



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0073938
(43) 공개일자 2017년06월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/45 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/45 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2015-0182750
(22) 출원일자 2015년12월21일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
동아제약 주식회사
서울특별시 동대문구 천호대로 64(용두동)
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
손미원
경기도 용인시 수지구 동천로113번길 10, 1201동 1402호 (동천동, 한빛마을래미안이스트펠리스2단지아파트)
이태호
경기도 용인시 기흥구 신구로42번길 15, 207호 (구갈동, 우림아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 22 항

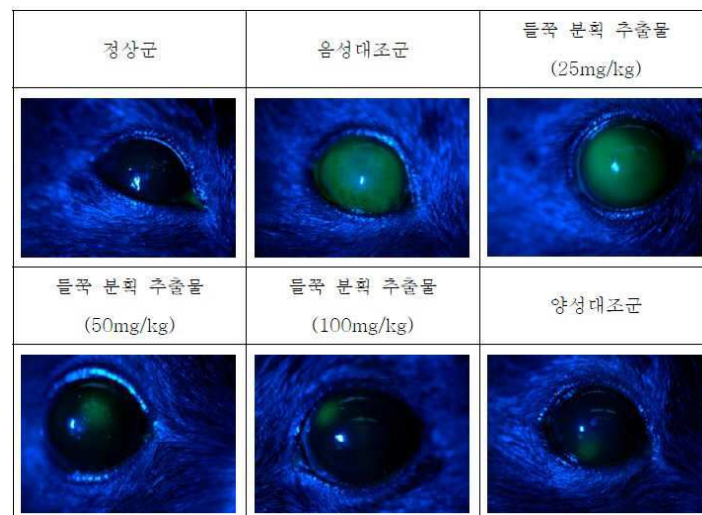
(54) 발명의 명칭 **들쭉 추출물을 유효성분으로 포함하는 안구건조증 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두를 포함하는 안구 건조증 예방, 개선 및 치료용 조성물을 제공한다.

본 발명의 들쭉 추출물 및 들쭉 분획 추출물은 각막 염증 억제, 각막 손상 억제 등에 있어 우수한 치료 효과를 나타내어 안구건조증의 예방 또는 치료에 유용한 약제학적 조성물 및 건강기능식품으로 사용될 수 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/30 (2013.01)

A23V 2300/14 (2013.01)

(72) 발명자

백남준

경기도 용인시 기흥구 중부대로 375, 101동 606호
(신갈동, 기흥역롯데캐슬스카이)

권용삼

경기도 용인시 기흥구 금화로58번길 10, 408동
1501호 (상갈동, 금화마을주공4단지아파트)

이상진

경기도 수원시 영통구 광고호수공원로 45, 1008동
2002호 (원천동, 광고 호반베르디움)

이봉경

경기도 부천시 원미구 조마루로 278, 1324동 503호
(중동, 그린타운 우성2차아파트)

김효명

서울특별시 서초구 신반포로 9, 82동 401호 (반포
동, 주공아파트)

정세영

서울특별시 동대문구 천장산로11길 17, 204동 150
3호 (이문동, 이문삼성래미안아파트)

명세서

청구범위

청구항 1

들쪽 추출물, 들쪽 분획 추출물 또는 이들 모두를 유효성분으로 포함하는 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 들쪽 추출물 및 들쪽 분획 추출물은 추출물 총 중량에 대하여 폴리페놀을 1 내지 60 중량 %로 포함하는 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 안구건조증의 예방 또는 치료는 각막의 염증 억제에 의한 것인 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 염증 억제는 AP-1 및 NF- κ B의 발현 억제에 의한 것인 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 들쪽 추출물은 물, 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올 하의 들쪽에 효소를 처리하고 가열하여 추출되는 것인 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 들쪽 분획 추출물은 (a) 물, 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올 하의 들쪽에 효소를 처리하고 가열하여 추출하는 단계; (b) 상기 (a) 단계의 추출물을 레진에 통과시키는 단계에 의해 제조되는 들쪽 분획 추출물인 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 (a) 단계의 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 이소부탄올 또는 이의 혼합용매인 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 (a) 단계의 효소는 아밀라아제, 글루코아밀라제, 프로테아제, 옥시다아제, 폴리메틸갈락투로나아제, 폴리갈락투로나아제, 글루코시다아제, 셀룰라아제 또는 펙티나아제로부터 선택되는 어느 하나인 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 (a) 단계의 추출은 추출은 40 내지 65 °C에서 1시간 내지 10시간 동안 수행되는 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서, 상기 (b) 단계의 레진은 XRD 레진, XDA 레진, 엠버라이트 XAD 레진, 다우엑스 레진, 수페라이트, DAX 레진, 다이아이온 HP-10, HP-20, HP-30, HP-40 또는 HP-50 레진으로부터 선택된 어느 하나인 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 11

제6항에 있어서, 상기 (b) 단계의 레진에 통과시키는 단계는 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올로 용출 또는 여과하는 것인 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 12

