(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년12월30일
(11) 등록번호 10-1691205
(24) 등록일자 2016년12월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/17 (2006.01) *A23L 1/30* (2006.01)
A61K 36/30 (2006.01) *A61K 36/708* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/17 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2015-0032624
(22) 출원일자 2015년03월09일
심사청구일자 2015년03월09일
(65) 공개번호 10-2015-0105616
(43) 공개일자 2015년09월17일
(30) 우선권주장
1020140027204 2014년03월07일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020080094132 A*
KR1020110051884 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
동의대학교 산학협력단
부산광역시 부산진구 엄광로 176(가야동)
(72) 발명자
신순식
부산광역시 동래구 충렬대로107번길 54, 럭키아파트 6동 401호
정양삼
부산광역시 해운대구 센텀1로 28 101동 3503호 (우동,WBCthePALACE)
(74) 대리인
김순웅

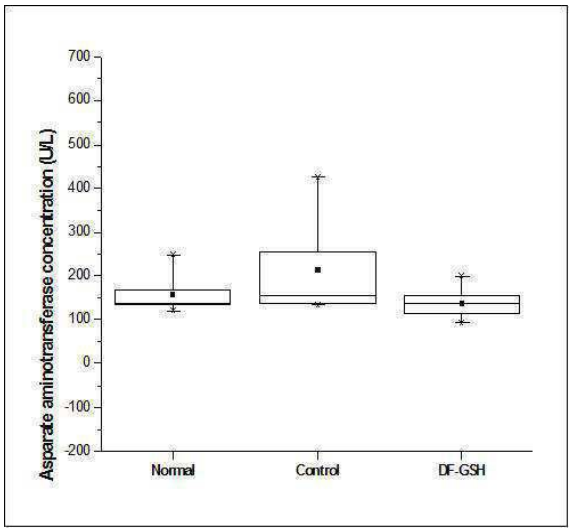
전체 청구항 수 : 총 7 항 심사관 : 홍수민

(54) 발명의 명칭 **한약재의 추출물을 유효성분으로 포함하는 지방간 질환의 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명에 따른 (a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및 (b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의 추출물;은 고지방 식이로 유도한 지방간 동물모델에서 간 독성을 일으키지 않으며, 체중 증가, 간 조직 내 지방 축적 및 간 섬유화를 억제하고, 혈중 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 중성지방의 농도를 감소시키는 등 지질 대사를 개선시켜, 지방간 질환에 대한 우수한 치료 효과를 가지고 있는바, 상기 한약재의 혼합 추출물을 지방간 질환의 예방 또는 치료 및, 간기능 개선과 관련된 의약품 및 건강기능식품에 유용하게 사용할 수 있다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61K 36/30 (2013.01)
A61K 36/708 (2013.01)

공지예외적용 : 있음

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및

(b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의 추출물;을 유효성분으로 포함하는 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 추출물은 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 용매로 추출된 것을 특징으로 하는, 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 (a)의 마황, 대황 및 자초는 30 % 내지 50 % : 10 % 내지 30% : 30% 내지 50%의 중량비로 혼합한 것을 특징으로 하는, 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 (b)의 가미소체환은 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌를 16 % 내지 21 % : 12 % 내지 18% : 6% 내지 11% : 4% 내지 8% : 4% 내지 8% : 4% 내지 8% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 0.5 내지 3.5% : 0.5 내지 1.5%의 중량비로 혼합한 것을 특징으로 하는, 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 (a)의 추출물 및 (b)의 추출물을 1 : 0.5 내지 1.5의 중량비로 포함하는 것을 특징으로 하는, 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

(a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및

(b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의 추출물;을 유효성분으로 포함하는 비알코올성 지방간 질환 개선용 식품 조성물.

청구항 8

(a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및

(b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의 추출물;을 유효성분으로 포함하는 비알코올성 지방간의 간기능 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 한약재의 추출물을 유효성분으로 포함하는 지방간 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 지방간은 간 세포 속에 지방이 축적된 상태를 의미하며, 의학적으로 지방이 전체 간 무게의 5% 이상을 초과하는 병적 상태를 의미하는데, 이를 포함하는 간질환은 선진국 40-50대 성인 인구의 사망 원인에서 암 다음으로 심각한 질환으로 인정된다. 선진국을 포함한 주요 국가의 인구 중 30%는 지방간 증상을 보이고 있으며, 이들 중 20%는 간경변증으로 진행하게 되며, 간경변증 환자의 약 절반은 진단 후 10년 이내에 간질환으로 사망한다.

[0003] 지방간은 크게 과음으로 인한 알코올성 지방간 질환(alcoholic fatty liver disease)과 비만, 당뇨병, 고지혈증, 약물 등으로 인한 비알코올성 지방간 질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)으로 나눌 수 있다.

[0004] 비알코올성 지방간 질환은 과량의 알코올을 섭취하지 않은 환자에게서 나타나는 염증 반응을 동반하지 않는 단순 지방간, 및 이에 의해 진전되며, 간세포의 염증반응, 간섬유화 및 간경화를 포함하는 넓은 범위의 질환을 의미한다. 비알코올성 지방간 질환은 원인에 따라 원발성과 속발성으로 나뉘는데 원발성은 대사 증후군의 특징인 고지혈, 당뇨, 또는 비만 등에 의해 발생하며, 속발성은 영양적 원인(급격한 체중 감소, 기아, 장 우회술), 다양한 약물, 독성 물질(독버섯, 세균 독소), 대사성 원인 및 기타 요인에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 원발성 요인인 대사증후군의 중요한 특징인 당뇨 및 비만과 관련된 비알코올성 지방간 질환의 발생률은 당뇨 환자의 약 50%, 비만 환자의 약 76%, 비만한 당뇨 환자의 거의 대부분에서 발생하는 것으로 알려져 있다(Gupte P et al., 2004). 또한 알라닌 아미노트랜스퍼라제(Alanine aminotransferase, ALT)의 수준이 증가된 당뇨 및 비만 환자에서 생검을 실시한 결과 지방간염의 발생률이 18-36%로 나타났다(Braillon A et al., 1985).

