



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0145464
(43) 공개일자 2023년10월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/216 (2006.01) A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01) A61K 33/32 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/216 (2013.01)
A61K 31/191 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7031702
(22) 출원일자(국제) 2022년05월09일
심사청구일자 2023년09월15일
(85) 번역문제출일자 2023년09월15일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/091766
(87) 국제공개번호 WO 2022/237731
국제공개일자 2022년11월17일
(30) 우선권주장
202110509462.6 2021년05월11일 중국(CN)

(71) 출원인
스완 주장 바이오로지컬 사이언스 앤드 테크놀로지 컴퍼니 리미티드
중국 610041 스완 하이-테크 디스트릭트 청두 세컨드 키위안 사우스 로드 넘버 10
(72) 발명자
장 계
중국 610041 스완 하이-테크 디스트릭트 청두 세컨드 키위안 사우스 로드 넘버 10
리 윈빈
중국 610041 스완 하이-테크 디스트릭트 청두 세컨드 키위안 사우스 로드 넘버 10
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **고지혈증을 치료하는 약물 조성물 및 그 제조 방법**

(57) 요약

본 발명은 고지혈증을 치료하는 약물 조성물 및 그 제조 방법에 관한 것으로, 상기 약물 조성물은 클로로겐산, 비타민, 약학적으로 허용 가능한 보조 물질 및 선택적인 미량 원소를 포함하고, 본 발명의 고지혈증을 치료하는 약물 조성물은 혈청 전체 콜레스테롤 및 혈청 트리글리세라이드를 저하시키고, 고밀도 지단백 함량을 높이는 효과가 우수하고, 약물 조성물은 성분이 명확하고, 조성이 간단하고, 안전하고 부작용이 없어, 고지혈증의 임상 치료에 널리 응용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/375 (2013.01)

A61K 33/32 (2013.01)

A61P 3/06 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

황 왕

중국 610041 스촨 하이-테크 디스트릭트 청두 세컨드 키위안 사우스 로드 넘버 10

장 페이

중국 610041 스촨 하이-테크 디스트릭트 청두 세컨드 키위안 사우스 로드 넘버 10

장 야

중국 610041 스촨 하이-테크 디스트릭트 청두 세컨드 키위안 사우스 로드 넘버 10

쉬 민

중국 610041 스촨 하이-테크 디스트릭트 청두 세컨드 키위안 사우스 로드 넘버 10

명세서

청구범위

청구항 1

클로로겐산, 비타민, 약학적으로 허용 가능한 보조 물질 및 선택적인 미량 원소를 포함하는, 고지혈증을 치료하는 약물 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 고지혈증을 치료하는 약물 조성물은 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소를 유일한 활성 성분으로 하는, 고지혈증을 치료하는 약물 조성물.

청구항 3

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 비타민은, 비타민C, 비타민E, 비타민 B6, 비타민B12 또는 그 조합으로부터 선택되고; 바람직하게는, 상기 비타민은 비타민C로부터 선택되는, 고지혈증을 치료하는 약물 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 미량 원소는 아연, 망간, 셀레늄, 크롬, 구리 또는 그 조합으로부터 선택되고; 바람직하게는, 상기 미량 원소는 글루콘산 아연, 글루콘산 망간, 염화 크롬, 글루콘산 구리 또는 그 조합으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는, 상기 미량 원소는 글루콘산 망간으로부터 선택되는, 고지혈증을 치료하는 약물 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 중량비는 100:1-5:0.01-0.05이고; 바람직하게는, 상기 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 중량비는 100:2-4:0.02-0.04이고; 더욱 바람직하게는, 상기 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 중량비는 100:3:0.03인, 고지혈증을 치료하는 약물 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 고지혈증을 치료하는 약물 조성물은 위장관 또는 위장관 외의 경로를 통해 투여될 수 있고, 바람직하게는, 위장관을 통해 투여하는 약물 제형은, 정제, 캡슐, 과립제, 드링크제를 포함하고, 위장관 외의 경로를 통해 투여하는 약물 제형은, 주사액, 대용량 주사제, 동결 건조 분말 주사제를 포함하는, 고지혈증을 치료하는 약물 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 고지혈증을 치료하는 약물 조성물의 제조 방법에 있어서,

(1)양에 따라 각 원료를 칭량하는 단계;

(2)본 분야의 일반적인 방법에 따라 위장관 또는 위장관 외의 경로를 통해 투여하는 약물 제형을 제조하는 단계;를 포함하는, 고지혈증을 치료하는 약물 조성물의 제조 방법.