들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두를 유효성분으로 포함하는 안구건조증의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 들쭉 추출물 및 들쭉 분획 추출물은 추출물 총 중량에 대하여 폴리페놀을 1 내지 60 중량%로 포함하는 안구건조증의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 안구건조증의 예방 또는 개선은 각막의 염증 억제에 의한 것인 안구건조증의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 염증 억제는 AP-1 및 NF- κ B의 발현 억제에 의한 것인 안구건조증의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 들쭉 추출물은 물, 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올 하의 들쭉에 효소를 처리하고 가열하여 추출되는 것인 안구건조증의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 들쭉 분획 추출물은 (a) 물, 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올 하의 들쭉에 효소를 처리하고 가열하여 추출하는 단계; (b) 상기 (a) 단계의 추출물을 레진에 통과시키는 단계에 의해 제조되는 들쭉 분획 추출물인 안구건조증의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 (a) 단계의 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 이소부탄올 또는 이의 혼합 용매인 안구건조증의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 (a) 단계의 효소는 아밀라아제, 글루코아밀라제, 프로테아제, 옥시다아제, 폴리메틸갈락투로나아제, 폴리갈락투로나아제, 글루코시다아제, 셀룰라아제 또는 펙티나아제로부터 선택되는 어느 하나인 안구건조증의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 (a) 단계의 추출은 추출은 40 내지 65 °C에서 1시간 내지 10시간 동안 수행되는 안구건조증의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 21

제17항에 있어서, 상기 (b) 단계의 레진은 XRD 레진, XDA 레진, 엠버라이트 XAD 레진, 다우엑스 레진, 수페라이트, DAX 레진, 다이아이온 HP-10, HP-20, HP-30, HP-40 또는 HP-50 레진으로부터 선택된 어느 하나인 안구건조증의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 22

제17항에 있어서, 상기 (b) 단계의 레진에 통과시키는 단계는 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올로 용출 또는 여과하는 것인 안구건조증의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 들쭉 추출물 및/또는 들쭉 분획 추출물을 포함하는 안구 건조증의 예방, 치료 또는 개선용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 안구건조증(dry eye syndrome)은 눈물막 자체 혹은 눈물막 생산을 담당하는 안구표면의 구조물(각막, 결막, 배상 세포, 눈물샘 등) 중 하나 혹은 전부의 손상 때문에 눈물막에 이상이 나타나는 질환을 총칭한다. 이는 눈물의 생성 부족이나 과도한 증발에 기인한 눈물막의 장애로서, 안구표면의 손상이 초래되어 불쾌감을 유발하는 질환이다. 최근에는 다양한 원인에 의한 눈물 및 안구표면의 질환으로서 안구표면 손상을 수반하여 불쾌감, 시력 장애, 눈물막의 불안정화 등을 야기하고 또한 눈물막의 삼투압 증가와 안구표면의 염증을 동반하는 질환으로 정의되고 있다.

[0003] 이러한 안구 건조증은 눈물샘 폐색과 같은 눈물샘 기능장애, 눈물막 안정성 및 구성의 변화, 안구표면의 염증과 세포사멸이 주요한 병인이라고 할 수 있다. 전신적인 요인으로는 연령, 성별, 호르몬 변화, 자가면역질환, 콘택트렌즈의 착용 등이 있으며, 환경적인 요인으로는 건조한 생활 환경, 컴퓨터, 비디오, 휴대기기 사용 등이 있다. 안구건조증은 나이가 들수록 유병율이 증가하며, 남성보다는 여성의 발병율이 높은 질환이다. 최근 20대의 유병율이 높은 것이 특징이며, 스마트폰 사용의 증가와 무관하지 않음을 알 수 있다.

[0004] 현재 시판 중인 안구건조증 전문치료제는 면역조절제인 레스타시스 점안액(cyclosporine 0.05%)이 유일하나 항염증 작용을 통하여 약효를 나타내기 때문에 환자가 만족할만한 약효를 나타내기 위해서는 수개월 동안 반복하여 사용하여야 하고, 작열감 등의 부작용이 있다는 단점을 가지고 있다 (Ophthalmology, 107:631-9, 2000: Thomson Pharma, www.thomson-pharma.com). 그 이외에 부족한 눈물을 일시적으로 보충해주는 인공 눈물 제제와 안구 건조증 등에 동반되어 나타나는 각막, 결막 상피 장애 치료제가 흔히 사용되고 있으나 이는 일시적 요법에 불과할 뿐 안구건조증의 실질적 치료제라고 할 수는 없다. 즉, 단순히 증상만을 완화시키는 대증요법제가 아니면서 부작용이 없는 안전하면서도 보다 근본적으로 안구건조증을 치료할 수 있는 안구건조증에 대한 치료제의 개발이 여전히 이루어지지 않은 상태이다.

[0005] 이러한 안구건조증은 다양한 원인에 의하여 발병하는 다인성 질환이며, 치료에 대한 접근법 역시 다양하게 연구되고 있다. 그 중에서도 안구표면의 염증과 세포사멸에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 특히, 건조 스트레스에 의해 NF- κ b 및 AP-1이 활성화되고 IL-1b가 높아지면서 안구표면의 염증과 함께 각막 장벽 손상을 일으킨다는 보고가 있다 (Ophthalmology, 154(1):63-71, 2012, Mol Vis, 17:533-42, 2011). 이러한 배경하에, 안구 표면의 염증 억제와 이로 인한 각막 장벽 손상에 대한 회복을 통한 치료 방법의 개발이 필요한 실정이다.

[0006] 한편, 들쭉(Bog bilberry, *vaccinium uliginosum* L)은 진달래과(Ericaceae)의 낙엽 활엽 작은 관목(*Vaccinium uliginosum*), 줄기는 높이가 1미터 정도이고 암갈색이다. 열매는 둥근장과로 가을에 검게 익으며, 들쭉이라고 하여 식용한다. 높은 산과 고원의 추운 지역에 흔히 나며, 한국, 만주, 몽고, 일본, 유럽, 북미 등지에 분포한다. 들쭉의 성분으로는 플라보노이드류, 안토시아닌류를 함유하고 있다.