[0005] 현재까지 비알코올성 지방간 질환에 대한 확립된 치료법은 없는데 이는 비알코올성 지방간 질환이 당뇨병, 비만, 관상동맥 질환, 생활 습관 등의 다양한 요소와 연관되어 나타나기 때문이다. 몇 가지 당뇨 또는 비만 치료 약제 투여에 의한 지방간 질환에 대한 효과가 보고되었는데 경구용 비만치료제로 사용되고 있는 올리스탓(Orlistat)의 경우 지방간염 환자에서 간의 조직학적 향상을 유도했다는 보고(Hussein et al., 2007)가 있으며, 메트포민(Metformin)이 당뇨를 동반하지 않는 비알코올성 지방간 환자에서 혈중 간 효소 수치, 간의 괴사성 염증 및 섬유화를 감소시켰다는 보고가 있다(Bugianesi et al., 2005). 또한 PPAR(peroxisome proliferator-activated receptor)의 작용물질(agonist)인 티아졸리딘디온(Thiazolidinedione, TZD) 계열의 약물은 간과 근육에서의 지방 축척을 억제하고, 비알코올성 지방간 질환의 동물 모델에서 간에 대해 직접적인 항 섬유화 작용을 나타내는 것으로 보고된바 있다(Galli A et al., 2002). 그러나 현재 지방간을 약물학적으로 치료하는데 유용한 약제는 거의 없는 상태이며 운동과 식이요법만이 권장되고 있기 때문에 신규한 지방간 치료제의 개발이 요구된다.

[0006] 이에 본 발명자들은 기존의 지방간 치료를 위해 개발된 약물들의 한계점을 극복하고, 지방간 억제 효과가 높으며, 부작용이 적은 새로운 약물을 개발하기 위해 연구를 수행한 결과, (a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및 (b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환;의 혼합 추출물이 우수한 지방간 치료 효과가 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 한약재의 추출물을 유효성분으로 포함하는 지방간 질환의 예방 또는 치료용 조성물 및 간 기

능 개선용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 (a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및 (b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의 추출물;을 유효성분으로 포함하는 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0009] 또한 본 발명은 (a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및 (b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의 추출물;을 유효성분으로 포함하는 지방간 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0010] 또한 본 발명은 (a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및 (b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의 추출물;을 유효성분으로 포함하는 간 기능 개선용 식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0011] 본 발명에 따른 (a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및 (b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의 추출물;은 고지방 식이로 유도한 지방간 동물모델에서 간 독성을 일으키지 않으며, 체중 증가, 간 조직 내 지방 축적 및 간 섬유화를 억제하고, 혈중 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 중성지방의 농도를 감소시키는 등 지질 대사를 개선시켜, 지방간 질환에 대한 우수한 치료 효과를 가지고 있는바, 상기 한약재의 혼합 추출물을 지방간 질환의 예방 또는 치료 및, 간기능 개선과 관련된 의약품 및 건강기능식품에 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 지방간 동물모델에서 본 발명의 혼합 추출물(DF-GSH)이 체중 증가에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

도 2는 지방간 동물모델에서 본 발명의 혼합 추출물(DF-GSH)이 혈중 AST 수치에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

도 3은 지방간 동물모델에서 본 발명의 혼합 추출물(DF-GSH)이 혈중 ALT 수치에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

도 4는 지방간 동물모델에서 본 발명의 혼합 추출물(DF-GSH)이 혈중 총 콜레스테롤 농도에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

도 5는 지방간 동물모델에서 본 발명의 혼합 추출물(DF-GSH)이 혈중 LDL-콜레스테롤 농도에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

도 6은 지방간 동물모델에서 본 발명의 혼합 추출물(DF-GSH)이 혈중 중성지방 농도에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

도 7은 지방간 동물모델에서 본 발명의 혼합 추출물(DF-GSH)이 간 조직 내 지방 축적에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

도 8은 지방간 동물모델에서 본 발명의 혼합 추출물(DF-GSH)이 간 섬유화에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명은 (a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및 (b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의 추출물;을 유효성분으로 포함하는 지방간 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0014] 또한, 본 발명은 (a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및 (b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의

추출물;을 유효성분으로 포함하는 간 기능 개선용 조성물을 제공한다.

[0015] 상기 조성물은 약학적 조성물 또는 식품 조성물을 포함한다.

[0016] 이하, 본 발명에 대하여 보다 상세히 설명한다.

[0017] 본 발명에서 '추출물'은 적절한 용매를 이용하여 각 한약재로부터 추출한 것이며, 예를 들어 조추출물, 극성용매 가용 추출물 또는 비극성용매 가용 추출물을 모두 포함한다. 또한, 상기 추출물은 추출, 분획 또는 정제의 각 단계에서 얻어지는 모든 추출액, 분획 및 정제물, 그들의 희석액, 농축액 또는 건조물을 모두 포함하는 개념이다.

[0018] 본 발명의 조성물에서 유효성분인 (a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및 (b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의 추출물;은 하기와 같이 수득될 수 있다.

[0019] 먼저, 마황, 대황 및 자초를 각각 물로 세척하여 이물질을 제거한 후 그늘에서 건조하고 분쇄한다. 마황, 대황 및 자초는 재배한 것 또는 시판되는 것 등을 제한 없이 사용할 수 있다. 분쇄된 마황, 대황 및 자초를 혼합한 후, 적당한 양의 용매를 첨가하여 완전히 침지되도록 한다. 추출 용매로는 당업계에서 일반적으로 사용하는 무기 또는 유기용매를 제한없이 사용할 수 있으며, 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올 또는 이들의 혼합용매로부터 선택된 용매가 바람직하다. 상기 과정을 통해 얻은 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물을 여과한 후 감압 농축하여 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물(DF)을 수득한다. 본 발명의 일 실시예에서는 마황, 대황 및 자초의 혼합 분말을 물에 녹여 이용하였다.

