이페라* 올레오레진의 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르 분획물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유하고, 상기 분획물은 적어도 90 wt% 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르를 포함하고, 상기 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르는, 코팔산, 코파이페롤산, 아가텐디오산디메틸 에스테르, 아가트산, 3β-히드록시안티코팔산 메틸 에스테르, 하드위키산 및 7α-아세톡시하드위키산을 포함하는, 약학 조성물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 경구 투여 또는 정맥내 투여에 적합한 형태인, 약학 조성물.

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 전립선 질환, 특히 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암 예방 및/또는 치료를 위한 *코파이페라* 올레오레진 (*Copaifera oleoresin*)의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] *코파이페라* 속은 35 종을 포함하고, 이들 모두는 열대 아메리카, 즉 멕시코, 북부 아르헨티나 및 주로 브라질에 생존하는 나무이다. 이들 영역에서 20 종 이상이 존재하나, 가장 풍부한 것은 *C. 오피시날리스* (*officinalis*), *C. 레티쿨라타* (*reticulata*), *C. 물티주가* (*multijuga*)이다. *코파이페라 오피시날리스* 는 주로 브라질, 콜롬비아 및 베네주엘라에서 발견되는 나무이다. 적갈색 목재를 가지고 25 m까지 성장한다. 잎은 짙은 깃모양겹잎으로 2 내지 10개의 작은 잎들을 가지고, 어긋나기 또는 거의-마주나기이고, 끝에 작은 돌기가 나오며 아래 부분은 고르지 않은 둥근 형태이다. 잎 길이는 3-8 cm이고 폭은 2-4 cm이다. 일반적으로 꽃자루가 없는 흰색 꽃들이, 7-14 cm의 꽃차례로 군집을 이룬다. 열매는 작은 꼬투리로서 익으면 직경이 20-25 mm로 부풀고, 매끈하고 끝이 짧고 뾰족하고 타원형 씨앗이 들어있다.

[0003] 올레오레진은 여러 *코파이페라* 종의 껍질을 상처 내기로 얻을 수 있는 물질이다. 후생목부 및 중심부의 융합 분비관에 위치하여, 이를 추출하려면 나무에서 자연스럽게 흐르도록 나무 몸통에 깊은 상처를 내야 한다.

- [0004] 수증기 증류 또는 물 증류 (hydrodistillation) 후, 올레오레진에서 향료로 유명한 코파이바 정유를 획득할 수 있다.
- [0005] 코파이바 올레오레진은 16 세기부터 브라질 원주민에 의해 약으로 사용되었다.
- [0006] 상처 치료 및 흉터 제거, 해열제, 백대하 및 임질에 대한 요로 소독제로서 사용된 긴 전통적인 브라질 의약 역사를 가진다. 포괄적인 강장제로서, 처방은 다음과 같다: 성병, 호흡기 질환, 천식, 류머티즘, 속발진, 궤양. 저 함량으로서, 위장에 대한 직접 작용 자극제이다. 코파이바 올레오레진은 염증으로 인한 과도한 점액 분비를 줄인다. 오늘날, 코파이바 올레오레진은 브라질 약국에서 캡슐로 판매되고 모든 유형의 내부 염증 및 위궤양에 대하여 처방된다. 국소적으로 적용되면, 강력한 소독제 및 항-염증 치료제이고, 대부분의 난해한 상처 치료에 도움이 된다. 코파이바 올레오레진은 관절통, 뱀, 혈종, 건염에 매우 효과적이라고 알려져 있다. 올레오레진은 피부에 직접 적용된다. 올레오레진은 또한 통증이 있거나 염증이 있는 근육 및 관절에 대한 마사지 오일로 사용된다.
- [0007] 선행자료에 의하면 샤페론 단백질 (chaperone proteins) (예컨대 HSP27)은 암 조직에서 화학 조제에 의한 화학 요법의 저항성에 기여하고 따라서 *코파이페라* 오일 유래의 하드위키산 (hardwickiiic acid)은 HSP27를 억제한다고 기재된다. 이 주제의 연구 목적은 *코파이페라* 오일에서 다른 샤페론 억제제를 확인하는 것이다 (Phytochemistry Letters, 10 (2014); 65-75). 이러한 문서의 하나는 오일의 비-산성 분획물 (non-acidic fraction) 및 (디테페닉산 (diterpenic acids) 또는 디테페닉산 에스테르 없는) 단지 하나의 산성 소분획물 (subfraction)은 항증식성 활성을 가진다는 것을 나타낸다. 다른 소분획물 (즉 산성)은 항-샤페론 활성을 보인다. 이 문서는 따라서 매우 특정한 경우, 즉 화학 조제 치료에 대한 암 세포의 저항을 억누르기 위하여 *코파이페라* 오일과 상기 화학 조제에 의한 화학 요법 치료의 조합을 목표로 한다. 이 문서는 *코파이페라* 오일 유래의 하드위키산은 항암제인 항신생물제와 조합하여, 상기 항암제에 대한 저항에 기여하는 것을 대표하는 샤페론 단백질 억제에 유효하다고만 결론을 내린다.
- [0008] 선택적으로 증류될 수 있는, 코파이바 올레오레진은 또한 화장품, 비누 제조, 거품 목욕용 물비누, 세제 및 크림, 및 향료에서 고정제 (fixative)로 사용된다. 올레오레진은 때로 식품 산업에서 향미료로 사용된다. 코파이바 올레오레진은 또한, 특히 유성 페인트 제조 방안 (recipes) 및 장식용 도자기에서 예술가 재료로 사용된다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