[0007] 대한민국 등록특허 제2011-0102246호에는 들쭉추출물 또는 분획 추출물이 황반변성증의 치료 효과를 개시하고 있다. 그러나, 상기 특허의 분획방법은 고체상 추출법(Solid Phase Extrctation:SPE)으로 분획하는 방법으로써 에틸아세테이트와 같은 유기용매를 사용하므로 건강기능식품 소재로서 적합하지 못하며, C18 Sep-Pak 카트리지를 제조 공정에 사용하여 대량생산공정에 적합하지 않는 분획방법을 사용하고 있다. 또한, 황반 변성증은 눈의 안쪽 망막의 중심부에 위치한 신경조직에서 발병하는 질환으로, 안구 건조증과 대비하여 질환의 치료법이 전혀 상이한 질환이다.

[0008] 이러한 배경하에, 근본적으로 안구 건조증을 예방, 개선 및 치료할 수 있는 치료제가 개발될 필요성이 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제2011-0102246호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 들쭉 추출물 및/또는 들쭉 분획 추출물을 유효성분으로 포함하는 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0011] 본 발명은 또한 들쭉 추출물 및/또는 들쭉 분획 추출물을 유효성분으로 포함하는 안구건조증의 예방 또는 개선용 건강식품을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명자들은 인체 적합하게 상업적으로 대량생산 가능한 들쭉 추출물 및 들쭉 분획 추출물의 용도에 관한 연구 개발을 수행하던 중, 들쭉 추출물 및 들쭉 분획 추출물이 NF- κ b와 활성화 단백질-1 (AP-1)의 발현을 저해하는 등의 작용 효과를 통해 염증 억제 작용을 보이며, 안구표면 손상을 억제하는 효과가 우수함을 확인하였으며, 이에 따라 들쭉 추출물 및 들쭉 분획 추출물이 안구 건조증 치료제로 이용될 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0013] 본 발명은 들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두를 유효성분으로 포함하는 안구건조증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0014] 본 발명에 따른 안구건조증 예방 또는 치료용 약제학적 조성물은 NF- κ b 및 AP-1의 발현 저해 등을 통한 염증 억제, 안구 표면 손상 회복 등을 통해서 안구건조증 예방 또는 치료에 우수한 효과를 보인다. 또한, 경구 투여를 통해서도 우수한 작용 효과를 보여 복약 순응도가 매우 높다.

[0015] 본 발명에서 용어 "분획 추출물"은 다양한 구성성분을 포함하는 혼합물로부터 특정 성분 또는 특정 그룹을 분리하는 분획 방법에 의하여 얻어진 결과물을 의미한다.

[0016] 본 발명에 따른 들쭉 추출물 및 들쭉 분획 추출물은 이에 한정되지는 않지만, 바람직하게 당 등의 불순물이 제거되고 지표성분으로 높은 총 폴리페놀 함량을 가질 수 있다.

[0017] 본 발명에 따른 들쭉 추출물 및 들쭉 분획 추출물은 총 중량에 대하여 폴리페놀을 1 중량% 내지 60 중량%로 함유할 수 있다. 특히, 들쭉 분획추출물은 총중량에 대하여 바람직하게 폴리페놀을 2 내지 60 중량%, 보다 바람직하게 3 내지 15 중량%, 보다 더 바람직하게 4 내지 12 중량%의 높은 함량으로 함유할 수 있다.

[0018] 본 발명에서 용어 "안구 건조증(DES)"은 각막염(keratitis sicca), 안구 건조증(xerophthalmia), 건성각결막염(keratoconjunctivitis sicca)(KCS) 또는 각막 건성(cornea sicca) 등의 안구 건조에 의해 유발되는 안질환을 모두 포함한다.

[0019] 본 발명에 있어서 들쭉 (*vaccinium uliginosum* L)은 들쭉나무의 꽃, 열매, 잎 또는 수피 등으로부터 추출될 있으며, 바람직하게는 들쭉나무의 열매로부터 추출될 수 있다. 또한, 채취한 것이나 재배한 것 또는 시판되는 것을 제한 없이 사용할 수 있다.

[0020] 들쭉 추출물은 물, 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올 용매 하의 들쭉 추출물을 추출함으로써 제조될 수 있다.

[0021] 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올은 물을 함유하지 않은 저급 알코올로써 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 이소부탄올을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올은 물과 혼합된 저급 알코올로 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 이소부탄올과 물의 혼합용매이며, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게, 상기 용매는 물일 수 있다.

[0022] 추출방법으로는 진탕추출, Soxhlet 추출 또는 환류 추출을 이용하는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0023] 바람직하게, 본 발명에 따른 들쭉 추출물은 물, 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의

함수 저급 알코올 하의 들쪽에 효소를 처리하고 가열하여 추출하는 단계에 의해 제조될 수 있다.