청구항 8

고지혈증을 치료하는 약물 조성물 제조에서의 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 조합의 용도.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 비타민은 비타민C, 비타민E, 비타민 B6, 비타민B12 또는 그 조합으로부터 선택되고, 상기 미량 원소는 아연, 망간, 셀레늄, 크롬, 구리 또는 그 조합으로부터 선택되는, 고지혈증을 치료하는 약물 조성물 제조에서의 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 조합의 용도.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 중량비는 100:1-5:0.01-0.05인, 고지혈증을 치료하는 약물 조성물 제조에서의 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 조합의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 약물 분야에 속하며, 구체적으로 고지혈증을 치료하는 약물 조성물 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 고지혈증(Hyperlipoproteinemia)이란 혈장 내 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수준이 높아지고, 고밀도 지단백 함량이 낮아지는 것을 말하며, 죽상동맥경화증, 관상동맥심장병, 고혈압, 당뇨병, 뇌졸중 등의 질병을 유발하는 중요 요인 중 하나이다. 현재 국내외에는 고지혈증에 대한 통일된 진단 기준이 없으며, 일반적으로 혈장 전체 콜레스테롤 농도가 5.17mmol/L(200mg/dl)을 초과하면 고콜레스테롤혈증으로 진단할 수 있고, 혈장 트리글리세라이드 농도가 2.3mmol/L(200mg/dl)를 초과하면 고트리글리세라이드혈증으로 진단할 수 있다.

[0003] 고지혈증은 원발성 고지혈증 및 속발성 고지혈증 두 가지로 분류할 수 있다. 원발성 고지혈증은 지질 및 지단백 대사의 유전적 이상으로 인한 것이며, 속발성 고지혈증은 대부분 당뇨병, 고혈압, 간질환, 신장질환, 갑상선질환 및 음주, 흡연, 고지방식 등의 대사성 질환에 의해 이차적으로 발생한다.

[0004] 현재 고지혈증의 치료 방법은 비약물 치료 및 약물 치료를 포함하고, 비약물 치료는 일반적으로 체중 조절, 운동 단련, 금연, 식이요법 등 방법을 통해 고지혈증을 치료하는 반면, 약물 치료는 혈청 전체 콜레스테롤과 저밀도 지단백 수준을 낮추는 스타틴계 약물 또는 혈청 트리글리세라이드 수준을 낮출 수 있는 피브레이트계 및 니코틴산계 등 약물을 투여하는 것을 포함한다.

[0005] 클로로겐산은 식물의 호기성 호흡 과정에서, 오탄당 인산화 경로 중간 생성물을 통해 합성되는 페닐프로파노이드계 물질로서, 추출 기술이 성숙되고, 소량 합성도 가능하다. 클로로겐산은 이미 식품, 헬스 케어 제품, 화장품 및 약품 등 다양한 분야에서 개발되어 응용되고 있다. 현재 연구 결과에 따르면, 클로로겐산은 심혈관 보호, 항산화, 항외선, 항방사선, 항암, 항박테리아, 항바이러스, 면역 조절 및 대사 장애 치료 등 다양한 약리학적 작용이 있는 것으로 나타났다.

[0006] 기존 연구에서 비타민E, 비타민C와 같은 비타민, 아연, 구리, 망간, 철, 크롬, 셀레늄, 칼슘, 마그네슘 등과 같은 미량 원소는 모두 지질 대사와 관련이 있음이 밝혀졌으며, 이를 기초로 일부 학자들은 미량 원소를 보충하여 지질대사 수준을 조절할 것을 제안하고 있지만, 비타민과 미량 원소의 혈중 지질 조절 효과가 아직 명확하지 않으며, 비타민, 미량 원소의 과잉 보충은 다양한 건강 문제를 일으킬 수도 있으므로, 비타민 및 미량 원소를 보충하여 고지혈증을 치료하는 임상보고는 아직 없다.

[0007] 본 발명은 고지혈증 치료 효과가 우수한 약물 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 고지혈증을 치료하는 약물 조성물 및 그 제조 방법 및 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 일 측면에서, 본 발명은 클로로겐산, 비타민, 약학적으로 허용 가능한 보조 물질 및 선택적인 미량 원소를 포함

하는, 고지혈증을 치료하는 약물 조성물을 제공한다.

