

청구항 2.

제1항에 있어서, 제형이 파우더, 과립, 정제, 캡슐제, 액제, 현탁제 또는 환제인 건강기능식품.

청구항 3.

당귀 20~40 중량%를 정제수로 추출하고, 누에 10~20 중량%는 에탄올로 추출하며, 그리고 산수유 1~10 중량%, 사상자 1~5 중량%, 토사자 1~5 중량%, 천궁 1~10 중량%, 원지 1~5 중량%, 오미자 1~5 중량%, 계피 1~10 중량%, 우슬 1~5 중량%, 검은 5~15 중량%, 질려자 1~10 중량%, 연자육 1~5 중량% 및 연수 0.1~1.5 중량%를 정제수로 추출하여, 추출물을 모으고 농축시켜 얻은 엑스를 균질하게 혼합한후, 녹용 1~5 중량%를 첨가하여 엑스를 제조하거나, 또는 이 엑스를 진공건조시켜 진공건조 파우더를 제조함을 특징으로 하는 신장활성과 항피로, 강정, 강장, 성기능 개선용 건강기능식품의 제조방법.

청구항 4.

제3항에 있어서, 제형이 파우더, 과립, 정제, 캡슐제, 액제 또는 환제인 건강기능식품의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 신장활성과 항피로, 강정, 강장, 성기능 개선용 건강기능식품에 관한 것이다.

성은 인류의 시대변천에 따른 사회문화의 반영인 바, 스트레스 시대인 지금은 누구나 성기능 장애에 걸릴 가능성을 지니고 있다.

성기능 장애란 남녀생식기의 기능과 관련된 질환을 통칭하는 것으로 가장 흔한 것이 발기부전과 조루이다.

발병빈도를 보면 대체로 남자 40대는 10 %에서, 50대는 20 %에서, 60대는 30 %에서, 70대는 50 %에서 그리고 80대는 80 %에서 발기부전이 오게 되어 우리나라에도 줄잡아 약 62만명이 이것으로 고민하고 있는 것으로 추측된다.

발기부전이란 성교무능증, 성교불능증 등의 의미를 포괄하는 말로써 각종 원인으로 음경이 발기되지 않거나 발기되더라도 질내에 삽입할 수 없을 정도의 강직도를 유지하여 성교를 할 수 없는 상태를 말한다.

그 원인은 매우 다양한 것으로 보고되고 있으며, 크게 심인성 원인과 기질적인 원인으로 구분하여 치료한다.

1) 주로 심인성 원인으로는 계속되는 피곤과 스트레스, 인스턴트식품의 과다복용 및 기타 환경호르몬 등에 노출되는 것이 주원인으로 이는 정신과적인 성치료가 필요하며, 정신요법(우울증 등)의 성공률은 약 70 % 정도로 보고되고 있다.

2) 기질적 원인으로는 혈관이나 신경계 등의 이상(당뇨병, 고혈압, 심장병, 동맥경화증 등 치료제의 복용), 성호르몬 계통의 이상, 수술 또는 부상 등에 의해서도 발기부전을 일으키는 주요 원인이다.

이들의 치료는 내과적 또는 수술적인 요법이 적용된다. 이러한 치료방법으로는 약물요법과 진공발기유발기구의 사용, 자가주사발기법, 혈관수술 및 음경보형물 삽입 등의 방법이 있으나, 약물요법을 제외하고는 사용시의 번거로움이나 부작용 등의 이유 때문에 점차 경구적인 약물이나 도포제를 선호하고 있는 실정이다.

한의학에서는 발기부전이 양위 또는 음위의 범주로 인식되며, 이에 대한 치료의 역사도 매우 오래되었다.

발기부전이란 <내경편, 內經篇>에 처음으로 “음위(陰痿)”, “이종불수(弛縱不收)”, “종근종(宗筋縱)” 등으로 기재되었으며, <화제국방, 和劑局方>에서는 양사불거(陽事不舉)라 칭하였으며, <경약전서, 景岳全書>에서는 양위(陽痿)라 칭하였다.

이에 대한 치료의 역사도 매우 오래되었다. 한의학적 치료방법은 주로 약물요법과 침구요법으로 대별된다. 최근 보고들은 이러한 방법에 의한 치료가 매우 효과적임을 보고하고 있다.

그러나, 혈관성, 내분비성 및 신경성 원인으로 인한 발기부전의 치료에는 제한적인 경우도 있어 새로운 치료방법에 대한 연구가 필요한 실정이다. 또한 비수술적인 치료방법을 선호하는 추세로 볼 때 한의학적인 치료방법의 개발이나 치료효과의 제고에 대한 연구가 필요하다 하겠다.

최근 발기부전 치료제로 각광받는 비아그라의 경우 최초의 경구용 치료제이며, 기존의 약과는 달리 성적 자극이 있어야 발기가 되며 당뇨, 척추손상환자, 노인 남성에게도 효과가 있는 장점이 있다. 하지만, 두통, 소화불량, 코막힘, 시각장애 등의 부작용이 있으며, 성행위 1시간 전에 복용해야 하는 번거로움이 있다.

한편, 국내에서 개발된 조루병 치료제인 에스에스크림 등은 인삼, 당귀 등의 추출물로 만든 국소 도포제로 조루병 치료에서 많은 효과가 있는 것으로 확인되었다. 하지만 본 에스에스크림 등은 국소 마취효과와 국소 혈액순환 증진효과로써 발기부전 효과가 있는 것으로 확인되고 있기 때문에 근본적인 치료효과를 기대 할 수 없는 실정이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

신장 및 성기능 장애와 무기력증 등은 근본적으로 비장과 신장을 정상화 및 강화시켜 근원치료를 하여야만 회복된다. 그렇지 않고 외부적인 약물분사나 각성제 복용 등으로 일시적인 치료현상으로는 당장 해결이 될지 모르나 차츰 약물효과가 떨어지면 회복할 수 없는 상태에 이르게 된다.

따라서, 본 발명자들은 수십년 동안 사회적인 관심과 발기부전 치료제의 부작용을 최소화하고 성기능 개선효과(성호르몬의 생성), 전립선 개선효과, 정력온신작용 및 항피로작용이 탁월한 제품을 개발하기 위하여 연구한 결과, 간·신을 보호하거나 혹은 보양하는 작용을 가진 녹용, 오미자, 우슬, 누에가루, 산수유, 원지, 토사자, 사상자등 한약재와 기를 순환시켜 혈액을 원활하게 하는 천궁, 계피등 한약재, 신장보호작용을 가진 검인(검실, 감인 또는 감실이라고도 함), 연수, 연자육 등 생약재 및 혈액순환을 도와주는 질려, 당귀로 구성된 제품인 본 발명품을 개발하게 되었다.

따라서, 본 발명은 각성제등 합성의약품을 전혀 가하지 않고 성기능 부전시 근본적 치료가 가능하고, 부작용이 덜한 천연 생약성분을 함유하며, 신체의 건강유지에도 보조효과를 거둘 수 있는 신장활성과 항피로, 강정, 강장작용 및 성기능 개선작용을 갖는 건강기능식품을 제공하고자 하는 것이다.

발명의 구성

본 발명의 신장활성과 항피로, 강정, 강장, 성기능 개선용 건강기능식품은 누에 10~20 중량%, 산수유 1~10 중량%, 사상자 1~5 중량%, 토사자 1~5 중량%, 천궁 1~10 중량%, 녹용 1~5 중량%, 원지 1~5 중량%, 오미자 1~10 중량%, 계피 1~10 중량%, 우슬 1~5 중량%, 당귀 20~40 중량%, 검인 5~15 중량%, 질려자 1~10 중량%, 연자육 1~5 중량%, 연수 0.1~1.5 중량% 로 구성된 조성물이고,

그의 제조방법은 당귀 20~30 중량%를 정제수로 추출하고, 누에 10~20 중량% 는 에탄올로 추출하며, 그리고 산수유 1~10 중량%, 사상자 1~5 중량%, 토사자 1~5 중량%, 천궁 1~10 중량%, 원지 1~5 중량%, 오미자 1~10 중량%, 계피 1~10 중량%, 우슬 1~5 중량%, 검인 5~15 중량%, 질려자 1~10 중량%, 연자육 1~5 중량% 및 연수 0.1~1.5 중량%를 정제수로 추출하여, 추출물을 모으고 농축시켜 얻은 엑스를 균질하게 혼합한후, 녹용 1~5 중량%를 첨가하여 엑스를 제조하거나, 또는 이 엑스를 진공건조시켜 진공건조 파우더를 제조함을 특징으로 하는 신장활성과 항피로, 강정, 강장, 성기능 개선용 건강기능식품을 제조함을 특징으로 한다.

본 발명의 사용하는 생약원료를 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

본 발명에서 사용하는 주성분인 누에건조엑스는 누에(*Bombyx mori* Linne) 수번테기를 분말화한 다음 60% 에탄올로 추출하고, 농축건조(동결건조)시켜 얻어진 동물성 생약으로, 옛부터 발기부전 및 남성력증진 등의 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

산수유건조엑스는 층층나무과(*Cornaceae*)에 속하는 산수유나무(*Cornus officinalis* Siebold et Zuccarini)의 익은 열매인 산수유(*Corni Fructus*)를 따서 씨를 제거한 과실의 추출건조엑스로, 주성분으로는 녹갈산, 주석산, 폴식자산 등 유기산과 배당체 등이 들어있고, 한방에서는 자양, 강장, 수렴약으로 사용하고 있으며, 양기부족에도 사용하고 있는 생약이다.

사상자건조엑스는 미나리과(*Umbelliferae*)에 속하는 사상자(*Torilis japonica*)나무의 열매인 사상자(*Torilis Fructus*)과 실의 추출건조엑스로, 주성분으로는 카디넨(*Cadinene*), 토릴렌(*Torilene*) 등의 정유성분이 함유되어 있으며, 온신, 수렴성 소염작용이 있는 것으로 알려져 있는 식물생약이다.

토사자건조엑스는 메꽃과(*Convolvulaceae*)에 속하는 실새삼(*Cuscuta chinensis* Lamarck)의 씨(*Cuscutae Semen*)의 추출건조엑스로, 수지 등의 배당체를 함유하며, 한방에서는 강정, 강장약으로서 음위, 유정 등에 사용되는 생약이다.

천궁건조엑스는 미나리과(*Umbelliferae*)에 속하는 천궁(*Cnidium officinale* Makino)의 근경(*Cnidii Rhizoma*)을 그대로 또는 잔뿌리를 제거한 근경의 추출건조엑스로, 주성분으로 정유인 크니디움락톤(*Cnidiumlactone*), 크니디움산(*Cnidiumic acid*) 및 세다노인산(*Sedanoic acid*) 등이 함유되어 있으며, 한방에서는 보혈강장, 온성정혈 및 진통약으로 부인병 등에 널리 사용되는 식물생약이다.

녹용분말(*Cervi cornu pantotrichum powder*)은 사슴과(*Cervidae*)에 속하는 매화록(*Cervus nippon* Temminck) 또는 마록(*Cervus elaphus* Linne)의 털이 밀생되고 골질화되지 않은 어린뿔(유각)을 분말로 한 것으로, 한방에서는 강장, 보기혈, 강정, 원근골, 진통 등에 널리 사용되고 있는 동물생약이다.

원지건조엑스는 원지과(*Polygalaceae*)에 속하는 원지(*Polygala tenuifolia* Willdenow)의 뿌리(*Polygalae Radix*)를 추출하여 얻은 건조엑스로, 주성분으로 사포닌인 테누이게닌 A(*tenuigenin A*), 테누이게닌 B(*tenuigenin B*) 등이 함유되어 있으며, 그밖에 지방유, 폴리갈리톨(*polygalitol*), 온시신(*onsicin*), 수지 등을 함유하며, 거담약으로 기관지염, 천식 등에 쓰이고, 한방에서는 강장, 강정, 진정약으로 사용되고 있는 생약이다.

