



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0125112
(43) 공개일자 2016년10월31일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 36/8964</i> (2006.01) <i>A23L 1/30</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/7048</i> (2006.01) <i>A61K 36/718</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 36/8964</i> (2013.01)
 <i>A23L 33/105</i> (2016.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-0055861
 (22) 출원일자 2015년04월21일
 심사청구일자 없음</p> | <p>(71) 출원인
 경희대학교 산학협력단
 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)</p> <p>(72) 발명자
 김동현
 서울특별시 성북구 선잠로 92-24 (성북동)
 이상윤
 서울시 노원구 노원로18길 19, 205동 1303호 (현대2차아파트)
 은수현
 경기도 성남시 수정구 공원로 340, 102동 109호 (청구아파트)</p> <p>(74) 대리인
 고영갑, 이성원, 권정기, 임상엽</p> |
|--|---|

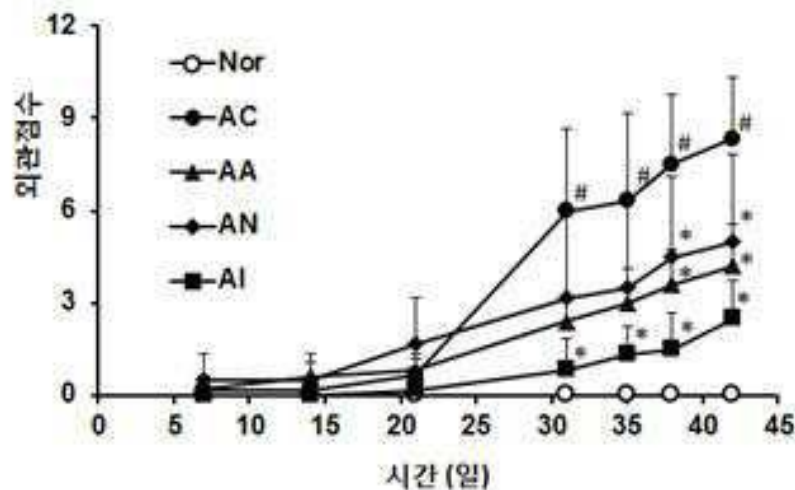
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 지모와 황련의 복합 추출물 또는 네오만지페린을 포함하는 관절염 예방, 개선 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 지모-황련 복합 추출물 등의 신규 용도에 관한 것으로서, 구체적으로 지모와 황련의 복합 추출물 또는 네오만지페린(Neomangiferin)을 유효성분으로 포함하는 관절염 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다. 본 발명에 따른 지모-황련 복합 추출물 등은 항염증 효과가 우수하고, 관절염 유도 모델동물에 대해 우수한 대장염 예방 또는 치료 활성을 가진다. 따라서, 본 발명에 따른 지모-황련 복합 추출물 등은 약학 조성물 또는 기능성 식품 조성물을 구성하는 식의약적 소재로 사용될 수 있다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 31/7048 (2013.01)

A61K 36/718 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI14C1020

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 보건의료기술연구개발사업단

연구사업명 첨단의료기술개발사업

연구과제명 경도 및 중등도의 염증성장질환 치료에 적합한 DWac 개발

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교

연구기간 2014.06.01 ~ 2016.05.30

명세서

청구범위

청구항 1

지모와 황련의 복합 추출물 또는 네오만지페린(Neomangiferin)을 유효성분으로 포함하는 관절염 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 지모와 황련의 복합 추출물은 지모 추출물과 황련 추출물의 혼합물인 것을 특징으로 하는 관절염 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 지모 추출물의 추출 용매는 물, 탄소 수가 1 내지 2인 알코올 또는 이들의 혼합 용매인 것을 특징으로 하는 관절염 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 황련은 천황련(*Coptis chinensis*)인 것을 특징으로 하는 관절염 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제 2항에 있어서, 상기 황련 추출물의 추출 용매는 물, 탄소 수가 1 내지 2인 알코올 또는 이들의 혼합 용매인 것을 특징으로 하는 관절염 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제 2항에 있어서, 상기 지모와 황련의 복합 추출물 내에서 지모 추출물과 황련 추출물의 혼합 중량비는 2:8 내지 8:2인 것을 특징으로 하는 관절염 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

지모와 황련의 복합 추출물 또는 네오만지페린(Neomangiferin)을 유효성분으로 포함하는 관절염 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 지모와 황련의 복합 추출물은 지모 추출물과 황련 추출물의 혼합물인 것을 특징으로 하는 관절염 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 9

제 7항에 있어서, 상기 황련은 천황련(*Coptis chinensis*)인 것을 특징으로 하는 관절염 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 10

제 8항에 있어서, 상기 지모와 황련의 복합 추출물 내에서 지모 추출물과 황련 추출물의 혼합 중량비는 2:8 내지 8:2인 것을 특징으로 하는 관절염 예방 또는 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 지모-황련 복합 추출물 등의 신규 용도에 관한 것으로서, 더 상세하게는 지모와 황련의 복합 추출물을 포함하는 관절염 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 최근 국민생활수준의 향상과 생명과학 및 의학기술의 발전으로 인간수명이 연장되고, 고령인구가 증가함에 따라 노인성 질환, 즉 치매, 동맥경화, 관절염 등의 퇴행성 질환 환자들이 증가하고 있고, 이는 본인과 가족들에게까지 경제적, 정신적인 어려움을 가져와 사회적인 문제로 대두되고 있다.

[0003] 노인인구의 증가로 퇴행성 질환 관련 의약품 및 기능성 식품 시장이 급속히 증가하는 추세이나, 퇴행성 질환에 대한 근원적인 치료 또는 예방의약의 개발은 아직 부족한 실정이다. 노화 및 관련 질환에 대한 예방과 치료는 주로 약물과 수술에만 치우쳐 있고, 예방의 차원에서 보건 기능성 식품은 거의 없다. 따라서 임상적인 측면에서 안전성이 확보된 식품성 천연물질을 이용한 기능성, 영양성을 가지고 있는 구체적인 노화질환 예방식품의 개발이 필요하고, 이러한 노화질환 예방식품의 관심은 노인계층의 증가와 더불어 증대되고 있다.

