



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0062421
(43) 공개일자 2017년06월07일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 36/752 (2006.01) A23K 10/30 (2016.01)
 A23K 20/00 (2016.01) A23L 33/105 (2016.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 36/752 (2013.01)
 A23K 10/30 (2016.05)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-0046952(분할)
 (22) 출원일자 2017년04월11일
 심사청구일자 2017년04월11일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2013-0020440
 원출원일자 2013년02월26일
 심사청구일자 2015년02월10일</p> | <p>(71) 출원인
 (주)휴림
 서울특별시 강남구 논현로 555, 한진빌딩 4층 (역삼동)
 한국생명공학연구원
 대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)
 인하대학교 산학협력단
 인천광역시 남구 인하로 100, 인하대학교 (용현동)</p> <p>(72) 발명자
 권두한
 대전광역시 유성구 과학로 125
 김은기
 서울특별시 양천구 목동서로 38 131동 506호 (목동, 목동1단지아파트)
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 이원희</p> |
|---|--|

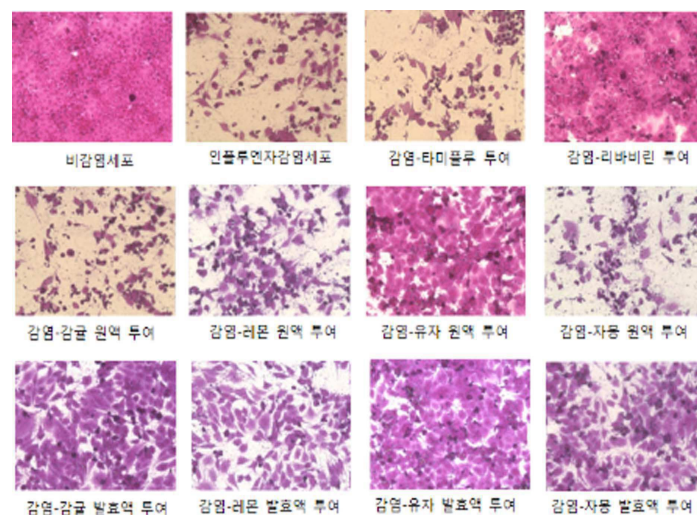
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **귤나무속 열매 발효물을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 귤나무속(*genus citrus*) 열매 발효물을 유효성분으로 포함하는 항바이러스 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 본 발명의 귤나무속 열매 분쇄물 및 발효물은 인체 독성이 없고, 다양한 형태의 인플루엔자 바이러스(influenza virus), 로타바이러스(rotavirus) 및 코로나 바이러스(corona virus)에 대한 증식 저해효과가 있으므로, 항바이러스능을 갖는 약학적 조성물, 또는 상기 목적의 건강식품 및 사료첨가제로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A23K 20/00 (2016.05)

A23L 33/105 (2016.08)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/324 (2013.01)

A61K 2236/15 (2013.01)

A61K 2236/19 (2013.01)

(72) 발명자

백순옥

인천광역시 부평구 부일로 69 108동 203호 (부개동, 부개역푸르지오아파트)

조주현

충청북도 충주시 신촌2길 29 104동 908호 (호암동, 현대아파트)

박인재

충청남도 천안시 동남구 봉명동 천안여상로 45-3

최구희

충청북도 청주시 청원구 외남로59번길 19-1 (외남동)

장미진

대전광역시 유성구 과학로 125

오세량

대전광역시 유성구 과학로 125

이형규

대전광역시 유성구 과학로 125

명세서

청구범위

청구항 1

귤나무속(*genus citrus*) 열매인 감귤, 유자, 자몽 및 레몬으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 분쇄액을 바실러스 속(*Bacillus sp.*) 균주를 이용하여 발효시킨 발효액을 유효성분으로 함유하는 인플루엔자 A형 바이러스(H1N1, A/PR/8/34), 인플루엔자 A형 바이러스(H3N2, A/HongKong/8/68), 코로나바이러스(coronavirus), 인플루엔자 B형 바이러스(B/Lee/40) 및 로타바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 바이러스에 의해 감염되는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 바실러스 속 균주는 수탁번호 KCTC 18109P인 것을 특징으로 하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

귤나무속 열매인 감귤, 유자, 자몽 및 레몬으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 분쇄액을 바실러스 속 균주를 이용하여 발효시킨 발효액을 유효성분으로 함유하는 인플루엔자 A형 바이러스(H1N1, A/PR/8/34), 인플루엔자 A형 바이러스(H3N2, A/HongKong/8/68), 코로나바이러스(coronavirus), 인플루엔자 B형 바이러스(B/Lee/40) 및 로타바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 바이러스에 의해 감염되는 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 건강식품.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 바실러스 속 균주는 수탁번호 KCTC 18109P인 것을 특징으로 하는 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 건강식품.

청구항 5

귤나무속 열매인 감귤, 유자, 자몽 및 레몬으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 분쇄액을 바실러스 속 균주를 이용하여 발효시킨 발효액을 유효성분으로 함유하는 인플루엔자 A형 바이러스(H1N1, A/PR/8/34), 인플루엔자 A형 바이러스(H3N2, A/HongKong/8/68), 코로나바이러스(coronavirus), 인플루엔자 B형 바이러스(B/Lee/40) 및 로타바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 바이러스에 의해 감염되는 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 사료첨가제.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 바실러스 속 균주는 수탁번호 KCTC 18109P인 것을 특징으로 하는 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 사료첨가제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 귤나무속(*genus citrus*) 열매 발효물을 유효성분으로 포함하는 바이러스성 질환의 예방 및 치료용 조