오미자건조엑스는 목란과(*Magnoliaceae*)에 속하는 오미자(*Maximowiczia chinensis* Ruprecht var. *typica* Nakai 또는 *Schizandra chinensis* Baillon)나무의 익은 열매(*Maximowicziae Fructus*)의 추출건조엑스로, 주성분으로는 사과산(*malic acid*), 주석산(*tartaric acid*) 등의 유기산과 리그난 화합물로 슈잔드린(*schizandrin*)이 알려져 있으며, 당, 점액질이 많고, 한방에서는 수렴, 진해, 자양강장약 등으로 사용되고 있는 생약이다.

계피건조엑스는 녹나무과(*Lauraceae*)에 속하는 계피나무(*Cinnamomum Cassia* Blume 또는 *C. zeylanicum* Nees)의 줄기 및 가지의 껍질을 벗기어 코르크층을 다소 제거해서 말린 계피(*Cassiae Cortex*)의 건조엑스로, 주성분으로 정유성분인 신나믹알데히드(*Cinnamic aldehyde*), 신나밀아세테이트(*Cinnamyl acetate*), 신나믹산(계피산, *Cinnamic acid*) 등이 주성분이고, 그밖에 유기산, 탄닌, 전분, 수지, 점액, 자당(*mannitol*) 및 광물성 물질 등이 함유되어 있으며, 한방에서는 방향성 건위, 발한, 해열, 수렴약 등으로 쓰이며, 계피유의 원료가 된다.

우슬건조엑스는 비름과(*Amarantaceae*)에 속하는 쇠무릅(*Achyranthes japonica* Nakai)의 뿌리인 우슬(*Achyranthis Radix*)의 건조엑스로, 사포닌을 함유하며, 가수분해하면 올레아노린산(*oleanolic acid*) 및 글루쿠론산(*glucuronic acid*)과 유사한 작용을 갖는 화합물이 추출되며, 최근에는 변태성 호르몬이 확인되었고(에크디스테론, 이노코스테론), 한방에서는 정혈, 이뇨약으로 월경불순, 각기병 등에 사용하며, 통경약으로도 사용하고 또한 동물의 성자극제로 사용되고 있는 식물생약이다.

당귀(*Angelicae gigantis Radix*)는 미나리과(*Umbelliferae*)에 속하는 참당귀(*Angelica gigas* Nakai)의 꽃피기 전의 뿌리를 말린 것의 추출물건조엑스로, 테크르신과 정유성분인 벨갯텐(*bergapten*), 스테로이드계물질, 도데카놀, 테트라데카놀 및 큐마린 유도체 등이 함유되어 있으며, 한방에서는 온성정혈약으로 빈혈증, 부인병 등에 널리 쓰이고 있다. 정유가 대뇌 및 연수 제충추에 작용하여 진통, 진정작용을 한다. 산후의 한방요약(부인병)이다.

검인(芡仁, *Euryale ferox* Salisb(seed))엑스는 감실, 검실 또는 감인이라고도 하며, 수련과(Nymphaeaceae)에 속하는 일년생 수생식물인 가시연(*Euryale ferox* Salisbury)의 과실의 정제수엑스로, 성분으로는 메틸갈레이트(methyl gallate), 갈린산(gallic acid), 1-O-갈로일-2,3-HHDP- α -D-글루코스(1-O-galloyl-2,3-HHDP- α -D-glucose [상퀴린(Sanquin)H-4] 등이 함유되어 있어, 항산화작용, 항당뇨작용이 있음이 밝혀졌고, 특히 한방에서는 강장, 유정, 통풍 및 신장 기능 저하와 여성의 대하증 등의 치료에 이용하는 식물생약이다.

질려자(*Tribuli fructus*)엑스는 백질려라고도 하며, 남가새과(Zygophyllaceae)에 속하는 남가새(*Tribulus terrestris* Linne)식물 열매의 정제수엑스로, 사포닌, 정유, 알카로이드, 수지등의 성분이 함유되어 있으며, 동의보감에는 정혈약, 신장보호 및 눈병 등에 사용하였으며, 이노, 두통, 월경불순 등에 사용되어온 식물생약이다.

연자육(*Nelumbinis Semen*)엑스는 수련과(Nymphaeaceae)또는 연꽃과(Nelumbiaceae)에 속하는 수생식물인 연꽃(*Nelumbo nucifera* Gaertner)의 종피를 벗긴 씨를 말려 정제수로 추출한 엑스로, 알카로이드 성분인 네룸빈(nelumbine) 등이 함유되어 있으며, 한방에서는 강장, 지혈약으로 사용하고 있는 생약이다.

연꽃(*Nelumbinis Flowers*)엑스는 연수라고도하며, 수련과(Nymphaeaceae)또는 연꽃과(Nelumbiaceae)에 속하는 수생식물인 연꽃(*Nelumbo nucifera* Gaertner)의 꽃(Flowers)을 말려 정제수로 추출한 엑스로, 후라보노이드인 루테올린-7-글루코시드, 쿠에르세틴-7-글루코시드, 캄페롤-3-글루코실글리코시드와, 알카로이드성분인 네룸빈(nelumbine) 등이 함유되어 있으며, 한방에서는 강장, 유정, 강정, 지혈약으로 사용하고 있는 생약이다.

이상과 같이, 본 발명의 온신 및 향피로, 강장·강정작용과 성기능 개선작용을 갖는 건강기능식품의 조성물은 2종의 동물성 생약과 13종의 식물성 생약으로 구성된 것으로, 작용기전은 함유된 동식물생약의 여러 약리활성을 갖는 유효성분의 복합적인 작용에 기인한 것으로 고려된다.

본 발명에 따라 관용의 방법으로 제조된 제형에는 파우더, 과립, 정제, 캡셀제, 액제, 현탁제 또는 환제가 속하며, 액제 또는 현탁제는 1 일 2~4 회, 1 회 100~120 ml의 원액(2 g)을 물 등에 희석시켜 복용함이 바람직하고, 1 회 4 g까지 복용할 수 있다. 분말(파우더)제제는 1 일 2~3 회, 1 회 1.5~2 g을 복용하고, 캡셀제는 1 일 2~4 회, 1 회 500 mg/캡셀을 4 캡셀씩 복용하며, 환제인 경우에는 1 일 1~2 회 복용, 1 회 15~20 환을 복용한다.

이하 본 발명의 제제에 및 실험예를 기재한다.

본 발명에서 처방중 “%” 는 특별한 사정이 없는 한 중량%를 의미한다.

제법 1 농축엑스의 제조

1-1) 하기 표1 처방에 따라, 원생약 1000 g중 당귀 291 g을 채취하여 잘게 잘라 6 시간 이상 환류 추출하고 실온으로 냉각시켜 여과한 다음, 다시 얻어진 여액을 6 시간 방치한 후 그 얻어진 여액을 1/3 로 농축시키고, 이 농축액에 70 %에 해당하는 정제수를 넣어 10 시간 방치한다. 이후 여과하여 얻은 여액을 농축시키면 농축액 14.55 g을 얻는다.

1-2) 누에 140 g을 1 차로 98 % 에탄올 8 배로 5시간 추출하고, 2 차로 60 % 에탄올 6 배로 3 시간 추출하여, 55 ℃~60 ℃ 이하에서 감압 농축시켜 에탄올을 회수하여 누에엑스 20 g를 얻는다.

1-3) 나머지 한약재 녹용 외 산수유, 사상자, 토사자, 천궁, 원지, 오미자, 계피, 우슬, 검인, 연수, 연자육 및 질려 등 12 종(569 g)은 10 배 이상의 정제수를 넣어 70 ℃이하 온도에서 3 시간씩 2 회 추출하고 분리액을 70 %~75 %의 수분으로 저압 농축시켜 농축액 70.713 g을 얻는다.

1-4) 상기 1-1), 1-2), 1-3)의 농축액을 균일하게 혼합하고 녹용분말을 가하여 본 발명품의 엑스 105.263 g을 얻는다. (엑스 1 g은 원생약 9.5 g에 해당한다.)

표 1 (처방) 원료생약 1000 g과 조성비

생약명	수량(g)	조성비(%)
당귀(Angelica gigas Nakai) (Root)	291	29.1
누에(Bombyx mori Linne) (All)	140	14
계피(Cinnamomum zeylanicum Nees) (Bark)	50	5
검인(Euryale ferox salisb) (Seed)	109	10.9
산수유(Cornus officinalis Sied Et Zucc) (Fruit)	70	7
오미자(Schizandra chinensis Baillon) (Fruit)	50	5
천궁(Cnidium officinale Makino) (Root)	50	5
녹용(Cervus Nippon Temminck) (Horn)	12.5	1.25
질려자(Tribulus terrestirs linne) (Seed)	54.5	5.45
연자육(Nelumbo nucifera gaertner) (Seed)	36.5	3.65
연수(Nelumbo nucifera gaertner) (pollen) (Flower)	9	0.9
사상자(Torilis japonica Decandolle) (Fruit)	35	3.5
토사자(Cuscuta chinensis Lamarck) (Seed)	35	3.5
원지(Polygala tenuifolia Willdenow) (Root)	35	3.5
우슬(Achyranthes japonica Nakai) (Root)	22.5	2.25
합 계	1000	100

참고로, 표 1 처방에 따른 본 발명품(농축액)에 함유된 단백질과 아미노산함량을 성분 분석하여 하기 표 2에 기재하였다.

표 2 파우더의 단백질과 아미노산 함량

성분	본 발명품 액제
단백질 (%)	9.38
아미노산 (mg/g)	
발린 (valine*)	0.616
이소로이신 (isoleucine*)	1.455
알라닌 (alanine)	1.82
로이신 (leucine*)	1.298
글리신 (glycine)	1.66
프롤린 (proline)	1.86
스레오닌 (threonine*)	1.415
메치오닌 (methionine*)	0.306
아스파라긴산 (aspartic acid)	3.05
리신 (lysine*)	1.505
페닐알라닌 (phenylalanine*)	1.76
글루타민산 (glutaminic acid)	5.02

* : 필수아미노산을 가리킴

분석기기 : 가스클로마토그래피 (Gas chromatograph)

실험예 1 : 안정성 실험(1)

1) 샘플 : 제법 1의 캡슐충진전 엑스

2) 실험기간 : 가속실험 2001. 05. 07 - 2001. 11. 06

실온실험 2001. 05. 07 - 2004. 05. 06

3) 실험기기 : HPLC, 향온향습기 등

4) 실험재료 및 조건 :

LOT NO : 000706 000708 000710

① 가속실험 : 37~40 °C, 75 %RH, 6 개월

② 실온실험 : 36 개월

5) 실험항목 및 표준 :

성상 : 특수한 냄새와 맛이 있는 연갈색액체

확인 : 당귀, 누에, 계피, 검인, 산수유, 오미자, 천궁, 녹용, 백질러, 연자육, 연수, 사상자, 토사자, 원지, 우슬

수분 : 30 %이하

6) 정량 : 엑스중 계피산(Cinnamic acid), 슈잔드린(Schizandrin) 100 % 이상

7) 실험결과 : 가속실험과 실온실험에 근거하여 본 제품을 밀봉상태에서 가속조건에서 6 개월, 실온조건에서 3 년 동안 보존하여도 성상이나 품질 면에서 영향과 변화가 없었다. (표 3 및 표 4 참조)

표 3 가속조건 실험(엑스)

LOT NO	항목	성상	확인	수분(%)	계피산 함량(%)	슈잔드린 함량(%)
	시간(월)					
000706	0	적합	적합	23.07	121.20	113.20
	2	적합	적합	23.05	121.20	112.92
	4	적합	적합	23.03	120.19	110.11
	6	적합	적합	23.01	118.21	108.10
000708	0	적합	적합	22.57	115.17	116.25
	2	적합	적합	22.55	115.00	116.24
	4	적합	적합	22.53	114.90	113.49
	6	적합	적합	22.50	109.42	111.77
000710	0	적합	적합	24.08	118.22	109.13
	2	적합	적합	24.06	117.22	109.12
	4	적합	적합	24.04	115.90	108.85
	6	적합	적합	24.02	112.12	108.76

표 4 : 실온조건실험(엑스)

LOT NO	항목	성상	확인	수분(%)	계피산 함량(%)	슈잔드린 함량(%)
	시간(월)					
000706	0	적합	적합	23.09	121.23	113.25
	2	적합	적합	23.09	121.19	113.07
	4	적합	적합	23.08	121.18	112.70
	6	적합	적합	23.07	121.17	112.55
	12	적합	적합	23.07	121.15	112.10
	18	적합	적합	23.06	121.13	111.75
	24	적합	적합	23.04	120.85	110.25
	36	적합	적합	23.02	116.24	108.12
000708	0	적합	적합	22.57	116.50	116.50
	2	적합	적합	22.55	115.91	116.40
	4	적합	적합	22.54	115.30	116.15
	6	적합	적합	22.53	114.95	115.95
	12	적합	적합	22.52	114.35	115.35
	18	적합	적합	22.52	114.10	114.10
	24	적합	적합	22.50	114.05	112.25
	36	적합	적합	22.49	110.75	112.02
000710	0	적합	적합	24.08	118.22	109.45
	2	적합	적합	24.08	118.20	109.40
	4	적합	적합	24.07	117.90	109.05
	6	적합	적합	24.07	117.19	109.00
	12	적합	적합	24.06	117.10	108.96
	18	적합	적합	24.05	116.95	107.14
	24	적합	적합	24.03	115.05	105.25
	36	적합	적합	24.01	112.12	103.09

제법 2 : 추출물(파우더)제제(진공건조)

하기 표 5 처방에 따라, 생약 1100 g을 사용, 2개 견본을 제조하였다.