[0004] 대표적인 퇴행성 질환인 관절염은 우리나라에도 최소 60만명 이상의 환자가 있는 것으로 알려져 있으며 전 세계적으로 골관절염(골관절염, 골다공증) 관련 치료제가 가장 많이 판매가 되었다. 이런 골관절염과 같은 퇴행성 질환은 나이와 식습관에 따라 증가하고 있고 여러 치료제의 개발에도 불구하고 인구 노령화와 서구적인 식습관으로 인해 여전히 심각한 질환으로 남아 있으며 치사율은 낮지만 운동성을 방해하고 생산성을 낮추는 등의 삶의 질을 낮추는 주요 요인으로 지목되고 있다.

[0005] 골관절염을 통틀어 모든 염증(inflammation)질환은 여러 가지 형태의 감염(infection)이나 생체 내 대사산물 중의 자극성 물질에 대한 생체 내 방어기전의 발현이라 할 수 있고, 다양한 화학적 매개체가 염증의 발현 기전에 관여하고 있으며, 그 병인도 매우 복잡하다. 기존의 항염증제는 크게 스테로이드성 및 비스테로이드성 항염증제로 구분되며, 이중 대부분의 합성 항염증제는 주작용 이외에 여러 가지 부작용을 수반하는 경우가 많으므로 효과가 탁월하며 부작용이 적은 항염증제의 개발이 절실히 요구되고 있는 실정이다.

[0006] 관절염에 대한 소염, 진통작용을 위해 사용되는 비스테로이드성 항염증약물(NSAIDs)은 주로 사이클로옥시게나아제(cyclooxygenase)를 억제하여 염증반응에 관여하는 프로스타글란딘(prostaglandin)의 생성을 억제함으로써 항염증 작용을 나타낸다. 그 중 인도메타신(indomethacin)과 페닐부타존(phenylbutazone)의 경우 다른 NSAIDs에 비해 강력한 항염증 효과를 가지고 있다. 인도메타신은 염증을 유발하는 프로스타글란딘의 생성을 가장 강력하게 억제하는 약물 중에 하나로 경구 투여로 잘 흡수되나, 이러한 약물은 NSAIDs에서 나타나는 일반적인 위장관에 대한 부작용 이외에 현기증, 정신 착란, 드물게는 환각증을 동반한 정신병이 보고되어 있을 만큼 심한 독성을 갖고 있어, 고용량에서 환자의 33%가 투약을 중지해야 하는 등 많은 부작용을 갖고 있다. 페닐부타존 역시 사용 초기 다른 NSAIDs에 비해 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 급성 통풍성 관절염 치료에 효과적으로 사용되어 왔으나, 과립구 감소증이나 재생 불량성 빈혈 등을 일으키는 혈액학적 이상을 포함하는 심한 독성 때문에 현재 사용되지 않고 있다. 이런 NSAIDs에 비해 스테로이드 제제는 환자에게 사용할 수 있는 가장 빠른 방법으로, 항염증 효과가 빠르고 극적으로 나타나며 환자에게 쾌감을 주는 약물로 알려져 있다. 그러나 널리 알려진 것처럼 이 약물은 세균 감염에 대한 저항력을 약하게 하고, 당뇨병의 악화, 쿠싱(Cushing) 증후군, 부신 부전증, 정신 기능장애 등을 일으키는 것으로 독성이 매우 심할 뿐만 아니라 치료를 시작하면 중지하기가 어렵기 때문에 사용상 주의를 요하며, 가능하면 금해야 하는 것으로 알려져 있다.

[0007] 따라서, 최근, 전통의약이나 민간요법으로 사용되어 온 천연물로부터 관절염 관련 기능성 식품 및 천연물 신약

을 발견하고자 하는 연구가 미국, 유럽 및 일본 등의 선진국을 중심으로 전 세계적인 각광을 받고 있다. 그리고 비교적 안정성이 높고 효과가 탁월한 천연 식품으로부터 건강기능식품 및 천연물 신약 개발을 추진하고자 세계 굴지의 제약회사들의 관심이 고조되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 종래의 기술적 배경하에서 도출된 것으로서, 본 발명의 목적은 지모-황련 복합 추출물 등의 신규 용도를 제공하는 것이고, 구체적으로 지모-황련 복합 추출물의 관절염 예방, 개선 또는 치료에 관한 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 지모와 황련의 복합 추출물 또는 네오만지페린(Neomangiferin)을 유효 성분으로 포함하는 관절염 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다. 이때, 상기 관절염 예방, 개선 또는 치료용 조성물은 바람직하게는 약학 조성물 또는 식품 조성물의 형태를 가진다.

[0010] 또한, 상기 황련은 천황련(*Coptis chinensis*)인 것이 바람직하다.

[0011] 또한, 상기 지모와 황련의 복합 추출물은 지모 추출물과 황련 추출물의 혼합물인 것이 바람직하다. 상기 지모 추출물의 추출 용매는 물, 탄소 수가 1 내지 2인 알코올 또는 이들의 혼합 용매인 것이 바람직하다. 상기 황련 추출물의 추출 용매는 물, 탄소 수가 1 내지 2인 알코올 또는 이들의 혼합 용매인 것이 바람직하다. 또한, 상기 지모와 황련의 복합 추출물 내에서 지모 추출물과 황련 추출물의 혼합 중량비는 2:8 내지 8:2인 것이 바람직하다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따른 지모-황련 복합 추출물 등은 항염증 효과가 우수하고, 관절염 유도 모델동물에 대해 우수한 대장염 예방 또는 치료 활성을 가진다. 따라서, 본 발명에 따른 지모-황련 복합 추출물 등은 약학 조성물 또는 기능성 식품 조성물을 구성하는 식의약적 소재로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 LPS로 유도한 대식세포의 염증반응에서 지모-황련 복합추출물, mangiferin, neomangiferin, timosaponin A-III 및 berberine이 염증반응전사인자의 발현을 제어하는 효과를 나타낸 사진이다.

도 2는 대식세포의 염증반응에서 지모-황련 복합추출물, mangiferin, neomangiferin, timosaponin AIII 및 berberine이 염증성사이토킨인 COX-2 및 iNOS의 생산에 미치는 효과를 나타낸 사진이다.

도 3은 LPS로 유도한 대식세포의 염증반응에서 지모-황련 복합추출물, mangiferin, neomangiferin, timosaponin A-III 및 berberine이 TNF- α 의 생산에 미치는 효과를 나타낸 그래프이다.