- [0024] 상기 효소는 들쪽의 폴리페놀 함량 증진을 위해 들쪽에 처리될 수 있다. 바람직하게, 상기 효소는 아밀라아제(α-amylase), 글루코아밀라제, 프로테아제, 옥시다아제, 폴리메틸갈락투로나아제(polymethylgalacturonase), 폴리갈락투로나아제(polygalacturonase), 글루코시다아제(glucosidase), 셀룰라아제(cellulase) 또는 펙티나아제(pectinase)로부터 선택된 어느 하나 일 수 있으며, 보다 바람직하게 펙티나아제가 사용될 수 있다. 상기 효소 처리 후 가열은 1시간 내지 10시간, 바람직하게는 1시간 내지 4시간 동안 수행될 수 있으며, 반응 온도는 40 내지 65 °C, 바람직하게 45 내지 60 °C로 반응이 수행될 수 있다.
- [0025] 본 발명의 들쪽 추출물의 제조는 상기 들쪽 추출물을 추출한 후에 추출물을 여과, 농축 및 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 여과는 당업계의 통상의 방법에 따라 용액을 여과하거나 원심분리를 통해 여액 또는 상등액을 수득할 수 있다. 상기 농축은 바람직하게 감압 농축이며, 감압농축은 진공 감압 농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 또한, 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결건조하는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- [0026] 들쪽 분획 추출물은 물, 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올 용매 하의 들쪽 추출물을 추출하고, 이를 레진에 통과시킴으로써 제조될 수 있다. 들쪽 분획 추출물 제조에 있어 들쪽 추출물의 제조 단계는 앞서 살핀바와 같다.
- [0027] 바람직하게, 본 발명에 따른 들쪽 분획 추출물은 (a) 물, 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올 하의 들쪽에 효소를 처리하고 가열하여 추출하는 단계; (b) 상기 (a) 단계의 추출물을 레진에 통과시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.
- [0028] 상기 (a) 단계에서 상기 효소는 들쪽의 폴리페놀 함량 증진을 위해 들쪽에 처리될 수 있다. 바람직하게, 상기 효소는 아밀라아제(α-amylase), 글루코아밀라제, 프로테아제, 옥시다아제, 폴리메틸갈락투로나아제(polymethylgalacturonase), 폴리갈락투로나아제(polygalacturonase), 글루코시다아제(glucosidase), 셀룰라아제(cellulase) 또는 펙티나아제(pectinase)로부터 선택된 어느 하나 일 수 있으며, 보다 바람직하게 펙티나아제가 사용될 수 있다. 상기 효소 처리 후 가열은 1시간 내지 10시간, 바람직하게는 1시간 내지 4시간 동안 수행될 수 있으며, 반응 온도는 40 내지 65 °C, 바람직하게 45 내지 60 °C로 반응이 수행될 수 있다.
- [0029] 상기 (b) 단계의 들쪽 추출물을 레진에 통과시키는 단계는 흡착수지를 이용하여 레진 여과 방식 또는 레진 컬럼 이용 방식이 바람직하다. 상기 레진은 XRD 레진, XDA 레진, 엠버라이트 XAD 레진, 다우엑스 레진, 수페라이트, DAX 레진, 다이아이온 HP-10, HP-20, HP-30, HP-40 및 HP-50 레진 등이 이용가능하며, 바람직하게 XDA 레진, XRD 레진, HP-20 레진 또는 이의 혼합 레진을 사용할 수 있다.
- [0030] 본 발명의 들쪽 분획 추출물의 제조는 상기 들쪽 추출물을 추출한 후에 추출물을 여과, 농축 및 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 여과는 당업계의 통상의 방법에 따라 용액을 여과하거나 원심분리를 통해 여액 또는 상등액을 수득할 수 있다. 상기 농축은 바람직하게 감압 농축이며, 감압농축은 진공 감압 농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 또한, 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결건조하는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- [0031] 상기 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올로 여과 또는 용출된 들쪽 분획 추출물은 농축 및 건조될 수 있다. 바람직하게 감압 농축될 수 있으며, 감압농축은 진공 감압 농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 또한, 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결건조하는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- [0032] 상기 추출된 들쪽 추출물은 레진에 통과시킴으로써, 들쪽 추출물의 당성분을 제거하고 총 폴리페놀 함량을 크게 증가시킨 들쪽 분획물이 제조될 수 있다. 이는 인체에 유해한 유기 용매를 사용하지 않아 인체 적용에 우수한 작용효과를 보일 수 있는 점에서 바람직하다.
- [0033] 본 발명의 일실시양태에 따른 들쪽 추출물 제조 방법에 따르면, 들쪽 추출물에 펙티나아제를 처리하고 가열하여 들쪽 추출물을 제조할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 일실시양태에 따른 들쪽 분획 추출물의 제조 방법 중 레진 여과 방식에 따르면, 레진에 상기 (a) 단계의 추출물을 loading하고, 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올, 바람직하게 20 내지 99% 메탄올 또는 20 내지 99% 에탄올로 1 내지 3회 여과하여 들쪽 분획 추출물을 제조할 수 있다. 상기 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올은 0.01 % 내지 1 %

아세트산을 더 포함할 수 있다. 또한, 상기 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올로 여과 전 물로 여과하여 당을 비롯한 다양한 불순물을 제거할 수 있다.

[0035] 본 발명의 일실시양태에 따른 들쭉 분획 추출물의 제조 방법 중 레진 컬럼 이용 방식에 따르면, 컬럼관 내 레진에 상기 (a) 단계의 추출물을 loading하고 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올, 바람직하게 20 내지 99% 메탄올 또는 20 내지 99% 에탄올로 1 내지 3회 용출하여 들쭉 분획 추출물을 제조할 수 있다. 상기 탄소수 1 내지 4의 무수 저급 알코올 또는 탄소수 1 내지 4의 함수 저급 알코올은 0.01 % 내지 1 % 아세트산을 더 포함할 수 있다. 또한, 상기 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올로 여과 전 물로 여과하여 불순물을 제거할 수 있다.