표 5

생약명	합량(g)
당귀	320.1
누에	154
계피	55
검인	119.9
산수유	77
오미자	41.25
천궁	55
녹용	13.75
백질러	59.95
연자육	40.15
연수(연꽃가루)	9.9
사상자	38.5
토사자	38.5
원지	38.5
우슬	38.5
합 계	1100

2-1) 먼저 당귀 320.1 g을 채취하여 잘게 잘라 80 % 에탄올 5 배량을 넣고 6 시간동안 실온에서 침적 냉각시켜 여과 후, 다시 얻어진 여액을 12 시간 방치한 후 얻어진 여액을 1/3 로 농축시키고, 이 농축액에 1 차로 정제수를 넣어 6 시간 방치하고, 2 차로 냉각수(정제수)에서 6 시간 방치한 후 여과하여 당귀 농축액 15.24 g을 얻었다.

2-2) 누에 154 g을 1 차로 90 % 에탄올 8 배로 5시간 추출하고, 2 차로 50 % 에탄올 6 배로 3 시간 추출한 후, 55 °C~60 °C이하에서 감압 농축시켜 에탄올을 제거하여 누에엑스 26.10 g를 얻는다.

2-3) 기타 계피, 검인, 산수유, 오미자, 천궁, 녹용, 백질러, 연자육, 연수, 사상자, 토사자, 원지, 우슬 등 약재 525.5 g을 10 배 이상의 정제수를 넣어 70 °C이하 온도에서 3 시간씩 2 회 추출하고 분리액을 70 %~75 %의 수분으로 저압 농축시켜 농축액 75.13 g을 얻었다.

2-4) 상기 2-1), 2-2), 2-3)의 농축액을 균일하게 혼합하여 혼합물 116.47 g을 진공 건조시켜 69.88 g의 파우더를 얻었다.

실험예 2 : 안정성 실험(2)

1) 샘플 : 제법 2의 캡슐충진전 진공건조 파우더

2) 실험기간 : 가속실험 2001. 04. 20 - 2001. 10. 19

실온실험 2001. 04. 20 - 2004. 04. 19

3) 실험기기 : HPLC, 향온향습기 등

4) 실험재료 및 조건 : 제법2의 캡슐충진진 파우더(진공건조)

LOT NO : 000606, 000608, 000610

① 가속실험 : 37~40 °C, 75 %RH, 6 개월

② 실온실험 : 36 개월

5) 실험항목 및 표준 :

성상 : 특수한 냄새와 맛이 있는 흑갈색파우더

확인 : 당귀, 누에, 계피, 검인, 산수유, 오미자, 천궁, 녹용, 백질려, 연자육, 연수, 사상자, 토사자, 원지, 우슬

수분 : 10 %이하

6) 정량 : 진공건조 파우더 중 계피산(Cinnamic acid), 슈잔드린(Schizandrin) 100 % 이상

7) 실험결과 : 가속실험과 실온실험에 근거하여 본 제품을 밀봉상태에서 가속조건에서 6 개월, 실온에서 3 년 동안 보존하여도 성상이나 품질 면에서 영향과 변화가 없었다. (표 6 및 표 7 참조)

표 6 가속조건 실험표(진공건조)

LOT NO	항목	성상	확인	수분(%)	계피산 함량(%)	슈잔드린 함량(%)
	시간(월)					
000606	0	적합	적합	6.35	115.50	122.05
	2	적합	적합	6.34	115.30	122.02
	4	적합	적합	6.30	115.01	120.55
	6	적합	적합	6.28	110.25	116.69
000608	0	적합	적합	5.95	112.25	118.55
	2	적합	적합	5.93	112.20	117.95
	4	적합	적합	5.91	110.89	115.50
	6	적합	적합	5.89	107.10	113.22
000610	0	적합	적합	6.28	119.09	118.94
	2	적합	적합	6.27	119.00	118.90
	4	적합	적합	6.24	117.25	116.25
	6	적합	적합	6.22	114.95	112.74

표 7 : 실온조건실험표(진공건조)

LOT NO	항목	성상	확인	수분(%)	계피산 함량(%)	슈잔드린 함량(%)
	시간(월)					
000606	0	적합	적합	6.35	115.55	122.10
	2	적합	적합	6.35	115.45	122.01
	4	적합	적합	6.33	115.25	121.66
	6	적합	적합	6.32	115.01	120.20
	12	적합	적합	6.31	112.85	120.10
	18	적합	적합	6.30	112.77	119.04
	24	적합	적합	6.29	111.25	117.33
	36	적합	적합	6.28	109.84	116.43
000608	0	적합	적합	5.93	112.30	118.55
	2	적합	적합	5.92	112.30	118.48
	4	적합	적합	5.91	112.15	118.40
	6	적합	적합	5.90	112.14	118.32
	12	적합	적합	5.90	111.85	117.89
	18	적합	적합	5.89	111.08	117.63
	24	적합	적합	5.87	109.83	114.22
	36	적합	적합	5.86	107.55	113.95
000610	0	적합	적합	6.28	119.15	119.12
	2	적합	적합	6.28	119.12	118.90
	4	적합	적합	6.27	119.03	118.69
	6	적합	적합	6.26	118.99	118.30
	12	적합	적합	6.26	118.78	118.00
	18	적합	적합	6.24	118.73	117.99
	24	적합	적합	6.23	117.46	114.55
	36	적합	적합	6.19	114.23	113.02

제제예 1 환제의 제조

제법 2의 진공건조 파우더 - 120 mg

옥수수전분 - 50 mg

멸균증류수 - 적량

상기 성분을 혼합하고, 통상의 환제 제조방법으로 0.4 cm 지름으로 제환하여 제조한다.

제제예 2 환제의 제조

제법 2의 진공건조 파우더 - 120 mg

옥수수전분 - 50 mg

홍삼분말 - 적량

솔잎분말 - 적량

멸균증류수 - 적량

통상의 환제 제조방법으로 제환하여 제조한다.

제제예 3 정제의 제조

제법 2의 진공건조 파우더 - 200 mg

유당 - 50 mg

전분 - 50 mg

스테아린산 마그네슘 - 적량

상기 성분을 혼합하고, 통상의 정제의 제조방법에 따라 타정하여 정제를 제조한다.

제제예 4 정제의 제조

제법 2의 진공건조 파우더 - 200 mg

유당 - 50 mg

전분 - 50 mg

인삼분말 - 적량

스테아린산 마그네슘 - 적량

통상의 정제의 제조방법에 따라 타정하여 제조한다.

제제예 5 캡슐의 제조

제법 2의 진공건조 파우더 - 100 mg

유당 - 30 mg

전분 - 30 mg

탈크 - 2 mg

스테아린산마그네슘 - 적량

상기 성분을 혼합하고 통상의 캡슐 제조방법에 따라서 젤라틴캡슐에 충전하여 캡슐로 제조한다.

제제예 6 캡슐의 제조

제법 2의 진공건조 파우더 - 100 mg

유당 - 30 mg

전분 - 30 mg

탈크 - 2 mg

홍삼 파우더 - 적량

장뇌산삼 파우더 - 적량

스테아린산마그네슘 - 적량

통상의 캡슐 제조방법에 따라서 젤라틴캡슐에 충전하여 제조한다.

제제예 7 액제의 제조

제법 1의 엑스 - 1000 mg

설탕 - 10 mg

이성화당 - 10 mg

레몬향 - 적량

정제수를 가하여 전체를 60 ml로 맞추었다. 통상의 액제의 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 후, 파우치나 갈색병에 충전하고 멸균시켜 액제를 제조한다.

제제예 8 액제의 제조

제법 1의 엑스 - 1000 mg

설탕 - 10 mg

이성화당 - 10 mg

상황버섯가루 - 적량

레몬향 - 적량

제제예 7과 동일하게 제조한다.

제제예 9 건강식품의 제조

제법 1의 엑스 - 1000 mg

비타민A 아세테이트 - 70 μ g

비타민 E - 1.0 mg

비타민 B1 - 0.14 mg

비타민 B2 - 0.16 mg

비타민 B6 - 0.6 mg

비타민 B12 - 0.3 μg

비타민 C - 8 mg

비오틴 - 12 mg

니코틴산아미드 - 1.8 mg

엽산 - 40 μg

판토텐산칼슘 - 0.4 mg

황산 제1철 - 1.85 mg

산화아연 - 0.8 μg

탄산마그네슘 - 20.8 mg

제1인산칼슘 - 10 mg

제2인산칼슘 - 50 mg

구연산칼슘 - 80 mg

염화마그네슘 - 20 mg

솔잎 - 적량

아가리크스버섯 - 적량

상기의 미네랄 비타민 혼합 조성비는 건강식품에 적합한 성분을 제제예로 혼합 조성하였으나, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 후, 과립을 제조하고, 건강식품 조성물 제조 방법에 따라 사용할수 있다.

실험예 3 (본 발명품의 온신정력작용에 대한 실험)

1. 실험재료

1.1 실험동물 : 비스타렛트(wistar rat), 건강한 숫놈 마우스를 사용하였으며, 모두 OO대학의학원 실험 동물과에서 제공 (실험동물 합격증 10-1022호) 받은 것이다.

실험동물은 기능학실험중심의 동물사육실에서 사육과 실험을 진행하였다.

동물을 실험 전 1 주일간 환경적응 시켰고, 실내온도 22 ± 3 °C, 상대습도 50 ± 10 %, 환기 10 회/일, 낮에는 자연 태양광, 밤에는 형광등하에서 충분한 고체사료 및 식수를 공급하였다.

1.2 약품 : 본 발명품 액제는 한국국일무약(주)에서 제공받았고(제법 1), 오자연종환(五子衍宗丸) 역시 한국국일무약(주)에서 제공 받았으며, 하이드로코티손(hydrocortisone), 에스트라디올(estradiol)와 프로게스테론(progesterone)은 모두 원료상에서 구입하였다.

참고로, 오자연종환은 동의보감에 기재되어 그 처방이나 효능은 옛부터 알려져 왔으며, 중국에서는 발매중인 제품으로 구기자, 복분자, 차전자, 토사자, 오미자로 구성된 강정제이다.

1.3 기기 : GB-204 형 분석천평(스위스제조)

1.4 통계분석 : SPSS10 소프트웨어를 사용하여 분석, 계량자료는 t-검사, 계수자료는 X²-검사로 각군을 비교하였다.

2. 실험방법과 결과

2.1 본 발명품 액제의 성년거세마우스 부성생식기관과 신장 무게에 대한 영향.