성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 인플루엔자 바이러스(influenza virus)는 오르토믹소바이러스(orthomyxoviridae) 과에 속하는 RNA를 유전체로 하는 바이러스로, 감염되면 심한 호흡장애를 유발한다.
- [0004] 인플루엔자 바이러스는 A, B, C형으로 나뉘며, 이 중 A형 및 B형이 사람에게 빈번하게 감염되는 형이다. 특히 A형 바이러스의 혈청형은 혈구응집소와 뉴라미니다아제(neuraminidase) 단백질의 아미노산 배열의 차이에 따라 결정된다. A형 인플루엔자 바이러스의 혈구응집소(H)는 16개의 다른 아형이 존재하며 뉴라미니다아제 효소(N)는 9개의 다른 아형이 존재하는데 혈구응집소 단백질과 뉴라미니다아제 단백질 아형의 조합이 각각 어떻게 이루어지는가에 따라 새로운 변이형이 결정된다. 사람에게 주로 감염되는 형은 혈구응집소 단백질이 3개 아형(H1, 2 및 3)과 뉴라미니다아제 단백질 2개 아형(N1 및 2)의 조합으로 이루어지는데 감염빈도 수가 가장 높은 것은 H1N1형과 H3N2형 인플루엔자 바이러스이다. 따라서 인플루엔자 바이러스 백신 역시 A형의 H1N1형과 H3N2형 인플루엔자 바이러스와 B형 인플루엔자 바이러스가 함께 포함되어 있다.
- [0005] 또한, 인플루엔자 바이러스는 유전체 변이 발생율이 높은 RNA 바이러스이기 때문에 같은 H1N1형 바이러스라도 유전적 변이종 인플루엔자 바이러스에는 백신의 효능이 낮을 수 있다. 아울러, 백신은 특정 인플루엔자 바이러스에서만 면역효능을 발휘하고 변이종의 인플루엔자 바이러스에는 낮은 면역력을 보이기 때문에, 매년 새롭게 제조된 백신을 접종 받아야 하며 백신을 접종 받아도 백신용 인플루엔자 바이러스와 다른 변이종 인플루엔자 바이러스가 함께 존재할 수 있어 백신의 효용성을 낮추고 있다.
- [0007] 인플루엔자 바이러스의 증식을 억제하는 약제는 현재 2가지 종류가 있다. 하나는 아만타딘(amantadine)으로 1964년 Dupont 사에 의해 개발된 M 이온채널 억제제로서 1980년까지 인플루엔자 A형 바이러스 감염을 치료하는데 사용되었으며 구역질, 졸음, 만성적 불면증을 초래한다(LongJK., Mossad SB., Goldman MP., 2000, Cleve Clin J. med. 67:92-95). 이후, 아만타딘보다 부작용이 적은 리만타딘(rimantadine)이 개발되었으나 리만타딘 역시 부작용 발생률이 높은 편이다(Jefferson 외 4인, 2004, Cochrane Database Syst. Rev. (3):CD001169). 두 번째 형태 약제는 뉴라미니다아제 효소 저해제 기능을 가진 약제로 자나미비르(zanamivir)와 오셀타미비르(osetamivir) 등이 인플루엔자 바이러스 치료제로 사용되고 있다(Dreitlein WB., Maratos J., Brocovich. 2001, Clin Ther., 23:327-355). 지나미비르는 글락소웰컴사에서 리렌자(Relenza)라는 상표로 판매하고 있으며 흡입형으로 되어 있어 코로 약제가루를 흡입하도록 되어있다. 오셀타미비르는 로셰(roche)에서 타미플루(Tamiflu)라는 명칭으로 판매하고 있고, 아만타딘과 같이 구강복용제로 사용하고 있다. 리렌자는 호흡하는데 문제가 생길 수 있어 천식은 오히려 악화될 가능성이 있으며, 타미플루는 구역질, 구토 등의 부작용이 발생하고 있고(McNicholl 과 McNicholl, 2001, Ann. Pharmacother. 35(1):57-70), 인플루엔자 바이러스 종류에 따라 효능의 차이가 크다. 리바비린은 바이러스의 복제를 억제하는 작용을 하는 의약으로 DNA 바이러스, RNA 바이러스 감염질환 모두에 적용되는 의약이다(Magden J 외 2인, 2005, Appl Microbiol Biotechnol., 66(6):612-621). 그러나, 리바비린 역시 빈혈 등의 심각한 부작용을 유발한다(Soriano V 외 6인, 2011, J Antimicrob Chemother, 66(8):1673-1686).
- [0009] 감귤, 유자, 자몽, 레몬은 모두 운향과 귤나무속(genus citrus)에 속하는 나무의 열매로서 모두 식용으로 사용되고, 열매를 착즙하여 주스를 제조하여 음료로 판매되고 있다. 특히 감귤은 그 수요량이 많아 착즙 후에 나오는 감귤박의 양이 매우 많지만 자연적으로는 썩는 시간이 매우 오래 걸려 해양 투기 등의 방법으로 폐기하고 있어 산업폐기물로서 많은 문제점이 있다. 기존 기술에 의해 제조된 감귤박 발효물은 플라보노이드, 비타민 등이 풍부하지만 미각적인 면에서 식품이나 사료로서의 효용성이 낮아 산업적 가치가 매우 낮다는 문제점이 있다.
- [0011] 따라서, 본 발명자들은 독성과 부작용이 적으면서 변이가 심한 바이러스(virus)에 대처할 수 있는 다양한 치료제를 연구하던 중, 귤나무속 열매인 감귤, 유자, 자몽 및 레몬의 분쇄액 및 발효액이 인체 독성이 없고, 다양한 형태의 인플루엔자 바이러스(influenza virus), 로타바이러스 및 코로나바이러스에 대한 유의적인 항바이러스능이 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 본 발명의 목적은 귤나무속(*genus citrus*) 열매 분쇄액 및 발효액을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0014] 본 발명의 다른 목적은 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효액을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 건강식품을 제공하는 것이다.
- [0015] 아울러, 본 발명의 또 다른 목적은 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효액을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 사료첨가제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0017] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 귤나무속(*genus citrus*) 열매 분쇄액 및 발효액을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0018] 또한, 본 발명은 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효액을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 건강식품을 제공한다.
- [0019] 또한, 본 발명은 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효액을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 사료첨가제를 제공한다.