[0020] 상기 혼합 추출물(DF)은 바람직하게는 마황, 대황 및 자초를 30 % 내지 50 % : 10 % 내지 30% : 30% 내지 50%의 중량비로 혼합한 후 추출하여 수득할 수 있으며, 보다 바람직하게는 마황, 대황 및 자초를 40 % : 20 % : 40%의 중량비로 혼합한 후 추출하여 수득한다. 만약, 상기 혼합비율의 범위를 벗어나는 경우에는 마황, 대황 또는 자초를 단독으로 사용한 경우와 비교할 때 지방간 질환에 대한 치료 효과 면에서 큰 차이가 없으며, 부작용의 우려가 있어, 상기의 혼합비율일 때, 지방간 질환에 대한 치료 효과가 가장 우수하다.

[0021] 다음으로, 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌를 각각 물로 세척하여 이물질을 제거한 후 그늘에서 건조하고 분쇄한다. 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌는 재배한 것 또는 시판되는 것 등을 제한 없이 사용할 수 있다. 분쇄된 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌를 혼합한 후, 적당한 양의 용매를 첨가하여 완전히 침지되도록 한다. 추출 용매로는 당업계에서 일반적으로 사용하는 무기 또는 유기용매를 제한없이 사용할 수 있으며, 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올 또는 이들의 혼합용매로부터 선택된 용매가 바람직하다. 다음 상기에서 얻은 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합 추출물을 여과한 후 감압 농축하여 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합 추출물인 가미소체환의 추출물(GSH)을 수득한다. 본 발명의 일 실시예에서는 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합 분말을 물에 녹여 이용하였다.

[0022] 상기 가미소체환의 추출물(GSH)은 바람직하게는 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌를 16 % 내지 21 % : 12 % 내지 18% : 6% 내지 11% : 4% 내지 8% : 4% 내지 8% : 4% 내지 8% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 2% 내지 5% : 0.5 내지 3.5% : 0.5 내지 1.5%의 중량비로 혼합한 후 추출하여 수득할 수 있으며, 보다 바람직하게는 하기 표 1에 기재된 중량비로 혼합한 후 추출하여 수득한다. 만약, 상기 혼합비율의 범위를 벗어나는 경우에는 각 한약재를 단독으로 사용한 경우와 비교할 때 지방간 질환에 대한 치료 효과 면에서 큰 차이가 없으며, 부작용의 우려가 있어, 상기의 혼합비율일 때, 지방간 질환에 대한 치료 효과가 가장 우수하다.

[0023] 그 후, 상기 과정을 통해 수득한 DF 및 GSH를 바람직하게는 1 : 0.5~1.5의 중량비율로, 보다 바람직하게는 1:1의 중량비율로 혼합하여, 최종적으로 본 발명의 유효성분인 DF-GSH를 수득한다.

[0024] 본 발명에서 지방간 질환이란, 알코올성 지방간 질환(alcoholic fatty liver disease) 및 비알코올성 지방간 질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)을 포함하며, 바람직하게는 비알코올성 지방간 질환이다.

[0025] 상기 비알코올성 지방간 질환은 원발성과 속발성에 따른 비알코올성 지방간 질환을 모두 포함하나, 바람직하게는 원발성 고지혈증, 당뇨 또는 비만으로부터 발생되는 비알코올성 지방간 질환을 의미한다. 예를 들어, 비알코올성 지방간 질환은 단순 지방간(Simple steatosis) 질환, 영양성 지방간 질환, 기아성 지방간 질환, 비만성 지방간 질환, 당뇨병성 지방간 질환, 지방간염 및 이러한 질환의 전진에 의해 발생되는 간섬유화 (Liver fibrosis)와 간경화 (Liver cirrhosis)를 포함한다.

[0026] 본 발명에 따른 (a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및 (b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의 추출물;은 고지방 식이로 유도한 지방간 동물모델에서 간 독성을 일으키지 않으며, 체중 증가, 간 조직 내 지방 축적 및 간 섬유화를 억제하고, 혈중 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 중성지방의 농도를 감소시키는 등 지질 대사를 개선시키는 우수한 효과를 가지고 있다.

[0027] 상기한 바와 같이, 본 발명에 따른 혼합 추출물은 지방간 치료 효과가 우수하므로, 지방간 질환의 예방 또는 치료에 유용한 의약품 또는 건강기능식품에 사용될 수 있으며, 간기능 개선에 유용하게 사용될 수 있다.

[0028] 본 발명의 조성물은 DF-GSH와 함께 지방간 치료 효과를 갖는 공지의 유효성분을 1종 이상 더 포함할 수 있다.

[0029] 본 발명의 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 또한 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 당해 기술 분야에 알려진 적합한 제제는 문헌 (Remington's Pharmaceutical Science, 최근, Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 것을 사용하는 것이 바람직하다.

[0030] 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시 벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등이 있다. 상기 조성물을 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 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, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0031] 본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

[0032] 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 개체의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 혼합 추출물은 1일 0.1 내지 10000 mg/kg(체중)의 양으로 투여할 수 있다. 상기 조성물의 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수 회 나누어 투여할 수도 있다.

[0033] 본 발명의 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0034] 본 발명의 조성물은 지방간 질환의 예방 및 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0035] 본 발명에서, '건강기능식품'이란 질병의 예방 및 치료, 생체방어, 면역, 병후의 회복, 노화 억제 등 생체조절 기능을 가지는 식품을 말하는 것으로, 장기적으로 복용하였을 때 인체에 무해하여야 한다.