체중 25~30 g 인 건강성년숫놈 마우스(mouse) 50 마리를 취하여 그중 10 마리는 정상대조군, 그외 40 마리는 에텔경도마취하 규칙적으로 소독하고 양쪽 고환을 적출하고 임의로 모형군, 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 2.30 g/kg 군, 1.15 g/kg 군과, 오자연중환 3.9 g/kg의 양성약물군등 4 개군으로 나누어 각군에 10 마리씩 분배하였다.

수술후 다음날부터 위내투약을 시작하여 매일 1 회씩 연속적으로 15 일간 투약하였다.

최종 투약 한시간후 탈경추방법으로 치사하고 동물의 체중을 측정후, 개복후 포피선, 전립선-정낭선, 항문거근(levator ani muscle)과 신장을 취하여 즉시 무게를 측정하였다. 그 결과 본 발명품군 양성약물군은 모형군에 비교하여 모두 거세마우스의 전립선-정낭선의 무게를 훨씬 증가시켰고(각각, P<0.01, P<0.05, P<0.005) 그중 2.30 g/kg 투여군이 훨씬 뚜렷한 효과를 보였으며, 본 발명품 액제군은 포피선, 항문거근 및 신장의 무게를 현저히 증가시켰으며, 그중 본 발명품 액제군의 성년거세마우스의 부성생식기관 및 신장무게에 대한 작용은 양성약물군보다 더 우수하였다. (표 8 참조)

표 8 본 발명품 액제(제법 1)의 성년거세마우스 부성생식기관과 신장무게에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	동물수 (마리)	장기지수($\bar{x} \pm s$)mg			
			전립선, 정낭선	포피선	항문거근	신장
정상대조군	-	10	6.89±1.23	2.48±0.38	3.61±0.51	13.69±1.43
모형군	-	10	0.85±0.17	1.57±0.44	1.63±0.20	9.79±0.46
본발명품	2.30	10	1.46±0.39**	2.81±0.47***△△	2.07±0.32**	11.56±0.81***
본발명품	1.15	10	1.58±0.89*	2.30±0.67**	1.92±0.21*	11.33±0.43***
양성약물군	3.9	10	1.32±0.46*	2.04±0.51*	1.88±0.44	10.29±0.59

모형군과의 비교 *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001;

양성약물군과의 비교 △△P<0.01

2.2 본 발명품 액제의 어린거세랫트(rat) 부성생식기관과 신장무게에 대한 영향.

체중 50~80 g인 건강한 어린숫놈랫트(rat) 50 마리를 취하여 그중 10 마리는 정상대조군, 그외 40 마리는 에텔경도마취하 규칙적으로 소독하고 양쪽 고환을 적출하고, 거세한 랫트를 임의로 모형군, 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 1.8 g/kg군, 본발명품 액제 0.9 g/kg군과 오자연중환 2.7 g/kg의 양성약물군등 4개군으로 나누어 각군에 10 마리씩 분배하였다. 수술후 다음날부터 위내투약을 시작하여 매일 1 회씩 연속적으로 15 일간 투약하였다.

최종투약 한시간후 탈경추방법으로 치사하고 동물의 체중을 측정한 다음, 개복후 포피선, 전립선-정낭선, 항문거근과 신장을 취하여 즉시 무게를 측정하였다. 그 결과 본발명품 액제 1.8 g/kg군, 0.9 g/kg군과 양성약물군은 모두 모형군과 비교하여 어린거세랫트(rat)의 전립선-정낭선의 무게를 증가시켰으며,(각각 P<0.001, P<0.05, P<0.05), 그중 1.8 g/kg 군이 우월하였고, 본 발명품 액제 1.8 g/kg 군과 본발명품 액제 0.9 g/kg 군은 모두 포피선, 항문거근 및 신장의 무게를 증가시켰고 본 발명품 액제 1.8 g/kg 군의 효과가 우월하였다. 본 발명품은 어린거세랫트의 부성생식기관 및 신장무게에 대한 작용이 양성약물군보다 월등히 우월하다는것을 보였다.(표 9참조)

표 9 본 발명품 액제(제법 1)의 미성년거세랫트(rat) 부성생식기관과 신장무게에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	동물수 (마리)	장기지수($\bar{x} \pm s$)mg			
			전립선, 정낭선	포피선	항문거근	신장
정상대조군	-	10	0.60±12	0.51±0.07	1.03±0.21	10.95±0.44
모형군	-	10	0.16±0.03	0.31±0.08	0.39±0.08	10.11±1.15
본발명품	1.8	10	0.25±0.03***	0.43±0.05**	0.49±0.08	12.61±0.92***△△△
본발명품	0.9	10	0.23±0.10*	0.42±0.08	0.47±0.65	12.19±1.45**△
양성약물군	2.7	10	0.22±0.07*	0.41±0.19	0.46±0.08	10.77±0.73

모형군과의 비교 *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 ;

양성약물군과의 비교 △P<0.05, △△△P<0.001

2.3 본발명품 액제의 하이드로코티손(hydrocortisone)으로 조성한 양허(陽虛, lack of vital energy)모델마우스 면역기관, 신장과 고환무게에 대한 영향.

건강숫놈마우스 50 마리를 취하여 그중 10 마리는 정상대조군, 그외 40 마리는 각군 10 마리씩 임의로 4 개군으로 나누었다. 모형군과 투약군 마우스는 모두 하이드로코티손(hydrocortisone) 25 mg/kg량으로 하루 1 회씩 10 일간 연속 피하주사하였다. 동시에 정상대조군과 모형군은 같은량의 음료수를 투입하고, 약물군은 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 2.3 g/kg, 1.15 g/kg, 및 오자연중환(양성군) 3.9 g/kg으로 각군 마우스위내에 하루 1 회씩 15 일간 투약하였다. 최종투약한 시간후 탈경추방법으로 치사하고 동물의 체중을 측정후, 회복후, 흉선, 부신, 신장과 고환을 취하여 즉시 무게를 측정하였다. 그 결과 본 발명품 액제 2.3 g/kg군과 1.15 g/kg 군은 모형군과 비교하여 모두 흉선의 무게를 증가시켰는데, 그중 2.3 g/kg군의 효과가 더욱 뚜렷하였고(P<0.05) 본 발명품 액제는 신장, 고환의 무게를 증가시켰는데, 모형군, 양성약물군보다 우수하였다. (표 10참조)

표 10 본 발명품 액제(제법 1)의 하이드로코티손(hydrocortisone)으로 조성한 양허(陽虛)모델마우스 면역기관, 신장과 고환무게에 대한 영향. ($\bar{x} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	동물수 (마리)	장기지수($\bar{x} \pm s$)mg			
			흉선	부신	신장	고환
정상대조군	-	10	3.14± 0.62	0.48± 0.10	15.18± 1.37	6.54± 0.77
모형군	-	10	1.99± 0.40	0.47± 0.10	14.45± 2.29	6.68± 0.85
본발명품	2.30	10	2.52± 0.60*	0.47± 0.11	17.85± 1.25**	7.53± 0.50*
본발명품	1.15	10	2.06± 0.55	0.45± 0.70	17.45± 1.04**	7.50± 1.25
양성약물군	3.9	10	1.84± 0.67	0.45± 0.16	16.27± 1.27*	7.14± 0.61

모형군과의 비교 *P<0.05, **P<0.01

2.4 본발명품 액제의 정상숫놈랫트(rat)의 부성생식기관과 신장무게에 대한 영향.

건강한 숫놈랫트(rat)(180~200 g) 40 마리를 취하여 임의로 대조군, 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 1.8 g/kg군, 본 발명품 액제 0.9 g/kg군과 오자연중환 2.7 g/kg의 양성약물군등 각군에 10 마리씩 4 개군으로 나누었다. 매일 1 회 15 일간 연속투약 하였다. 최종 투약 1 시간후 체중을 측정하고, 회복후 포피선, 전립선-정낭선, 항문거근, 고환과 신장을 취하여 무게를 즉시 측정하였다.

실험결과, 본 발명의 액제 1.8 g/kg, 0.9 g/kg 군은 대조군에 비교하여 전립선-정낭선, 포피선, 고환무게를 증가시켰는데 양성약물군보다 현저한 차이가 있었다. 이 결과는 본 발명품의 액제의 정상숫놈 랫트의 부성생식기관 및 고환의 무게에 대한 작용이 양성약물군보다 우월함을 나타낸다.(표 11참조)

표 11 본 발명품 액제(제법 1)의 정상숫놈 랫트(rat)의 부성생식기관과 고환 및 신장 무게에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	동물수 (마리)	장기중량($\bar{X} \pm s$) mg				
			전립선-정낭선	포피선	항문기관	신장	고환
정상대조군	-	10	3.81± 1.27	0.58± 0.04	3.59± 0.41	7.89± 1.10	11.65± 1.32
본발명품	1.8	10	5.09± 0.74*	0.69± 0.08**	3.81± 0.23	8.75± 0.81	15.77± 0.08*
본발명품	0.9	10	4.87± 1.59	0.62± 0.07	3.63± 0.19	8.41± 0.10	15.51± 1.01
양성약물군	2.7	10	4.82± 1.45	0.58± 0.10	3.50± 0.31	8.39± 0.53	15.47± 0.65

모형군과의 비교 *P<0.05, **P<0.01 ; 양성약물군과의 비교 ΔP<0.05

2.5 본 발명품 액제의 랫트(rat) 포착행위 및 교배능력에 대한 영향.

성년숫놈 랫트(rat)(250 ~ 300 g) 40 마리를 취하여 임의로 정상대조군, 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 1.8 g/kg 군, 본 발명품 액제 0.9 g/kg 군과 오자연중환 2.7 g/kg의 양성약물군등 각군에 10 마리씩 4 개군으로 나누었다. 이상의 각군 랫트(rat)에 매일 1 회 연속 15 일간 위내투약을 진행하였다. 다른 한편 체중이 250~300 g 되는 성년암놈 랫트(rat) 40 마리를 취하여 먼저 소듐 펜토바비탈(Sodium Pentobarbital ; 0.6 %, 9 ml/kg)로 복강주사마취후 요배부 척추 양쪽 1.5 cm 부위를 절개하고 양쪽 난소를 적출한후 페니실린 2 만 단위/kg 량으로 매일 1 회씩 연속 5 일간 근육주사하였다. 수술 2 주일후 암놈과 숫놈 랫트(rat)의 교배실험을 진행하였다. 실험 48 시간전에 암놈 랫트(rat)에 에스트라디올 (estradiol)(20 μg/마리)을 근육주사하고 교배 4 시간전에 또 프로게스테론(progesterone, 500 μg/마리)을 근육주사하였다. 숫놈 랫트(rat) 최종약물투입일 저녁 각 숫놈 랫트(rat)를 단독으로 50×35×25 cm 크기의 비닐통에 넣고 5 분간 환경 적응후, 암놈 랫트(rat) 한마리씩을 각통에 넣고 20 분간 숫놈 랫트(rat)가 암놈랫트(rat)에 포착회수, 포착잠복기(암놈랫트(rat)를 통에넣어서부터 숫놈랫트(rat)가 제1차 암놈랫트(rat)를 포착할때까지의 시간), 사정회수와 사정잠복기(암놈랫트(rat)를 통에 넣어서부터 숫놈랫트(rat)가 제1차 사정할때까지의 시간)등을 관찰기록하였다. 그런후에 각군, 각항의 지표 및 포착율(%)과 사정율(%)을 계산 하였다. 실험결과는 본발명품 액제 1.8 g/kg 군과 0.9 g/kg 군은 대조군에 비하여 포착 잠복기가 현저히 단축되고, 포착률(%)이 증가되었는데 그중 1.8 g/kg 군이, 더욱 뚜렷하였으며,(각 P<0.05). 또한 본 발명품 액제 1.8 g/kg군, 0.9 g/kg군과 양성약물군은 대조군에 비하여 모두 사정율(%)이 증가되었는데 (각각 P<0.01, P<0.05, P<0.05), 그중 1.8 g/kg군이 대조군과 양성약물군보다 월등히 우수하였다.이 결과는 본 발명품 액제의 작용이 양성약물군보다 우월함을 표명한다. (표 12참조)

표 12 본 발명품 액제(제법 1)의 랫트(rat)의 포착 및 교배능력에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	동물수 (마리)	포착잠복기 (s)	포착회수 (회/20min)	포착률 (%)	사정잠복기 (s)	사정회수 (회/20min)	사정률 (%)
대조군	-	10	450.61± 595.61	7.50± 11.28	60	846.67± 531.34	1.60± 3.40	20
본발명품	1.8	10	24.62± 13.42*	21.11± 18.98	100*	802.01± 561.03	9.12± 2.04**	65**
본발명품	0.9	10	130.46± 484.24	20.80± 35.85	90	805.10± 505.99	5.31± 6.07	53*
양성약물군	2.7	10	147.88± 395.41	23.67± 28.70	88	751.11± 565.89	4.40± 5.57	50*

대조군과의 비교 *P<0.05, **P<0.01

3. 결론

이상의 실험결과로부터 볼 때, (1) 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 2.3 g/kg 군, 1.15 g/kg 군은 모두 거세마우스의 전립선-정낭선의 무게를 증가시켰고, 거세마우스의 항문거근과 신장의 무게를 증가시켰으며, 거세마우스의 포피선의 무게를 증가시켰다. 본 발명품액제 2.3 g/kg 군의 포피선 무게에 대한 증가는 양성약물군에 비하여도 매우 현저한 차이를 가져왔다. (2) 본 발명품액제 1.8 g/kg 군, 0.9 g/kg 군과 양성약물군은 어린 거세 랫트의 전립선-정낭선의 무게를 증가시켰고, 1.8 g/kg 군은 포피선의 무게를 증가시켰다. 또한 본 발명품액제는 1.8 g/kg 군, 0.9 g/kg 군은 모두 신장의 무게를 월등히 증가시켰으며 양성약물군보다도 뚜렷한 차이가 있었다.