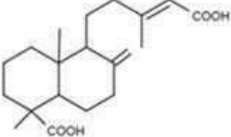
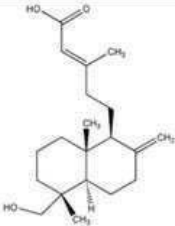
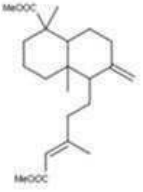
- [0009] 올레오레진은 무색이고 점성이 낮은 액체로서 시간 경과에 따라 유성 점조도 및 황금색을 띤다. 점조도 및 색상은, 수종 및 정유에 따라 약간 다르다. 냄새는 강하고 불쾌하고, 맛은 쓰고 톡 쓴다. 올레오레진은 수중 불용성이고, 알코올 및 에테르에서 완전히 녹는다.
- [0010] C. *오피시날리스* 올레오레진은 휘발성이 다른 2개의 분획물로 이루어지고; 각각의 분획물은 구분되는 화합물들로 특정된다:
- [0011] - 올레오레진의 50-90%를 나타내는 “휘발성” 정유는, 주로 세스퀴테르펜으로 이루어진다. 이들 세스퀴테르펜 중, 주로 제르마크렌 D, (E)- $\beta$ -카리오필렌,  $\beta$ - 및  $\delta$ -엘레멘,  $\alpha$ -이랑진 (ylangene),  $\alpha$ -구르주넨,  $\alpha$ -후무렌이 구분된다. 소량의 세스퀴테르펜은  $\alpha$ -쿠베넨,  $\alpha$ -코파엔, 7-에피-세스퀴투젠, 시스- 및 트란스- $\alpha$ -베르가모텐, 세스퀴사비넨-A 및 -B, 4  $\alpha$ H, 10  $\alpha$ H-구아이아-1(5), 6-디엔, 알로-아로마덴드렌,  $\gamma$ -우로렌,  $\alpha$ -아모르펜,  $\beta$ -셀리넨, 비시클리오세스퀴필란드렌,  $\alpha$ -무우로렌,  $\beta$ -비사볼렌,  $\gamma$ -카디넨,  $\delta$ -카디넨, 시스-갈라넨, 조나렌, 카키나-1' 4-디엔,  $\alpha$ -카디넨,  $\alpha$ -칼라코렌, 셀리나-3,7(11)-디엔, 제르마크렌 B이다. 이러한 휘발성 오일은 매우 투명하고, 무색으로, 매우 확연한 냄새 및 맛을 가진다.
- [0012] - 올레오레진의 10-50%를 나타내는 “비-휘발성” 분획물은, 주로 다음과 같은 디테페닉산 및/또는 디테페닉산 에스테르로 이루어진다: 코팔산, 코파이페롤산, 아가텐디오산 디메틸 에스테르, 아가트산, 3 $\beta$ -히드록시안티코팔산 메틸 에스테르, 하드위키산, 7  $\alpha$ -아세톡시하드위키산. 이러한 증류 잔류물은 점성 액체로서 방향 및 어두운 갈색을 가진다.
- [0013] 놀랍게도, 발명자들은 *코파이페라* 올레오레진은 특히 바람직한 항-5 $\alpha$ -환원효소 활성을 가진다는 것을 알았다.
- [0014] 5 $\alpha$ -환원효소 억제제 역할은 전립선 병리 생리학 (Rittmaster, Journal of Andrology, vol. 18, no. 6, 1997), 특히 양성 전립선 비대증 및 전립선암에서 정립되어 있다.