발명의 효과

- [0021] 본 발명의 귤나무속(*genus citrus*) 열매인 감귤, 유자, 자몽 및 레몬의 분쇄액 및 발효액은 인체 독성이 없고, 다양한 형태의 인플루엔자 바이러스, 로타바이러스 및 코로나 바이러스에 대한 증식 저해효과를 나타내므로, 항바이러스용 약학적 조성물, 건강식품 및 사료첨가제의 유효성분으로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0023] 도 1은 인플루엔자 A형 바이러스(H1N1, A/PR/8/34)에 대한 귤나무속 열매의 항바이러스능을 나타내는 도이다.
- 도 2는 인플루엔자 A형 바이러스(H3N2, A/HongKong/8/68)에 대한 귤나무속 열매의 항바이러스능을 나타내는 도이다.
- 도 3은 감귤, 유자, 자몽 및 레몬의 분쇄액 및 발효물의 인플루엔자 A형 바이러스(H1N1)에 대한 항바이러스능을 확인한 도이다.
- 도 4는 감귤, 유자, 자몽 및 레몬의 분쇄액 및 발효물의 인플루엔자 A형 바이러스(H3N2)에 대한 항바이러스능을 확인한 도이다.
- 도 5는 감귤, 유자, 자몽 및 레몬의 분쇄액 및 발효물의 인플루엔자 B형 바이러스에 대한 항바이러스능을 확인한 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0026] 본 발명은 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효액을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

- [0027] 상기 귤나무속 열매는 감귤, 유자, 자몽 및 레몬으로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 가장 바람직하나 이에 한정하지 않고, 귤나무속에 속하는 열매라면 모두 사용 가능하다.
- [0028] 상기 발효액은 대한민국 특허등록번호 10-0782048호의 실시예에 따라서 제조되는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한 상기 발효물의 제조에 있어서, 본 발명의 바람직한 실시예에서는 수탁번호 KCTC 18109P를 사용하여 제조되었으나, 바실러스 속(*Bacillus* sp.) 균이라면 이에 한정하지 않는다.
- [0029] 상기 바이러스성 질환은 인플루엔자바이러스(influenza virus), 신종 인플루엔자 A형 바이러스(Influenza A virus subtype H1N1), 조류인플루엔자바이러스(avian influenza virus), 리노바이러스(rhinovirus), 아데노바이러스(adenovirus), 코로나바이러스(coronavirus), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus), 호흡기 합포체 바이러스(respiratory syncytial virus), 포진 바이러스(Herpesvirus, HSV), 후천성 면역결핍 증후군 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 및 간염바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 바이러스에 의해 감염되는 질환인 것이 가장 바람직하나 이에 한정하지 않는다.
- [0031] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 본 발명자들은 귤나무속 열매 분쇄물 및 발효물을 제조하였다.
- [0032] 상기 제조된 발효물의 인플루엔자 A 바이러스(N1H1형 및 H3N2형)에 대한 항바이러스능을 확인하기 위하여 상기 바이러스 감염된 세포를 염색하여 현미경으로 관찰한 결과, 본 발명의 귤나무속 열매 분쇄물 및 발효물을 첨가하였을 때 세포 생존이 증가함을 확인하였다(도 1 및 도 2 참조).
- [0033] 또한, 본 발명자들은 인플루엔자 A 바이러스(N1H1형 및 H3N2형), 인플루엔자 B 바이러스, 로타바이러스 및 코로나바이러스를 이용하여 귤나무속 열매 분쇄물 및 발효물의 항바이러스능을 확인한 결과, 감귤, 유자, 자몽 및 레몬의 분쇄액보다 발효물에서 항바이러스능이 현저히 증가하였고, 상기 발효물은 양성대조군으로 사용된 타미플루와 비슷하거나 이보다 높은 항바이러스능을 나타내었다(도 3 내지 도 5 참조). 아울러, 본 발명의 귤나무속 열매 발효물을 마우스에 투여하여도 독성이 없음을 확인하였다.
- [0034] 따라서, 본 발명의 귤나무속 열매 발효물은 독성이 없어 인체에 안전하고, 인플루엔자 A 바이러스(N1H1형 및 H3N2형), 인플루엔자 B 바이러스, 로타바이러스 및 코로나바이러스에 대한 증식억제 효과가 있으므로 항바이러스능을 갖는 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.
- [0036] 본 발명의 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효액을 함유하는 조성물은 상기 성분에 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.
- [0037] 본 발명의 조성물의 유효성분으로 귤나무속 열매 분쇄물 및 발효물에 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 첨가하여 사용할 수 있으며, 상기 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 상기 조성물의 유효성분은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 따라 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 형성할 수 있다. 유리산으로는 유리산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 인산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 구연산(citric acid), 초산, 젖산, 주석산(tartaric acid), 말레인산, 푸마르산(facid), 포름산, 프로피온산(propionic acid), 옥살산, 트리플루오로아세트산, 벤조산, 글루콘산, 메탄술폰산, 글리콜산, 숙신산, 4-톨루엔술폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산 또는 아스파르트산 등을 사용할 수 있으나 이에 한정하지 않는다.
- [0038] 본 발명의 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 이때 약제학적으로 허용 가능한 첨가제로는 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이드실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엷, 아라비아고무, 전호화전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바 납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당, 텍스트로스, 소르비톨 및 탈크 등이 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 상기 조성물에 대해 0.1 ~ 90 중량부 포함되는 것이 바람직하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0039] 즉, 본 발명의 조성물은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효액에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보

네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose), 락토오스(Lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순회석제인 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 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0040] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여시 피부 외용 또는 복강내주사, 직장내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사 주입방식을 선택하는 것이 바람직하다. 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설물 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다.

[0041] 투약 단위는, 예를 들면 개별 투약량의 1, 2, 3 또는 4배를 함유하거나 또는 1/2, 1/3 또는 1/4배를 함유할 수 있다. 개별 투약량은 구체적으로 유효 약물이 1회에 투여되는 양을 함유하며, 이는 통상 1일 투여량의 전부, 1/2, 1/3 또는 1/4배에 해당한다. 본 발명의 조성물의 유효용량은 0.0001 ~ 10 g/kg일 수 있고, 구체적으로 0.001 ~ 1 g/kg일 수 있으며, 하루 1 ~ 6회 투여될 수 있다. 그러나, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0043] 또한, 본 발명은 굴나무속 열매 분쇄액 및 발효액을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 건강식품을 제공한다.

[0044] 상기 굴나무속 열매는 감귤, 유자, 자몽 및 레몬으로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 가장 바람직하나 이에 한정하지 않고, 굴나무속에 속하는 열매라면 모두 사용 가능하다.

[0045] 상기 발효액은 대한민국 특허등록번호 10-0782048호의 실시예에 따라서 제조되는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한 상기 발효물의 제조에 있어서, 본 발명의 바람직한 실시예에서는 수탁번호 KCTC 18109P를 사용하여 제조되었으나, 바실러스 속(*Bacillus sp.*) 균이라면 이에 한정하지 않는다.