- [0010] 바람직하게는, 상기 비타민은, 비타민C, 비타민E, 비타민 B6, 비타민B12 또는 그 조합으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는, 상기 비타민은 비타민C로부터 선택된다.
- [0011] 바람직하게는, 상기 미량 원소는, 아연, 망간, 셀레늄, 크롬, 구리 또는 그 조합으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는, 상기 미량 원소는 글루콘산 아연, 글루콘산 망간, 염화 크롬, 글루콘산 구리 또는 그 조합으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는, 상기 미량 원소는 글루콘산 망간으로부터 선택된다.
- [0012] 바람직하게는, 상기 약학적으로 허용 가능한 보조 물질은 충전제, 접합제, 붕해제, 율활제, 용매, 향산화제, 스캐폴딩제 등으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는, 상기 향산화제는 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨 및 L-시스테인 염산염 중 1종 또는 2종 이상의 혼합으로부터 선택되고, 상기 스캐폴딩제는 스크로스, 만니톨, 글루코스, 락토스, 트레할로스, 히드록시에틸 전분, 텍스트란20, 소르비톨, PEG1000, 글리세린, 글리신, 1,2-프로판디올 중 1종 또는 2종 이상의 혼합으로부터 선택된다.
- [0013] 바람직하게는, 상기 고지혈증을 치료하는 약물 조성물은 클로로겐산, 비타민 선택적인 미량 원소를 유일한 활성 성분으로 한다.
- [0014] 바람직하게는, 상기 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 중량비는 100:1-5:0.01-0.05이고; 더욱 바람직하게는, 상기 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 중량비는 100:2-4:0.02-0.04이고; 가장 바람직하게는, 상기 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 중량비는 100:3:0.03이다.
- [0015] 본 발명에 따른 상기 고지혈증을 치료하는 약물 조성물은 위장관 또는 위장관 외의 경로를 통해 투여될 수 있고, 더욱 바람직하게는, 본 발명에 따른 상기 고지혈증을 치료하는 약물 조성물은 위장관 외의 경로를 통해 투여된다.
- [0016] 바람직하게는, 본 발명에 따른 고지혈증을 치료하는 약물 조성물이 위장관을 통해 투여하는 약물 제형은, 정제, 캡슐, 과립제, 드링크제 등을 포함할 수 있고, 위장관 외의 경로를 통해 투여될 수 있는 약물 제형은, 주사액, 대용량 주사제, 동결 건조 분말 주사제 등을 포함한다.
- [0017] 다른 일 측면에서, 본 발명은 고지혈증을 치료하는 약물의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은,
- [0018] (1)양에 따라 각 원료를 칭량하는 단계;
- [0019] (2)본 분야의 일반적인 방법에 따라 위장관 또는 위장관 외의 경로를 통해 투여하는 약물 제형을 제조하는 단계;를 포함한다.
- [0020] 구체적으로, 본 발명은 고지혈증을 치료하는 주사액의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은,
- [0021] (1)양에 따라 각 원료를 칭량하는 단계;
- [0022] (2)주사용수를 취하여, 클로로겐산, 향산화제, 비타민 및 선택적인 미량 원소를 순서대로 첨가하고, 완전히 용해될 때까지 교반한 후 부피를 정하고, pH를 2-5로 조절하고, 활성탄을 추가하여, 20-40분간 교반한 후 여과하여 활성탄을 제거하고, 다시 0.22 μ m의 친수성 미세다공성 필터막을 사용하여 여액이 맑아질 때까지 미세 여과하고, 무균 충전하여 획득하는 단계;를 포함한다.
- [0023] 본 발명은 고지혈증을 치료하는 동결 건조 분말 주사제의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은,
- [0024] (1)양에 따라 각 원료를 칭량하는 단계;
- [0025] (2)주사용수를 취하여, 클로로겐산, 향산화제, 스캐폴딩제, 비타민 및 선택적인 미량 원소를 순서대로 첨가하고, 완전히 용해될 때까지 교반한 후 부피를 정하고, pH를 2-5로 조절하고, 활성탄을 추가하여, 20-40분간 교반한 후 여과하여 활성탄을 제거하고, 다시 0.22 μ m의 친수성 미세다공성 필터막을 사용하여 여액이 맑아질 때까지 미세 여과하고, 무균 충전하고, 동결 건조하여 획득하는 단계;를 포함한다.
- [0026] 본 발명은 고지혈증을 치료하는 제제의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은,
- [0027] (1)양에 따라 각 원료를 칭량하는 단계;
- [0028] (2)클로로겐산, 비타민, 선택적인 미량 원소 및 충전제, 붕해제를 60-100메쉬의 체에 통과시킨 후 균일하게 혼합하고, 적당량의 접합제를 취하여 연한 소재로 제조하고, 14메쉬의 체에 통과시키고, 12메쉬의 체에 통과시켜 입자를 균일하게 하고, 율활제를 첨가한 후 균일하게 혼합하고 정제로 압축하여 획득하는 단계;를

포함한다.