- [0015] 전립선은 남성 비뇨생식계에서 가장 큰 외부비선이다. 이것은 생식기 및 요로의 경계 지점에 놓인다. 저정낭과 함께, 전립선은 정액 합성 및 배출에 핵심적인 기능을 한다. 평활근 성분을 통해 배뇨-자제 주기에 더 간접적으로 기여한다. 마지막으로, 전립선은 남성 성적 반응에 관여되는 혈관 및 신경 줄기로 둘러싸인다. 노화에 따라, 전립선의 해부학적 변화는 때로 배뇨장애 및 성기능 장애 원인이 되고 삶은 질을 떨어뜨린다.
- [0016] 전립선은 3 종의 주요 질환, 전립선염, 전립선종 또는 양성 전립선 비대증, 및 전립선암의 부위이다. 그러나, 오늘날까지, 효소 5 $\alpha$ -환원효소가 양성 전립선 비대증 및 전립선암에 관여될 뿐이다.
- [0017] 양성 전립선 비대증은 노화로 촉진되는 일반적인 병태이고 만성 배뇨 장애의 원인인 전립선종 진행과 관련된다. 양성 전립선 비대증은 전립선 크기 증가로 특징된다. 비대한 전립선은 요도를 압박하고 방광을 눌러, 빈뇨 및 배뇨, 약하고 간헐적인 소변 흐름, 통증 등의 여러 문제를 일으킨다. 나이가 들면 거의 모든 남성들은 양성 전립선 비대증에 취약하다. 실제로, 60세 남성의 50% 이상, 및 80세 이상의 남성 90%가 비대증을 가진다. 그러나, 이들 모두가 고통을 받는 것은 아니고, 2명 중 한 명이 배뇨 증상을 겪는다. 이러한 병태의 원인은 분명하지 않고, 유전적 경향이 있을 수 있지만, 다른 인자들로 작용한다. 그러나, 이러한 병태는 가벼이 취급되지 않는 것은, 여러 잠재적 합병증 예컨대 요로감염증, 급성 요폐, 방광결석 및 신장 손상이 있기 때문이다.
- [0018] 전립선암은 산업화 국가에서 2번째로 많은 남성 암 질환이다. 유전적 원인이 있다. 대부분의 전립선암은 매우 서서히 진행된다. 때로 종양은 전립선에 국부적으로 존재하여 제한적으로 건강에 영향을 미쳐, 때로 배뇨 또는 발기부전의 원인이 된다. 그러나, 일부 전립선암은 보다 신속하게 진행하고 퍼진다. 선암은 가장 일반적인 전립선암 형태이다. 약 95% 정도 차지한다. 암의 중증도는 종양의 정도 및 암세포 유형에 따라 달라진다.
- [0019] 테스토스테론은 대사물질들 중 하나, 디히드로테스토스테론을 통해 전립선 성장을 촉진한다. 테스토스테론은 5 $\alpha$ -환원효소 작용에 의해 디히드로테스토스테론으로 변환다. 디히드로테스토스테론은 안드로겐 수용체에 대한 높은 결합 친화성을 가진다. 테스토스테론과 비교할 때, 디히드로테스토스테론은 전립선 세포의 전사 활성을 2 내지 10배 자극한다. 생체 외, 디히드로테스토스테론은 테스토스테론보다 전립선 종양 성장에 훨씬 더 강력한 자극 효과를 가진다. 증후성 양성 전립선 비대증을 가지는 남성에서, 5 $\alpha$ -환원효소 억제로 전립선 크기를 줄이고, 증상 및 소변량을 개선하고, 급성 요폐 위험성이 줄어든다.
- [0020] 2개의 5 $\alpha$ -환원효소 이형체들, 5 $\alpha$ R1 및 5 $\alpha$ R2가 존재하고, 이들은 각각 별개의 염색체에 놓인 2개의 구분되는 유전자들, SRD5A1 및 SRD5A2에 의해 암호화된다. 5 $\alpha$ R2 동질효소는 주로 남성 생식조직, 저정낭저정낭, 부고환 및 전립선에서 생긴다. 한편 5 $\alpha$ R1 동질효소는 주로 간 및 피부에서 주로 발견된다.
- [0021] 5 $\alpha$ R2는 전립선 조직에서 고농도로 존재하고 테스토스테론에 대한 높은 친화성을 가진다. 피나스테리드는 잠재적 5 $\alpha$ R2 억제제이고, 반수최대억제농도 (IC<sub>50</sub>)는 69 nM이지만 5 $\alpha$ R1 억제는 훨씬 덜 효과적이고, IC<sub>50</sub> 은 360 nM이다. 반대로, 두타스테리드는 5 $\alpha$ R1 및 5 $\alpha$ R2 모두를 유사하게 억제하고, IC<sub>50</sub> 은 각각 6 nM 및 7 nM이다. 두타스테리드는 피나스테리드보다 더 효과적인 것으로 보이고, 평균 혈청 디히드로테스토스테론 수준 감소에 있어 각각 94.7% 대 70.8%이다. 전립선 내에서, 두타스테리드에 의한 디히드로테스토스테론 감소가 더 크게 관찰되고, 5 $\alpha$ R1이 전립선내 디히드로테스토스테론 합성에 기여하는 것으로 보인다. 전립선암 억제에 있어서 5 $\alpha$ -환원효소의 역할은 동물 모델에서 보고되었다.
- 과제의 해결 수단**
- [0022] 제1 구현예에 의하면, 본 발명은 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암의 치료 및/또는 예방용 약품으로서 사용되는 *코파이페라* 올레오레진에 관한 것이다.
- [0023] 제2 구현예에서, 본 발명은 제1 구현예에 의한 *코파이페라* 올레오레진으로서, 올레오레진은 *C. 오피시날리스*, *C. 물티주가*, *C. 레티쿨라타*로 이루어진 군에서 선택되는 *코파이페라* 종에서 유래한 것에 관한 것이다.
- [0024] 제3 구현예에서, 본 발명은 구현예들 1 또는 2 중 하나에 따라 사용되는 올레오레진의 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르 분획물에 관한 것으로, 적어도 90 wt% 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르를 함유한다.
- [0025] 본 발명의 제4 구현예는 약학 조성물에 관한 것으로 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암의 치료 및/또는 예방용 약품으로 사용되고, 유효 성분 (active agent)으로서, 구현예들 1 또는 2 중 하나에 의한 *코파이페라* 올레오레진, 또는 제3 구현예에 의한 분획물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유한다. 바람직하게는, 올레오레진 또는 분획물은 상기 조성물에서 유일한 유효 성분이다.
- [0026] 본 발명의 제5 구현예는 제4 구현예에 의해 사용되는 약학 조성물에 관한 것으로, 올레오레진은 *C. 오피시날리*