[0036] 본 발명의 혼합 추출물은 지방간 질환의 예방 또는 개선, 및 간기능 개선을 목적으로 건강기능식품에 첨가될 수 있다. 본 발명의 혼합 추출물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 혼합 추출물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합양은 사용 목적 (예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 혼합 추출물은 원료에 대하여 15중량 % 이하, 바람직하게는 10 중량 % 이하의 양으로 첨가된다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0037] 본 발명의 조성물이 포함될 수 있는 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 본 발명의 혼합 추출물을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0038] 본 발명의 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 포함할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스, 수크로오스와 같은 디사카라이드, 및 덱스트린, 사이클로덱스트린과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml 당 일반적으로 약 0.01 내지 10 g, 바람직하게는 약 0.01 내지 0.1 g 이다.

[0039] 상기 외에 본 발명의 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, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 포함할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01 내지 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0040] 이하 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예 및 실험예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0041] **실시예 1. 한약재의 혼합 추출물의 제조**

[0042] 1-1. 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물의 제조

[0043] 마황, 대황 및 자초는 화림제약(Busan, South Korea)에서 구입하였으며, 이를 동의대학교 한의과대학 방제학교실에서 정선하여 ultrafine particle crusher (Korea Patent R&D Institution, Busan, South Korea)에 300 mesh로 초미립 분쇄하여 실험에 이용되기 전까지 냉장보관하였다. 분쇄된 마황, 대황 및 자초 분말을 40:20:40의 중량비로 혼합한 후, 물에 녹여 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물을 수득하였다. 상기 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물을 DF로 명명하였다.

[0044] 1-2. 가미소체환의 제조

[0045] 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌는 화림제약(Busan, South Korea)에서 구입하였으며, 이를 동의대학교 한의과대학 방제학교실에서 정선하여 ultrafine particle crusher (Korea Patent R&D Institution, Busan, South Korea)에 300 mesh로 초미립 분쇄하여 실험에 이용되기 전까지 냉장보관하였다. 분쇄된 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌를 하기 표 1에

나타낸 중량비로 혼합한 후, 물에 녹여 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합 추출물을 수득하였다. 상기 혼합 추출물을 가미소체환(GSH)으로 명명하였다.

표 1

[0046]

한약명	Ingredient	중량%
감초	Glycyrrhizae Radix	18.4
향부자	Cyperi Rhizoma	15.3
산사육	Zingiberis Rhizoma	8.6
건강	Crataegi Fructus	6.0
복령	Poria	6.0
육계	Cinnamomi Cortex	6.0
고량강	Alpiniae officinarum Rhizoma	3.7
공사인	Amomi Fructus	3.7
지실	Aurantii Fructus immaturus	3.7
목향	Aucklandiae Radix	3.7
백두구	Amomi Fructus rotundus	3.7
산초	Zanthoxyli Pericarpium	3.7
가자피	Chebulae Fructus	3.7
백출	Atractylodis macrocephalae Rhizoma	3.7
필발	Piperis longi Fructus	3.7
곽향	Pogostemonis/Agastaches Herba	3.7
정향	Caryophylli Flos	1.8
박하뇌	Menthae haplocalycis Herba	0.9
	Total amounts	100

[0047] 1-3. 한약재의 혼합 추출물의 제조

[0048] 상기 실시예 1-1 및 실시예 1-2에서 수득한 혼합 추출물을 1:1의 중량비로 혼합하여, 최종적으로 유효성분인 한약재의 혼합 추출물을 제조하였다. 상기 과정을 통해 제조한 (a) 마황, 대황 및 자초의 혼합 추출물; 및 (b) 감초, 향부자, 산사육, 건강, 복령, 육계, 고량강, 공사인, 지실, 목향, 백두구, 산초, 가자피, 백출, 필발, 곽향, 정향 및 박하뇌의 혼합물인 가미소체환의 추출물;을 포함하는 혼합 추출물을 DF-GSH로 명명하였다.

[0049] **실험예 1. 동물모델에서 지방간 치료 효과를 검증하기 위한 실험 디자인**

[0050] 1-1. 실험 동물

[0051] ㈜샘타코(샘타코바이오코리아 Inc., Korea)에서 공급한 7주령의 C57BL/6N 수컷 마우스를 구입하여 1주 간 실험실 환경에 적응하도록 한 후 사용하였다. 실험 기간 동안 온도 21±2 ℃, 습도 55±5 %, 환기 횟수 15~17 회/hour, 조도 150~300 lux, 및 조명에 12시간의 명암(점등: 06:00, 소등: 18:00) 주기가 있는 실험실 환경에서 고형사료(Harlan, USA)와 물을 자유롭게 공급하였다.

[0052] 1-2. 실험군 및 약물 투여

[0053] 9마리씩 무작위로 군 분리를 실시하였다. 8주 동안 정상군(normal)에게는 10Kcal% 지방을 포함하는 일반 식이를 공급하고, 대조군(control), 실험군 (DF-GSH), 및 양성대조군에게는 45Kcal% 지방을 포함하는 고지방식이를 공급하여 지방간을 유도하였다.

[0054] 그 후, 대조군에게는 물을, 실험군에게는 80 mg/kg의 상기 실시예 1에서 수득한 DF-GSH (DF(40 mg/kg)+GSH(40 mg/kg))를 8주간 경구 투여하였다. 양성대조군에게는 아토르바스타틴(atorvastatin, Pfizer Ireland Phamaceuticals Drug Product Plant, Loughbeg, Ringaskiddy. Co, Cork, Ireland)을 10 mg/kg의 농도로 8주간 경구 투여하였다.