- [0029] 다른 일 측면에서, 본 발명은 고지혈증을 치료하는 약물 조성물 제조에서의 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소 조합의 용도를 제공한다.
- [0030] 바람직하게는, 상기 비타민은, 비타민C, 비타민E, 비타민 B6, 비타민B12 또는 그 조합으로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는, 상기 비타민은 비타민C로부터 선택된다.
- [0031] 바람직하게는, 상기 미량 원소는, 아연, 망간, 셀레늄, 크롬, 구리 또는 그 조합으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는, 상기 미량 원소는 글루콘산 아연, 글루콘산 망간, 염화 크롬, 글루콘산 구리 또는 그 조합으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는, 상기 미량 원소는 글루콘산 망간으로부터 선택된다.
- [0032] 바람직하게는, 상기 약학적으로 허용 가능한 보조 물질은 충전제, 접합제, 붕해제, 율활제, 용매, 항산화제, 스키펀딩제 등으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는, 상기 항산화제는 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨 및 L-시스테인 염산염 중 1종 또는 2종 이상의 혼합으로부터 선택되고, 상기 스키펀딩제는 스크로스, 만니톨, 글루코스, 락토스, 트레할로스, 히드록시에틸 전분, 텍스트란20, 소르비톨, PEG1000, 글리세린, 글리신, 1,2-프로판디올 중 1종 또는 2종 이상의 혼합으로부터 선택된다.
- [0033] 바람직하게는, 상기 고지혈증을 치료하는 약물 조성물은 클로로겐산, 비타민 선택적인 미량 원소를 유일한 활성 성분으로 한다.
- [0034] 바람직하게는, 상기 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 중량비는 100:1-5:0.01-0.05이고; 더욱 바람직하게는, 상기 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 중량비는 100:2-4:0.02-0.04이고; 가장 바람직하게는, 상기 클로로겐산, 비타민 및 선택적인 미량 원소의 중량비는 100:3:0.03이다.
- [0035] 본 발명에 따른 상기 고지혈증을 치료하는 약물 조성물은 위장관 또는 위장관 외의 경로를 통해 투여될 수 있고, 더욱 바람직하게는, 본 발명에 따른 상기 고지혈증을 치료하는 약물 조성물은 위장관 외의 경로를 통해 투여된다.
- [0036] 바람직하게는, 본 발명에 따른 상기 고지혈증을 치료하는 약물 조성물이 위장관을 통해 투여하는 약물 제형은, 정제, 캡슐, 과립제, 드링크제 등을 포함할 수 있고, 위장관 외의 경로를 통해 투여될 수 있는 약물 제형은, 주사액, 대용량 주사제, 동결 건조 분말 주사제 등을 포함한다.

발명의 효과

- [0037] 본 발명의 유익한 효과:
- [0038] 본 발명은 클로로겐산과 비타민 및 선택적인 미량 원소를 조합하여 고지혈증을 치료하는 효과가 우수한 약물 조성물을 획득하고, 특히 클로로겐산, 비타민C 및 글루콘산 망간 조합의 효과가 가장 우수하며, 혈청 전체 콜레스테롤 및 혈청 트리글리세라이드 수준을 현저하게 저하시키고, 고밀도 지단백 함량을 높일 수 있다. 본 발명의 고지혈증을 치료하는 약물 조성물은 성분이 명확하고, 조성이 간단하고, 혈중 지질 저하 효과가 확실하고, 안전하고 부작용이 없어, 고지혈증의 임상 치료에 널리 응용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0039] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위해 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.
- [0040] 실시예1: 고지혈증을 치료하는 주사액
- [0041] 100g의 클로로겐산, 3g의 비타민C, 1g의 중아황산나트륨, 0.03g의 글루콘산 망간, 적당량의 주사용수로 아래 방법에 따라 제조한다:
- [0042] (1)양에 따라 각 원료를 칭량하고;
- [0043] (2)주사용수를 취하여, 클로로겐산, 중아황산나트륨, 비타민C 및 글루콘산 망간을 순서대로 첨가하고, 완전히 용해될 때까지 교반하고, pH를 3.5로 제어하고, 2000mL로 부피를 정하고, 활성탄을 첨가하고, 20-40분간 교반한 후 여과하여 활성탄을 제거하고, 다시 0.22 μ m의 친수성 미세다공성 필터막을 사용하여 여액이 맑아질 때까지 미세 여과하고, 무균 충전하여 1000개를 획득한다.
- [0044] 실시예2: 고지혈증을 치료하는 동결 건조 분말 주사제

[0045] 100g의 클로로겐산, 4g의 비타민C, 2g의 중아황산나트륨, 0.05g의 글루콘산 망간, 80g의 만니톨, 적당량의 주사용수로 아래 방법에 따라 제조한다:

[0046] (1)양에 따라 각 원료를 칭량하고;

[0047] (2)주사용수를 취하여, 클로로겐산, 중아황산나트륨, 만니톨, 비타민C 및 글루콘산 망간을 순서대로 첨가하고, 완전히 용해될 때까지 교반하고, pH를 4로 제어하고, 2000mL로 부피를 정하고, 활성탄을 첨가하고, 20-40분간 교반한 후 여과하여 활성탄을 제거하고, 다시 0.22 μ m의 친수성 미세다공성 필터막을 사용하여 여액이 맑아질 때까지 미세 여과하고, 1000개를 무균 충전하고, 동결 건조하여 획득한다.