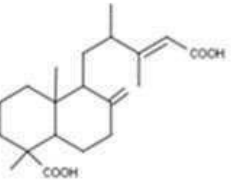
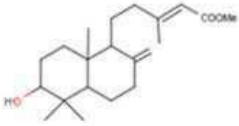
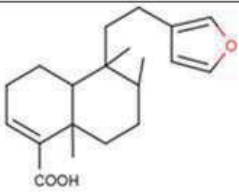

스, *C. 물티जू가*, *C. 레티쿨라타*로 이루어진 군에서 선택되는 *코파이페라* 종에서 유래한 것에 관한 것이다.

- [0027] 본 발명의 제6 구현예는 구현예들 4 또는 5 중 하나에서 사용되는 약학 조성물에 관한 것으로, 유효 성분으로서 제3 구현예에 의한 분획물을 함유한다.
- [0028] 본 발명의 제7 구현예는 또한 구현예들 4 내지 6 중 어느 하나에서 사용되는 약학 조성물에 관한 것으로, 경구 또는 정맥내 투여에 적합한 형태이다.
- [0029] 바람직하게는, 본 발명에 의한 올레오레진 또는 분획물은 본 발명에 의한 약학 조성물에서 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암의 치료 및/또는 예방용 유일한 유효 성분이다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 구현예는 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암의 치료 및/또는 예방용 약품의 제조에 있어서 선행 구현예들 중 어느 하나에 의해 정의되는 *코파이페라* 올레오레진 또는 분획물의 용도에 관한 것이다.
- [0031] 본 발명은 또한 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이고, 이를 필요로 하는 개체에게, 유효 성분으로서 선행 구현예들 중 어느 하나에 의한 *코파이페라* 올레오레진 또는 분획물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하거나 (comprising), 이루어진 (consisting of) 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0032] 바람직하게는, 본 발명의 방법에 의하면, 올레오레진 또는 분획물은 조성물에서 유일한 항암 유효 성분이다.
- [0033] 본 발명의 목적상, “*코파이페라* 올레오레진”이란 *코파이페라* 종 나무(들)의 삼출물 (exudate)을 의미하고 주로 세스퀴테르펜 화합물로 구성되는 (composed of) 휘발성 분획물 및 주로 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르로 구성되는 비-휘발성 분획물을 포함한다.
- [0034] 본 발명의 목적상, “*코파이페라* 올레오레진의 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르의 분획물”이란, 특이물 종류에 의한 정유의 완전 또는 부분 제거, 바람직하게는 완전 제거 후 획득되는 올레오레진의 “비-휘발성” 분획물을 의미한다. 이러한 비-휘발성 분획물은 적어도 80 wt% 및 바람직하게는 80-90 wt%의 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르를 함유한다.
- [0035] 또한 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르의 혼합물은 *코파이페라* 올레오레진, 또는 *코파이페라* 올레오레진의 “비-휘발성” 분획물로부터, 추출 및 추출 용매 제거 후 획득되는 액체 분획물의 총 중량 기준으로 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르의 농도가 50 내지 100 wt%, 특히 60 내지 100 wt%, 더욱 특히 80 내지 100 wt% 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르의 혼합물이 획득될 때까지 특히 액-액 추출 (liquid-liquid extraction)에 의해 획득될 수 있다. 추출 및 용매 제거 후 얻어지는 이러한 액체 분획물은 상기 혼합물을 나타낸다.
- [0036] 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르의 혼합물은, 코팔산, 코파이페롤산, 아가텐디오산디메틸 에스테르, 아가트산, 3β-히드록시안티코팔산 메틸 에스테르, 하드위키산, 7α-아세톡시하드위키산으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 2종, 또는 적어도 3, 또는 적어도 4, 또는 적어도 4, 또는 적어도 5, 또는 적어도 6, 또는 적어도 7종의 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르를 포함한다.

[0037] 표 1: 상이한 디테르펜산 및/또는 디테르펜산 에스테르의 분자식 및 구조식 및 CAS 번호

명칭	분자식	m/z	구조식
코팔산	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	304	
코파이페롤산	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	320	
아가텐디오산 디메틸 에스테르	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	362	

[0038]

아가트산	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	334	
3β-히드록시안티코팔산 메틸 에스테르	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	334	
하드위키산	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	316	
7α-아세톡시하드위키산	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	374	

[0039]

[0040] 바람직하게는, 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르의 혼합물은 다음의 모든 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르를 포함한다: 코팔산, 코파이페롤산, 아가텐디오산 디메틸 에스테르, 아가트산, 3β-히드록시안티코팔산 메틸 에스테르, 하드위키산, 7-α-아세톡시하드위키산.

[0041] 본 발명의 구현예에서, 올레오레진은, 중량%로, 7.5 내지 40 wt% 또는 바람직하게는 10 내지 30 wt%의 상기 7종의 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르를 포함한다.