[0055] **실험예 2. 체중 증가량 측정**

[0056] 본 발명에 따른 DF-GSH가 체중 증가에 미치는 영향을 알아보기 위해, 약물을 투여하는 8주 동안 매주 2회씩 체중을 측정하였다. 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0057] 도 1에 나타낸 바와 같이, 정상군에 비해 대조군은 실험 기간 동안 체중이 현저하게 증가하였으나, DF-GSH 투여군은 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 체중 증가 정도가 억제됨을 확인하였다.

[0058] **실험예 3. 혈액 생화학 분석**

[0059] 본 발명에 따른 DF-GSH가 혈액 성분에 미치는 영향을 알아보기 위해, 하기와 같은 실험을 수행하였다. 실험 종료 후, 혈액 채취를 위해 각 마우스를 12시간동안 절식시킨 뒤 디에틸에테르로 마취한 다음, 심장에서 혈액 1 ml을 채취하였다. 상기 혈액을 30분 이상 실온에서 방치한 후, 고속원심분리기(Micro12, Hanil, Korea)를 이용하여 3000rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 분리된 혈장은 냉동고(-20℃)에 보관하고 혈액생화학분석기(Modular analytics, Roche, Germany)를 사용하여 AST(asparate aminotransferase), ALT(alanine aminotransferase), 총 콜레스테롤(total cholesterol), LDL-콜레스테롤 및 중성지방(triglyceride)의 혈중 농도를 각각 측정하였다. 그 결과를 도 2 내지 도 6에 나타내었다.

[0060] 도 2 내지 도 6에 나타낸 바와 같이, DF-GSH 투여군에서 간 손상의 지표인 혈장 내 AST 및 ALT 농도는 대조군과 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 중성지방 농도는 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮게 나타남을 확인하였다.

[0061] **실험예 4. 조직화학적 분석**

[0062] 본 발명에 따른 DF-GSH가 간 조직 내 지방 축적 및 간 섬유화에 미치는 영향을 알아보기 위해, 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0063] 4-1. H&E 염색

[0064] 각 마우스에서 분리한 간 조직을 10% 포름알데히드에서 하루 이상 고정한 후 12시간 이상 흐르는 물에서 포르말린을 세척하였다. 그 후 50% 에탄올에서 2시간, 70% 에탄올에서 2시간, 80% 에탄올에서 2시간, 90% 에탄올에서 2시간, 95% 에탄올에서 2시간, 100% 에탄올에서 2시간씩 3번 단계적으로 탈수시켰다. Xylen에서 1시간씩 2번의 투명과정 후 Xylene + paraffin (1:1) 1시간 1번, 파라핀에서 1시간씩 2번 침투를 실시하였다. 이상의 포매과정(embedding)을 거쳐 제작된 파라핀 블럭 조직을 4 ㎛의 두께로 박절 (paraffin-section)하여 슬라이드에 간 조직을 얹고 건조시켰다.

[0065] 상기 과정을 통해 제작한 간 조직의 슬라이드를 H&E(Hematoxylen-eosin) 염색하기 위하여, 다음의 과정을 거쳤다. 먼저, xylene에서 10분씩 3번, 100% 에탄올에서 5분씩 2번, 95% 에탄올에서 5분, 80% 에탄올에서 5분, 70% 에탄올에서 5분, 유수 5~10분간 처리하였다. 이를 Harris hematoxylene (Sigma-aldrich, USA)에서 1~1.5분 동안 염색한 후, 유수 3~5분간 처리하였다. 이를 1% 산 알코올(HCl/100% ethanol)에 2~3번 담근 후, 유수 1분간 처리하였다. 이를 0.3% 암모니아 수에서 3번 담근 후, 유수 1분간 처리하였다. 이를 Eosin (Sigma-aldrich, USA)에서 1~1.5분 염색한 후, 유수 0.5~1분간 처리하였다. 이를 80% 에탄올에서 3번, 95% 에탄올에서 3분씩 2번, 100% 에탄올에서 5분씩 2번, 알코올+ xylene (1:1)에서 5분, xylene에서 10분씩 3번 담그는 과정을 수행하였다. 상기 과정을 통해 염색된 조직 슬라이드에 mounting medium (Poly-mounti, Polyscience, USA)을 떨어뜨린 후 커버글라스를 덮고 분석하였다. 전자 현미경 (Axioskop, Zessi, Germany)으로 조직을 관찰하였으며, 조직의 사진촬영은 image analysis system (Infinity analyze, Lumenera Corp., Canada)을 이용하였다. 그 결과를 도 7에 나타내었다.

[0066] 도 7에 나타낸 바와 같이, 정상군에 비해 대조군의 간 조직 내에 상당량의 지방이 축적되어 지방간이 유도되었음을 확인하였다. 이에 반해, DF-GSH 투여군은 간 조직 내 지방 축적 정도가 대조군에 비해 현저하게 억제되었다.

[0067] 또한, 간 조직의 병변 지수(lesion score)를 확인한 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0068]

	정상군	대조군	양성대조군(Atorvastatin)	DF-GSH
Lesion score	0.222±0.192	4±0†††	3±0.333***	0.333±0.333***

[0069] 표 2에 나타낸 바와 같이, 정상군에 비해 대조군은 간 조직의 병변 지수가 현저하게 증가하였고, DF-GSH 투여군은 대조군에 비해 약 84.62% 감소된 병변 지수를 보임을 확인하였다.