[0048] 실시예3: 고지혈증을 치료하는 정제

[0049] 100g의 클로로겐산, 3g의 비타민C, 0.03g의 글루콘산 망간, 364g의 미결정 셀룰로오스, 30g의 크로스카멜로스나트륨, 3g의 스테아린산마그네슘, 적당량의 에탄올로 아래 방법에 따라 제조한다:

[0050] (1)양에 따라 각 원료를 칭량하고;

[0051] (2)클로로겐산, 글루콘산 망간, 비타민C, 미결정 셀룰로오스, 크로스카멜로스나트륨을 80메쉬의 체에 통과시킨 후 균일하게 혼합하고, 적당량의 에탄올을 취하여 연한 소재로 제조하고, 14메쉬의 체에 통과시켜 입자를 제조한 후 건조시키고, 12메쉬의 체에 통과시켜 입자를 균일하게 하고, 스테아린산마그네슘을 첨가한 후 균일하게 혼합하고 정제로 압축하여, 고지혈증을 치료하는 정제 1000개를 획득한다.

[0052] 효과예1: 본 발명의 고지혈증을 치료하는 약물 조성물의 지질 저하 효과

[0053] 1.1 실험 약물

그룹별	실험 약물
1	클로로겐산
2	클로로겐산:비타민 C=20:1.2
3	클로로겐산:비타민 E=20:1.2
4	클로로겐산:비타민 C:비타민 E=20:0.6:0.6
5	클로로겐산:글루콘산 아연=20:1.2
6	클로로겐산:글루콘산 망간=20:1.2
7	클로로겐산:염화 크롬=20:1.2
8	클로로겐산:글루콘산 아연:글루콘산 망간=20:0.6:0.6
9	클로로겐산:글루콘산 아연:염화 크롬=20:0.6:0.6
10	클로로겐산:글루콘산 망간:염화 크롬=20:0.6:0.6
11	클로로겐산:글루콘산 아연:글루콘산 망간:염화 크롬=20:0.4:0.4:0.4
12	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 아연=20:0.6:0.6
13	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 망간=20:0.6:0.6
14	클로로겐산:비타민 C:염화 크롬=20:0.6:0.6
15	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 아연:글루콘산 망간=20:0.4:0.4:0.4
16	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 아연:염화 크롬=20:0.4:0.4:0.4
17	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 망간:염화 크롬=20:0.4:0.4:0.4
18	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 아연:글루콘산 망간:염화 크롬=20:0.3:0.3:0.3:0.3

[0054]

[0055] 이상의 약물들은 모두 실시예1의 방법에 따라 주사액 또는 유탁액으로 제조하고, 여기서 활성 약물의 전체 농도를 모두 0.53%로 조절하고, 유탁액은 사용하기 전에 균일하게 혼합한다.

[0056] 1.2 실험 동물

[0057] 체중이 18-20g인 수컷 쿤밍 마우스 210마리를 1일 동안 사육하여 적응시킨 후 21그룹으로 랜덤으로 나누고, 각 그룹은 10마리이며, 각각 정상 그룹, 모델 그룹, 공백 그룹 및 약물 1-18 그룹이고, 실험 첫날로 기록하고, 정상 그룹은 일반 사료를 주고, 모델 그룹, 공백 그룹 및 약물 1-18 그룹의 마우스는 모두 고지방 사료를 주고, 상기 일반 사료의 조성은, 옥수수 가루 60%, 밀기울 35%, 밀가루 2%, 어분 1.5%, 식염 1%, 어간유 0.5%이고, 상기 고지방 사료의 조성은 콜레스테롤 2%, 콜산나트륨 0.5%, 라드 7.5%, 일반 사료 90%이고, 모든 마우스는 모두 마음대로 물을 마신다. 각 그룹의 마우스는 상응한 실험 약물을 매일 2회, 매회 200 μ L를 꼬리 정맥 주사하고, 정상 그룹과 공백 그룹은 같은 양의 주사용수를 꼬리 정맥 주사한다. 4주간 연속 사육하고, 6일차, 13일차, 20일차 및 27일차에 8h 동안 물 섭취를 중단한 후 무게를 측정한다. 실험 28일차, 마지막 투여 2h 후 마우스의 안와에서 혈액을 채취하고, ELISA법으로 혈청 전체 콜레스테롤, 트리글리세라이드 및 고밀도 지단백 함량을 측정하고, 마우스를 경추 탈골시켜 희생시킨 후 온전한 간을 적출하고, 0-4 $^{\circ}$ C의 생리 식염수로 간을 세척하고, 여과지로 건조시킨 후 무게를 측정하고, 간 지수를 계산하며, 구체적인 실험 결과는 표 1-2를 참고한다.

[0058] 간 지수=간의 습중량/체중*100.

[0059] 1.3 실험 결과

[0060] 통계 소프트웨어 SPSS의 다요인 분산 분석 모듈을 응용하여 데이터 분석을 진행하고, P<0.05는 차이가 통계학적으로 의의가 있음을 의미하고, P<0.01는 차이에 유의미한 차이가 있음을 의미한다.