[0042] 본 발명의 구현예에서, 올레오레진은 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르가 풍부한 올레오레진일 수 있고 이렇게 풍부한 올레오레진의 7종의 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르의 함량은 48 내지 90 wt%, 바람직하게는 60 내지 90 wt%, 더욱 바람직하게는 60 내지 85 wt%일 수 있다.

[0043] 본 발명의 목적상, 용어 “풍부한 레진”이란 올레오레진의 다른 화합물 및 분자와의 관계에서 7종의 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르 함량을 농축시키도록 설계되는 공정에 의해 올레오레진이 처리된 것을 의미한다. 따라서, 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르 및 다른 분자들 간의 비율은 증가되도록 변형되며 천연물 또는 나무에서 추출되는 생성물의 상이한 비율을 나타낸다.

[0044] 표 2: 주요 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르의 중량 함량

명칭	올레오레진 중 중량 (%)	디터펜 분획물 중 중량 (%)
코팔산	3 내지 13	15 내지 50
하드위키산	0.5 내지 1.5	2 내지 15
코파이페롤산	1 내지 6	10 내지 30
아가트산 및 3β-히드록시안티코팔산 메틸 에스테르	1 내지 6	8 내지 30
아가텐디오산 디메틸 에스테르	1 내지 6	10 내지 30
7α-아세톡시하드위키산	1 내지 8	3 내지 15

[0045]

[0046] 본 발명은 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암 치료 및/또는 예방용 약품으로서 사용되는 *코파이페라* 올레오레진에 관한 것이다.

[0047] 특정 구현예에 의하면, 올레오레진은 *코파이페라 오피시날리스*, *코파이페라 몰티주*가 또는 *코파이페라 레티콜라타* 으로 이루어진 군에서 선택되는 *코파이페라* 종에서 유래하고, 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암 치료 및/또는 예방용 약품으로서 사용된다. 바람직하게는, 올레오레진은 *코파이페라 오피시날리스* 종에서 유래한다.

[0048] 본 발명의 동일하게 바람직한 구현예에 의하면, 올레오레진의 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르 분획물만이 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암 치료 및/또는 예방용 약품으로 사용된다. 사용되는 올레오레진 분획물은 적어도 90 wt% 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르, 바람직하게는 적어도 92 wt% 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르 및 더욱 바람직하게는 적어도 95 wt% 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르로 이루어진다.

[0049] 본 발명의 하나의 주제는 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암의 예방 및/또는 치료를 위한 약품 제조에 사용되는 *코파이페라* 올레오레진에 관한 것이다.

[0050] 바람직한 구현예에 의하면, 본 발명은 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암의 예방 및/또는 치료를 위한 약품 제조에 사용되는 *코파이페라 오피시날리스*, *C. 몰티주*가 또는 *C. 레티콜라타* 유래의 올레오레진에 관한 것이다.

[0051] 특히 바람직한 구현예에 의하면, 본 발명은 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암의 예방 및/또는 치료를 위한 약품 제조에 사용되는 *코파이페라 오피시날리스* 올레오레진에 관한 것이다.

[0052] 특정 구현예에 따르면, 본 발명은 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암의 예방 및/또는 치료를 위한 약품 제조에 사용되는 *코파이페라* 올레오레진의 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르 분획물에 관한 것이고, 적어도 90 wt% 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르, 바람직하게는 적어도 92 wt% 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르, 및 더욱 바람직하게는 적어도 95 wt% 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르로 이루어진다.