[0070] 4-2. Masson's trichrome 염색

[0071] 상기 실험예 4-1에서 수득한 간 조직의 슬라이드를 xylene에서 3분씩 2번, 100% 에탄올에서 3분, 95% 에탄올에서 3분, 70% 에탄올에서 3분, bouin's solution (Sigma-aldrich, USA)을 56℃에서 중탕으로 5분간 처리한 후, 유수 2시간 이상 처리하였다. 이를 Weigert's iron hematoxylin working solution (Sigma-aldrich, USA)에서 10분 염색한 후, 유수 10분간 처리하였다. 이를 D.W.에 5번 담근 후, biebrich scarlet acid fuchsin solution (Sigma-aldrich, USA)에서 15분 동안 염색 후, 다시 D.W.에 5번 담그는 과정을 수행하였다. 이를 Phosphotungstic solution (Sigma-aldrich, USA)에서 15분간 처리하고, aniline blue solution (Sigma-aldrich, USA)에서 10분동안 염색한 후, D.W.에서 3번 담그는 과정을 수행하였다. 이를 1% 산 용액에서 5분 처리 후, D.W.에서 5번 담그는 과정을 수행하고, 95% 에탄올에서 3번, 100% 에탄올에서 3번, xylene에서 3분씩 2번 담그는 과정을 수행하였다. 상기 과정을 통해 염색된 조직 슬라이드에 mounting medium (Poly-mounti, Polyscience, USA)을 떨어뜨린 후 커버글라스를 덮고 분석하였다. 전자 현미경 (Axioskop, Zessi, Germany)으로 조직을 관찰하였으며, 조직의 사진촬영은 image analysis system (Infinity analyze, Lumenera Corp., Canada)을 이용하였다. 그 결과를 도 8에 나타내었다.

[0072] 도 8에 나타낸 바와 같이, 대조군의 간 조직 내에 섬유화가 발생하였으며, DF-GSH 투여군은 이러한 간 섬유화 양상이 현저하게 감소한 것을 확인하였다.

[0073] 이상의 실험 결과를 통하여, 본 발명의 혼합 추출물은 간 독성이 없는 안전한 물질이면서도, 지방간 동물모델에서 체중 증가, 간 조직 내 지방 축적 및 간 섬유화를 억제하고, 혈중 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 중성지방의 농도를 감소시키는 등 지질 대사를 개선시켜, 지방간 질환에 대한 우수한 치료 효과를 가지고 있음을 확인하였다.

[0074] 이하 본 발명의 약학적 조성물 및 식품 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명을 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0075] **제제예 1. 약학적 제제의 제조**

[0076] 1. 산제의 제조

[0077] DF-GSH 20 mg

[0078] 유당 100 mg

[0079] 탈크 10 mg

[0080] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조한다.

[0081] 2. 정제의 제조

[0082] DF-GSH 10 mg

[0083] 옥수수전분 100 mg

[0084] 유당 100 mg

[0085] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0086] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0087] 3. 캡슐제의 제조

[0088] DF-GSH 10 mg

[0089] 결정성 셀룰로오스 3 mg

[0090] 락토오스 14.8 mg

[0091] 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg

[0092] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0093] 4. 주사제의 제조

[0094] DF-GSH 10 mg

[0095] 만니톨 180 mg

[0096] 주사용 멸균 증류수 2974 mg

[0097] $Na_2HPO_42H_2O$ 26 mg

[0098] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당 (2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0099] 5. 액제의 제조

[0100] DF-GSH 20 mg

[0101] 이성화당 10 g

[0102] 만니톨 5 g

[0103] 정제수 적량

[0104] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색병에 충진하여 멸균시켜 액제를 제조한다.

[0105] **제제예 2. 식품 제제의 제조**

[0106] 1. 건강식품의 제조

[0107] DF-GSH 100 mg

[0108] 비타민 혼합물 적량

[0109] 비타민 A 아세테이트 70 g

[0110] 비타민 E 1.0 mg

[0111] 비타민 B1 0.13 mg

[0112]	비타민 B2	0.15 mg
[0113]	비타민 B6	0.5 mg
[0114]	비타민 B12	0.2 g
[0115]	비타민 C	10 mg
[0116]	비오틴	10 g
[0117]	니코틴산아미드	1.7 mg
[0118]	엽산	50 g
[0119]	판토텐산 칼슘	0.5 mg
[0120]	무기질 혼합물	적량
[0121]	황산제1철	1.75 mg
[0122]	산화아연	0.82 mg
[0123]	탄산마그네슘	25.3 mg
[0124]	제1인산칼륨	15 mg
[0125]	제2인산칼슘	55 mg
[0126]	구연산칼륨	90 mg
[0127]	탄산칼슘	100 mg
[0128]	염화마그네슘	24.8 mg

[0129] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0130] 2. 건강음료의 제조

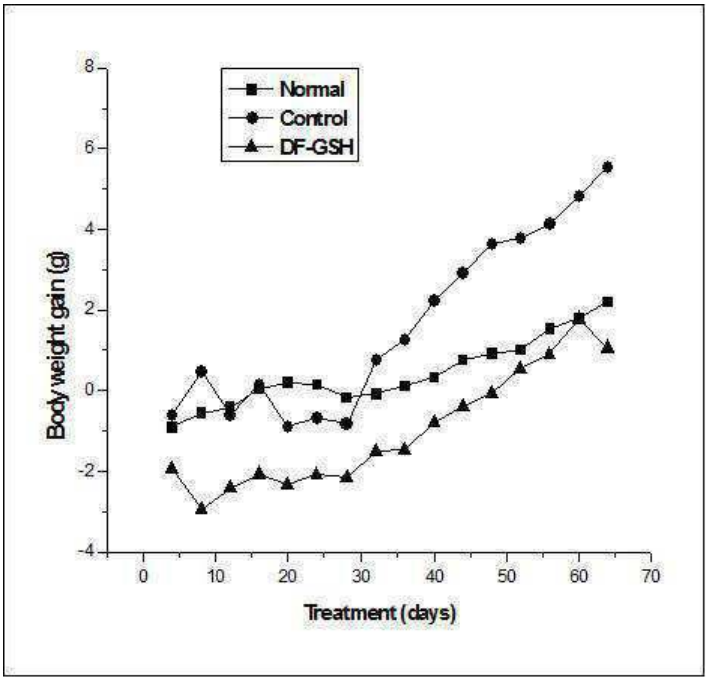
[0131]	DF-GSH	100 mg
[0132]	비타민 C	15 g
[0133]	비타민 E(분말)	100 g
[0134]	젖산철	19.75 g
[0135]	산화아연	3.5 g
[0136]	니코틴산아미드	3.5 g
[0137]	비타민 A	0.2 g
[0138]	비타민 B1	0.25 g
[0139]	비타민 B2	0.3 g
[0140]	물	정량