[0036] 상기 바람직한 제조 방법에 따라 제조된 들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두는 불순물로 예컨대 당 등의 성분이 다량 제거되고, 높은 총 폴리페놀 함량을 가진다.

[0037] 본 발명에 따른 들쭉 추출물 및 들쭉 분획 추출물은 총 중량에 대하여 총 폴리페놀을 1 중량% 내지 60 중량%로 함유할 수 있다. 들쭉 분획 추출물의 경우, 총 중량에 대하여 폴리페놀을 바람직하게 2 내지 60 중량%, 보다 더 바람직하게 3 내지 15 중량%, 가장 바람직하게 4 내지 12 중량%의 함량을 가짐으로써 안구 건조증의 예방, 개선 및 치료에 현저한 효과를 보인다.

[0038] 본 발명의 약제학적 조성물은 들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두에 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 당업계에서 통상적으로 사용되는 것들, 예컨대 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제, 기타 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.

[0039] 본 발명의 조성물은 경구 또는 비경구 투여(예를 들어, 도포 또는 정맥 내, 피하, 복강 내 주사)할 수 있으나 경구 투여가 바람직하다. 경구 투여를 위한 고형제제에는 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 연질캡슐제, 환제 등이 포함된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 에어로졸 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제로는 각각 통상의 방법에 따라 멸균된 수용액, 액제, 비수성용제, 현탁제, 에멀전, 점안제, 안연고제, 시럽, 좌제, 에어로졸 등의 외용제 및 멸균 주사제제의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 바람직하게는 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니먼트제, 안연고제, 점안제, 파스타제 또는 카타플 라스마제의 약제학적 조성물을 제조하여 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 국소 투여의 조성물은 임상적 처방에 따라 무수형 또는 수성형일 수 있다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0040] 본 발명에 따른 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 상기 조성물에 대해 0.1~99.9 중량부 포함되는 것이 바람직하다.

[0041] 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 체내에서 활성성분의 흡수도, 환자의 연령, 성별 및 비만의 정도에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 경구 투여제의 경우 일반적으로 성인에게 1일에 체중 1 kg당 본 발명의 조성물을 1일 0.0001 내지 100 mg/kg으로, 바람직하게는 0.001 내지 100 mg/kg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0042] 본 발명의 안구건조증 예방 또는 치료용 조성물은 들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두에 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.

[0043] 본 발명은 들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두를 유효성분으로 포함하는 안구 건조증 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[0044] 본 발명에 따른 안구건조증 예방 또는 개선용 건강기능식품은 NF- κ b 및 AP-1의 발현 저해를 통한 염증 억제, 안구 표면 손상 회복 등을 통해서 안구건조증 예방 또는 치료에 우수한 효과를 보인다. 또한, 경구 투여를 통해

서도 우수한 작용 효과를 보여 복약 순응도가 매우 높다.

[0045] 본 발명의 들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두를 건강 기능 식품 또는 건강 기능 음료 첨가물로 사용할 경우, 상기 들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용되고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 상기 들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두의 혼합량은 그의 사용목적(예방, 건강 또는 개선, 치료적 처치)에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우, 상기 들쭉 추출물 및 들쭉 분획 추출물은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에, 장기간 복용이 가능하다.

[0046] 상기 건강 기능 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 들쭉 추출물 및/또는 들쭉 분획 추출물을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초콜릿류, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있다. 음료수로 제형화할 경우에 들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두 이외에 첨가되는 액체 성분으로는 이에 한정되지는 않으나, 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드(예, 포도당, 과당 등), 디사카라이드(예, 말토오스, 수크로오스 등) 및 폴리사카라이드(예, 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당), 및 자일리톨, 소르비톨, 에리스리톨 등의 당 알코올이다. 이외에도 감미제로서 천연 감미제[타우마린, 스테비아 추출물(예, 레마우디오시드 A, 글리시르히진 등)] 및 합성 감미제(예, 사카린, 아스파르탐 등)를 사용할 수 있다.

[0047] 다른 실시양태로서, 본 발명의 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 점증제, pH 조절제, 안정화제, 보존제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 또한 본 발명의 식품 조성물은 과일 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 단독으로 또는 조합으로 사용될 수 있으며, 이러한 첨가제의 비율은 조성물 전체 중량당 0.001 내지 50 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0048] 다른 실시양태로서, 본 발명의 들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두는 분말, 과립, 정제, 캡슐, 시럽제 또는 음료일 수 있다.

발명의 효과

[0049] 본 발명의 들쭉 추출물, 들쭉 분획 추출물 또는 이들 모두는 각막 염증 억제, 각막 손상 억제 등에 있어 우수한 치료 효과를 나타내어 안구건조증의 예방 또는 치료에 유용한 약제학적 조성물 및 건강기능식품으로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0050] 도 1은 스코폴라민 유발 건조스트레스(Scopolamine induced dessicating stress)에 대한 들쭉 분획 추출물의 각막 손상 치료 정도를 점수화한 그래프를 나타낸다. (* p<0.05, ** p<0.01 vs control)

도 2는 스코폴라민 유발 건조스트레스(Scopolamine induced dessicating stress)에 대한 들쭉 분획 추출물의 각막 손상 치료 정도를 확인하기 위해 Slit-ramp microscope로 촬영한 사진을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 이하, 하기 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 그러나, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 이들 실시예 및 실험예에 의하여 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

[0052] <실시예 1> 들쭉 추출물의 제조

[0053] 냉동된 들쭉 원재료(열매, 원산지: 중국 흑룡강성) 600 kg를 상온에서 녹였다. 물 1,200 L를 넣고, 펙티나아제(Nanning Longbo (China, No.50126)) 0.6 kg를 넣은 후, 50~55 °C에서 2시간 동안 가열 교반하였다. 그리고 나서, 여과하고, 여과액을 65 brix까지 농축하여 들쭉 추출물을 45 kg을 수득하였다.