- [0053] 본 발명에 의한, “치료”란 전립선 비대증 또는 전립선 종양의 진행 억제, 특히 퇴행, 바람직하게는 소멸을 의미한다.
- [0054] 본 발명에 의한, “예방”이란 비대증 또는 전립선 종양의 전개 방지 또는 지연을 의미한다.
- [0055] 본 발명에 의한 치료 또는 예방은 인간 또는 동물에서의 과정을 의미한다.
- [0056] 본 발명은 또한 *코피이페라* 올레오레진 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0057] 본 발명에서, “약학적으로 허용되는”이란 약학 조성물 제조에 유용하고, 일반적으로 안전하고, 독성이 없고 생물학적으로 또는 달리 불리하지 않고 인간의 약학적 용도로 허용되는 것을 의미한다.
- [0058] 본원에서, 용어 “약학적으로 허용되는 부형제”란 임의의 보조제 또는 부형제, 예컨대 용매, 용해화제, 보존제, 유효제, 점결제, 분산제, 물고착제, 염료, 풍미제, 감미제를 포함하고, 이들 부형제 용도는 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0059] 본 발명은 또한 약품으로서 사용하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0060] 본 발명은 또한 약학 조성물에 관한 것으로 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암 치료 및/또는 예방용 약품으로서 사용되고 유효 성분으로서 본 발명에 의한 *코피이페라* 올레오레진 또는 본 발명에 의한 *코피이페라* 올레오레진의 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르 분획물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유한다.
- [0061] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 조성물은 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암 치료 및/또는 예방용 약품으로서 사용되고 유효 성분으로서 *C. 오피시날리스*, *C. 멀티주가*, *C. 레티쿨라타* 로 이루어진 군에서 선택되는 *코피이페라* 종 유래의 올레오레진 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유한다.
- [0062] 본 발명의 또 다른 구현예에 의하면, 조성물은 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암 치료 및/또는 예방용 약품으로서 사용되고 유효 성분으로서 적어도 90 wt% 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르, 바람직하게는 적어도 92 wt% 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르 및 더욱 바람직하게는 적어도 95 wt% 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르를 함유하는 올레오레진의 디터페닉산 및/또는 디터페닉산 에스테르 분획물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유한다.
- [0063] 본 발명에 의한 약학 조성물은 인간을 포함한 포유동물에 투여하기에 적합한 형태로 제제된다. 투여량은 치료 및 관련 병태에 따라 다르다. 이들 조성물은 경구, 설하, 피하, 근육내, 정맥내, 경피, 국소적 또는 직장 투여 되도록 설계된다. 이러한 경우, 유효 성분은 단위 투여 형태, 통상적인 약학 담체와 혼합물 형태로, 동물 또는 인간에게 투여될 수 있다. 적당한 단위 투여 형태는 경구 형태 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 과립 및 경구 용액 또는 현탁액, 설하 및 구강 투여 형태, 피하, 국부, 근육내, 정맥내, 비강내 또는 안구내 투여 형태 및 직장 투여 형태를 포함한다.
- [0064] 정제 형태의 고체 조성물이 제조될 때, 주요 유효 성분은 약학적 담체 예컨대 젤라틴, 녹말, 락토오스, 스테아린산 마그네슘, 활성, 아라비아 고무, 실리카 또는 유사한 것과 혼합된다. 정제는 수크로오스 또는 기타 적합한 물질로 도포되거나 또는 연장 또는 지연된 활성을 가지고 지속적으로 소정의 유효 성분을 방출하도록 처리된다.
- [0065] 캡슐 제제는 유효 성분과 희석제를 혼합하고 얻어진 혼합물을 연질 또는 경질 캡슐에 투입하여 획득된다.
- [0066] 시럽 또는 내용액제 (elixir) 형태의 제제는 감미제, 방부제, 풍미제 및 적당한 염료와 조합되는 유효 성분을 함유한다.
- [0067] 수-분산성 분말 또는 과립은 분산제 또는 습윤제, 또는 현탁제, 및 맛 조절제 또는 감미제와 혼합되는 유효 성분을 함유한다.
- [0068] 직장 투여를 위하여, 좌제가 사용되며 이는 직장 온도에서 녹을 수 있는 결합제, 예컨대 코코아 버터 또는 폴리 에틸렌 글리콜로 조제된다.
- [0069] 비경구 (정맥내, 근육내, 등), 비강내 또는 안구내 투여를 위하여, 약리적으로 양립되는 분산제 및/또는 습윤제를 함유하는 수성 현탁액, 등장성 생리식염수 또는 멸균 분사 용액이 사용된다.
- [0070] 유효 성분은 또한 하나 이상의 첨가 담체와 함께 마이크로캡슐로 조제될 수 있다.

[0071] 바람직하게는, 본 발명에 의한 약학 조성물은 경구 또는 정맥내 투여에 적합한 형태이다.

**발명의 효과**

[0072] 본 발명에 의한 조성물은 전립선암 치료 또는 예방을 위한 전립선 절제, 방사선 치료, 및/또는 호르몬 요법과 조합적으로, 동시에, 별개로 또는 연속하여 투여될 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0073] 다음 실시예들은 범위를 제한하지 않고 본 발명을 설명한다.

[0074] 실시예 1: 인간 모낭 진피 유두에서 유래한 섬유아세포의 5 $\alpha$ -환원효소 활성에 대한 상이한 화합물의 영향.

[0075] 본 연구의 목적은 5 $\alpha$ -환원효소에 대한 상이한 화합물의 잠재적 억제 활성을 평가하는 것이다.

[0076] 재료 및 방법

[0077] 본 연구는 공여자 모낭 진피유두 유래의 인간 세포에서 수행되었다. 진피 유두는 전립선 조직에서와 같이 5 $\alpha$ R2 이형체를 가지고 있으므로 이러한 모델은 유익하다. 세포를 24-웰 플레이트에 접종하고 L-글루타민 (2 mM), 페니실린 (50 U/ml), 스트렙토마이신 (50  $\mu$ g/ml) 및 소태야 혈청 (10%)이 보충되는 DMEM 배지의 표준 배양 조건 (37° C 및 5%CO<sub>2</sub>)에서 24 시간 배양하였다. 이어 배지를 L-글루타민 (2 mM), 페니실린 (50 U/ml), 스트렙토마이신 (50  $\mu$ g/ml) 및 소태야 혈청 (1%)이 보충되는 DMEM 분석 배지로 교체하였다. 이러한 분석 배지는 24 h 전-배양 과정에서 피험 생성물 및 기준 화합물, 피나스테리드 (10  $\mu$ M)를 함유하거나 하지 않을 수 있다(대조 조건). 이어 세포를 [<sup>14</sup>C]-테스토스테론 함유 및 시험 또는 기준 생성물 함유 또는 미-함유 (대조 조건) 분석 배지로 처리하고, 세포를 24 h 동안 배양하였다. 배양 후, 테스토스테론 대사 분석을 위하여 상청액을 모았다. 모든 실험은 3회 수행되었다. 클로로포름/메탄올 혼합물로 상청액으로부터 스테로이드 분자들을 추출하였다. 유기상을 모으고, 디클로로메탄, 에틸아세테이트 및 메탄올을 함유하는 용매계를 이용하여 박층 크로마토그래피로 상이한 분자 종들 (테스토스테론 대사산물)을 분리하였다. 크로마토그래피에서 방사능 사진 촬영하고 농도 분석으로 변환된 테스토스테론을 추정하였다.