[0141] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2l 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

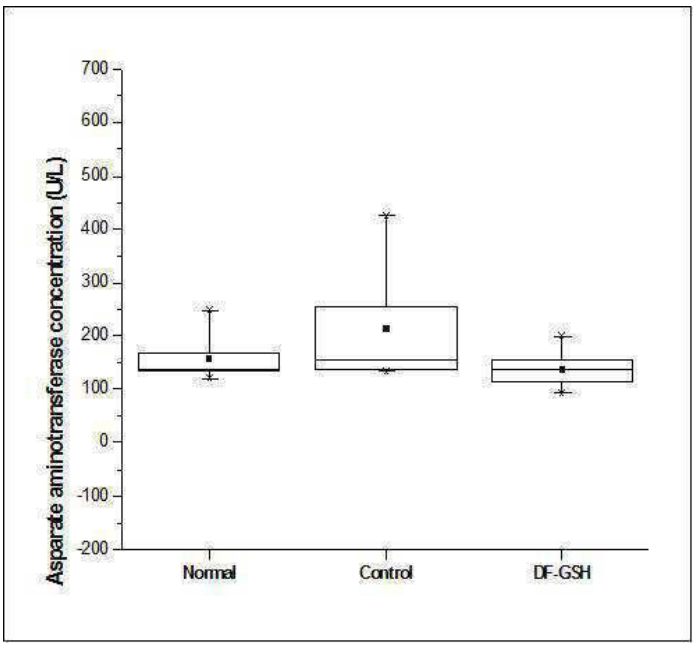
[0142] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