도 4는 콜라겐에 의해 관절염이 유발된 모델동물 실험에서 지모-황련 복합추출물, neomangiferin, ibuprofen이 관절염 심각도에 미치는 영향을 나타낸 그래프이다.

도 5는 콜라겐에 의해 관절염이 유발된 모델동물 실험에서 지모-황련 복합추출물, neomangiferin, ibuprofen이 관절염 발생도(arthritis incidence)에 대해 미치는 영향을 나타낸 그래프이다.

도 6은 콜라겐에 의해 관절염이 유발된 모델동물 실험에서 지모-황련 복합추출물, neomangiferin, ibuprofen이 발의 두께 증가에 대해 미치는 영향을 나타낸 그래프이다.

도 7은 콜라겐에 의해 관절염이 유발된 모델동물 실험에서 지모-황련 복합추출물, neomangiferin, ibuprofen이 발 관절 조직의 미엘로퍼옥시다아제(Myeloperoxidase, MPO) 활성에 대해 미치는 영향을 나타낸 그래프이다.

도 8은 콜라겐에 의해 관절염이 유발된 모델동물 실험에서 지모-황련 복합추출물, neomangiferin, ibuprofen이 발 관절 조직의 TNF- α 발현량에 대해 미치는 영향을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 이하, 본 발명에서 사용한 용어를 설명한다.
- [0015] 본 발명에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한" 및 "식품학적으로 허용가능한"이란 생물체를 상당히 자극하지 않고 투여 활성 물질의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 것을 의미한다.
- [0016] 본 발명에서 사용되는 용어 "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 특정 질환(예를 들어, 대장염)의 증상을 억제시키거나 진행을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0017] 본 발명에서 사용되는 용어 "개선"은 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0018] 본 발명에서 사용되는 용어 "치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 특정 질환(예를 들어, 대장염)의 증상을 호전 또는 이롭게 변경시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0019] 본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다. 이때, 개체는 본 발명의 조성물을 투여하여 특정 질환의 증상이 호전될 수 있는 질환을 가진 인간, 원숭이, 개, 염소, 돼지 또는 쥐 등 모든 동물을 의미한다.
- [0020] 본 발명에서 사용되는 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜 또는 위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 이는 개체의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0021] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [0022] 본 발명은 지모와 황련의 복합 추출물 또는 네오만지페린(Neomangiferin)을 유효성분으로 포함하는 관절염 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0023] 본 발명에서 한편, 지모(知母, *Anemarrhena asphodeloides* Bunge)는 외떡잎식물 백합목 지모과의 여러해살이풀로서, 이를 껍질째 말린 모지모(毛知母) 또는 이의 뿌리줄기를 의미한다. 또한, 본 발명에서 황련은 황련속(*Coptis*) 속에 해당하는 것이라면 그 종류가 크게 제한되지 않으며, 예를 들어 *Coptis teeta*, *Coptis japonica*, *Coptis chinensis*, *Coptis deltoidea*, *Coptis omeiensis* 등에서 선택될 수 있고, 이 중 관절염의 예방, 개선 또는 치료 효과와 관련하여 그 뿌리줄기에 포함된 활성성분의 양과 구성비를 고려할 때 천황련(*Coptis chinensis*)인 것이 바람직하다.
- [0024] 본 발명의 관절염 예방, 개선 또는 치료용 조성물의 유효성분인 복합 추출물은 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 상기 복합 추출물은 지모 및 황련을 혼합한 후 여기에 추출 용매를 가하고 혼합 추출물을 추출하여 제조할 수도 있다. 또한, 상기 복합 추출물은 지모 및 황련으로부터 각각 지모 추출물 및 황련 추출물을 얻은 후 이들을 혼합하여 제조할 수도 있다. 구체적으로, 상기 복합 추출물을 구성하는 지모 추출물 또는 황련 추출물은 당업계에서 공지된 통상의 추출 방법, 예를 들어 용매 추출법을 사용하여 제조될 수 있다. 용매 추출법에 이용되는 추출 용매는 물, 탄소 수가 1 내지 4인 저급 알코올(예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 부탄올) 또는 이들의 혼합물인 함수 저급 알코올, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 글리세린, 아세톤, 디에틸에테르, 에틸 아세테이트, 부틸아세테이트, 디클로로메탄, 클로로포름, 헥산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 이중 물, 알코올 또는 이들의 혼합물인 함수 알코올에서 선택되는 것이 바람직하고, 함수 알코올인 것이 더 바람직하다. 추출 용매로 물을 사용하는 경우 물은 열수인 것이 바람직하다. 또한, 추출 용매로 알코올을 사용하는 경우 알코올은 탄소 수가 1 내지 4인 저급 알코올인 것이 바람직하고, 저급 알코올은 메탄올 또는 에탄올에서 선택되는 것이 더 바람직하다. 또한, 추출 용매로 함수 알코올을 사용하는 경우 알코올 함량은 50~90%인 것이 바람직하고, 60~85%인 것이 더 바람직하다. 한편, 상기한 추출 용매뿐만 아니라, 다른 추출 용매를 이용하여도 실질적으로 동일한 효과를 나타내는 지모 추출물 또는 황련 추출물이 얻어질 수 있다는 것은 당업자에게 자명한 것이다. 또한, 복합 추출물을 구성하는 지모 추출물 또는 황련 추출물에는 상술한 추출 용매에 의한 추출물뿐만 아니라, 통상적인 다른 추출 방법을 통해 얻어진 추출물 내지 정제 및 발효 과정을 거친 추출물도 포함될 수 있다. 예를 들어, 이산화탄소를 이용한 초임계 유체 추출법(supercritical fluid extraction)에 의한 추출, 초음파를 이용한 추출법에 의한 추출, 일정한 분자량 컷-오프 값을 갖는 한외 여과막을 이용한 분리 또는 다양한 크로마토그래피(크기, 전하, 소수성 또는 친화성에 따른 분리를 위해 제작된 것)에 의한 분리, 각종 미생물의 발효 산물에 의한 추출 등, 추가적으로 실시된 다양한 정제 및 추출방법을 통해 얻어

진 활성 분획도 본 발명의 추출물에 포함된다.