(3) 하이드로코티손(hydrocortisone)으로 조성한 양허(陽虛, lack of vital energy)모델 마우스에서 본 발명품액제 2.3 g/kg 군은 흉선무게를 증가시켰고, 2.3 g/kg 군, 1.15 g/kg 군과, 양성약물군 모두 마우스의 신장무게를 증가시켰으며, 그중 2.3 g/kg 군, 1.15 g/kg 군의 작용이 뚜렷하며, 특히 2.3 g/kg 군은 고환의 무게를 현저히 증가시켰다.

(4) 본 발명품 액제 1.8g/kg 군은 랫트의 전립선-정낭선, 고환의 무게를 증가시켰고 포피선의 무게를 뚜렷히 증기시켰는데, 양성약물군보다도 현저한 차이가 있었다.

(5) 본 발명품 액제의 랫트 교배능력에 대한 영향실험에서 본 발명품 액제 1.8 g/kg 군과 0.9 g/kg 군은 대조군에 비교하여 포착잠복기가 단축되고, 포착률과 사정회수가 증가되었으며, 1.8 g/kg 군, 0.9 g/kg 군과 양성약물군은 모두 랫트의 사정률이 증가되었는데, 본 발명품 액제 1.8 g/kg 군의 사정률은 양성약물군을 월등히 초과하였다.

총론적으로 상술한 실험결과로부터 본 발명품액제는 거세한 동물의 부성생식기관과 신장의 무게를 증가시켰고, 하이드로코티손(hydrocortisone)으로 조성한 양허모델 마우스의 면역기관무게를 증가시켰다. 또한 본 발명품은 수놈랫트의 교배능력을 증강시켰다. 따라서 본 발명품은 남성호르몬양 작용이 있음을 알 수 있고, 그 작용은 오자연중환보다 우월하였다. 본 발명품은 연구개발가치가 큰 새로운 약이라고 인정한다.

실험예 4 (본 발명품의 항피로작용에 대한 실험)

1. 실험재료

1.1 실험동물 : 건강한 숫놈 마우스를 OO 대학의학원 실험동물과에서 제공(실험동물 합격증 10-1022호)받았다. 실험동물은 기능학실험중심의 동물 사육실에서 사육과 실험을 진행하였다. 동물을 1주일간 환경적응 시킨후 실내온도 22±3℃ 상대습도 50±10%, 환기 10 회/일, 낮에는 자연태양광, 밤에는 형광등하에서 사육하였고 고체사료와 음료를 충분히 공급하였다.

1.2 약품 : 본 발명품 액제(제법 1)는 한국국일무약에서 제공받았다.

1.3 기기 : GB-24 형 분석천평(스위스제조); 722형 스펙트로포토미터(spectrophotometer)

1.4 통계분석 : SPSS10 소프트웨어를 사용하여 분석, 계량자료는 t-검사, 계수자료는 X² -검사로 각군기간을 비교하였다.

2. 실험방법과 결과

2.1 본 발명품의 마우스 상압에서 산소결핍인내능력에 대한 영향.

체중 20±2 g 인 건강한 숫놈마우스를 임의로 각군 15 마리씩 총 60 마리를 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 2.30 g/kg, 1.15 g/kg, 0.575 g/kg 의 3개용량군과 대조군(음료수 급여)등 4개 군으로 설정하였다. 약물을 하루 1회씩 경구 투여하여 30 일간 계속하였다. 최종투여 1 시간 후 한 마리씩 먼저 20 g의 생식회를 넣은 (CO₂를 흡수) 125 ml 용 입구 큰 유리병에 넣고 병마개를 닫고 와세린으로 밀봉한후 각각 동물을 넣어서부터 사망 하기 전까지의 시간 즉, 생존시간을 측정하였다. 약물군과 대조군을 비교하여본 결과, 본 발명의 액제 2.30 g/kg 군, 1.15 g/kg 군과 0.575 g/kg 군의 마우스 산소결핍인내성 생존시간을 모두 연장시켰는데 그중 2.30 g/kg 군과, 1.15 g/kg 용량군이 더 뚜렷하였다.(각 P<0.05)(표 13 참조)

표 13 본 발명품(액제, 제법 1)의 마우스 상압에서 산소결핍인내성에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	약용량 (g/Kg)	동물수 (마리)	생존시간 (min)
대조군	-	15	23.76±2.78
본발명품	2.30	15	27.92±5.95*
본발명품	1.15	15	26.51±2.65*
본발명품	0.57	15	25.34±4.60

대조군과 비교, *P<0.05

2.2 본 발명품의 마우스 하중유영(負重遊泳)능력에 대한 영향.

체중 20±2 g인 건강한 숫놈마우스를 임의로 각군 15 마리씩 총 60 마리를 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 2.30 g/kg, 1.15 g/kg, 0.575 g/kg의 3개 용량군과 대조군(음료수급여)등 4 개 군으로 설정하였다. 약물을 하루 1 회씩 경구 투여하여 30 일간 계속하였다. 최종 투여 1 시간 후 매 마우스 꼬리근부에 체중 10%의 하중을 달고 수온이 26±1 °C, 물의 깊이가 22 cm인 물탱크(유영조 ; 50 cm×40 cm×35 cm)안에 넣고 마우스의 유영지속시간 즉, 마우스를 물에 넣어서부터 밀어서 가라앉아 6 초내에 다시 수면에 솟구치지 못할 때까지의 시간을 기록하였다. 그 결과 약물군을 대조군에 비교하여 보면 본 발명품 2.30 g/kg, 1.15 g/kg, 0.575 g/kg 용량군의 유영지속시간이 모두 연장되었는데, 그중 2.30 g/kg군 용량군이 훨씬 뚜렷하였다. (P<0.01)(표 14 참조)

표 14 본 발명품 액제(제법 1)의 마우스 하중유영(負重遊泳)능력에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	약용량 (g/Kg)	동물수 (마리)	유영시간 (min)
대조군	-	15	1.91±0.54
본발명품	2.30	15	2.86±0.91**
본발명품	1.15	15	2.28±0.48
본발명품	0.575	15	2.20±0.43

대조군과 비교, ** P<0.01

2.3 본 발명품의 마우스저온에서의 인내성능력에 대한 영향.

체중 20±2 g인 건강한 숫놈마우스를 임의로 각군 15 마리씩 총 60 마리를 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 2.30 g/kg, 1.15 g/kg, 0.575 g/kg 3 개 용량군과 대조군(음료수 급여)등 4 개 군으로 설정하였다. 약물을 하루 1 회씩 경구 투여하여 30 일간 계속하였다. 최종투여 1 시간 후 각기 -6±1 °C 인 냉장고에 80 분간 방치하고 각군의 생존율을 기록하였다. 그 결과 약물투여군과 대조군사이에 현저한 차이가 없었다.(표 15 참조)

표 15 본 발명품 액제(제법 1)의 마우스 저온에서의 인내능력에 대한 영향.

군별	약용량 (g/Kg)	동물수 (마리)	생존동물수 (마리)	생존율 (%)
대조군	-	15	9	60
본발명품	2.30	15	11	73
본발명품	1.15	15	10	67
본발명품	0.575	15	10	67

2.4 본 발명품의 마우스유영 45분후 혈청젖산함량에 대한 영향.

체중 20±2 g 인 건강숫놈마우스를 임의로 매군 15 마리씩 총 45 마리를 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 2.30 g/kg, 1.15 g/kg 의 2개 용량군과 대조군(음료수 급여)등 3개 군으로 설정하였다. 약물을 하루 1회씩 경구 투여하여 30일간 계속하였다. 최종 투여 1 시간 후 각 마우스를 수온이 30±1 °C, 물의 깊이 22 cm인 물탱크(수영조 ; 50 cm×40 cm×35 cm) 안에 넣고 45 분간 유영시킨 후 꺼내어 즉시 눈가에서 채혈하여 원심분리기(2000 회전/min)로 혈청을 분리한 후 722형 스펙트로포토미터(spectrophotometer)로 혈청젖산(lactic acid)함량을 측정하였다. 그 결과 본 발명품액제 2.30 g/kg 과 1.15 g/kg 용량군의 혈청젖산함량이 대조군에 비해 모두 낮았는데, 그중 2.30 g/kg 군의 혈청젖산함량이 대조군보다 훨씬 적었다.(P<0.001)(표 16 참조).

표 16 본 발명품 액제(제법 1)의 마우스유영 45분후 혈청젖산함량에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	약용량 (g/Kg)	동물수 (마리)	혈청젖산함량 (mmol/L)
대조군	-	15	7.30±0.27
본발명품	2.30	15	6.30±0.84***
본발명품	1.15	15	7.19±0.58

대조군과 비교, ***P<0.001

2.5 본 발명품의 마우스 유영 45분후 혈청요소질소함량에 대한 영향.

체중 20±2 g 인 건강한 숫놈마우스를 임의로 각군 15 마리씩 총 45 마리를 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 2.30 g/kg, 1.15 g/kg 의 2 개 용량군과 대조군(음료수 급여)등 3 개군으로 설정하였다. 약물을 하루 1 회씩 경구 투여하여 30일 간 계속하였다. 최종투여 한 시간 후 매 마우스를 수온이 30±1 °C, 물의 깊이 22 cm 인 물탱크(유영조 ; 50 cm×40 cm×35 cm)안에 넣고 45분간 유영시킨 후 꺼내어 즉시로 눈가에서 채혈하여 원심분리기(2000 회전/min)로 혈청을 분리한 후 722 형 스펙트로포토미터(spectrophotometer)로 혈청요소질소함량을 측정하였다. 그 결과 약물투여군과 대조군간의 현저한 차이는 없었다.(표 17 참조)

표 17 본 발명품 액제(제법 1)의 마우스유영 45분후 혈청요소질소함량에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	약용량 (g/Kg)	동물수 (마리)	혈청요소질소량 (mmol/L)
대조군	-	15	7.50±0.87
본발명품	2.30	15	7.34±0.43
본발명품	1.15	15	7.40±0.37

2.6 본 발명품의 마우스 유영 45분후 간장과 근육의 글리코겐(glycogen)함량에 대한 영향.

