



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0107531
(43) 공개일자 2013년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/896 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-0029396

(22) 출원일자 2012년03월22일

심사청구일자 2012년03월22일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스 내 (서천동, 경희대학교)

(72) 발명자

김진주

경기도 과천시 중앙동 향교말길 23-14

고은정

서울특별시 구로구 구로1동 현대로얄아파트 1-803호

이의정

서울특별시 금천구 시흥1동 럭키아파트 9-602

(74) 대리인

이원희

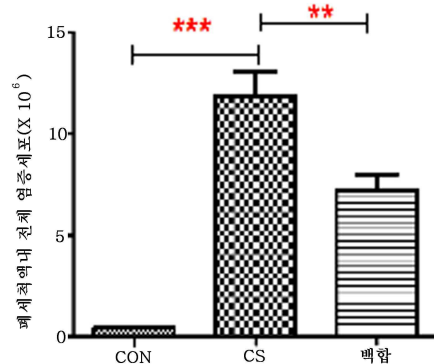
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 백합 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 백합(*Lilium lancifolium* Thunberg) 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease; COPD) 예방 및 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 본 발명의 백합 추출물은 폐세척액내(bronchoalveolar lavage fluid; BALF) 대식세포, 호산구, 호중구 및 림프구의 수를 감소시키고, 만성폐쇄성 폐질환에 의해 급격히 증가한 IL-6 및 TNF- α 사이토카인, 및 MCP-1 및 MMP-12의 양을 현저하게 낮추는 효과를 가지며, 조직상에서 폐포주위의 염증세포를 유의적으로 감소시키고, 확장된 폐포 크기를 의미있게 감소시키므로 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 치료를 위한 의약품 및 건강식품의 유효성분으로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도2



특허청구의 범위

청구항 1

백합(*Lilium lancifolium* Thunberg) 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 만성폐쇄성 폐질환은 만성기관지염 또는 폐기종인 것을 특징으로 하는 폐질환 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

백합 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 개선용 건강식품용 조성물.

청구항 4

백합 추출물을 유효성분으로 함유하는 폐질환(lung disease) 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

백합 추출물을 유효성분으로 함유하는 폐질환 예방 및 개선용 건강식품용 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 백합(*Lilium lancifolium* Thunberg) 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease; COPD) 예방 및 치료용 약학적 조성물, 및 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 개선용 건강식품용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 만성폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 만성 기관지염(chronic bronchitis) 또는 폐포 구조의 손상을 보이는 폐기종(emphysema), 또는 두 질환이 혼합되어 나타나고, 기관지에서 폐포에 이르는 기도가 폐쇄되는 질환이다. 증상으로 장기간 객담을 동반하는 기침이 계속되고, 기도 폐쇄증상으로 기류의 속도가 감소하여 호흡이 곤란하며, 감기와 같은 호흡기 감염이 빈발한다. 이 질환은 세계 사망원인 6위, 미국의 사망원인 4위이며, 한국도 흡연, 대기오염 등으로 급격히 늘고 있는 추세이다. 이러한 만성폐쇄성 폐질환의 원인은 독성 분자나 가스에 대한 폐의 비정상적 만성 염증 반응으로, 흡연, 도시화와 공해, 호흡기 감염증 등의 여러 가지 인자들이 복합적으로 관여하며, 이 중 흡연이 만성폐쇄성 폐질환의 발생에서 가장 중요한 위험인자이다(National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2003).

[0003] 흡연은 기도와 폐실질에 염증을 일으키며, 폐의 염증으로 발생된 많은 종류의 산화물질(oxidant), 단백분해 효

소(protease), 사이토카인(cytokine)이 폐기종성 폐실질의 파괴, 폐혈관 재형성, 폐고혈압 등의 만성폐쇄성 폐질환의 증상을 야기시키는 것으로 알려져 있다(Sethi JM, Rochester CL., Clin. Chest Med. 21:67-86, 2000; D'Armiento J, et al., Cell 71:955-961, 1992; Selman M, et al., Am. J. Physiol. 271:L734-L743, 1996; Segura-Valdez L, et al., Chest 117:684-694, 2000; Finlay GA, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156:240-247, 1997; Hautamaki RD, et al., Science 277:2002-2004, 1997; Wright JL, et al., Inhalation toxicology 10:969-994, 1998).