[0054] <실시예 2> 레진 컬럼을 이용한 들쭉 분획 추출물의 제조

[0055] 에탄올 10 L로 레진(HP-20 레진) 10 kg을 세척하고, 컬럼관에 넣었다. 물 10 L로 레진을 다시 세척하고, 실시

예1에서 얻은 들쭉 추출물 1 kg를 loading하였다. 물 10 L를 elution하고, 50% 에탄올 (0.1% Acetic acid 용액) 25 L를 elution한 후, 에탄올 10 L를 elution하였다, 50% 에탄올(0.1% Acetic acid 용액) 분획에 해당하는 들쭉 분획 추출물 용액을 45~60 ℃로 감압 농축한 후, 말토덱스트린을 첨가하고 분무건조하여, 들쭉 분획 추출물 180 g을 얻었다.

[0056] <실시예 3> 레진 여과를 이용한 들쭉 분획 추출물의 제조

레진 (HP-20 레진) 10 kg를 여과기에 넣고 물로 세척하고, 실시예 1에서 얻은 들쭉 추출물 4 kg를 loading 한 후, 물 35 L로 여과하여 폐기하였다. 50% 에탄올 (0.1% Acetic acid 용액) 50 L를 가하여 여과하고, 여과액을 45~60 ℃로 감압농축한 후, 말토덱스트린을 첨가하고 분무건조하여, 들쭉 분획 추출물 790 g을 얻었다.

[0058] <실시예 4> 들쭉 분획 추출물의 대량 제조

냉동된 들쭉 원재료(원산지: 중국 흑룡강성) 600 kg를 상온에서 녹였다. 물 1,200 L를 넣고, 펙티나아제 0.6 kg를 넣은 후, 50~55 ℃에서 2시간 동안 가열 교반한다. 교반액을 여과하고, 3,300~3,600 r/min에서 원심분리하여 상층액을 분리하였다. 그리고 나서, 레진(HP-20 레진) 600 kg를 컬럼관에 넣고 상기 분리된 상층액을 넣은 후, 10~12 L/min의 유속으로 흘러내렸다. 그 후, 물 600 L를 넣고 10~12 L/min의 유속으로 흘러내렸다. 마지막으로 50~55% 에탄올 (0.1% Acetic acid 용액) 1,800 L를 넣고 5~6 L/min의 유속으로 흘러내리며 상기 분획액을 수득하였다. 또한 90~95 % 에탄올을 넣고, 5~6 L/min의 유속으로 흘러내리며 95 % 에탄올 분획을 수득하였다, 상기에 수득된 50 % 에탄올 분획액과 95 % 에탄올 분획액을 모아 45~55 ℃로 감압농축한 후, 말토덱스트린을 첨가하고 분무건조하여 들쭉 분획 추출물 30 kg를 얻었다.

[0060] <실시예 5> 들쭉추출물의 총폴리페놀(Total polyphenol) 농도 분석

상기 <실시예 1> 내지 <실시예 4>에서 제조된 들쭉 추출물 및 들쭉 분획 추출물의 총폴리페놀(Total polyphenol) 농도를 분석하기 위하여 자외선분광광도계(UV/visible Spectrophotometer) 분석을 수행하였으며, 표준 물질로는 탄닌산(Tannic acid)을 사용하는 Association of Official Analytical Chemists (AOAC)법을 따라 분석을 진행하였다.

상기 AOAC 분석을 위하여 표준 물질(용액)으로 탄닌산 표준용액을 제조하였다. 상기 표준 용액은 탄닌산 약 100 mg을 정밀하게 측정하여 1,000 ml의 용량플라스크에 넣고 증류수를 가하여 잘 섞은 후 정용하였다. 그리고 나서, 상기 표준용액을 적정농도로 희석하여 0.1 ~ 0.5 mg/ml의 표준용액을 조제하였다.

또한, AOAC 분석을 위하여 시험용액으로 들쭉추출물 및 들쭉 분획 추출물 시료 약 30 mg을 정밀하게 측정하여 10 ml 용량플라스크에 넣고 증류수를 넣어 20분간 초음파 진탕하였다. 상기 용액에 증류수로 표선을 맞추고 잘 흔들어 시험용액으로 사용하였다.

분석을 위해 증류수 75 ml를 용량플라스크에 넣고, 상기에서 제조된 표준용액 및 시험용액을 각각 1 ml씩 가하였다. 상기 시험관에 Folin-denis 시약 5 ml와 35% 탄산나트륨 10 ml를 가하여 혼합하고 증류수로 정용하였다. 그리고 나서, 실온에서 30분간 방치 후 760 nm에서 흡광도를 SPWCTRAmax PLUS (Molecular Devices)를 이용하여 측정하였다.