- [0025] 또한, 상기 지모와 황련의 복합 추출물 내에서 지모 추출물과 황련 추출물의 혼합 중량비는 2:8 내지 8:2인 것이 바람직하고, 관절염의 예방, 개선 또는 치료 효과를 고려할 때 4:6 내지 7:3인 것이 더 바람직하다.
- [0026] 또한, 본 발명에서 사용되는 네오만지페린(Neomangiferin)은 지모 등과 같은 식물에서 분리될 수 있다. 네오만지페린은 만지페린과 동일한 아글리콘을 가지고 있으며, 배당체 화합물에서 아글리콘은 생리학적 활성을 지배하는 것으로 알려져 있다. 또한, 본 발명에서 유효성분으로 사용되는 네오만지페린(Neomangiferin)은 네오만지페린(Neomangiferin)의 약학적으로(또는 식품학적으로) 허용가능한 염으로 대체될 수 있다. 따라서, 본 발명은 네오만지페린(Neomangiferin)의 약학적으로(또는 식품학적으로) 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 관절염 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 균등 범위로 포함한다. 본 발명에서 네오만지페린(Neomangiferin)의 약학적 또는 식품학적으로 허용가능한 염으로는 유리산 (free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 수산화성 유기 용매를 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다. 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산 (maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산 (propionic acid), 젖산 (lactic acid), 글리콜산 (glycolic acid), 글루콘산 (gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산 (glutaric acid), 글루쿠론산 (glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르빈산, 카본산, 바닐릭산, 히드로 아이오딕산 등을 사용할 수 있다. 또한, 염기를 사용하여 약학적 또는 식품학적으로 허용 가능한 금속염을 제조할 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [0027] 본 발명의 복합 추출물 등을 유효성분으로 포함하는 관절염 예방, 개선 또는 치료용 조성물은 사용 목적 내지 양상에 따라 약학 조성물, 식품 첨가제, 식품 조성물(특히 기능성 식품 조성물), 또는 사료 첨가제 등으로 구체화될 수 있고, 조성물 내에서의 복합 추출물 등의 함량도 조성물의 구체적인 형태, 사용 목적 내지 양상에 따라 다양한 범위에서 조정될 수 있다.
- [0028] 본 발명의 관절염 예방 또는 치료용 약학 조성물에서 유효성분인 복합 추출물의 함량은 크게 제한되지 않으며, 예를 들어 조성물 총 중량을 기준으로 0.1~99 중량%, 바람직하게는 0.5~50 중량%, 더 바람직하게는 1~30 중량% 일 수 있다. 또한, 본 발명의 약학 조성물은 복합 추출물 외에 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 같은 첨가제를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 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 광물유를 들 수 있다. 또한, 본 발명의 대장염 예방 또는 치료용 약학 조성물은 복합 추출물 외에 관절염 예방 또는 치료 효과를 갖는 공지의 유효 성분을 1종 이상 더 함유할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 통상의 방법에 의해 경구 투여를 위한 제형 또는 비경구 투여를 위한 제형으로 제제화될 수 있고, 제제화할 경우 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉쇄제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 유효성분인 복합 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스 (Sucrose), 락토오스(Lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 시럽제 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 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witapsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 더 나아가 당 분야의 적정한 방법으로 또는 Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는

성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 인간을 포함한 포유류에 경구 투여되거나 비경구 투여될 수 있으며, 비경구 투여 방식으로는 피부 외용, 복강내주사, 직장내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사 주입방식 등이 있다. 본 발명의 약학 조성물의 투여량은 약학적으로 유효한 양이라면 크게 제한되지 않으며, 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도에 따라 그 범위가 다양하다. 본 발명의 약학 조성물의 통상적인 1일 투여량은 크게 제한되지 않으며, 예를 들어 유효성분인 복합 추출물을 기준으로 할 때 0.1 내지 1000 mg/kg인 것이 바람직하고, 1 내지 500 mg/kg인 것이 더 바람직하며, 하루 1회 또는 수회로 나누어 투여될 수 있다.

[0029] 또한, 본 발명의 관절염 예방 또는 개선용 식품 조성물에서 유효성분인 복합 추출물의 함량은 크게 제한되지 않으며, 조성물 총 중량을 기준으로 0.01~50 중량%, 바람직하게는 0.1~25 중량%, 더 바람직하게는 0.5~10 중량%일 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 환제, 분말, 과립, 침제, 정제, 캡슐, 또는 액제 등의 형태를 포함하며, 구체적인 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 기능수, 드링크제, 알코올음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다. 본 발명의 식품 조성물은 유효성분인 복합 추출물 외에 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 식품 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분들은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스 및 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올이다. 향미제로는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 향미제나 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 향미제 등을 사용할 수 있다.

[0030] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 보다 구체적으로 설명한다. 다만, 하기 실시예는 본 발명의 기술적 특징을 명확하게 예시하기 위한 것 일뿐, 본 발명의 보호범위를 한정하는 것은 아니다.

[0031] 1. 지모 추출물 및 지모로부터 분리된 화합물의 제조

[0032] 제조예 1 : 지모 에탄올 추출물의 제조

[0033] 지모 500g에 80% 에탄올 수용액 2ℓ를 가하고 수욕 상에서 약 2시간 동안 추출한 후 여과하였다. 또한, 남은 잔사에 동일한 용매 2ℓ를 가하고 동일한 조건에서 재추출한 후 여과하였다. 여과된 추출액을 감압 조건하에서 농축하고 동결건조하여 지모 에탄올 추출물 158g을 얻었다.