[0004] 특히 폐기종은 염증세포에서 분비된 단백분해효소가 주변 조직을 파괴시켜 발생한다고 생각되고 있으며, 최근의 연구에 의하면 폐포대식세포와 중성구에서 분비된 MMPs가 폐실질 파괴에 관여하는 중요한 단백분해효소로 여겨지고 있다(Ohnishi K, et al., Lab. Invest. 78:1077-1087, 1998; Frankenberger M, et al., Mol. Med. 7:263-270, 2001).

[0005] 이에 관한 몇몇 연구들은, 흡연으로 인한 염증과 폐기종의 소견이 MMP-12 녹아웃 마우스(knock-out mouse)에서는 관찰되지 않았으며(Hautamaki RD, et al., Science 277:2002-2004, 1997), 만성폐쇄성 폐질환 환자의 폐포대식세포에서는 MMP-12의 분비가 증가했고(Finlay GA, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156:240-247, 1997), 만성폐쇄성 폐질환 환자의 BAL fluid에서는 MMP-2와 MMP-9의 증가를 보였다(Segura-Valdez L, et al. Chest 117:684-694, 2000)고 보고하고 있다. 또한, 최근에는 흡연으로 유도된 기니아-피그 폐기종 모델에서 MMP 억제제 투여가 폐기종 발생을 약화시켰다(Selman M, et al., Chest 123:1633-1641, 2003)고 보고되었다. 그러나 이러한 만성폐쇄성 폐질환의 폐실질 파괴와 폐고혈압은 비가역적이며 점차 진행되는 것이 특징이며, 아직까지 어떠한 치료도 이의 진행을 막을 수 있는 것은 없는 상태이다(National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2003).

[0006] 백합은 백합과(Liliaceae) 나리속(Lilium)에 속하는 다년생초로 흔히 백합이라 하며 높이는 30~100 cm정도이다. 백합은 크게 꽃, 잎, 줄기 및 구근 등으로 구분되며 관상용으로 많이 사용하고 있다. 백합의 주요 분포지는 온대, 열대 및 산지이다. 백합은 그 종류가 다양하며, 북반구의 온대지방에 130여 종, 아시아에 70여 종, 북아메리카에 30여 종, 유럽에 10여 종 및 유라시아 대륙에 10여 종 이상의 품종이 분포되어 있는 것으로 보고된다. 백합의 주요 성분으로는, 구근은 수분(67%), 탄수화물(27%), 단백질(3.7%) 및 지방으로 구성되어 있고, 이외에도 무기질, 비타민(B1, B2, C), 카로틴, 인(0.07%) 및 칼슘(0.01%) 등이 포함되어 있다. 백합의 주요 탄수화물 성분에는, 글루코오스(glucose)와 만노오스(mannose)로 이루어진 글루코만난(glucomannan)을 주성분으로 하는 점질물이 함유되어 있다. 백합 구근의 기능성 성분으로는, 스타치(Starch, 약 14%), 가용성 폴리사카라이드(glucomannan, 4%), 피토스테롤(phytosterols), 파이로릭 알칼로이드(pyrrolic alkaloids), 아미노산(amino acids), g-메틸렌 글루탐산(g-methylene glutamic acid) 및 탄닌(tannins) 등이 있다. 백합 꽃의 기능성 성분으로는, 에센셜 오일(essential oil, 0.3%), 바닐린(vanillin, 2.5% 이하), p-하이드록시-m-메톡시톨루엔(p-hydroxy-m-methoxytoluene, 50% 이하), p-크레졸(p-cresol), 리나롤(linalol), 터피네올(terpineol), 페닐에틸 알콜(phenylethyl alcohol), 아세트(acetic), 팔미틱(palmitic), 벤조익(benzoic), 프로피오닉(propionic) 및 씨나믹에시드(cinnamic acids) 등이 있다. 백합 잎에는, 플라보노이드(flavonoids), 리나린(lilaline), 자트로핀(jatrophone) 및 카로테노이드(carotenoids) 등이 함유되어 있다. 백합 줄기에는, 여러 종류의 알칼로이드, 당(starch), 단백질, 지질 및 다당류 등이 포함되어 있다. 이 외에도, 백합에는 레지로스이드(regloside) A와 D, 3,6-O-디페루로이슈크로스(3,6-O-diferuloylsucrose), 1-O-페루로이글리세롤(1-O-feruloylglycerol), 1-O-p-코우마로일글리세롤(1-O-p-coumaroylglycerol), 26-O-β-d-glu-코피라노실뉴아티제닌-3-O-α-l-람노피라노실-β-d-글루코프라노사이드(26-O-β-d-glu-copyranosyluatigenin-3-O-α-l-rhamnopyranosyl-β-d-glucopranoside), 브라우니오사이드(brownioside), 디아크릴브라우니오사이드(deacylbrownioside), β1-솔라마진(β1-solamargine) 등이 함유되어 있는 것으로 보고되고 있다.