[0046] 상기 바이러스성 질환은 인플루엔자바이러스(influenza virus), 신종 인플루엔자 A형 바이러스(Influenza A virus subtype H1N1), 조류인플루엔자바이러스(avian influenza virus), 리노바이러스(rhinovirus), 아데노바이러스(adenovirus), 코로나바이러스(coronavirus), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus), 호흡기 합포체 바이러스(respiratory syncytial virus), 포진 바이러스(Herpessvirus, HSV), 후천성 면역결핍 증후군 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 및 간염바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 바이러스에 의해 감염되는 질환인 것이 가장 바람직하나 이에 한정하지 않는다.

[0048] 본 발명의 건강식품은 굴나무속 열매 분쇄액 및 발효액을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.

[0049] 상기 건강식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 굴나무속 열매 분쇄액 및 발효액을 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, 알코올음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0050] 본 발명의 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스 및 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르트마와 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 당 일반적으로 약 0.01 ~ 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g 이다.

[0051] 상기 외에 본 발명의 건강식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴

산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

- [0053] 또한, 본 발명은 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효액을 유효성분으로 함유하는 사료첨가제를 제공한다.
- [0054] 상기 귤나무속 열매는 감귤, 유자, 자몽 및 레몬으로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 가장 바람직하나 이에 한정하지 않고, 귤나무속에 속하는 열매라면 모두 사용 가능하다.
- [0055] 상기 발효액은 대한민국 특허등록번호 10-0782048호의 실시예에 따라서 제조되는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한 상기 발효물의 제조에 있어서, 본 발명의 바람직한 실시예에서는 수탁번호 KCTC 18109P를 사용하여 제조되었으나, 바실러스 속(*Bacillus sp.*) 균이라면 이에 한정하지 않는다.
- [0056] 상기 바이러스성 질환은 인플루엔자바이러스(influenza virus), 신종 인플루엔자 A형 바이러스(Influenza A virus subtype H1N1), 조류인플루엔자바이러스(avian influenza virus), 리노바이러스(rhinovirus), 아데노바이러스(adenovirus), 코로나바이러스(coronavirus), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus), 호흡기 합포체 바이러스(respiratory syncytial virus), 포진 바이러스(Herpesvirus, HSV), 후천성 면역결핍 증후군 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 및 간염바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 바이러스에 의해 감염되는 질환인 것이 가장 바람직하나 이에 한정하지 않는다.
- [0058] 본 발명의 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효액이 첨가될 사료에 대해 0.01 내지 10 중량부로 구성되는 것이 바람직하며, 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효액이 0.05 내지 5 중량부로 구성되는 것이 더욱 바람직하며, 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효액이 0.12 중량부로 구성되는 것이 가장 바람직하다.
- [0059] 또한 상기 사료첨가제는 추가적으로 단위동물에 허용되는 담체를 함유할 수 있다. 본 발명에 있어서는 상기 사료첨가제를 그대로 또는 공지의 담체, 안정제 등을 가할 수 있으며, 필요에 따라 비타민, 아미노산류, 미네랄 등의 각종 양분, 항산화제 및 기타의 첨가제 등을 가할 수도 있으며, 그 형상으로서서는 분체, 과립, 펠릿, 현탁액 등의 적당한 상태일 수 있다. 본 발명의 사료첨가제를 공급하는 경우는 단위동물에 대하여 단독으로 또는 사료에 혼합하여 공급할 수 있다.
- [0061] 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 제조예에 의해 상세히 설명한다.
- [0062] 단, 하기 실시예 및 제조예는 본 발명을 구체적으로 예시하는 것이며, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 제조예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0064] <실시예 1> 귤나무속(*genus citrus*) 열매 분쇄액 및 발효물의 제조
- [0065] <1-1> 귤나무속 열매 분쇄액의 제조
- [0066] 본 발명에 사용될 귤나무속 열매 발효물의 제조를 위하여, 감귤, 유자, 자몽 및 레몬으로 분쇄액을 제조하였다.
- [0067] 구체적으로, 감귤, 유자, 자몽 및 레몬을 각각 통째로 분쇄한 후, 이를 진공건조하여 분말화하였다. 상기 분말을 디메틸설폭사이드(dimethylsulfoxide)에 100 mg/mL의 농도로 용해시켜 사용하였다. 대조군으로 사과 분쇄액도 같은 방법으로 제조하였다.
- [0069] <1-2> 귤나무속 열매 발효물의 제조
- [0070] 상기 실시예 <1-1>에서 제조된 감귤, 유자, 자몽 및 레몬 분쇄액을 이용하여, 감귤, 유자, 자몽 및 레몬 발효물을 각각 제조하였다.