[0034] 제조예 2 : 지모로부터 분리된 만지페린 및 네오만지페린의 제조

[0035] 지모 500 g에 80% 메탄올 수용액 2ℓ를 가하고 수욕 상에서 약 2시간 동안 추출한 후 여과하였다. 또한, 남은 잔사에 동일한 용매 1ℓ를 가하고 동일한 조건에서 재추출한 후 여과하였다. 여과된 추출액을 감압 조건하에서 농축하고 동결건조하여 지모 추출물 189g을 얻었다. 지모 추출물 189g을 물 1.5ℓ에 현탁한 후, 여기에 n-부탄올 1.5ℓ를 가하고 진탕 방치하여 n-부탄올 가용성 분획층과 물 가용성 분획층으로 분리하였다. n-부탄올 가용성 분획층을 취하고 감압 조건하에서 농축하고 동결건조하여 n-부탄올 가용성 분획물 41g을 얻었다. n-부탄올 가용성 분획물의 수율은 지모를 기준으로 할 때 8.2% 이상이었고, n-부탄올 가용성 분획물에 함유된 만지페린(Mangiferin)의 함량은 10% 이상이였다. 상기 n-부탄올 가용성 분획물 10g에 대하여 용출 용매(클로로포름:메탄올:물=65:35:10)로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Merck, 10cm×30cm, 70~230 mesh)를 실시하여 9개의 소분획을 얻었다. 7번째 소분획인 Fr. VII에 대하여 25% 메탄올을 용출 용매로 MPLC(Medium pressure liquid chromatography; C₁₈ reverse Merck, 3cm×20cm)를 실시하여 2개의 분획을 얻었다. 2개의 분획을 농축한 후 이를 각각 메탄올로 재결정하여 흰색 분말 형태의 화합물 2개를 얻었으며 질량 분석 및 ¹³C-NMR(Bruker, AVANCE digital 400)로 구조를 확인한 결과, 만지페린(Mangiferin)과 네오만지페린(Neomangiferin)인 것으로 확인되었다. 도 2는 만지페린(Mangiferin) 및 네오만지페린(Neomangiferin)의 화학 구조식을 나타낸 것이다. 만지페린(Mangiferin) 및 네오만지페린(Neomangiferin)의 수율은 지모를 기준으로 할 때 각각 0.5% 이상 및 0.1% 이상

이었다.

[0036] <만지페린>

[0037] ESI(-)-MS/MS 421, 301 [M-Na]⁻

[0038] ¹³C NMR (100 MHz) peaks : 162.254 (C-1), 108.04 (C-2), 164.295 (C-3), 93.813 (C-4), 103.088 (C-5), 154.606 (C-6), 144.228 (C-7), 108.489 (C-8), 179.551 (C-9), 156.697 (C-4a), 151.286 (C-4b), 112.128 (C-8a), 101.772 (C-8b), 82.025 (2-glc C-1'), 73.564 (C-2'), 71.103 (C-3'), 70.724 (C-4'), 79.449 (C-5'), 61.961 (C-6').

[0039] <네오만지페린>

[0040] ESI(-)-MS/MS 421, 301 [M-Na]⁻

[0041] ¹³C NMR (100 MHz) peaks : 162.5 (C-1), 108.3 (C-2), 164.5 (C-3), 94.0 (C-4), 103.3 (C-5), 156.9 (C-6), 144.4 (C-7), 112.4 (C-8), 179.8 (C-9), 154.7(C-4a), 151.5 (C-4b), 108.8 (C-8a), 102.0 (C-8b), 73.8 (2-glc C-1'), 71.3 (C-2'), 79.7 (C-3'), 71.0 (C-4'), 82.2 (C-5'), 61.4 (C-6'), 103.4 (7-glc C-1'), 73.5 (C-2'), 76.1 (C-3'), 69.6 (C-4'), 77.3 (C-5'), 60.7 (C-6').

[0042] 제조예 3 : 지모로부터 분리된 티모사포닌 A-III(timosaponin A-III)의 제조

[0043] 지모를 그대로 또는 거피하여 잘 말린 후, 70% 에탄올을 이용해 수욕상에서 추출한 후 완전 건조시켜 지모의 70% 에탄올 추출물을 제조하였다. 수득한 지모의 70% 에탄올 추출물을 물에 재현탁한 후 CH₂Cl₂로 분획하고, 물층을 BuOH로 추출한 다음 감압농축하였다. 감압농축된 BuOH 추출물을 MeOH로 재결정을 유도하고 결정화되어 침전된 침전물을 MeOH로 세척하여, 메탄올 불용성 분획과 메탄올 가용성 분획을 수득하였다. 그런 다음, 메탄올 가용성 분획은 메틸렌클로라이드, 메탄올 및 물의 혼합용매를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH:H₂O = 7:1:0.5 → 7:2:0.5 → 7:3:1)하여 티모사포닌 A-III, 티모사포닌 B-II, 티모사포닌 B-III 및 티모사포닌 D를 분리하였다. 티모사포닌 A-III의 분리 여부는 질량 분석 및 ¹³C-NMR(Bruker, AVANCE digital 400)로 확인하였다.

[0044] <티모사포닌 A-III : 백색 무정형 분말>

[0045] FAB-MS m/z: 763.5 [M+Na]⁺

[0046] ¹³C NMR (125 MHz) 30.971 (C-1), 27.031 (C-2), 75.522 (C-3), 30.971 (C-4), 36.963 (C-5), 26.833 (C-6), 26.833 (C-7), 35.557 (C-8), 40.260 (C-9), 35.278 (C-10), 21.174 (C-11), 40.341 (C-12), 42.503 (C-13), 56.483 (C-14), 32.183 (C-15), 81.376 (C-16), 62.216 (C-17), 16.622 (C-18), 24.040 (C-19), 40.907 (C-20), 14.941 (C-21), 109.7 (C-22), 26.434 (C-23), 26.229 (C-24), 27.573 (C-25), 69.882 (C-26), 16.308 (C-27), 102.588 (3-Gal C-1'), 81.879 (C-2'), 75.263 (C-3'), 71.753 (C-4'), 76.650 (C-5'), 62.824 (C-6'), 106.167 (O-3 Glu C-1'), 76.987 (C-2''), 78.459 (C-3''), 72.987 (C-4''), 78.064 (C-5''), 65.129 (C-6'')

[0047] **2. 황련 추출물 및 황련으로부터 분리된 화합물의 제조**

[0048] 제조예 4 : 황련 에탄올 추출물의 제조

[0049] 건조된 천황련(*Coptis chinensis*) 뿌리(경동시장, 서울, 대한민국) 500g에 80% 에탄올 수용액 2.5ℓ를 가하고 수욕 상에서 약 2시간 동안 추출한 후 여과하였다. 또한, 남은 잔사에 동일한 용매 2ℓ를 가하고 동일한 조건에서 재추출한 후 여과하였다. 여과된 추출액을 감압 조건하에서 농축하고 동결건조하여 천황련 에탄올 추출물 107g을 얻었다.