체중 20±2 g 인 건강한 숫놈마우스를 임의로 매군 15 마리씩 총 45 마리를 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 2.30 g/kg, 1.15 g/kg 의 2 개용량군과 대조군(음료수 급여)등 3개 군으로 설정하였다. 약물을 하루 1 회씩 경구 투여하여 30 일 간 계속하였다. 최종 투여 한 시간 후 매 마우스를 수온이 30±1 °C, 물의 깊이 22 cm 인 물탱크(유영조 ; 50 cm×40 cm×35 cm)안에 넣고 45분간 유영시킨 후 꺼내어 즉시로 간장과 아래다리 근육을 떼어 내어 조직을 찢어부신후, 아스론 컬러방법(anthrone colorimetric method)으로 간장과 근육의 글리코겐(glycogen)함량을 측정하였다. 그 결과 본 발명품 투여군은 유영 45분후의 간장, 근육의 글리코겐(glycogen)함량이 대조군보다 모두 월등히 증가되었고(각 P<0.001), 유영 45분후의 근육의 글리코겐(glycogen)함량도 대조군보다 모두 월등히 증가되었다. (따로 P<0.001, P<0.01)(표 18,19 참조)

표 18 본 발명품 액제(제법 1)의 마우스 유영 45분후 간장 글리코겐(glycogen) 함량에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	약용량 (g/Kg)	동물수 (마리)	간장 글리코겐 함량 (mg/g)
대조군	-	15	5.89±1.07
본발명품	2.30	15	8.23±1.38***
본발명품	1.15	15	7.89±1.50***

대조군과 비교, ***P<0.001

표 19 본 발명품 액제(제법 1)의 마우스 유영 45분후 근육 글리코겐(glycogen) 함량에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	약용량 (g/Kg)	동물수 (마리)	근육 글리코겐 함량 (mg/g)
대조군	-	15	1.79±0.35
본발명품	2.30	15	2.59±0.46***
본발명품	1.15	15	2.32±0.58**

대조군과 비교, **P<0.01 ; ***P<0.001

3. 결론

본 실험은 상압에서의 산소결핍인내성, 하중유영(負重遊泳), 저온에 대한 인내성등 실험과, 유영 후 혈청젖산, 혈청요소질소(urea nitrogen) 및 간장과 근육의 글리코겐(glycogen)함량을 측정하여, 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함)의 마우스

에 대한 항피로작용을 연구하였다. 그 결과는 30일간 본 발명품을 투여한 마우스는 산소결핍인내성 생존시간과 하중유영 시간을 현저히 연장할 수 있었고, 마우스 간장 글리코젠(glycogen)과 근육 글리코젠(glycogen)의 함량을 증가시켰고, 유영 후 혈청젖산함량을 낮추었다.

그러나, 저온에 대한 인내성, 유영 후 혈청요소질소함량등 실험의 결과는 현저한 차이가 없었다.

산소결핍은 일종 긴장성자극으로서 동물로 하여금 각종 스트레스(stress)반응을 일으키게 한다. 산소결핍보상기에는 체내에서 물질산화가 장애를 받아 산성중간대사산물(젖산등)과 CO₂가 축적되어 중추와 말초에 있는 화학수용체(receptor), 혹은 직접 중추신경을 자극하여 반사적으로 호흡과 심장활동을 촉진하고 심박출량을 증가시키며 혈액분포를 조절하여 심장과 뇌에 대한 혈액공급을 유지하는 등 한계열의 보상반응이 나타나지만, 산소결핍 말기에는 지속적인 산소결핍으로 심장과 뇌의 불가역적인 심각한 기능장애와 손상이 발생하여 동물이 사망하는 주요한 원인이다. 본 발명품이 마우스의 산소결핍환경에서 생존기간을 연장시킨다는 것은 본 발명품이 동물 스트레스(stress)반응능력을 강하게하고 심장과 뇌에 대해 일정한 보호 작용을 일으켰다는 것을 뜻한다.

유영피로시간은 체능상태와 운동조절능력과 밀접한 관련이 있다. 본 발명품(액제, 제법 1, 이하 동일함)이 하중유영지속시간을 연장하였다는 것은 이 약이 동물의 항피로능력을 높였다는 것이다. 동물이 긴 시간 격렬한 운동을 하면 체내에 젖산이 많이 생겨 쌓이게 되는데 이는 운동성피로를 일으키는 중요한 원인의 하나이다. 체내에 젖산이 너무 많이 누적되면 유기체의 내환경이 파괴되고 안전성과 정상 물질대사가 영향을 받아 쉽게 피로를 일으킨다. 본 발명품이 운동 후의 혈청젖산함량을 낮추었다는 것은 바로 동물의 유영지속시간을 연장하고 항피로 능력을 증강시켰다는 증거로 된다.

간장, 근육 글리코젠(glycogen)은 유기체의 주요한 에너지원비축물질이다. 유기체는 주로 포도당(glucose)의 산화과정중 에너지를 얻는데, 이때 소모된 포도당(glucose)은 글리코젠(glycogen)의 분해로 보충한다. 글리코젠(glycogen)의 합성과 분해는 혈당을 정상 수평으로 조절하는 주요한 방도다. 격렬한 운동은 대량의 글루코스(glucose)를 소모하여 혈당이 낮아지고 이는 글리코젠(glycogen)의 분해로 부단히 보충한다. 만약 글리코젠(glycogen)을 다 소모하면 혈당이 적어져 우선 뇌기능의 장애로 중추성피로가 오며, 이어 근육 글리코젠의 대량적인 소모로 체력이 떨어져 전신성피로가 온다. 본 실험결과는 본 발명품이 간장, 근육 글리코젠(glycogen)의 축적을 증가시켰기에 마우스의 하중유영시간을 연장할 수 있어 피로 발생을 연장, 완화 시킬 수 있음을 알 수 있다.

이상과 같이 본 발명은 체내에 에너지원 글리코젠(glycogen)을 증가시키고 피로를 일으키는 대사산물 젖산의 산생을 적게 하므로서 피로의 발생을 지연, 완화하거나 피로제거를 가속할 수 있었다. 때문에 본 발명품은 강한 항피로작용이 있다고 인정된다.

본 발명품(액제, 제법 1)의 항피로작용의 정확한 기전과 유효성분에 대해서는 진일보의 연구가 필요하다.

실험예 5

본 발명품의 랫트시상하부-뇌하수체-생식선계통의 조직기관형태와 생식선호르몬에 대한 영향.

1. 실험재료

1.1 동물 : 비스터(Wistar)(200~250 g) 성년랫트는 OO의과대학 실험동물과에서 제공받았으며, 동물을 1주일간 환경적응시킨 후, 실내온도 22±3 °C, 상대습도 50±10 %, 환기 10 회/일, 낮에는 자연 태양광, 밤에는 형광등하에서 사육하였고 고체사료와 음료수를 충분히 공급하였다.

1.2 약품:

1.2.1 본 발명품 액제(제법 1)는 한국국일무약(주)에서 제공받았다.

1.2.2 리아(RIA)법에 수요되는 키트(Kit), FSH(Follicle stimulating Hormone), LH(Luteinizing Hormone), T (Testosterone), E₂ (Estradiol), GH(Growth Hormone)등의 Kit는 모두 OO생물기술연구소에 제공받았다.

1.3 기기 : GB-204 분석천평(스위스제조), 722 형원심분리기, DFM-96 형 10개관 RIAγ-계수기.

1.4 통계분석 : SPSS10 소프트웨어로 통계처리를 하였다.

2. 방법과 결과

2.1 본 발명품의 성년랫트생식선계통의 조직기관 무게에 대한 영향.

실험동물 체중이 200~250 g 인 암,숫놈 랫트를 먼저 실험실에서 1 주일 환경적응시킨후, 암,숫놈랫트를 각기 대조군과 실험군(본 발명품 액제(제법 1) 1.8 g/kg, 0.9 g/kg, 0.45 g/kg 용량군)등 4 개 군으로, 각군 15 마리씩 임의로 나누었다. 실험군은 본 발명품 액제를 매일 1 회씩 연속 60 일간 경구 투여하였고, 정상대조군은 같은 용적의 음료수를 투여하였다.

매일 2~3 번 임상관찰하고 매주 일회씩 체중을 측정하였다. 약물 최종투여 1 시간 후 2.6 % 소듐펜토바비탈(sodium pentobarbital)로 마취후 치사하고 뇌하수체, 정낭선, 고환(난소)과 신장을 신속히 취하여 무게를 측정하였다. 그 결과, 1.8 g/kg 용량군은 랫트의 뇌하수체, 정낭선, 고환, 난소와 신장의 무게가 일정한 정도로 증가된 편이고, 숫놈랫트 1.8 g/kg 용량군의 뇌하수체와 고환의 무게는 대조군보다 현저히 증가되었다(P<0.01, P<0.05). 암놈랫트 1.8 g/kg 용량군의 난소무게는 정상대조군에 비교하여 현저한 증가차이를 나타냈다.(P<0.05) (표 20, 21참조).

표 20 본 발명품 액제(제법 1)의 숫놈성년랫트 장기지수변화에 대한영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	마리 수	장기지수(mg/100g 체중)			
			뇌하수체	정낭선	신장	고환
대조	-	15	2.73± 0.26	419.45± 56.05	615.54± 26.58	929.88± 128.97
본발명품	1.8	15	3.41± 0.58**	457.61± 86.23	672.22± 92.97	1058.18± 136.49*
본발명품	0.9	15	3.01± 0.52	430.05± 56.23	640.15± 48.05	968.48± 158.56
본발명품	0.45	15	2.61± 0.47	429.03± 66.26	625.70± 57.06	945.53± 170.84

대조군과 비교, **P<0.01 ; *<0.05

표 21 본 발명품 액제(제법 1)의 암놈성년랫트 장기지수에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	마리 수	장기지수(mg/100g 체중)		
			뇌하수체	신장	난소
대조	-	15	4.02±0.51	609.84±29.18	37.81±5.43
본발명품	1.8	15	4.45±0.99	627.85±54.99	42.16±5.06*
본발명품	0.9	15	4.42±0.78	624.35±56.12	41.54±9.09
본발명품	0.45	15	3.58±0.88	623.84±71.46	41.44±5.40

대조군과 비교, * P<0.05

2.2 본 발명품의 성년랫트 혈청성호르몬농도에 대한 영향.

실험동물 체중이 200~250 g 인 암,숫놈랫트를 먼저 실험실에서 1주일간 환경적응시킨후 암,숫놈랫트를 각기 대조군과 실험군(본 발명품 액제(제법 1) 1.8 g/kg, 0.9 g/kg, 0.45 g/kg 용량군)등 4개 군으로, 각군 15 마리씩 임의로 나누었다. 각 실험군은 본 발명품 액제를 매일 1회씩 연속 60 일간 경구 투여하였고 정상대조군은 같은 용량의 음료수를 투여하였다. 매일 2~3 번 임상관찰하고 매주 일회씩 체중을 측정하였다. 약물 최종투여 1 시간 후 2.6 % 소듐 펜토바비탈(sodium pentobarbital)로 마취후, 심장에서 채혈하여 원심분리기로 혈청표준품을 취한 후, FSH 와 LH는 IRMA(Immuno radiometric assay)법으로, T, E₂ 와 GH 는 RIA(Radio-immunoassay)법으로 농도를 측정하였다. 그 결과, 숫놈랫트에

1.8 g/kg 용량군의 LH와 T 농도가 대조군보다 현저히 증가되었고(P<0.05), FSH는 감소되었으며 대조군에 비하여 현저한 차이가 있었다(각 P<0.05). 또한 암놈랫트 1.8 g/kg 용량군의 E2 농도는 대조군보다 현저히 증가되었다.(P<0.05)(표 22, 23 참조).