- [0071] 구체적으로, 김은기 등(대한민국 특허등록번호 10-0782048호)이 발명한 실험방법에 따라 바실러스 속(*Bacillus* sp.) 균주(수탁번호 KCTC 18109P)를 폐감귤박 배지에 접종 및 배양하여 감귤박 발효물을 제조하였으며, 동일한 방법으로 바실러스 속(*Bacillus* sp.) 균주(수탁번호 KCTC 18109P)를 유자, 자몽 및 레몬에 접종하여 각각 유자박 발효물, 자몽박 발효물 및 레몬박 발효물을 제조하고, 상기 제조된 발효물들을 진공건조한 후 분말화하여 디메틸설폭사이드에 100 mg/mL의 농도로 용해시켜 사용하였다. 대조군으로 사과 발효물도 같은 방법으로 제조하였다.
- [0073] <실시예 2> 시험대조의약과 바이러스의 준비
- [0074] 시험 화합물인 타미플루와 리바비린은 각각 로슈(Roche)사와 시그마(Sigma)사에서 구입하여 사용하였다.
- [0075] 또한, 본 발명에 사용된 바이러스는 2 종류의 인플루엔자 A형 바이러스 H1N1형(A/PR/8/34)과 H3N2형(A/Hongkong/8/68), 인플루엔자 B형 바이러스(B/Lee/40)를 미국 세포주은행(ATCC)으로부터 구입하였고, 로타바이러스(OSU strain) 및 코로나바이러스(PEDV)는 ATCC 및 농림수산검역본부로부터 구입하여, 각각 바이러스 활성을 배양 측정된 후, -70℃에 보관하여 사용하였다.
- [0077] <실시예 3> 귤나무속 열매 발효물의 인플루엔자 A형 바이러스(H1N1형 및 H3N2형)에 대한 증식저해 효과측정
- [0078] 상기 <실시예 1>의 방법으로 제조된 귤나무속 열매 분쇄액과 발효물의 인플루엔자 A 바이러스에 대한 증식저해 효과를 개 신장세포 유래 세포주인 MDCK 세포주(ATCC, 미국)를 이용하여 확인하였다.
- [0079] 구체적으로, 귤나무속 열매 분쇄액과 발효물의 바이러스 증식 억제능 측정방법은 권두한 등(대한민국 등록특허 제 682069호)이 발명한 방법에 의거하여 ATCC에서 구입한 두 종류의 인플루엔자 바이러스 A형, H1N1형(A/PR/8/34) 및 H3N2형(A/HK/8/68)에 대해 각각 바이러스 활성 저해효과를 측정하였다. MDCK 세포를 96-웰 마이크로플레이트(96-well microplate)의 각 웰에서 바닥이 세포로 가득 찰 때까지 배양한 후, 기존 배양액을 제거하고 인산 완충액으로 각 웰을 2회 세척하였다. 그리고 상기 세척된 웰에 TCID₅₀의 농도로 조정된 인플루엔자 바이러스 용액을 각 웰에 첨가하고, 귤나무속 열매 발효물 및 기존 항인플루엔자 바이러스제인 타미플루(Tamiflu, Roche) 및 리바비린(Sigma)을 각각 디메틸설폭사이드에 용해하여 사용하였다. 상기 대조군(타미플루, 리바비린)은 0.1 내지 100 µg/mL의 최종농도로 각 웰에 투여하였으며, 귤나무속 열매 발효물은 1 내지 1000 µg/mL의 최종농도로 각 웰에 투여하고, 배양 48시간 후 감염실험을 종료하고 각 웰에 70% 아세트산을 100 µL를 첨가하여 30분 동안 염색하였다. 그 후, 세포와 결합하지 못한 SRB 염색액은 1%(v/v) 아세트산으로 4회 세척하여 건조한 후에 현미경으로 각 웰에서 세포의 모양을 관찰하였다.
- [0080] 그 결과, 도 1 및 도 2에서 나타난 바와 같이 비감염웰에서의 세포는 세포가 웰에 밀집되어 있으나, 인플루엔자 바이러스 감염웰에서는 바이러스 감염으로 인하여 세포가 과쇄되어 일부 세포만이 남아있었다. 귤나무속 과일의 분쇄액과 발효물들과의 비교에서는 발효물을 투여한 웰들에서 남아있는 세포를 더욱 많이 관찰할 수 있었다(도 1 및 도 2).
- [0081] 또한, 웰 플레이트 10 mM 트리스 용액(pH 10.5) 100 µL를 첨가하여 세포와 결합되어 있는 염색제를 녹인 후 562 nm에서 흡광도를 측정하였다.
- [0082] 상기 흡광도의 결과를 이용하여, 하기 <수학식 1>과 같이 계산하여 세포생존율(%)을 확인하였고, 이때 바이러스를 처리하지 않은 군(A), 본 발명의 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효물을 처리한 군(B), 바이러스만을 처리한 군(C) 및 바이러스와 본 발명의 귤나무속 열매 분쇄액 및 발효물을 같이 처리한 군(D)으로 표기하였다. 또한, 하기 <수학식 2>로 계산하여 바이러스의 증식 억제능(%) 값을 구하였다. 결과에 대한 통계는 동일한 조건에서 수행한 3번의 실험결과에 대한 수치의 평균값과 표준편차로 나타내었다.

수학식 1

$$\text{세포생존율(\%)} = \frac{A}{B} \times 100$$

[0083]

수학식 2

$$\text{바이러스 증식 억제능(\%)} = \frac{(D - C)}{(B - C)} \times 100$$

[0084]

[0086] 그 결과, 도 3에 나타난 바와 같이 인플루엔자 A 바이러스(H1N1형)에 대한 타미플루의 최대 항바이러스능은 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 $56.98 \pm 21.20\%$ 를 나타냈으며, 리바비린은 10 및 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 85.67 ± 7.39 및 $85.59 \pm 1.12\%$ 를 나타내어 이미 10 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 최대 항바이러스능을 나타냄을 확인하였다. 감귤, 유자, 자몽, 레몬, 사과 분쇄액의 최대 항바이러스능은 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 24.80 ± 2.15 , 94.32 ± 3.32 , 13.31 ± 12.78 , 52.17 ± 22.31 , $-3.98 \pm 4.29\%$ 를 나타내었다. 반면 감귤, 유자, 자몽, 레몬, 사과 발효물의 최대 항바이러스능은 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 79.55 ± 3.31 , 67.35 ± 1.92 , 69.18 ± 3.92 , 63.73 ± 7.38 , $8.47 \pm 5.32\%$ 를 나타내었다. 따라서, 껌나무속 열매의 발효물은 유자를 제외하고, 감귤, 자몽 및 레몬의 발효물이 분쇄액보다 항바이러스능이 증가하였으며, 발효물은 모두 타미플루의 항바이러스능보다 현저한 효과를 보였다. 대조군으로 사용한 사과 발효물은 분쇄액보다는 항바이러스능이 증가하였으나, 껌나무속 열매보다는 매우 낮은 항바이러스능을 나타내었다(도 3).

[0087] 또한, 도 4에 나타난 바와 같이 인플루엔자 A 바이러스(H3N2형)에 대한 타미플루의 최대 항바이러스 능은 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 $59.06 \pm 5.56\%$ 를 나타내고, 리바비린은 10 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 $92.80 \pm 1.92\%$ 를 나타내었다. 감귤, 유자, 자몽, 레몬, 사과 분쇄액의 최대 항바이러스능은 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 46.51 ± 2.15 , 15.46 ± 8.80 , 1.19 ± 4.21 , 42.24 ± 12.34 , $2.96 \pm 2.51\%$ 를 나타내었다. 반면 감귤, 유자, 자몽, 레몬, 사과 발효물의 최대 항바이러스능은 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 64.05 ± 4.79 , 73.01 ± 7.37 , 58.18 ± 3.13 , 45.30 ± 1.75 , $6.11 \pm 2.01\%$ 를 나타내었다. 따라서, 감귤, 유자, 자몽 및 레몬은 모두 발효물이 분쇄액보다 항바이러스능이 증가하였고, 감귤, 유자 및 자몽 발효물은 타미플루보다 항바이러스능 효율이 높았다. 사과도 분쇄액보다 발효물 항바이러스능이 증가하였으나 매우 낮은 항바이러스능을 나타내는 것을 확인하였다(도 4).