[0078] 따라서, 테스토스테론이 디히드로테스토스테론으로 대사된 것은 5 $\alpha$ -환원효소 활성을 반영하고 디히드로테스토스테론/테스토스테론 비율로 평가한다.

[0079] 결과

[0080] 제1 그룹의 실험은 *코파이페라 오피시날리스* 올레오레진의 효과에 대한 것이다 (표 3). 놀랍게도, 발명자들은 *코파이페라 오피시날리스* 올레오레진에 의한 유의하고 반복 가능한 5 $\alpha$ -환원효소 억제 활성을 보였고, 이러한 억제는 농도-의존적인 것으로 보였다. 피나스테리드에 의한 이러한 효소의 강한 억제는 실제로 이들 모든 실험을 검증하였다.

[0081] 표 3: 테스토스테론 대사 / 디히드로테스토스테론 생성에 대한 *코파이페라 오피시날리스* 올레오레진 및 피나스테리드의 영향 (5 $\alpha$ -환원효소 활성; n=3)

대조	피나스테리드	올레오레진 ( <i>c. 오피시날리스</i> )	
	10 $\mu$ M	10 $\mu$ g/ml	30 $\mu$ g/ml
100	-77%	-15%	-27%
	** p<0.01	* p<0.05	** p<0.01

[0082]

[0083] 통계적 조사는 대조군에 대하여 수행된다 (두네트 검증).

[0084] 피험 올레오레진은 실시예 2에 기재되는 방법으로 제조되었다.

[0085] 비교로써, 세레노아 레펜스 (*Serenoa repens*) 추출물도 이러한 실험에서 테스트하였다. *세레노아 레펜스* 추출물은, 톱 야자나무 (saw palmetto) 열매에서 유래되고, 특히 양성 전립선 비대증 치료에서 단독 또는 조합으로 가장 연구되고 자주 언급되는 식물성 생리활성물질 (phytonutrient)이다 (Gordon AE, Am. Fam. Physician, 67(06), 1281-1283, 2003). 10  $\mu$ g/ml에서, *세레노아 레펜스* 추출물은 20  $\mu$ g/ml에서의 유의한 5 $\alpha$ -환원효소 억제를 유도하지 않지만, 본 추출물은 통계적 유의성 (대조 대비 p<0.05)에 도달하는 23% 억제를 유도한다.

[0086] 제2 그룹의 실험은 5 $\alpha$ -환원효소에 대한 억제 활성이 비-휘발성 분획물 또는 정유에 상당하는 휘발성 분획물에 의한 것인지를 평가한 것이다. 결과를 아래 표 4에 요약한다. 휘발성 분획물 및 비-휘발성 분획물은 무극성 용매로서 디에틸 에스테르를 사용하여 실시예 4에 기술되는 방법으로 제조되었다.

[0087] 표 4: 테스토스테론 대사 / 디히드로테스토스테론 생성에 대한 *코파이페라 오피시날리스* 올레오레진 유래의 비-휘발성 분획물 및 휘발성 분획물 영향 (5 $\alpha$ -환원효소 활성)

대조	비-휘발성 분획물			휘발성 분획물	
	0.3 $\mu\text{g/ml}$	1 $\mu\text{g/ml}$	3 $\mu\text{g/ml}$	7.7 $\mu\text{g/ml}$	23.1 $\mu\text{g/ml}$
100	0	-6%	-14%	+2%	+9%
	p=NS	p=NS	* p<0.05	p=NS	p=NS

[0088] 통계적 조사는 대조군에 대하여 수행된다 (두네트 검증).  
 [0089] 통계적 조사는 대조군에 대하여 수행된다 (두네트 검증).

[0090] *코파이페라 오피시날리스* 올레오레진의 활성은 비-휘발성 분획물에 의한 것이고, 실제로 휘발성 분획물의 활성은 검출되지 않았다. 비-휘발성 분획물에 의한 5 $\alpha$ -환원효소의 억제는 단지 14%이지만, 이러한 감소는 통계적 유의성에 도달하였다 (p<0.05).

[0091] 제3 그룹의 실험은 다른 *코파이페라* 종, 특히 *C. 물티주*가 역시 바람직한 5 $\alpha$ -환원효소 억제 활성을 가지는지를 보기 위하여 수행되었다. 발명자들은 억제 활성을 가지는 비-휘발성 분획물에 집중하였다. 결과를 아래 표 5에 요약하였다.