도면

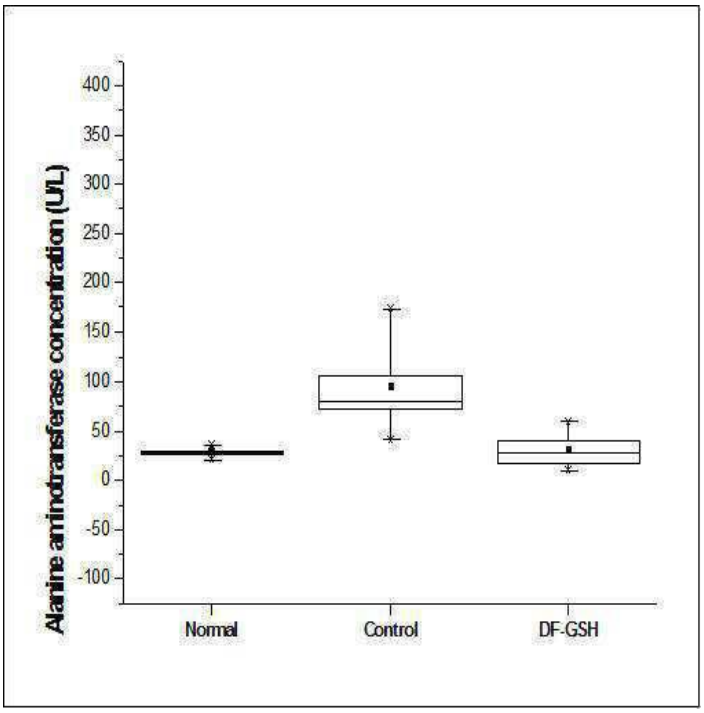
도면1



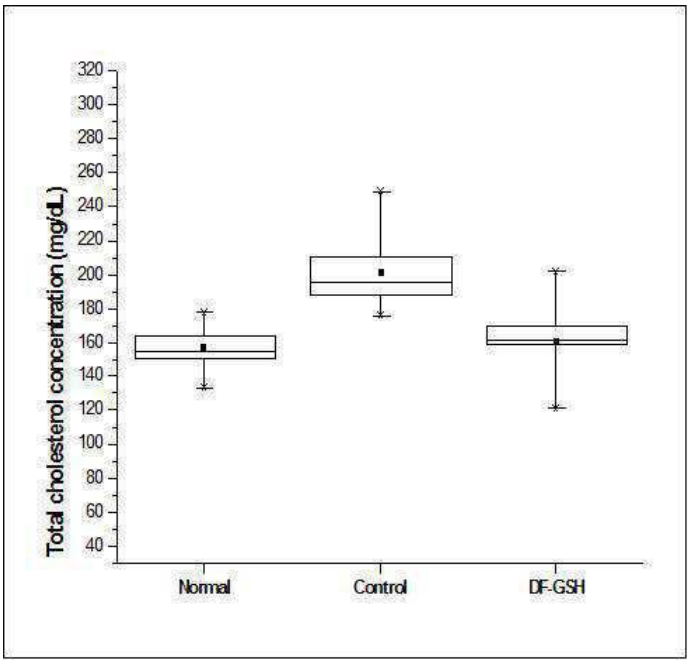
도면2



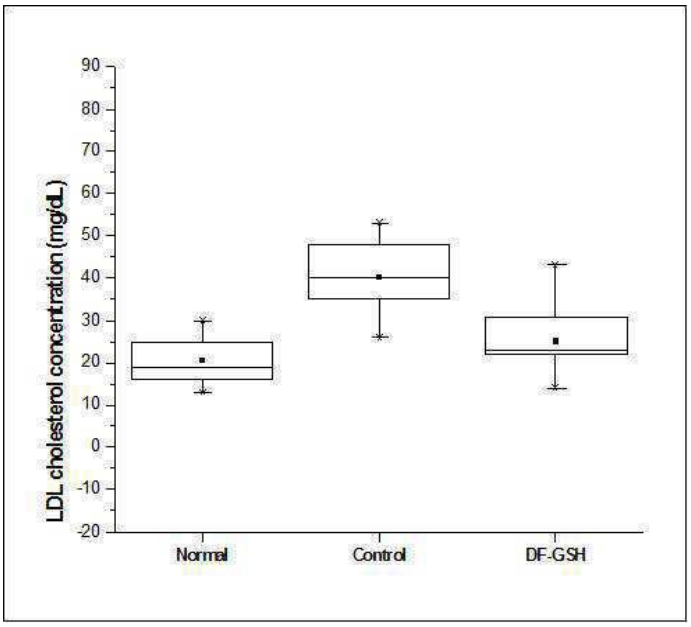
도면3


Alanine aminotransferase concentration (U/L)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
-100
Normal
Control
DF-GSH

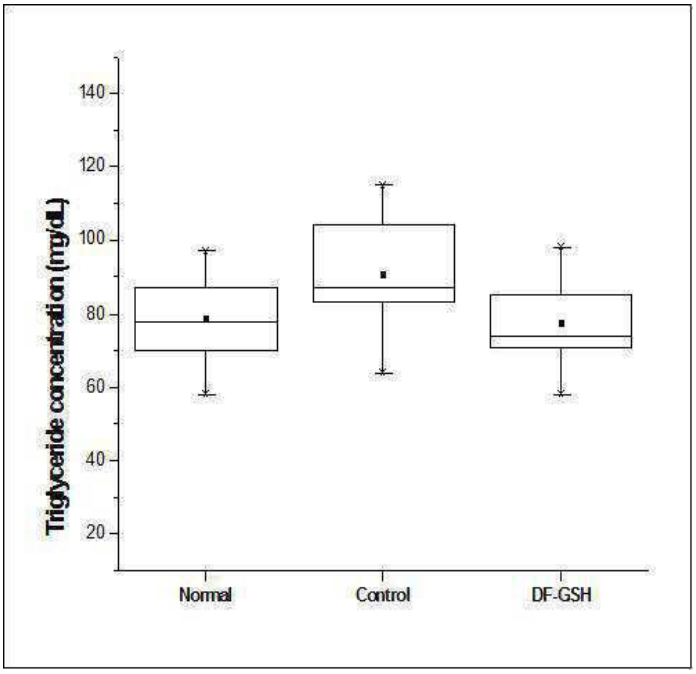
도면4


Total cholesterol concentration (mg/dL)
320
300
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
Normal
Control
DF-GSH

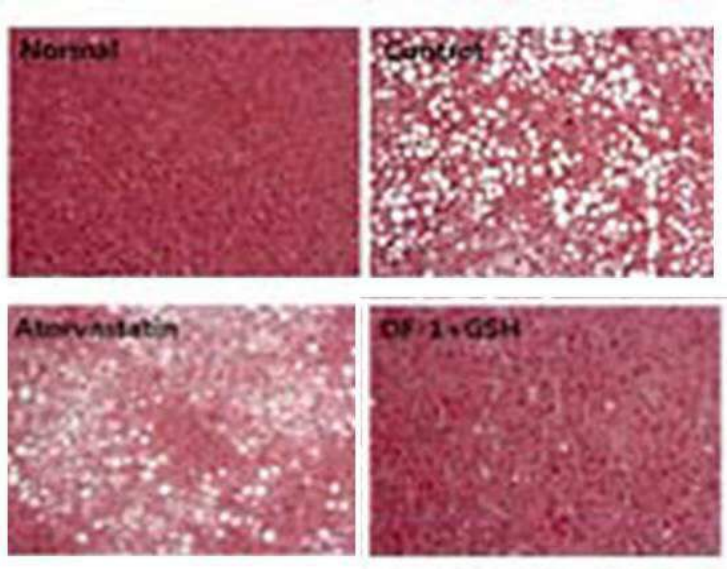
도면5


LDL cholesterol concentration (mg/dL)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
Normal
Control
DF-GSH

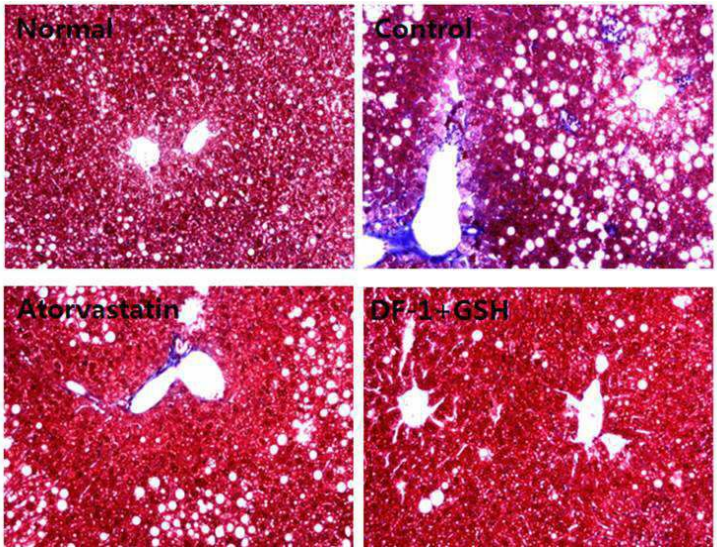
도면6


Triglyceride concentration (mg/dL)
140
120
100
80
60
40
20
Normal
Control
DF-GSH

도면7


Normal
Control
Atorvastatin
DF-1+GSH

도면8


Normal
Control
Atorvastatin
DF-1+GSH