[0089] <실시예 4> 껌나무속 열매 발효물의 인플루엔자 B형 바이러스에 대한 증식저해 효과측정

[0090] 상기 <실시예 1>의 방법으로 제조된 껌나무속 열매 분쇄액과 발효물의 인플루엔자 B형 바이러스에 대한 증식저해 효과를 측정하기 위하여, 상기 <실시예 3>의 방법으로 실시하였다.

[0091] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이 인플루엔자 B 바이러스에 대한 타미플루의 최대 항바이러스 능은 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 $35.58 \pm 9.19\%$ 를 나타내고, 리바비린은 10 및 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 80.73 ± 2.03 및 $93.29 \pm 0.87\%$ 를 나타내어 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 최대 항바이러스능을 나타내었다. 감귤, 유자, 자몽, 레몬, 사과 분쇄액의 최대 항바이러스능은 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 -24.02 ± 5.19 , -10.81 ± 6.89 , 17.55 ± 20.38 , 22.00 ± 15.88 , $-17.02 \pm 3.49\%$ 를 나타내었다. 반면 감귤, 유자, 자몽, 레몬, 사과 발효물의 최대 항바이러스능은 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 25.96 ± 13.07 , 15.25 ± 6.27 , -1.48 ± 3.28 , 23.40 ± 3.51 , $-22.57 \pm 6.23\%$ 를 나타내었다. 상기 결과에서 자몽을 제외한 감귤, 유자 및 레몬은 모두 발효물이 항바이러스능이 증가하였고, 사과는 분쇄액과 발효물에서 모두 항바이러스능을 나타내지 않는 것을 확인하였다(도 5).

- [0093] <실시예 5> 로타바이러스에 대한 굴나무속 열매 발효물의 항바이러스능 확인
- [0094] 상기 <실시예 1>의 방법으로 제조된 굴나무속 열매 발효물의 로타바이러스에 대한 항바이러스능을 MA104 세포주를 이용하여 확인하였다.
- [0095] 구체적으로, 1.5×10^4 개의 MA104 세포(ATCC, 미국)를 96웰 플레이트의 각 웰에 넣고 16시간 동안 배양한 후, 각 웰의 배양 상등액을 제거하고 TCID50으로 적정한 로타바이러스 용액을 각 웰에 첨가하였다. 그리고나서 타미플루 및 리바비린의 농도가 각각 0.1, 1, 10 및 100 $\mu\text{g/ml}$ 이 되도록 각 웰을 처리하고, 대한민국 등록특허 제 10-0682069호에 제시된 방법에 따라 로타바이러스 증식 억제효과를 측정하였다.
- [0097] <실시예 6> 코로나 바이러스에 대한 굴나무속 열매 발효물의 항바이러스능 확인
- [0098] 상기 <실시예 1>의 방법으로 제조된 굴나무속 열매 발효물의 코로나 바이러스에 대한 항바이러스능을 Vero 세포주를 이용하여 확인하였다.
- [0099] 구체적으로, 1.5×10^4 개의 Vero 세포(ATCC, 미국)를 96웰 플레이트의 각 웰에 넣고 16시간 동안 배양한 후, 각 웰의 배양 상등액을 제거하고 TCID25로 적정한 PEDV(porcine epidemic diarrhea virus) 용액을 각 웰에 첨가하였다. 그리고나서 타미플루 및 리바비린의 농도가 각각 0.1, 1, 10 및 100 $\mu\text{g/ml}$ 이 되도록 각 웰을 처리하고, 대한민국 등록특허 제 10-0682069호에 제시된 방법에 따라 코로나 바이러스 증식 억제효과를 측정하였다.
- [0101] <실시예 7> 굴나무속 열매 발효물의 독성확인
- [0102] 상기 <실시예 1>의 방법으로 제조된 굴나무속 열매 발효물의 독성을 확인하기 위한 실험을 수행하였다.
- [0103] 구체적으로, 굴나무속 열매 발효물을 물에 용해한 후, 이를 마우스(군당 10마리)에 각각 10 g/kg을 투여한 다음 7일 동안 관찰하였고, 그 결과 사망하는 쥐가 없는 것으로 보아 본 발명의 굴나무속 열매 발효물은 독성이 없음을 확인하였다.
- [0105] <제조예 1> 약학적 제제의 제조
- [0106] <1-1> 산제의 제조
- | | | |
|--------|-------------------|-----|
| [0107] | 본 발명의 굴나무속 열매 발효물 | 2 g |
| [0108] | 유당 | 1 g |
- [0109] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.
- [0111] <1-2> 정제의 제조
- | | | |
|--------|-------------------|--------|
| [0112] | 본 발명의 굴나무속 열매 발효물 | 100 mg |
| [0113] | 옥수수전분 | 100 mg |
| [0114] | 유 당 | 100 mg |
| [0115] | 스테아린산 마그네슘 | 2 mg |
- [0116] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.
- [0118] <1-3> 캡슐제의 제조
- | | | |
|--------|-------------------|--------|
| [0119] | 본 발명의 굴나무속 열매 발효물 | 100 mg |
|--------|-------------------|--------|

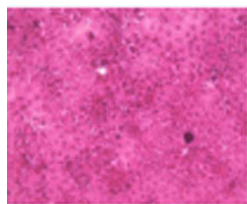
[0120]	옥수수전분	100 mg
[0121]	유 당	100 mg
[0122]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0123]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.	
[0125]	<1-4> 환의 제조	
[0126]	본 발명의 굴나무속 열매 발효물	1 g
[0127]	유당	1.5 g
[0128]	글리세린	1 g
[0129]	자일리톨	0.5 g
[0130]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 방법에 따라 1환 당 4 g이 되도록 제조하였다.	
[0132]	<1-5> 과립의 제조	
[0133]	본 발명의 굴나무속 열매 발효물	150 mg
[0134]	대두추출물	50 mg
[0135]	포도당	200 mg
[0136]	전분	600 mg
[0137]	상기의 성분을 혼합한 후, 30% 에탄올 100 mg을 첨가하여 섭씨 60℃에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충전하였다.	
[0139]	<제조예 2> 건강식품의 제조	
[0140]	<2-1> 밀가루 식품의 제조	
[0141]	본 발명의 굴나무속 열매 발효물 0.5 ~ 5.0 중량부를 밀가루에 첨가하고, 이 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하였다.	
[0143]	<2-2> 스프 및 육즙(gravies)의 제조	
[0144]	본 발명의 굴나무속 열매 발효물 0.1 ~ 5.0 중량부를 스프 및 육즙에 첨가하여 건강 증진용 육가공 제품, 면류의 수프 및 육즙을 제조하였다.	
[0146]	<2-3> 그라운드 비프(ground beef)의 제조	
[0147]	본 발명의 굴나무속 열매 발효물 10 중량부를 그라운드 비프에 첨가하여 건강 증진용 그라운드 비프를 제조하였다.	
[0149]	<2-4> 유제품(dairy products)의 제조	
[0150]	본 발명의 굴나무속 열매 발효물 5~10 중량부를 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.	