[0092] 표 5: 테스토스테론 대사 / 디히드로테스토스테론 생성에 대한 *코파이페라 물티주*가 올레오레진 유래 비-휘발성 분획물의 영향 (5 $\alpha$ -환원효소 활성; n=2)

대조	비-휘발성 분획물 <i>코파이페라 물티주</i>	
	1 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$
100	0	-31%
	p=NS	** p<0.01

[0093] 통계적 조사는 대조군에 대하여 수행된다 (두네트 검증).  
 [0094] 통계적 조사는 대조군에 대하여 수행된다 (두네트 검증).

[0095] 휘발성 분획물 및 비-휘발성 분획물은 무극성 용매로서 디에틸 에스테르를 사용하여 실시예 4에 기술되는 방법으로 제조되었다.

[0096] 이들 결과는 여러 *코파이페라* 종들이 유익하다는 것을 명백하게 보인다. 실제로, *C. 물티주*가 수종의 비-휘발성 분획물은 10  $\mu\text{g/ml}$ 에서 31% 5 $\alpha$ -환원효소 억제를 보인다.

[0097] 이들 결과 모두는 *코파이페라* 올레오레진은 5 $\alpha$ -환원효소 억제 활성에 매우 유리하다는 결론이다. 이러한 활성은 올레오레진의 비-휘발성 분획물에 의해 가능하다. 마지막으로, 발명자들은 또한 이러한 활성은 여러 *코파이페라* 수종들에서 발견된다는 것을 보였다.

[0098] 실시예 2: 올레오레진 제조

[0099] *코파이페라 오피시날리스* 및/또는 *코파이페라 물티주* 및/또는 *코파이페라 레티쿨라타* 수종들의 몸통 껍질에 상처를 내고 올레오레진을 얻었다. 균질화하고 질소로 멸균하였다.

[0100] 활성 물질은 *코파이페라 오피시날리스* 및/또는 *코파이페라 물티주* 및/또는 *코파이페라 레티쿨라타* 몸통에서 유래한 100% 원 (raw) 올레오레진이다.

[0101] *코파이페라 오피시날리스* 올레오레진의 LCMS 분석

[0102] 통상의 선형 구배를 이용하여 UHPLC-QTOFMS로 각각의 샘플을 분석하였다.

[0103] Waters Acquity UHPLC 시스템에서 분리.

- [0104] - 칼럼 100 × 2.1 mm, 1.7 μm, Acquity BEH C18, 예비-칼럼 구비
- [0105] -이동상:
- [0106] 이동상 A: LCMS 등급 물 + 0.1% 포름산
- [0107] 이동상 B: LCMS 등급 아세트오니트릴 + 0.1% 포름산
- [0108] - 구배:

시간 (min)	%A	%B
0-0.5	50	50
0.5-4	50 → 40	50 → 60
4-12	40 → 1	60 → 99
12-15	1	99
15-15.5	1 → 50	99 → 50
15.5-19	50	50

- [0109]
- [0110] 획득:
- [0111] UV 220 nm

구조	m/z	올레오레진 중 함량 (올레오레진 중량에 대한 중량%)
코팔산	304	5.69
하드유키산	316	0.61
코파이페롤산	320	2.90
아가트산 및 3β-히드록시안티코팔산 메틸 에스테르	334	2.35
아가텐디오산 디메틸 에스테르	362	2.92
7α-아세톡시하드유키산	374	0.79

- [0112]
- [0113] 실시예 3: 비-휘발성 분획물 제조
- [0114] 실시예 2에서 획득된 올레오레진을 물 10 부 (volumes)에 현탁시켜 100° C로 4 h 가열시켜 물 증류시킨다. 휘발성 정유는 응축으로 회수된다. 물 증류 후, 증류 잔류물을 모은다. 동결 건조 또는 다른 건조 수단으로 건조시킨 후, 잔류물은 비-휘발성 분획물로 구성된다.
- [0115] 실시예 4: 대안의 비-휘발성 분획물 제조
- [0116] 실시예 2에서 획득된 *코파이페라* 올레오레진을 8 내지 10 부 (volumes)의 수-비혼화성 친유성 용매 (예컨대 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트)에 희석하였다. 이 용액을 5% 수산화나트륨 (NaOH) 용액으로 액체/액체 추출하였다. 4 내지 5 부의 5% NaOH로 3 회 진행하였다. 1 N 염산 (HCl)을 첨가하여 낮은 상 (염기성 수상)을 산성화한 후 수-비혼화성 무극성 용매 (예컨대 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트)로 액체/액체 추출하였다. 에틸 아세테이트 상을 수세한 후 Na2SO4 상에서 건조하였다. 회진 증발 농축기 또는 다른 건조 수단에 의해 용매를 제거한 후, 얻어진 건조 잔류물은 에스테르 본 발명에 의한 디터페닉산 및/또는 디터페닉산의 혼합물에 상당한다.

구조	m/z	비-휘발성 분획물 중 중량 함량
코팔산	304	28.45
하드유키산	316	3.05
코파이페를산	320	14.52
아가트산 및 3β-히드록시안티코팔산 메틸 에스테르	334	11.77
아가텐디오산 디메틸 에스테르	362	14.58
7α-아세톡시하드유키산	374	3.96

[0117]