[0061] 표 1 본 발명의 약물 조성물의 고지방식 마우스의 체중에 대한 영향

표 1

[0062]

그룹별	체중(g)				
	초기 체중	6일차	13일차	20일차	27일차
공백 그룹	19.53 \pm 0.13	21.35 \pm 0.22	23.37 \pm 0.29	24.67 \pm 0.18	27.16 \pm 0.24
모델 그룹	19.15 \pm 0.14	22.62 \pm 0.31	25.48 \pm 0.33 Δ	27.05 \pm 0.36 Δ	29.13 \pm 0.31 Δ
1	19.36 \pm 0.16	22.51 \pm 0.28	25.11 \pm 0.26	26.76 \pm 0.34	28.07 \pm 0.21
2	19.72 \pm 0.21	22.75 \pm 0.32	24.97 \pm 0.30	26.14 \pm 0.25	27.86 \pm 0.34
3	19.52 \pm 0.16	23.32 \pm 0.27	25.34 \pm 0.34	26.85 \pm 0.31	28.18 \pm 0.41
4	19.13 \pm 0.19	22.97 \pm 0.24	25.15 \pm 0.29	26.52 \pm 0.35	27.67 \pm 0.37
5	19.73 \pm 0.22	23.34 \pm 0.31	25.69 \pm 0.33	27.28 \pm 0.37	28.24 \pm 0.41
6	19.64 \pm 0.27	23.27 \pm 0.26	25.37 \pm 0.31	26.51 \pm 0.29	27.66 \pm 0.35
7	19.65 \pm 0.31	23.09 \pm 0.33	24.91 \pm 0.35	25.87 \pm 0.36	26.91 \pm 0.40
8	19.11 \pm 0.18	22.84 \pm 0.27	24.34 \pm 0.36	25.69 \pm 0.31	26.88 \pm 0.37
9	19.50 \pm 0.23	23.15 \pm 0.30	24.62 \pm 0.37	25.85 \pm 0.37	26.63 \pm 0.38
10	19.69 \pm 0.21	23.52 \pm 0.23	24.89 \pm 0.41	26.11 \pm 0.45	27.71 \pm 0.47
11	19.49 \pm 0.18	22.73 \pm 0.23	24.22 \pm 0.28	25.78 \pm 0.31	27.42 \pm 0.36
12	19.36 \pm 0.27	22.52 \pm 0.31	24.31 \pm 0.33	25.66 \pm 0.38	27.69 \pm 0.45
13	19.47 \pm 0.32	22.07 \pm 0.27	24.07 \pm 0.31	25.15 \pm 0.36	26.74 \pm 0.41
14	19.81 \pm 0.26	21.82 \pm 0.33	23.74 \pm 0.29	24.93 \pm 0.27	26.93 \pm 0.39
15	19.66 \pm 0.19	21.94 \pm 0.28	24.15 \pm 0.35	25.07 \pm 0.38	27.68 \pm 0.44
16	19.32 \pm 0.25	22.03 \pm 0.24	24.38 \pm 0.31	25.59 \pm 0.29	27.81 \pm 0.36
17	19.41 \pm 0.17	22.29 \pm 0.35	24.72 \pm 0.29	26.01 \pm 0.36	27.64 \pm 0.42
18	19.65 \pm 0.21	22.71 \pm 0.28	25.65 \pm 0.33	26.89 \pm 0.45	28.38 \pm 0.51

[0063] 공백 그룹과 비교: Δ , P<0.05.

[0064] 표 2 본 발명의 약물 조성물의 고지방식 마우스의 간 지수 및 혈중 지질에 대한 영향

표 2

[0065]

그룹별	전체 콜레스테롤(mmol/L)	트리글리세라이드(mmol/L)	고밀도 지단백(mmol/L)	간의 습중량 (g)	간 지수
공백 그룹	3.47 \pm 0.08	0.82 \pm 0.04	2.26 \pm 0.11	1.131 \pm 0.073	4.16
모델 그룹	5.39 \pm 0.15 $\Delta\Delta$	1.44 \pm 0.06 Δ	0.97 \pm 0.08 $\Delta\Delta$	1.824 \pm 0.134 Δ	6.26 $\Delta\Delta$
1	5.22 \pm 0.07	1.27 \pm 0.08	1.73 \pm 0.09*	1.619 \pm 0.083	5.77
2	5.14 \pm 0.13	1.13 \pm 0.06	1.77 \pm 0.14*	1.434 \pm 0.095*	5.15 *
3	5.08 \pm 0.15	1.29 \pm 0.04	1.74 \pm 0.17*	1.481 \pm 0.117*	5.26 *