- [0152] <2-5> 선식의 제조
- [0153] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다.
- [0154] 김정콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 찌서 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다.
- [0155] 본 발명의 굴나무속 열매 발효물을 진공 농축기에서 감압농축하고, 분무, 열풍건조기로 건조하여 얻은 건조물을 분쇄기로 입도 60 메쉬로 분쇄하여 건조분말을 얻었다.
- [0156] 상기에서 제조한 곡물류, 종실류 및 본 발명의 굴나무속 열매 발효물을 다음의 비율로 배합하여 제조하였다.
- [0157] 곡물류(현미 30 중량부, 율무 15 중량부, 보리 20 중량부),
- [0158] 종실류(들깨 7 중량부, 김정콩 8 중량부, 검정깨 7 중량부),
- [0159] 본 발명의 굴나무속 열매 발효물(3 중량부),
- [0160] 영지(0.5 중량부),
- [0161] 지황(0.5 중량부)
- [0163] <제조예 3> 음료의 제조
- [0164] <3-1> 건강음료의 제조
- [0165] 액상과당(0.5%), 올리고당(2%), 설탕(2%), 식염(0.5%), 물(75%)과 같은 부재료와 본 발명의 굴나무속 열매 발효물 5 g을 균질하게 배합하여 순간 살균을 한 후 이를 유리병, 패트병 등 소포장 용기에 포장하여 제조하였다.
- [0167] <3-2> 야채 주스의 제조
- [0168] 본 발명의 굴나무속 열매 발효물 5 g을 토마토 또는 당근 주스 1,000 ml에 가하여 야채 주스를 제조하였다.
- [0170] <3-3> 과일 주스의 제조
- [0171] 본 발명의 굴나무속 열매 발효물 1 g을 사과 또는 포도 주스 1,000 ml 에 가하여 과일 주스를 제조하였다.
- [0173] <제조예 4> 사료의 제조
- [0174] <4-1> 사료첨가제의 제조
- | | | |
|--------|-------------------|-----------|
| [0175] | 본 발명의 굴나무속 열매 발효물 | 0.1~10% |
| [0176] | 제 3 인산칼슘 | 1~20% |
| [0177] | 비타민 E | 0.01~0.1% |
| [0178] | 효소 분말 | 1~10% |
| [0179] | 유산균 | 0.1~10% |
| [0180] | 포도당 | 20~90% |
- [0182] <4-2> 사료의 제조
- [0183] 상기 <제조예 1>의 사료첨가제를 유효성분으로 하여 하기와 같은 조성으로 사료를 제조하였다.
- [0184] 제조예 1의 사료첨가제 0.1~10%

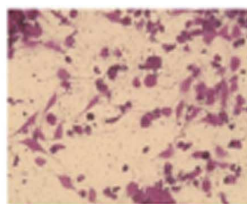
[0185]	밀기울	40~49.9%
[0186]	마일로	21.20%
[0187]	대두박	20.00%
[0188]	어분	3.00%
[0189]	당밀	4.00%
[0190]	미네랄	1.53%
[0191]	비타민	0.27%