표 22 본 발명품 액제(제법 1)의 숫놈성년랫트 혈청생식선호르몬농도에 대한영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	마리 수	T (ng/ml)	E ₂ (pg/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	GH (ng/ml)
대조		15	2.16± 1.30	18.85± 4.88	3.64± 0.64	0.43± 0.04	1.62± 0.46
본발명품	1.8	15	3.57± 1.36*	18.23± 5.72	3.04± 0.42*	0.55± 0.01*	1.50± 0.60
본발명품	0.9	15	3.14± 1.21	16.33± 2.59	3.14± 0.56	0.50± 0.22	1.55± 0.59
본발명품	0.45	15	2.18± 1.20	14.42± 3.29	3.37± 0.45	0.43± 0.04	1.66± 0.60

대조군과 비교, *P<0.05

표 23 본 발명품 액제(제법 1)의 암놈성년랫트 혈청생식선호르몬농도에 대한영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	마리 수	T (ng/ml)	E ₂ (pg/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	GH (ng/ml)
대조		15	0.01± 0.01	21.58± 6.33	3.19± 0.29	0.42± 0.02	1.52± 0.31
본발명품	1.8	15	0.01± 0.02	29.02± 7.65*	3.55± 0.36	0.41± 0.04	1.69± 0.43
본발명품	0.9	15	0.01± 0.04	24.04± 5.64	3.22± 1.49	0.42± 0.11	1.59± 0.33
본발명품	0.45	15	0.02± 0.03	21.87± 3.62	3.01± 1.07	0.43± 0.13	1.46± 0.54

대조군과 비교, *P<0.05

2.3 본 발명품의 성년랫트 생식선계통기관의 조직형태학에 대한 영향.

실험동물 체중이 200~250 g 인 암,숫놈랫트를 먼저 실험실에서 1주일간 환경적응시킨후 암,숫놈랫트를 각기 대조군과 실험군(본 발명품 액제(제법 1) 1.8 g/kg, 0.9 g/kg, 0.45 g/kg 용량군)등 4 개 군으로 각군 15 마리씩 임의로 나누었다. 실험군은 본 발명품 액제를 매일 1회씩 연속 60일간 경구 투여하고, 정상대조군은 같은 용량의 음료수를 투여하였다. 매일 2~3번 임상관찰하고 매주 일회씩 체중을 측정하였다. 약물 최종투여 한 시간 후 2.6 % 소듐 펜토바비탈(sodium pentobarbital)로 마취후 치사하고 뇌하수체, 정낭선, 고환(난소)과 신장을 신속히 취하여 무게를 측정후, 부잉와(Bouinwa)색액에 고정하고, 규정대로 파라핀절편을 하여 H-E 염색을 한 후 유침경(oil immersion lens)으로 검사를 하였다.

2.3.1 본 발명품 액제(제법 1)의 뇌하수체 조직형태에 대한 영향.

숫놈랫트 실험군 뇌하수체의 FSH 세포와 LH 세포는 원형 혹은 난원형이고, LH 세포수량이 많고 두가지세포가 모세혈관 주위에 많이 분포되었다. 대조군은 세포가 타원형이고 부분세포질에는 공통이 되어 있었다. 실험군 LH 세포는 대조군보다 많았으며 FSH 세포는 적었다.

2.3.2. 본 발명품 액제(제법 1)의 고환 조직형태에 대한 영향.

실험군 고환의 간질세포(interstitial cell)가 충만(satiety)하고 곡세관(convoluted tubules)관내가 충만하며, 관벽경계가 정연하고 기초막이 얇았으나, 대조군은 간질세포 충만도가 떨어지고 세포핵이 약간 축소되고 가장자리는 톱날형을 나타냈으며, 관벽이 얇아지고 곡세관사이에 결체조직이 증가되었다.

2.3.3. 본 발명품 액제(제법 1)의 정낭선 조직형태에 대한 영향.

실험군 정낭선의 관강크기가 불규칙적이고 선상피세포질내에 분비과립이 대단히 많았고, 대조군에서는 관강크기가 불규칙적이었으나 관강내에 비교적 많은 분비응집물이 있었다.

2.3.4. 본 발명품 액제(제법 1)의 난소 조직형태에 대한 영향.

실험군에서는 원시난포, 초급난포, 차급난포와 성숙난포 및 황체가 많은 편이고, 특히 차급난포와 성숙난포 및 황체가 비교적 많았다. 표면상피세포와 백막에 접근한 성숙난포와 황체 및 E2 세포수가 대조군보다 많았다.

2.3.5. 본 발명품 액제(제법 1)의 신장 조직형태에 대한 영향.

실험군과 대조군과의 현미경학적으로 현저한 차이는 발견하지 못하였다.

3. 결론

3.1 본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 1.8 g/kg 용량군은 슛놈랫트 뇌하수체의 정낭선, 고환, 난소와 신장의 무게를 일정한 정도로 증가시켰고, 슛놈랫트 본 발명품 1.8 g/kg 용량군의 뇌하수체와 고환의 무게는 정상대조군에 비하여 아주 뚜렷한 증가차이가 있었다. (P<0.01, P<0.05) 암놈랫트 본 발명품 1.8 g/kg 용량군의 난소무게는 정상대조군에 비하여 뚜렷한 증가차이가 있었다(P<0.05).

3.2 슛놈랫트 본 발명품 액제(제법 1) 1.8 g/kg 용량군의 LH와 T등의 농도가 정상 대조군과 비교하여 뚜렷하게 증가되었고(P<0.05), FSH는 뚜렷하게 감소되었다(P<0.05).

3.3 본 발명품 액제(제법 1) 1.8 g/kg 투여군은 암놈랫트의 혈청 E2 농도는 정상대조군에 비하여 현저히 증가되었다(P<0.05).

3.4 본 발명품 액제(제법 1)은 뇌하수체, 정낭선, 고환, 난소의 형태구조에 일정한 개선이 있었다.

이상과 같이 본 실험결과는 본 발명품이 시상하부-뇌하수체-생식선축계통의 기능에 영향을 주어 성호르몬의 생성과 분비를 촉진하여 보신 또는 정력작용을 발휘하는 것으로 사료된다.

실험예 6 본 발명품의 급성독성시험

한국 NITR/SOP/GTX/601-01 (1999.12.31) “단회투여 독성시험법”에 준하여 급성독성시험을 하였다.

1. 시험재료

1.1 시험동물 :

건강한 마우스(18~22 g)는, OO대학의학원 실험동물과에서 제공받았다(실험동물합격증 10-1022호). 실험동물은 기능학 실험중심의 동물사육실에서 사육과 실험을 진행하였다. 동물을 실내온도 23±5 °C, 상대습도 50±10 %, 환기 6~10 회/일, 낮에는 자연태양광, 밤에는 형광등하 환경에서 사육하였고 고체사료와 음료를 충분히 제공하였다. 일반적으로 동물을 일주간 환경적응 시킨 후 시험에 사용하였다.

1.2 약품:

본 발명품의 제제에 1에 따른 제품으로 한국국일무약(주)에서 제공된 것이다.

1.3 투여용량:

예비시험을 거쳐 최대투여가능 용량인 12,000 mg/kg 투여군을 최고용량군, 2,880 mg/kg 투여군을 최저용량군으로 하고, 0.7 공비로 5 개용량군(12,000, 8,400, 5,900, 4,120, 2,880 mg/kg) 및 대조군을 설정하였으며, 투여는 용시조제하여 1 회 경구투여하였다.

1.4 관찰항목

1.4.1 일반증상관찰

모든 시험동물에 대한 이상증상은 투여당일에는 투여후 1시간에서 6시까지는 매시간마다 1회, 투여 1일부터 14일까지는 1일 2회씩 일정시간에 관찰하여 14일 동안 일반상태의 변화, 중독증상발현, 사망동물의 유무, 및 시험물질 투여후 시험물질에 의해 나타날 가능성이 있는 기타 증상에 대해 주의하여 관찰하였다.

1.4.2 체중측정

시험에 사용된 모든 실험동물에 대하여 시험물질 투여당일(0 일), 3, 7, 10, 14일에 체중을 측정하였다.

1.4.3 부검

시험종료후 생존에는 체중을 측정한후 에텔(ether)로 마취하여 방혈치사시킨후, 외관 및 내부장기 이상유무를 육안적으로 상세히 관찰하였다.

2. 시험결과

2.1 사망동물 및 임상증상의 관찰

모든 투여용량군에서 시험기간동안 사망한 동물은 없었다. 또한 시험물질에 의한 독성으로 인정되는 증상도 나타나지 않았다.

2.2 체중변화

모든 투여용량군에서 대조군과 비교하여 유의성있는 체중변화는 보이지 않았다.

2.3 육안적 부검조건

대조군과 모든 투여용량군에서 사망개체는 없었으며, 생존개체에서도 별다른 육안적 이상조건이 관찰되지 않았다.

이상의 결과로부터 본 발명품의 LD₅₀ 치는 본 시험에서 사용한 랫트에 최대 투여가능 용량인 12,000 mg/kg (임상용량의 약 200배) 이상이였으며, 보다 고용량에서의 측정은 불가능하여, 안전한 약물로 평가할 수 있다. (표 24 참조)

표 24 본 발명품을 경구투여한 비스터랫트의 생존율

성별	투여량 (mg/kg)	투여후 경과 일수(생존마리수/투여마리수)							최종 치사율(%)
		0	1	2	3	6	9	12	
숫컷	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	0/10
	2.880	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	0/10
	4.120	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	0/10
	5.900	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	0/10
	8.400	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	0/10
	12,000	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	0/10
암컷	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	0/10
	2.880	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	0/10
	4.120	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	0/10
	5.900	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	0/10
	8.400	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	0/10
	12,000	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	0/10

실험예 7 본 발명품의 정상랫트의 체중, 혈액정규검사와, 간신기능, 혈지질에 대한 영향.

1. 실험재료

1.1 동물 :

건강한 비스터(Wistar) 랫트(180~200 g)는, OO의과대학 실험동물과에서 제공받았다. 실험동물을 1주일간 환경적응 시킨 후 실내온도 22±3 ℃, 상대습도 50±10 %, 환기 10 회/일, 낮에는 자연태양광, 밤에는 형광등하에서 사육하였고, 고체사료와 음료를 충분히 제공하였다.

1.2 약품 : 본 발명품 액제(제법 1)는 한국국일무약(주)에서 제공받았다.

1.3 기기 : GB-204 분석천평(스위스제), 원심분리기 K4500형 전자동혈액분석기, 7600형 전자동생화분석기

1.4 통계분석: SPSS10 소프트웨어로 통계처리를 하였다.

2. 방법과 결과

2.1 본 발명품의 랫트 체중변화에 대한 영향.

실험동물 체중이 180~200 g인 암,숫놈 랫트를 먼저 실험실에서 1주일간 환경적응 시킨 후 암,숫놈랫트를 각기 대조군과 실험군(본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 1.8 g/kg, 0.9 g/kg, 0.45 g/kg 용량군)등 4개 군으로, 각군 15 마리씩 임의로 나누었다. 실험군은 본 발명품을 매일 1 회씩 연속 60 일간 경구 투여하였고, 정상대조군은 같은 용적의 음료를 투여하였다. 매일 2~3번 임상관찰하고 매주 일회씩 체중을 측정하였다. 결과, 실험군 랫트의 체중은 대조군에 비하여 현저한 차이가 없었다.(표 25, 26 참조)

표 25 본 발명품 액제(제법 1)의 숫놈성년랫트 체중에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	마리수	체 중 변 화 (g)									
			1주	2주	3주	4주	5주	6주	7주	8주	9주	10주
대조	-	15	169.69 ±21.33	198.31 ±23.77	229.14 ±30.92	250.57 ±35.50	256.28 ±73.49	290.85 ±31.43	299.31 ±33.71	306.92 ±28.59	308.83 ±39.59	308.67 ±43.15
본발명품	1.8	15	174.28 ±13.42	199.36 ±25.74	221.23 ±41.17	241.77 ±41.33	255.23 ±41.02	276.00 ±39.62	271.17 ±35.92	273.91 ±36.30	290.80 ±38.88	295.00 ±38.54
본발명품	0.9	15	173.54 ±12.11	195.35 ±20.78	220.10 ±45.14	240.77 ±30.15	250.43 ±38.10	260.56 ±40.13	260.18 ±35.13	272.33 ±30.18	285.41 ±30.22	293.12 ±35.22
본발명품	0.45	15	171.25 ±13.60	194.62 ±18.91	216.87 ±34.02	234.53 ±39.45	249.73 ±42.61	257.47 ±43.52	262.00 ±37.46	252.93 ±72.76	284.07 ±37.94	288.56 ±45.34

표 26 본 발명품 액제(제법 1)의 암놈성년랫트 체중에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	마리수	체 중 변 화 (g)									
			1주	2주	3주	4주	5주	6주	7주	8주	9주	10주
대조	-	15	220.00 ±18.26	234.67 ±24.54	242.94 ±24.39	252.73 ±23.37	250.33 ±33.05	268.50 ±31.03	269.36 ±32.81	269.43 ±34.52	278.77 ±34.39	278.77 ±31.54
본발명품	1.8	15	223.75 ±16.68	238.07 ±20.04	243.31 ±23.33	252.52 ±29.41	256.75 ±30.66	271.36 ±2.79	275.45 ±29.05	280.36 ±30.00	281.00 ±30.75	282.20 ±36.82
본발명품	0.9	15	223.15 ±15.20	236.14 ±20.15	242.60 ±23.31	251.52 ±28.51	254.70 ±30.15	270.56 ±21.45	270.45 ±22.16	275.32 ±28.14	282.00 ±24.12	281.46 ±30.56
본발명품	0.45	15	223.12 ±17.40	235.27 ±24.59	242.64 ±22.38	250.54 ±25.25	257.73 ±24.61	268.82 ±23.62	274.18 ±21.37	275.09 ±30.71	283.00 ±25.29	280.20 ±37.51

2.2 본 발명품의 랫트 혈액정규 검사에 대한 영향.