[0007] 한편, 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 치료에 대한 기술로써, 대한민국 등록특허 제10-101866호에는 숙지황, 천문동, 오미자, 목단피, 황금, 행인 및 백부근을 포함하는 혼합조성물이 만성폐쇄성 폐질환에 효과가 있음을 개시하고 있고, 대한민국 공개특허 10-2009-0103239호에는 포도근 추출물을 유효성분으로 함유하는 조성물이 천식 또는 만성폐쇄성 폐질환에 효과가 있음을 개시하고 있으며, 대한민국 등록특허 제10-0785969호에는 섬유모세

포 성장인자 2(Fibroblast Growth Factor-2, FGF2 또는 basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)를 유효성분으로 포함하는 조성물이 천식 및 만성폐쇄성 폐질환 예방 또는 치료제에 효과가 있음을 개시하고 있다. 그러나, 백합 추출물의 만성폐쇄성 폐질환에 대한 치료 및 예방효과는 알려진 바 없다.

[0008] 이에 본 발명자는 만성폐쇄성 폐질환에 대한 치료 및 예방효과를 갖는 천연물질 개발에 노력하던 중, 백합 추출물이 폐세척액내(bronchoalveolar lavage fluid; BALF) 대식세포, 호산구, 호중구 및 림프구의 수를 감소시키고, 만성폐쇄성 폐질환에 의해 급격히 증가한 IL-6 및 TNF- α 사이토카인, 및 MCP-1 및 MMP-12의 양을 현저하게 낮추는 효과를 가지며, 조직상에서 폐포주위의 염증세포를 감소시키고, 확장된 폐포 크기를 의미있게 감소시키므로 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 밝힘으로써, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 백합(*Lilium lancifolium* Thunberg) 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 백합 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 개선용 건강식품용 조성물을 제공하는 것이다.

[0011]

과제의 해결 수단

[0012] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 백합(*Lilium lancifolium* Thunberg) 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0013] 아울러, 본 발명은 백합 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 개선용 건강식품용 조성물을 제공한다.

[0014]

발명의 효과

[0015] 본 발명의 백합 추출물(*Lilium lancifolium* Thunberg)은 폐세척액내(bronchoalveolar lavage fluid; BALF) 대식세포, 호산구, 호중구 및 림프구의 수를 감소시키고, 만성폐쇄성 폐질환에 의해 급격히 증가한 IL-6 및 TNF- α 사이토카인, 및 MCP-1 및 MMP-12의 양을 현저하게 낮추는 효과를 가지며, 조직상에서 폐포주위의 염증세포를 유의적으로 감소시키고, 확장된 폐포 크기를 의미있게 감소시키므로 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 치료를 위한 의약품 및 건강식품의 유효성분으로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 COPD(chronic obstructive pulmonary disease)가 유발된 담배연기 노출군의 체중변화량에 있어서, 본 발명의 백합 추출물의 효과를 확인한 도이다:

CON: 대조군;

백합: 실험군; 및

CS: 담배연기 노출군.

도 2는 COPD가 유발된 담배연기 노출군, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군 및 대조군의 폐세척액내의 전체(total) 염증세포 수를 확인한 도이다;

CON: 대조군;

백합: 실험군; 및

CS: 담배연기 노출군.

도 3은 COPD가 유발된 담배연기 노출군, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군 및 대조군의 폐세척액내의 염증세포 분포를 확인한 도이다:

CON: 대조군;

백합: 실험군; 및

CS: 담배연기 노출군.

도 4는 COPD가 유발된 담배연기 노출군, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군 및 대조군의 폐세척액내의 염증 사이토카인의 발현 수준을 확인한 도이다:

CON: 대조군;

백합: 실험군; 및

CS: 담배연기 노출군.