4	5.03±0.08	1.11±0.06	1.70±0.15*	1.495±0.104	5.40
5	4.95±0.10	1.35±0.07	1.76±0.13*	1.467±0.125*	5.19 *
6	5.01±0.09	1.22±0.06	1.79±0.12*	1.466±0.083*	5.30 *
7	4.68±0.12*	1.26±0.08	1.68±0.16*	1.483±0.091*	5.51
8	4.83±0.10	1.12±0.07	1.75±0.10*	1.473±0.091*	5.48
9	4.74±0.08*	1.25±0.09	1.82±0.13*	1.480±0.105*	5.56
10	4.92±0.13	1.31±0.07	1.79±0.10*	1.492±0.105	5.38
11	5.16±0.17	1.25±0.06	1.77±0.13*	1.503±0.134	5.48
12	4.93±0.09	1.16±0.06	1.95±0.07*	1.489±0.121*	5.38 *
13	4.14±0.08**	0.94±0.05*	2.14±0.08**	1.226±0.135**	4.58 **
14	4.86±0.05*	1.15±0.07	1.88±0.06*	1.402±0.114*	5.21 *
15	5.07±0.11	1.20±0.04	1.84±0.13*	1.469±0.128*	5.31 *
16	5.03±0.12	1.13±0.06	1.79±0.09*	1.471±0.104*	5.29 *
17	4.95±0.09	1.22±0.07	1.86±0.14*	1.483±0.121*	5.37 *
18	5.20±0.07	1.31±0.07	1.64±0.07*	1.577±0.149	5.56

[0066] 공백 그룹과 비교: △, P<0.05, △△, P<0.01; 모델 그룹과 비교: *, P<0.05, **, P<0.01.

[0067] 표1 및 2의 실험 결과는 고지방식을 통해 모델 그룹 마우스는 일반 사료를 먹인 공백 그룹 마우스에 비해 체중, 간의 습중량, 간 지수, 혈청 전체 콜레스테롤, 트리글리세라이드 수준이 모두 현저하게 증가하고, 고밀도 지단백 함량은 현저하게 감소되어, 고지혈증 모델의 모델링이 성공임을 나타낸다.

[0068] 클로로겐산 및 이와 비타민 및/또는 미량 원소의 약물 조합은 모두 고지방식으로 인한 마우스의 체중, 간 중량 증가를 일정하게 억제하고, 혈청 전체 콜레스테롤, 트리글리세라이드 수준을 저하시키는 효과를 나타내고, 고밀도 지단백 함량을 현저하게 증가시키는 효과를 나타내며, 클로로겐산 및 이와 비타민 및/또는 미량 원소의 조합이 모두 일정한 혈중 지질을 낮추는 효과가 있음을 나타내고, 클로로겐산과 비타민 및/또는 미량 원소의 조합의 상응한 효과는 보편적으로 단독 클로로겐산보다 우수하며, 클로로겐산과 비타민 및/또는 미량 원소의 조합이 더욱 우수한 혈중 지질을 낮추는 효과가 있음을 나타내나, 실험 결과는 동시에 약물 활성 성분의 종류가 많을수록, 해당 약물 조합의 혈중 지질 저하 효과가 더 강해지는 것이 아님을 나타내는데, 그 이유는 활성 물질 수용성의 영향, 활성 물질간 상호 작용 차이의 영향, 및 활성 물질 종류의 증가로 인한 단일 활성 물질 약물 농도 감소 등을 포함한다. 대량의 선별 실험을 통해 투여 약물 농도가 동일한 경우, 클로로겐산과 비타민 C, 글루콘산 망간의 조합은 다른 약물 조합에 비해 현저히 우수한 혈중 지질 저하 효과가 있다(주의: 이상의 클로로겐산 및 이와 비타민 및/또는 미량 원소의 약물 조합의 혈중 지질 저하 효과는 단지 예시를 나타낸 것이며, 본 발명에서 클로로겐산 및 이와 비타민 및/또는 미량 원소 약물 조합을 선별하는 완전한 실험 과정은 아니다).

[0069] 효과예2: 클로로겐산과 비타민C, 글루콘산 망간의 비율의 약물 조성물 지질 저하 효과에 대한 영향

[0070] 2.1 실험 약물

그룹별	실험 약물
1	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 망간=100:9:0.09
2	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 망간=100:8:0.08
3	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 망간=100:7:0.07
4	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 망간=100:6:0.06
5	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 망간=100:5:0.05
6	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 망간=100:4:0.04
7	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 망간=100:3:0.03
8	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 망간=100:2:0.02
9	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 망간=100:1:0.01
10	클로로겐산:비타민 C:글루콘산 망간=100:0.5:0.005

[0071]

[0072] 2.2 실험 방법

[0073] 실시예1의 방법에 따라, 서로 다른 비율의 클로로겐산과 비타민C, 글루콘산 망간 조합의 마우스 체중, 간의 습중량, 간 지수, 혈청 전체 콜레스테롤, 트리글리세라이드 및 고밀도 지단백 함량에 대한 영향을 측정하고, 구체적인 실험 결과는 표 3-4를 참고한다.