함량 농도 계산을 위하여, 표준물질의 농도별 흡광도와 각 공시험의 흡광도의 차를 이용하여 표준물질의 검량선을 작성하였고, 시료의 흡광도와 시료의 공시험 흡광도의 차를 검량선에 적용시켜 시험용액의 총폴리페놀(total polyphenol)의 농도를 구하였다.

그 결과를 표 1에 나타내었다.

[표 1] 들쭉추출물 및 분획 추출물의 총폴리페놀의 함량

	총 폴리페놀의 함량
들쭉추출물 (65brix, 실시예 1)	1.5 % (w/w)
들쭉 분획 추출물 (컬럼, 실시예2)	6.0 % (w/w)
들쭉 분획 추출물 (여과, 실시예3)	5.7 % (w/w)
들쭉 분획 추출물 (scale-up, 실시예4)	5.6 % (w/w)

상기 표 1에서 확인되는 바와 같이, 실시예 1 내지 4의 제조방법에 따라 제조된 들쭉 추출물 및 들쭉 분획 추출물에서 총 폴리페놀 함량이 크게 증가된 것이 확인되었다. 즉, 제조된 들쭉 추출물 및 들쭉 분획 추출물에서 높

은 총 폴리페놀 함량이 확인되었다. 특히, 제조된 들쭉 분획 추출물에서 5 % 이상의 높은 총 폴리페놀 함량이 확인되었다.

[0070] <실시예 6> 들쭉 분획 추출물의 스코폴라민 유발 마우스 모델(High fat diet-induced obese mouse model)에서의 효과

[0071] 상기 <실시예 3>에서 수득한 들쭉 분획 추출물을 이용하여 스코폴라민으로 유발된 마우스 안구건조 모델에서 안구건조에 대한 억제 효과를 평가하였다. 스코폴라민 유발 안구건조 마우스 모델의 제조를 위해, 6주령 수컷 C57/BL6 웅성 마우스(대한바이오링크, 한국)를 22~24 °C, 습도 60~80 % 상태에서 표준 식이와 물을 공급하며 1주간 순화사육한 후 스코폴라민 15 mg/kg을 1일 3회 (10시, 14시, 16시) 투여하고 사육실 습도를 습도 34 %로 유지시키고 2주간 안구 건조를 유발하였다. 각 개체의 무게를 측정하여 상위 70 %를 실험동물로 선정하고 하위 30 %는 탈락시켰다. 상기 선정된 상위 70 %의 마우스를 각 군당 8마리씩으로 하여 체중을 기준으로 각 군으로 분리한 후 2주간 매일 오전 10:00 에 각 약물을 경구 투여하였다. 양성대조군으로는 cyclosporine 0.05 %를 사용하여 1일 2회 점안하였다.

[0072] 상기 마우스들에 대하여 2주간 약물 투여 후 각막 형광 염색이 수행되었다. Fluorescein sodium(F6377, sigma Aldrich)로 1분간 염색한 다음 PBS로 washing하고, slit-lamp microscope의 형광 filter를 통해 사진을 촬영하였다. 염색점수의 scoring은 NEI (national eye institute)에서 설정한 15점 grading system을 사용하였다.

[0073] 그 결과를 도 1 및 표 2에 나타내었다.

[0074] [표 2]각막염색 점수 (N=8)

실험군	각막염색점수(평균)	표준편차
정상군	0.50	0.18
음성대조군	10.22	1.82
들쭉분획 추출물 25mg/kg	6.92	2.22
들쭉분획 추출물 50mg/kg	2.43	0.91
들쭉분획 추출물 100mg/kg	2.19	0.95
양성대조군 0.05%	2.16	1.04

[0075] 도 1 및 표 2에 나타난 바와 같이, 음성 대조군 대비 들쭉분획 추출물 투여군은 용량의존적으로 각막염색점수가 낮았다. 특히, 100 mg/kg 투여군에서는 음성대조군 대비 82.64 % 낮은 각막염색점수가 나타났으며, 점안 투여 약물인 사이클로스포린과 유사한 수준의 치료 효능을 나타내었다.

[0077] 또한, 도 2에 나타난 염색 결과에서 확인되는 바와 같이, 들쭉 분획 추출물 처리군에서 농도 의존적으로 각막 회복이 현저하게 이루어지는 것이 확인되었다.

[0078] 즉, 들쭉 분획 추출물의 경구 투여를 통해서도 점안 투여 약물 이상의 효능을 나타낼 수 있음이 확인되었다.

[0079] <실시예 7> 들쭉 분획 추출물의 염증억제 기전 확인 실험

[0080] A549 세포주를 6-well plate에 배양 후 pNF- κ b-luc, 또는 pAP1-luc 리포터 plasmid를 세포 속에 도입하였다. Transfection은 각 plasmid (4 ug) 를 lipofector Q (APTABIO)과 OptiMem (Invitrogen) 액상에서 혼합 후 20분간 상온에서 방치하여 transfection을 위한 DNA complex를 형성하게 하였으며, 이를 배양중인 세포에 가하고 6시간 동안 37 °C에서 배양함으로 완료되었다. 각 NF- κ b 및 AP-1 경로를 활성화시키기 위하여 PMA(phorbol myristate acetate)를 10 ng/ml 농도로 transfection에 의하여 형질전환된 세포에 6시간동안 처리하였다. PMA 처리에 의하여 유도된 luciferase의 활성은 luciferase substrate 존재시에 발광 정도를 luminometer (Victor X3, PerkinElmer)를 이용하여 측정하였다. 들쭉 분획 추출물 또는 성분의 활성 측정을 위하여 transfection에 의하여 형질전환된 세포주는 PMA를 넣기 1 시간 전에 정해진 농도의 들쭉 분획 추출물 또는 성분으로 처리되었다. Reporter gene 의 발현 억제율은 DMSO 처리 대비 luciferase의 활성 감소율로 계산되었으며 상기 실험 결과를 표 3에 나타내었다.