도 5는 COPD가 유발된 담배연기 노출군, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군 및 대조군의 염증성 사이토카인의 발현량을 확인한 도이다:

CON: 대조군;

백합: 실험군; 및

CS: 담배연기 노출군.

도 6은 COPD가 유발된 담배연기 노출군, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군 및 대조군의 폐조직의 전체적인 형태를 확인한 도이다:

CON: 대조군;

백합: 실험군; 및

CS: 담배연기 노출군.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 이하, 본 발명에서 사용한 용어를 설명한다.

[0018] 본 발명에서 사용되는 용어 "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 만성폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)을 억제시키거나 진행을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[0019] 본 발명에서 사용되는 용어 "치료" 및 "개선"은 본 발명의 조성물의 투여로 만성폐쇄성 폐질환의 증상이 호전 또는 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0020] 본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

[0021] 본 발명에서 사용되는 용어 "개체"는 본 발명의 조성물을 투여하여 만성폐쇄성 폐질환의 증상이 호전될 수 있는 질환을 가진 인간, 원숭이, 개, 염소, 돼지 또는 쥐 등 모든 동물을 의미한다.

[0022] 본 발명에서 사용되는 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜 또는 위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 이는 개체의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

- [0023] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0024] 본 발명은 백합(*Lilium lancifolium* Thunberg) 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0025] 상기 백합은 재배한 것 또는 시판되는 것 등 제한 없이 사용할 수 있다.
- [0026] 상기 만성폐쇄성 폐질환은 만성기관지염 또는 폐기종인 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- [0027] 상기 백합 추출물은 하기의 단계들을 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다:
- [0028] 1) 백합에 추출용매를 가하여 추출하는 단계;
- [0029] 2) 단계 1)의 추출물을 여과하는 단계; 및
- [0030] 3) 단계 2)의 여과한 추출물을 감압농축한 후 건조하는 단계.
- [0031] 상기 추출용매는 물, 알코올 또는 이들의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 알코올로는 C₁ 내지 C₄ 저급 알코올을 이용하는 것이 바람직하며, 저급 알코올로는 에탄올 또는 메탄올을 이용하는 것이 바람직하다. 추출방법으로는 진탕추출, Soxhlet 추출 또는 환류추출을 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 상기 추출용매를 건조된 백합 분량에 1 내지 10배 첨가하여 추출하는 것이 바람직하다. 추출온도는 30 내지 100℃인 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 추출시간은 10 내지 48시간인 것이 바람직하며, 15 내지 30시간인 것이 더욱 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 아울러, 추출 회수는 3 내지 5회인 것이 바람직하며, 3회 반복 추출하는 것이 더욱 바람직하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0032] 상기 방법에 있어서, 단계 3)의 감압농축은 진공감압농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결건조하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다.
- [0033] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 본 발명의 백합 추출물의 만성폐쇄성 폐질환(COPD)에 대한 효과를 확인하기 위하여, COPD가 유발된 담배연기 노출군, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군 및 대조군을 제작한 후, 체중 변화량을 측정한 결과, 담배연기 노출군은 대조군에 비하여 체중이 현저히 감소하는 것을 확인하였고, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군은 COPD가 유발된 담배연기 노출군과 비교하여 유의적으로 체중 변화가 감소하는 것을 확인하였다(도 1 참조).
- [0034] 또한, 본 발명자들은 백합 추출물의 만성폐쇄성 폐질환(COPD)에 대한 효과를 확인하기 위하여, 본 발명에서 분류한 담배연기 노출군, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군 및 대조군의 폐세척액내의 면역세포 분석을 수행한 결과, 담배연기 노출군은 대조군에 비하여 전체(total) 염증세포의 수가 현저히 증가하였고, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군은 담배연기 노출군과 비교하여 전체 염증세포의 수가 유의성 있게 감소하는 것을 확인하였다(도 2 참조). 또한, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군은 담배연기 노출군과 비교하여 대식세포, 호산구, 호중구 및 림프구가 유의적으로 감소되는 것을 확인하였다(도 3 참조).
- [0035] 또한, 본 발명자들은 ELISA를 이용하여 폐세척액내의 염증성 사이토카인의 발현 수준을 확인한 결과, 3주 동안 담배연기에 노출된 담배연기 노출군의 IL-6과 TNF- α 의 발현 수준이 대조군과 비교하여 현저히 증가하였고, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군은 담배연기 노출군과 비교하여 IL-6과 TNF- α 의 수준이 유의적으로 감소하는 것을 확인하였다(도 4 참조).
- [0036] 또한, 본 발명자들은 실시간(real-time) RT-PCR을 이용하여 염증성 사이토카인의 발현량을 확인한 결과, 3주 동안 담배연기에 노출된 담배연기 노출군의 IL-6, TNF- α , MCP-1 및 MMP-12 mRNA의 상대적 발현량이 대조군과 비교하여 현저히 증가하는 것을 확인하였으며, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군은 담배연기 노출군과 비교하여 IL-6, TNF- α , MCP-1 및 MMP-12 mRNA의 상대적 발현량이 유의적으로 감소하는 것을 확인하였다(도 5 참조).
- [0037] 아울러, 본 발명자들은 담배연기 노출군, 실험군 및 대조군의 폐조직을 헤마토실린과 에오신(hematoxylin & eosin)으로 염색하여 조직의 전체적인 형태를 확인한 결과, 담배연기 노출군은 폐포주위로 염증세포의 침윤 및