[0074] 표 3 클로로겐산과 비타민C, 글루콘산 망간 조합의 고지방식 마우스의 체중에 대한 영향

표 3

[0075]

그룹별	체중(g)				
	초기 체중	6일차	13일차	20일차	27일차
공백 그룹	19.26±0.12	20.72±0.16	22.16±0.23	23.63±0.28	25.55±0.34
모델 그룹	19.37±0.20	22.04±0.28△	24.82±0.38△	26.85±0.33△	29.35±0.42△△
1	19.53±0.18	21.59±0.23	23.31±0.22	25.01±0.21	27.13±0.46*
2	19.49±0.16	22.31±0.35	24.28±0.34	26.14±0.28	27.67±0.41
3	19.39±0.24	21.94±0.33	23.73±0.34	25.54±0.36	28.18±0.41
4	19.62±0.21	22.27±0.26	24.15±0.26	25.89±0.42	27.67±0.37
5	19.51±0.18	21.81±0.35	23.69±0.37	25.93±0.38	28.24±0.41
6	19.60±0.15	22.02±0.37	23.94±0.21	25.85±0.20	27.66±0.35
7	19.41±0.23	21.35±0.28	23.02±0.29	24.55±0.39*	26.91±0.40**
8	19.58±0.22	21.90±0.31	23.61±0.35	25.42±0.37	27.28±0.37
9	19.48±0.19	21.87±0.26	23.85±0.28	25.69±0.32	27.13±0.38*
10	19.39±0.24	21.42±0.27	23.26±0.39	25.03±0.39	27.71±0.47

[0076] 공백 그룹과 비교: △, P<0.05, △△, P<0.01; 모델 그룹과 비교: *, P<0.05.

[0077] 표4 클로로겐산과 비타민C, 글루콘산 망간 조합의 고지방식 마우스의 간 지수 및 혈중 지질에 대한 영향

표 4

그룹별	전체 콜레스테롤(mmol/L)	트리글리세라이드(mmol/L)	고밀도 지단백(mmol/L)	간의 습중량(g)	간 지수
공백 그룹	3.13±0.06	0.80±0.06	2.33±0.15	1.120±0.073	4.38
모델 그룹	5.41±0.27△△	1.46±0.08△△	0.91±0.12△△	1.917±0.155△△	6.53 △△
1	5.06±0.19	1.20±0.13	1.96±0.17**	1.737±0.093	6.40
2	4.96±0.15*	1.15±0.07	1.83±0.11**	1.631±0.117*	5.89
3	5.01±0.21	1.18±0.09	1.95±0.21**	1.662±0.154*	5.90
4	4.83±0.13*	1.01±0.14*	2.02±0.13**	1.573±0.161*	5.68
5	4.72±0.18*	1.08±0.06*	1.94±0.18**	1.491±0.108**	5.28 *
6	4.53±0.20**	0.96±0.10**	2.07±0.23**	1.407±0.118**	5.09 *
7	4.25±0.16**	0.89±0.07**	2.26±0.15**	1.256±0.142**	4.67 **
8	4.67±0.23*	0.94±0.12**	2.09±0.18**	1.419±0.101**	5.20 *
9	4.82±0.11*	1.15±0.13	1.99±0.16**	1.527±0.134*	5.63
10	5.14±0.26	1.26±0.13	1.72±0.07**	1.791±0.125	6.46

[0079] 공백 그룹과 비교: △, P<0.05, △△, P<0.01; 모델 그룹과 비교: *, P<0.05, **, P<0.01.

[0080] 표 3 및 4의 실험 결과는 클로로젠산과 비타민C, 글루콘산 망간의 배합비는 혈중 지질 저하 효과에 대해 현저한 영향이 있음을 나타내며, 비타민C와 글루콘산 망간이 차지하는 비율이 감소함에 따라, 약물 조합의 혈중 지질 저하 효과가 점차 증가하고, 클로로젠산:비타민C:글루콘산 망간=100:3:0.03일 경우 상응한 조합은 최적의 혈중 지질 저하 효과를 나타내고, 비타민C와 글루콘산 망간이 차지하는 비율이 계속 감소에 따라, 상응한 조합의 혈중 지질 저하 효과는 점차 감소된다(주의: 이상 클로로젠산과 비타민C, 글루콘산 망간의 비율은 단지 예시를 나타낸 것이며, 본 발명에서 클로로젠산과 비타민C, 글루콘산 망간 비율을 선별하는 완전한 실험 과정은 아니다).

[0081] 이상 본 발명의 바람직한 실시방식을 설명하였으나, 본 발명을 한정하기 위한 것이 아니다. 당업자는 여기서 공개한 실시방식에 대해 본 발명의 범위 및 정신을 벗어나지 않는 범위 내에서 수정 및 변경할 수 있다.