[0081] [표 3] 들쭉 분획물 투여에 따른 NF- κ b 및 AP-1의 발현 억제율 (N=8)

실험군	NF- κ b 발현 억제율(%)	AP-1 발현 억제율(%)
DMSO	0	0
들쭉 분획 추출물 50mg/kg	15.67	7.84
들쭉 분획 추출물 100mg/kg	29.56	37.23
들쭉 분획 추출물 250mg/kg	43.76	45.76
들쭉 분획 추출물 500mg/kg	87.47	59.79

[0082]

[0083] 상기 표 3에서 확인되는 바와 같이, 들쭉 분획 추출물 처리에 따라 농도 의존적으로 NF- κ b 및 AP-1의 발현이 억제되는 것이 확인되었다. 이는 NF- κ b 및 AP-1의 활성화에 의해 IL-1b가 높아지면서 안구표면의 염증과 함께 각막 장벽 손상을 일으키는 작용을 억제할 수 있는 들쭉 분획 추출물의 현저한 치료 작용 효과를 보여준다.

[0084] <제조예 1> 주사제제의 제조

[0085] 본 발명의 들쭉 추출물 또는 들쭉 분획 추출물 100 mg

[0086] 일염기인산나트륨 6.0 mg

[0087] 벤질알콜 0.002 mL

[0088] 염화나트륨 15 mg

[0089] 주사용 멸균증류수 적량

[0090] 상기의 성분을 혼합하고 통상의 방법으로 2 mL로 한 후, 2 mL 용량의 앰플에 충전하고 멸균하여 주사제를 제조하였다

[0091] <제조예 2> 정제의 제조

[0092] 본 발명의 들쭉 추출물 또는 들쭉 분획 추출물 200 mg

[0093] 유당수화물 100 mg

[0094] 미결정셀룰로오스 50 mg

[0095] 크로스포비돈 15 mg

[0096] 스테아린산 마그네슘 적량

[0097] 상기의 성분을 혼합하고 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0098] <제조예 3> 캡슐제의 제조

[0099] 본 발명의 들쭉 추출물 또는 들쭉 분획 추출물 100mg

[0100] 유당 50mg

[0101] 치환도히드록시프로필셀룰로오스 20mg

[0102] 이산화규소 5mg

[0103] 탈크 2mg

[0104] 스테아린산마그네슘 적량

[0105] 상기의 성분을 혼합하고 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

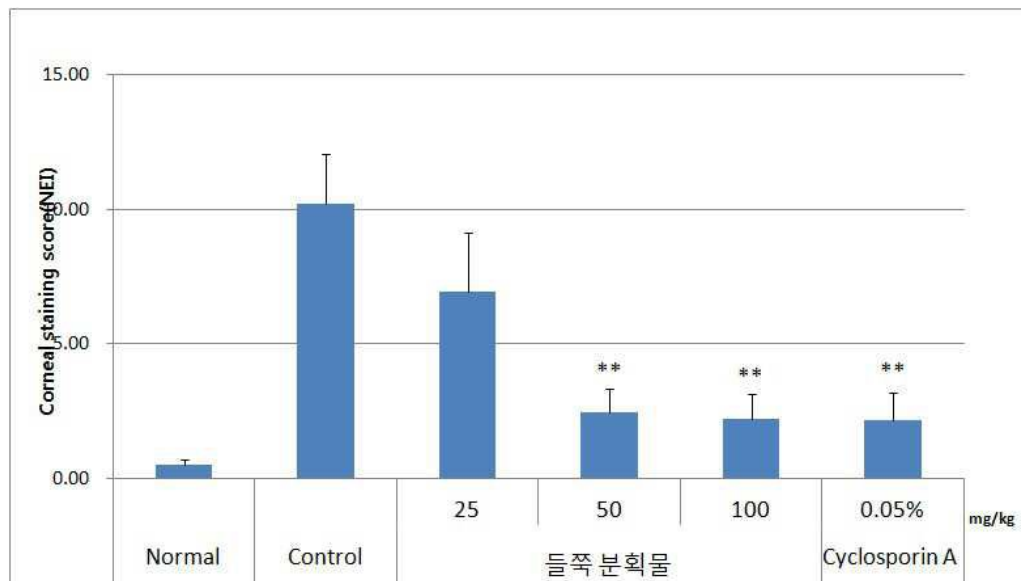
[0106] <제조예 4> 액상제의 제조

[0107] 본 발명의 들쭉 추출물 또는 들쭉 분획 추출물 1000mg

- [0108] 백당 20 g
- [0109] 무수구연산 3 g
- [0110] 과당 20 g
- [0111] 체리향 적량
- [0112] 정제수를 가하여 전체 100 ml
- [0113] 상기의 성분을 통상의 액제의 제조방법에 따라서 혼합하고 100 ml의 갈색병에 충전하고 멸균시켜서 액제를 제조하였다.

도면

도면1



도면2