폐포의 확장이 많이 진행된 것을 보아 폐의 심각한 손상이 있음을 확인하였고, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군은 담배연기 노출군과 비교하여 폐포주위의 염증세포를 현저히 감소시키고, 확장된 폐포 크기를 유의적으로 감소시키는 것을 확인하였다(도 6 참조).

[0038] 따라서, 본 발명의 백합 추출물은 폐세척액내 대식세포, 호산구, 호중구 및 림프구의 수를 감소시키고, 만성폐쇄성 폐질환에 의해 급격히 증가한 IL-6 및 TNF- α 사이토카인, 및 MCP-1 및 MMP-12의 양을 현저하게 낮추는 효과를 가지며, 조직상에서 폐포주위의 염증세포를 유의적으로 감소시키고, 확장된 폐포 크기를 의미있게 감소시키므로 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 치료용 약학적 조성물의 유효성분으로 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[0039] 본 발명의 백합 추출물을 함유하는 조성물은 상기 성분에 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.

[0040] 본 발명의 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 이때 약제학적으로 허용 가능한 첨가제로는 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이드알실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엿, 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.

[0041] 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, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 백합 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose), 락토오스(Lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0042] 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, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다.

[0043] 본 발명의 조성물의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도에 따라 그 범위가 다양하며, 일일 투여량은 백합 추출물의 양을 기준으로 0.0001 내지 100 mg/kg이고, 바람직하게는 0.001 내지 10 mg/kg이며, 하루 1 ~ 6 회 투여될 수 있다.

[0044] 본 발명의 조성물은 만성폐쇄성 폐질환의 예방 및 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0045]

[0046] 또한, 본 발명은 백합 추출물을 유효성분으로 함유하는 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 개선용 건강식품용 조성물을 제공한다.

[0047] 상기 백합 추출물은 물, 에탄올 또는 이들의 혼합물로 추출된 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0048] 상기 만성폐쇄성 폐질환은 만성기관지염 또는 폐기종인 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0049] 본 발명의 백합 추출물은 폐세척액내 대식세포, 호산구, 호중구 및 림프구의 수를 감소시키고, 만성폐쇄성 폐질환

환에 의해 급격히 증가한 IL-6 및 TNF- α 사이토카인, 및 MCP-1 및 MMP-12의 양을 현저하게 낮추는 효과를 가지며, 조직상에서 폐포주위의 염증세포를 유의적으로 감소시키고, 확장된 폐포 크기를 의미있게 감소시키므로 만성폐쇄성 폐질환 예방 및 개선용 건강식품용 조성물의 유효성분으로 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[0050]

[0051] 본 발명의 건강식품은 백합 추출물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.

[0052] 상기 건강식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 백합 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, 알코올음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0053] 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, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml당 일반적으로 약 0.01 ~ 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g 이다.

[0054] 상기 외에 본 발명의 건강식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 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 중량부당 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0055] 또한, 본 발명은 백합 추출물을 유효성분으로 함유하는 폐질환(lung disease) 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0056] 아울러, 본 발명은 백합 추출물을 유효성분으로 함유하는 폐질환 예방 및 개선용 건강식품용 조성물을 제공한다.