[0050] 제조예 5 : 황련으로부터 분리된 베르베린(Berberine)의 제조

[0051] 천황련(*Coptis chinensis*) 뿌리 2kg을 세척하고 건조시킨 후, 분쇄기로 잘게 마쇄하여 분말로 만들었다. 천황련 분말을 80% 에탄올 10ℓ에 넣어 실온에서 24시간동안 방치한 후, 에탄올 용액을 교반시키고 여과지로 여과하여 액상을 분리하였다. 상기와 같은 추출과정을 모두 3번 반복하여 액상만을 모으고 감압하에서 농축하여 암갈색의 농축액(250g, 12.5%)을 얻었다. 상기 농축액을 n-헥산, 에틸아세테이트, n-부탄을 순으로 분리하였다. 이 중에서 베르베린이 분포되어있는 n-헥산층을 n-헥산과 에틸아세테이트의 혼합용매(1:0 ~ 6:4)를 사용하여 농도구배 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 6개의 분획으로 분리하였다. 이때 전분획들을 표준품 베르베린과 TLC 상에서 비교하여, 상기 6개의 분획중 4번째 분획에서 활성물질이 많이 존재함을 확인하고, 4번째 분획을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 활성물질을 분리하였다(15mg). 상기 활성물질을 NMR, Mass, IR 등의 기기분석 결과를 종합분석하여 베르베린임을 확인하였다.

[0052] 3. 지모-황련 복합 추출물의 제조

[0053] 제조예 6.

[0054] 제조예 1에서 얻은 지모 에탄올 추출물과 제조예 4에서 얻은 황련 에탄올 추출물을 3:1의 중량비로 혼합하여 지모-황련 복합 추출물을 제조하였다.

[0055] 4. 항염증 효능 실험

[0056] 제조예 6에서 얻은 지모-황련 복합 추출물, 제조예 2에서 얻은 mangiferin, 제조예 2에서 얻은 neomangiferin, 제조예 3에서 얻은 timosaponin A-III 및 제조예 5에서 얻은 berberine의 항염증 효과를 측정하기 위해 LPS로 유도한 대식세포의 염증반응을 억제하는 효과를 측정했다. 생쥐(Male ICR, 20-28 g)의 복강에 멸균된 4% thioglycolate를 2 ml 투여하고, 96시간 뒤에 생쥐를 마취시키고, RPMI 1640 배지 8 ml을 같은 방식으로 생쥐 복강에 투여한다. 5~10분 뒤에 생쥐 복강 내의 RPMI 1640(대식세포 포함)를 다시 뽑아내어 1000 rpm에서 10분간 원심분리하고 상등액은 제거하였다. 이 침전에 새로운 RPMI1640를 넣어 2회 가라앉은 세포를 세척한다. 새로운 배지를 다시 넣어 세포를 잘 현탁하고, hemacytometer를 이용하여 대식세포의 수를 센다. 준비된 24 well dish에 대식세포를 각 well당 0.5×10^6 을 넣고, 실험약물(지모-황련 복합추출물[LA], mangiferin[LM], neomangiferin[LN], timosaponin A-III[LT] 및 berberine[LB])와 LPS(lipopolysaccharide)를 90 min 처리하고 RIPA buffer(Gibco사)를 첨가하여 균질을 하고 4 13000 rpm에서 15분간 원심분리하여 상등액을 immunoblotting 분석용 시료로 사용하였다. 또는 시험약물 및 LPS를 처리하고 20시간 후에 원심분리하여 얻은 상등액에 대해 proinflammatory cytokines(사이토카인) 한다. immunoblotting 방법으로는 p-p65, p65, 및 -actin을 측정한다. 먼저 상등액(50 ug)을 취해 SDS 10%(w/v) polyacrylamide gel에서 1시간 30분간 전기영동을 한다. 전기영동한 것을 니트로셀룰로오지에 100V, 400mA에서 1시간 10분간 transfer한다. 이 트랜스퍼된 니트로셀룰로오지를 30분간 5% skim milk로 blocking 한 후 5분씩 3회 PBS-Tween으로 세척하고, 1차 antibody(Santa Cruz Biotechnology, 미국)를 1:100으로 overnight 반응시킨다. 10분씩 3회 세척한다. 2차 antibody(Santa Cruz Biotechnology, 미국)를 1:1000으로 1시간 20분간 반응시킨다. 15분씩 3회 세척하고, 형광발색시켜 현상한다. 20시간 배양 상등액으로부터 ELISA kit를 사용하여 TNF- α 및 IL-1 β 를 측정하였고, 세포로부터 immunoblotting을 사용하여 COX-2와 iNOS를 측정하였다.

[0057] (2) 실험결과

[0058] 도 1은 LPS로 유도한 대식세포의 염증반응에서 지모-황련 복합추출물, mangiferin, neomangiferin, timosaponin A-III 및 berberine이 염증반응전사인자의 발현을 제어하는 효과를 나타낸 사진이다. 또한, 도 2는 대식세포의 염증반응에서 지모-황련 복합추출물, mangiferin, neomangiferin, timosaponin A-III 및 berberine이 염증성사이토카인인 COX-2 및 iNOS의 생산에 미치는 효과를 나타낸 사진이다. 또한, 도 3은 LPS로 유도한 대식세포의 염증반응에서 지모-황련 복합추출물, mangiferin, neomangiferin, timosaponin A-III 및 berberine이 TNF- α 의 생산에 미치는 효과를 나타낸 그래프이다.

[0059] 도 1 내지 도 3에서 보이는 바와 같이 in vitro 염증반응에서 지모-황련 복합추출물, neomangiferin이 높은 항염증 효능을 보였고, 실험한 시료 중에서는 neomangiferin이 가장 우수했으며, 다음이 지모-황련 복합추출물, mangiferin, timosaponin 도 1 내지 도 3에서 보이는 바와 같이 in vitro 염증반응에서 지모-황련복합추출물,

neomangiferin이 높은 항염증 효능을 보였고, 실험한 시료중에서는 neomangiferin이 가장 우수했으며, 다음이 지모황련복합추출물, mangiferin, timosaponin A-III, berberine 순으로 우수한 결과를 보였다.