실험동물 체중이 180~200 g인 암,숫놈 랫트를 먼저 실험실에서 1주일 환경적응 시킨 후 암,숫놈 랫트를 각기 대조군과 실험군(본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 1.8 g/kg, 0.9 g/kg, 0.45 g/kg 용량군)등 4 개군으로, 각군 15 마리씩 임의로 나누었다. 실험군은 본 발명품을 매일 1 회씩 연속 60 일간 경구 투여하였고, 정상대조군은 같은 용적의 음료수를 투여하였다. 매일 2~3번 임상관찰하고 매주 일회씩 체중을 측정하였다. 약물 최종투여 1 시간 후 2.6 % 소듐 펜토바비탈(sodium pentobarbital)로 마취후, 심장에서 채혈하여 병에 넣어 항응고처리를 거친 후, K4500형 전자동혈액분석기로서 적혈구수(RBC), 백혈구수(WBC), 헤모글로빈량(HGB), 적혈구 용적율(HCT), 적혈구평균용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구색소농도(MCHB), 혈소판수(PLH)와 임파구수(W-SCR)등, 혈액정규검사 각항지표를 측정하였다. 그 결과, 본 발명품을 60 일간 반복 투여한 랫트의 일반혈액검사지표는 별로 큰 영향은 없었다.(표 27, 28 참조)

표 27 본 발명품 액제(제법 1)의 암,숫놈성년랫트 혈액정규검사에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	마리수	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLH	W-SCR
대조	-	15	13.29 ±8.01	7.84 ±0.82	119.67 ±13.00	0.38 ±0.05	45.37 ±15.60	15.99 ±0.73	318.33 ±17.29	530.11 ±138.33	0.84 ±0.25
본발명품	1.8	15	12.59 ±3.25	7.55 ±0.58	118.69 ±12.03	0.35 ±0.03	50.61 ±1.31	15.98 ±0.73	315.77 ±15.63	524.25 ±138.39	0.94 ±0.03
본발명품	0.9	15	11.43 ±2.33	7.34 ±0.56	116.20 ±8.91	0.40 ±0.02	50.12 ±1.21	15.48 ±2.34	316.22 ±14.25	520.00 ±150.38	0.92 ±0.05
본발명품	0.45	15	11.55 ±3.02	7.24 ±0.79	118.78 ±9.91	0.40 ±0.04	50.23 ±2.01	15.43 ±4.07	319.00 ±34.04	513.11 ±160.38	0.88 ±0.14

표 28 본 발명품 액제(제법 1)의 암,숫놈성년랫트 혈액정규검사에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	마리수	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLH	W-SCR
대조	-	15	5.32 ±2.90	6.25 ±0.93	121.38 ±15.20	0.35 ±0.04	57.66 ±4.33	18.04 ±5.39	348.00 ±29.90	562.18 ±253.45	0.74 ±0.25
본발명품	1.8	15	5.82 ±4.62	6.99 ±0.65	121.90 ±11.67	0.39 ±0.03	55.19 ±1.40	18.70 ±5.35	335.40 ±6.13	576.67 ±179.95	0.85 ±0.06
본발명품	0.9	15	5.71 ±3.45	6.78 ±5.14	121.90 ±5.48	0.35 ±0.04	56.28 ±1.56	18.12 ±4.33	338.30 ±5.12	565.15 ±120.19	0.79 ±0.09
본발명품	0.45	15	5.60 ±1.83	6.56 ±0.69	121.80 ±16.59	0.36 ±0.03	55.08 ±2.15	18.78 ±0.79	340.60 ±7.63	555.60 ±11.00	0.76 ±0.25

2.3 본 발명품의 랫트의 간장, 신장기능과 혈지질에 대한 영향.

실험동물 체중이 180~200 g인 암,숫놈 랫트를 먼저 실험실에서 1주일간 환경적응 시킨 후 암,숫놈 랫트를 각기 대조군과 실험군(본 발명품 액제(제법 1, 이하 동일함) 1.8 g/kg, 0.9 g/kg, 0.45 g/kg 용량군)등 4개 군으로, 매군 15 마리씩 임의로 나누었다. 실험군은 본 발명품을 매일 1 회씩 연속 60 일간 경구 투여하였고, 정상대조군은 같은 용적의 음료수를 투여하였다. 매일 2~3번 임상관찰하고 매주 일회씩 체중을 측정하였다. 약물 최종투여 1 시간 후 2.6 % 소듐 펜토바비탈(sodium pentobarbital) 마취후, 심장에서 채혈하여 1시간 후 원심분리기로 혈청을 분리한 후 혈청을 얻어, 7600형 전자동생화학분석기로 단백질값(A/G), 총콜레스테롤(CHO), 총단백(TP), 이산화탄소(CO₂), GOT(glutamic-oxaloacetic transaminase), GPT(glutamic-pyruvic transaminase), 알칼리성포스파타제(aikaline phosphatase), 크레아티닌(creatinine), 인(P), 요소질소(urea nitrogen), TBIL(total bilirubin), DBIL(direct bilirubin), 칼슘(Ca), GGT(gamma glutamyl transpeptidase), TG(triglyceride), ALB(albumin)등 간,신기능과 혈지질에 관련된 물질들을 측정하였다. 그 결과, 본 발명품을 60 일간 반복 투여한 랫트에 있어서 각종 측정치는 별로 큰 영향은 없었다.(표 29, 30 참조)

표 29 본 발명품 액제(제법 1)의 암,숫놈성년랫트 간장, 신장기능 및 혈지질에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	마리 수	A/G	CHO	GOT	TP	CO ₂	GPT	ALP	CRE	P	BUN	DBIL	TBIL	Ca	GGT	TG	ALB
대조	-	15	0.81 ±0.13	1.57 ±0.20	149.64 ±84.82	66.54 ±4.32	29.36 ±3.11	71.73 ±11.49	271.09 ±86.95	96.86 ±19.58	1.97 ±0.39	7.65 ±0.58	0.35 ±0.16	0.85 ±0.39	2.69 ±0.08	2.09 ±1.22	0.44 ±0.29	29.64 ±2.80
본발명품	1.8	15	0.86 ±0.17	1.67 ±0.31	143.27 ±22.57	68.53 ±3.94	31.93 ±2.40	72.67 ±16.42	287.73 ±11.24	87.47 ±11.01	2.03 ±0.39	7.34 ±0.85	0.35 ±0.23	0.89 ±0.34	2.79 ±0.10	2.76 ±1.46	0.39 ±0.13	32.80 ±2.40
본발명품	0.9	15	0.86 ±0.15	1.66 ±0.57	140.17 ±22.50	68.34 ±3.90	32.93 ±1.40	70.53 ±15.81	287.48 ±10.24	85.45 ±12.01	1.89 ±0.54	7.24 ±0.89	0.35 ±0.14	0.90 ±0.21	2.75 ±0.13	2.75 ±1.56	0.38 ±0.15	31.40 ±1.40
본발명품	0.45	15	0.81 ±0.13	1.65 ±0.27	125.90 ±19.74	69.20 ±6.54	33.00 ±1.22	69.20 ±15.78	270.50 ±95.48	80.22 ±28.18	1.75 ±0.24	7.24 ±1.02	0.31 ±0.17	0.85 ±0.35	2.76 ±0.14	2.20 ±0.79	0.37 ±0.06	31.60 ±2.67

표 30 본 발명품 액제(제법 1)의 암늬성년랫트 간장, 신장기능 및 혈지질에 대한 영향. ($\bar{X} \pm s$)

군별	용량 (g/kg)	마리 수	A/G	CHO	GOT	TP	CO ₂	GPT	ALP	CRE	P	BUN	DBIL	TBIL	Ca	GGT	TG	ALB
대조	-	15	0.91 ±0.19	1.56 ±0.29	160.64 ±63.21	76.64 ±5.06	28.90 ±1.30	54.64 ±28.04	150.54 ±70.35	72.52 ±27.16	1.79 ±0.35	8.36 ±0.51	0.21 ±0.39	0.73 ±0.46	2.79 ±0.13	1.64 ±1.21	0.88 ±0.29	36.09 ±4.66
본발명품	1.8	15	1.06 ±0.18	1.54 ±0.38	162.40 ±46.53	75.50 ±3.89	28.20 ±1.68	54.90 ±12.10	146.80 ±61.12	74.26 ±27.16	1.81 ±0.22	8.05 ±0.90	0.18 ±0.21	0.80 ±0.31	2.79 ±0.11	1.55 ±0.37	0.91 ±0.53	38.50 ±3.03
본발명품	0.9	15	1.05 ±0.12	1.55 ±0.48	161.30 ±42.33	74.30 ±3.20	29.34 ±2.68	55.90 ±13.20	145.02 ±59.20	73.26 ±18.16	1.82 ±0.25	8.13 ±0.95	0.19 ±0.22	0.78 ±0.31	2.80 ±0.22	1.60 ±0.35	0.90 ±0.5	37.54 ±3.02
본발명품	0.45	15	0.97 ±0.11	1.51 ±0.57	161.10 ±82.16	75.90 ±4.25	28.30 ±2.98	55.80 ±36.86	157.50 ±92.09	72.26 ±12.86	1.79 ±0.27	8.15 ±2.79	0.20 ±0.20	0.65 ±0.60	2.82 ±0.05	1.60 ±1.78	0.80 ±0.23	37.20 ±2.94

3. 결론

3.1 본 발명품 액제(제법 1)을 60 일간 반복 투여한 랫트는 암, 수놈을 막론하고 체중변화에 별로 큰 영향이 없었다.

3.2 본 발명품 액제(제법 1)을 60 일간 반복 투여한 랫트는 암, 수놈을 막론하고 혈액의 정규 검사 각항지표에서 대조군에 비하여 별로 큰 영향은 없었다.

3.3 본 발명품 액제(제법 1)을 60 일간 반복 투여한 랫트는 암, 수놈을 막론하고 랫트의 간, 신기능 및 혈지질은 대조군에 비하여 큰 영향은 없었다.

이상과 같이, 본 발명품 액제(제법 1)을 60 일간 반복 투여한 랫트의 체중, 혈액정규검사, 혈액생화학적 각종지표에는 별로 큰 영향은 없었다. 따라서, 본 발명품은 매우 안전한 제제임을 알 수 있다.

발명의 효과

본 발명에 따르면, 강장, 강정, 성기능 개선용 2종의 동물성생약과 13종의 식물성생약으로 구성되어 신장활성과 항피로, 강정, 강장, 성기능 개선작용을 갖는 안정하고 안전성이 확보된 성기능 증진효과가 기대되는 건강기능식품을 얻을 수 있어, 본 발명은 산업적으로 매우 유용한 발명임이 틀림없다.