도면

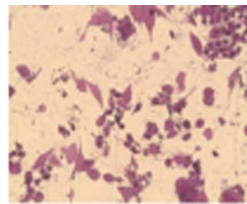
도면1



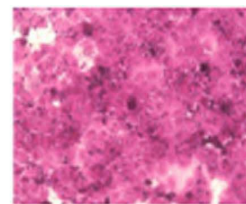
비감염세포



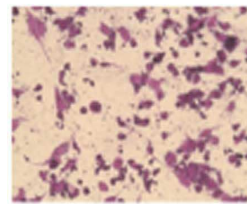
인플루엔자감염세포



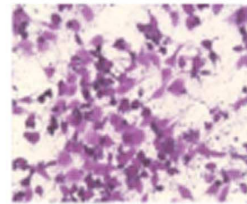
감염-타미플루 투여



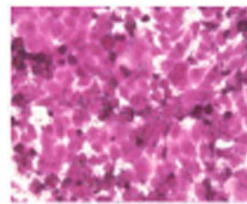
감염-리바비린 투여



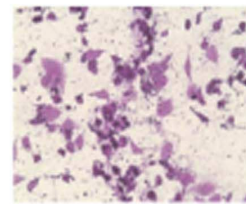
감염-감귤 원액 투여



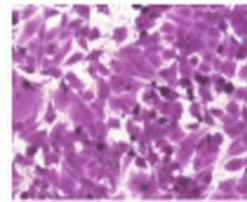
감염-레몬 원액 투여



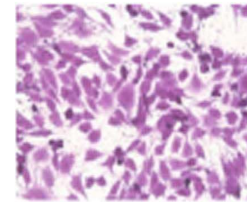
감염-유자 원액 투여



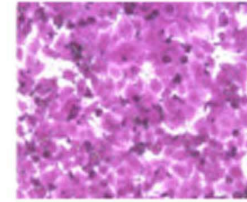
감염-자몽 원액 투여



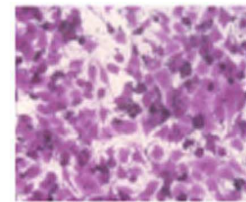
감염-감귤 발효액 투여



감염-레몬 발효액 투여

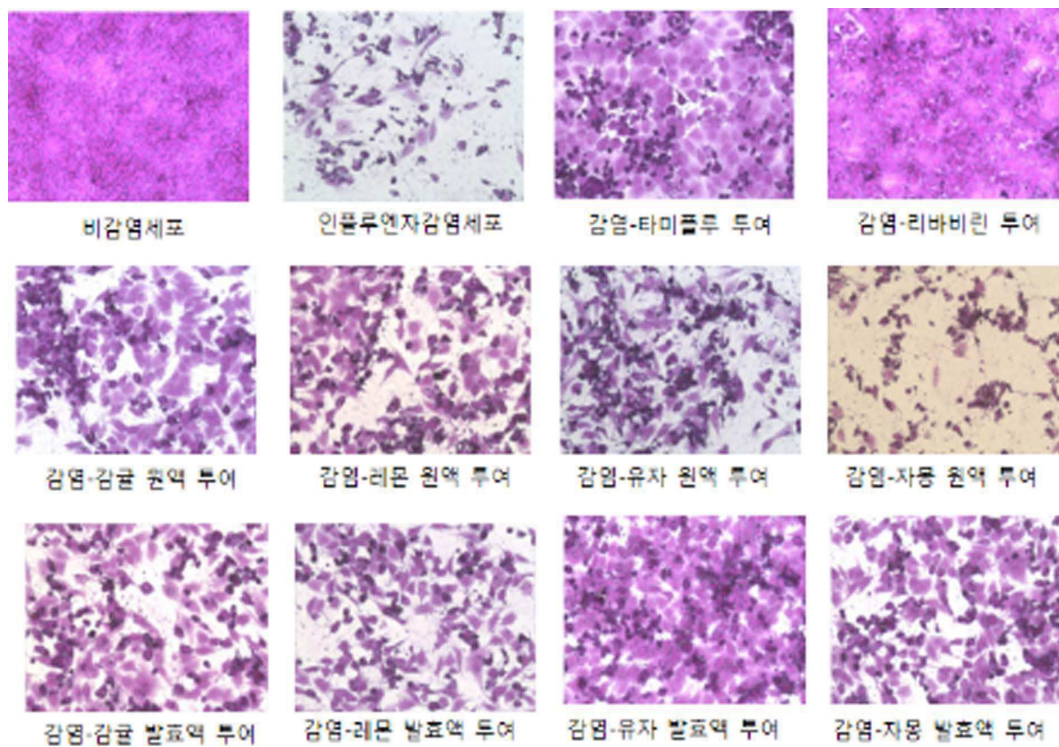


감염-유자 발효액 투여

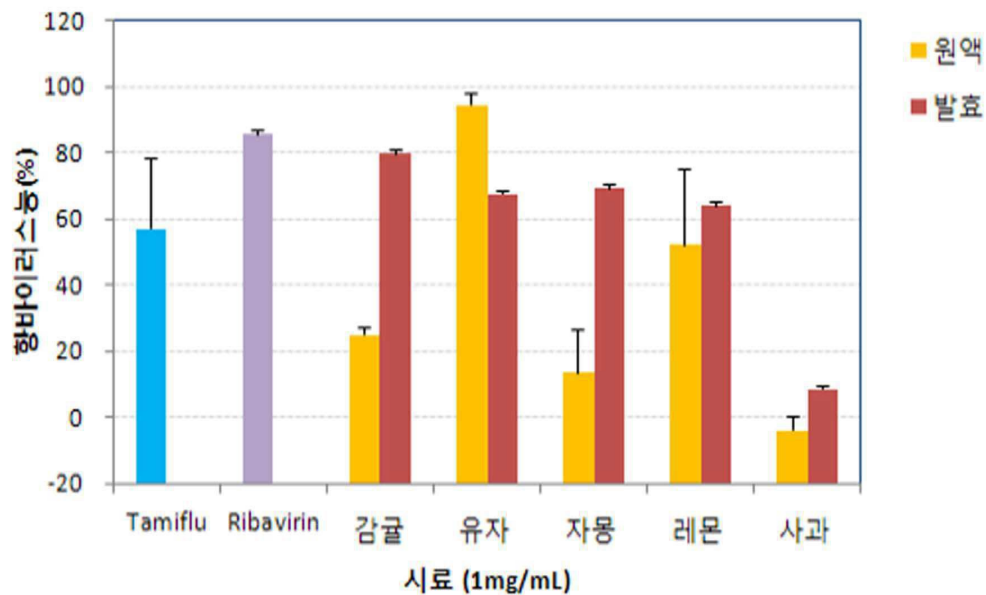


감염-자몽 발효액 투여

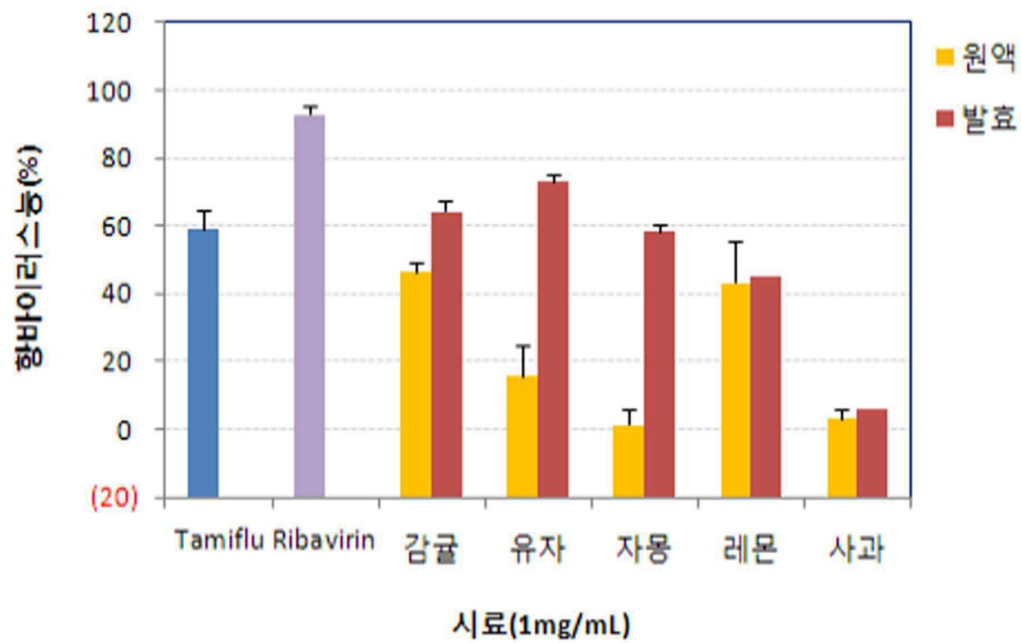
도면2



도면3



도면4



도면5