2. 항관절염 효능 실험

(1) 실험방법

지모-황련 복합추출물, neomangiferin 및 ibuprofen의 항관절염 효능을 평가하기 위해 8주령 수컷 DBA/1J 생쥐 총 21마리를 7마리씩 5개의 그룹(NOR, AC, AA, AN, AI)으로 나누고, 정상군인 NOR군을 제외한 나머지 군인 AC군, AA군, AN군, AI군에 대해 보빈 제2형 콜라겐(bovine type collagen)을 면역원으로 사용하여 관절염을 유발하였다. 구체적으로, 생쥐 꼬리 근위부에 콜라겐 면역원 100을 피내주사하여 1차 면역화시키고, 1차 면역화 후 21일째 되는 날, 동일한 방법으로 동일한 양의 콜라겐 면역원을 피내주사하여 2차 면역화시켰다. 이때, 콜라겐 면역원으로 보빈 제2형 콜라겐(bovine type collagen)을 0.05M 아세트산에 용해시킨 후 동일한 양의 프로인트 완전 보조제(Freund Complete Adjuvant)를 첨가하여 에멀전화 시킨 것을 사용하였다.

2차 면역화 다음날부터, NOR군 및 AC군에는 비히클(50mM sodium bicarbonate buffer containing 1% glucose)을 20일 동안 매일 경구투여 하였고, AA군에는 지모-황련 복합추출물을 20 mg/kg, AN군에는 neomangiferin을 20 mg/kg, AI군에는 ibuprofen을 50 mg/kg을 20일 동안 매일 경구투여 한 후, 최종 투여 익일에 실험을 종료하였다.

(2) 분석방법

발의 관절염 심각도(arthritis severity) 및 관절염 발생도(arthritis incidence)는 관절염 유발 단계부터 측정하였다. 발의 관절염 심각도(arthritis severity)는 발 및 발의 주변을 육안으로 관찰하고 하기 표 1의 기준(Arii et al., 2008)에 따라 단계별로 거시 외관 점수(Macroscopic score)를 매겨 평가하였다. 각 생쥐에게 부여될 수 있는 최고 거시 외관 점수는 16이다. 염증지표인 myeloperoxidase 및 염증성사이토카인을 측정하였다.

표 1

단계	외관 정도
0	normal
1	focal slight swelling and/or redness in one digit
2	moderate swelling and erythema
3	marked swelling and erythema of the limb
4	maximal swelling, erythema, deformity, and/or ankylosis

발의 부피 증가, 발 관절 조직의 미엘로퍼옥시다아제(Myeloperoxidase, MPO) 활성, 조직 미시 외관 분석은 실험 종료 후에 수행하였다.

실험 종료일에 실험동물을 희생시키고 발 관절 조직(paw joint tissue)을 수거하고 이를 즉시 -70에 냉동보관한 후 시료로 사용하였다. 발 관절 조직의 미엘로퍼옥시다아제(Myeloperoxidase, MPO) 활성은 Mouse MPO assay ELISA kit(Hbt HK210, USA)을 사용하여 측정하였다.

(3) 실험결과

도 4는 콜라겐에 의해 관절염이 유발된 모델동물 실험에서 지모-황련 복합추출물, neomangiferin, ibuprofen이 관절염 심각도에 미치는 영향을 나타낸 그래프이다. 또한, 도 5는 콜라겐에 의해 관절염이 유발된 모델동물 실험에서 지모-황련 복합추출물, neomangiferin, ibuprofen이 관절염 발생도(arthritis incidence)에 대해 미치는 영향을 나타낸 그래프이다. 또한, 도 6은 콜라겐에 의해 관절염이 유발된 모델동물 실험에서 지모-황련 복합추출물, neomangiferin, ibuprofen이 발의 두께 증가에 대해 미치는 영향을 나타낸 그래프이다. 또한, 도 7은 콜라겐에 의해 관절염이 유발된 모델동물 실험에서 지모-황련 복합추출물, neomangiferin, ibuprofen이 발 관절 조직의 미엘로퍼옥시다아제(Myeloperoxidase, MPO) 활성에 대해 미치는 영향을 나타낸 그래프이다. 또한, 도 8은 콜라겐에 의해 관절염이 유발된 모델동물 실험에서 지모-황련 복합추출물, neomangiferin, ibuprofen이 발

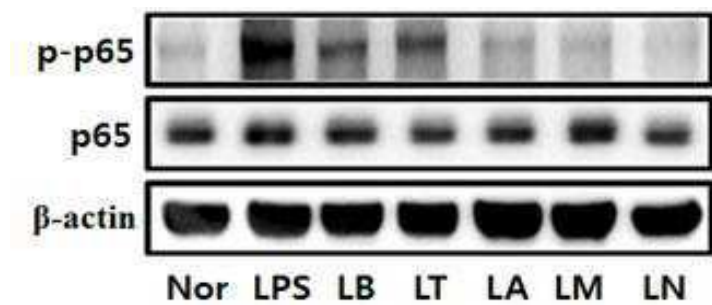
관절 조직의 TNF- α 발현량에 대해 미치는 영향을 나타낸 그래프이다.

[0071] 도 4 내지 도 8에서 보이는 바와 같이 지모-황련 복합추출물, neomangiferin이 높은 항염증 효능을 보였고, 관절염의 개선 또는 치료 효과가 매우 우수한 것으로 나타났다.

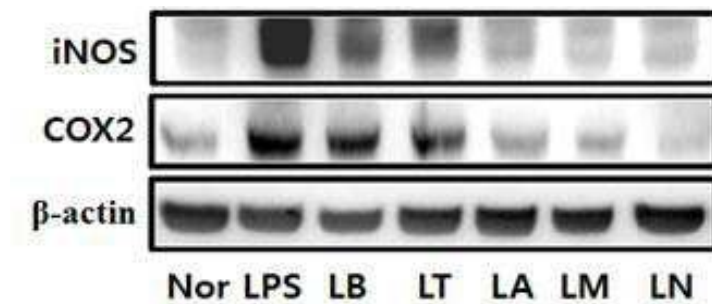
[0072] 이상에서와 같이 본 발명을 상기의 실시예를 통해 설명하였지만 본 발명이 반드시 여기에만 한정되는 것은 아니며 본 발명의 범주와 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 변형실시가 가능함은 물론이다. 따라서, 본 발명의 보호범위는 본 발명에 첨부된 특허청구의 범위에 속하는 모든 실시 형태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

도면

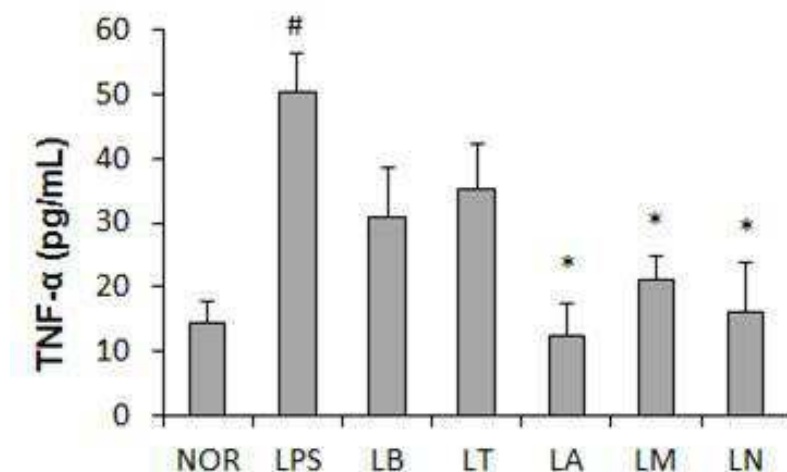
도면1



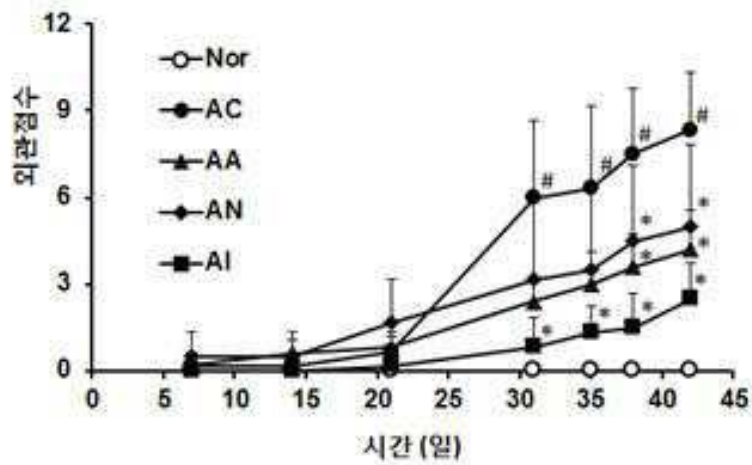
도면2



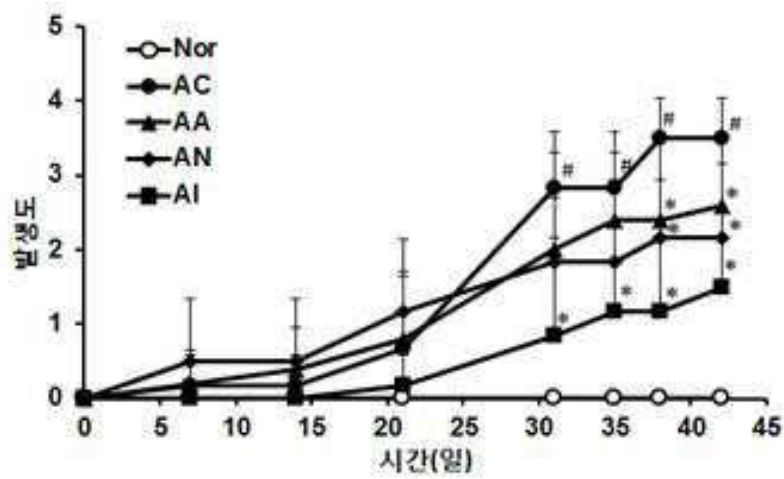
도면3



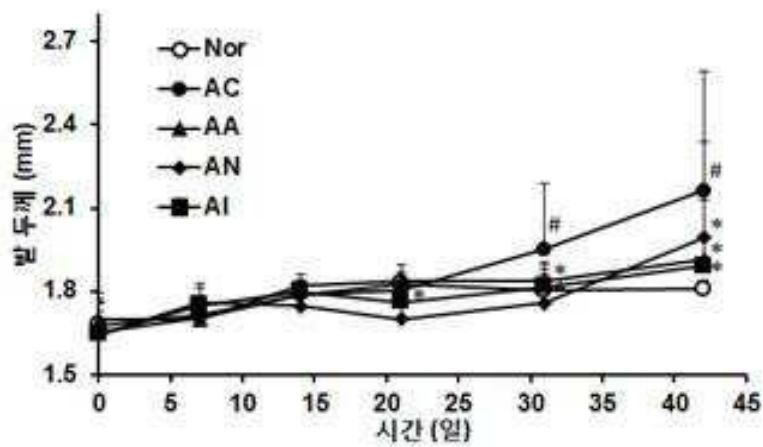
도면4



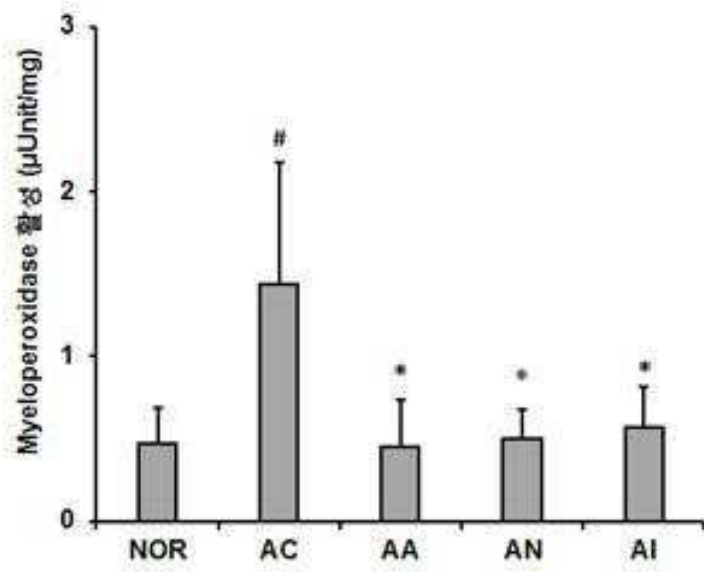
도면5



도면6



도면7



도면8