[0057] 본 발명의 백합 추출물은 폐세척액내 대식세포, 호산구, 호중구 및 림프구의 수를 감소시키고, 만성폐쇄성 폐질환에 의해 급격히 증가한 IL-6 및 TNF- α 사이토카인, 및 MCP-1 및 MMP-12의 양을 현저하게 낮추는 효과를 가지며, 조직상에서 폐포주위의 염증세포를 유의적으로 감소시키고, 확장된 폐포 크기를 의미있게 감소시키므로 폐질환 예방 및 치료용 약학적 조성물, 및 폐질환 예방 및 개선용 건강식품용 조성물의 유효성분으로 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[0058] 이하, 본 발명을 하기 실시예, 실험예 및 제조예에 의해 상세히 설명한다.

[0059] 단, 하기 실시예, 실험예 및 제조예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예, 실험예 및 제조예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0060]

[0061] <실시예 1> 백합(*Lilium lancifolium* Thunberg) 추출물의 제조

[0062] 본 발명의 백합 추출물은 SUN TEN(Taipei, 대만)에서 구입한 백합 파우더를 물에 녹여 하기 실험을 진행하였다.

[0063] <실시예 2> 만성폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease; COPD) 동물 모델의 제조

[0064] <2-1> 실험동물의 준비 및 사육

[0065] 실험동물은 체중 20-25 g의 6주령 암컷 C57BL/6(오리엔트 바이오, 한국) 마우스를 사용하였으며, 마우스는 각

군당 6 마리로 나누었다. 물과 사료는 자유롭게 먹도록 하였으며, 사육실 내의 온도는 21~24℃ 습도는 40% ~ 60%로 유지하였고 낮과 밤 주기는 각각 12시간으로 하였다.

[0066] <2-2> COPD 유발

[0067] COPD가 유발된 마우스 모델을 제조하기 위하여, 훈연기(Smoking chamber)를 이용해서 마우스를 담배 연기에 노출시켰다.

[0068] 구체적으로, Reference cigarette 3R4F(켄터키 대학, 미국)를 이용해서 하루에 3 개피 피운 연기에 상기 실시예 <2-1>에서 준비한 마우스를 30분 노출시킨 다음, 에어(air) 상태에서 30분간 휴식시간을 주었다. 상기와 동일한 방법으로 4회 반복하였으며, 같은 조건으로 일주일에 5번 3주 동안 연기에 노출시켜 COPD가 유발된 마우스 모델을 제조하였다.

[0069] <2-3> 실험군의 분류

[0070] 백합 추출물의 만성폐쇄성 폐질환에 대한 효과를 확인하기 위하여, 실험군을 분류하였다.

[0071] 구체적으로, 담배연기에 노출시키지 않은 정상 마우스군을 대조군(control, CON), 상기 실시예 <2-2>의 방법으로 담배연기에 노출시켜 제작한 COPD를 유발한 마우스군을 담배연기 노출군(Cigarettes smoking, CS) 및 상기 COPD를 유발한 마우스에 50 mg/kg 농도의 백합 추출물을 각 마우스에 1일 1회 경구투여한 마우스군을 실험군으로 각각 분류하였다.

[0072] <실험예 1> 백합 추출물의 만성폐쇄성 폐질환(COPD)에 의한 체중 감소 억제 효과 확인

[0073] 상기 실시예 <2-3>에서 분류한 담배연기 노출군, 실험군 및 대조군의 체중 변화량을 측정하기 위하여, 실험 시작일(0일) 각 군의 마우스의 체중을 정밀 저울 E06120을 이용하여 측정하였다. 그런 다음 상기 각 군의 마우스를 2일 간격으로 체중변화를 측정하였다.

[0074] 그 결과, 도 1에 나타낸 바와 같이, 담배연기 노출군은 대조군에 비하여 체중이 현저히 감소하는 것을 확인하였고, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군은 담배연기 노출군과 비교하여 유의적으로 체중 변화가 감소하는 것을 확인하였다(도 1).

[0075] <실험예 2> 백합 추출물의 만성폐쇄성 폐질환(COPD)에 의한 면역세포 증가의 감소 효과 확인

[0076] 상기 실시예 <2-3>에서 분류한 담배연기 노출군, 실험군 및 대조군의 기도에 캐놀라(Cannula)를 삽입한 다음 천천히 인산완충식염수(phosphate buffered saline)를 주입한 후, 폐를 세척하여 폐세척액(bronchoalveolar lavage fluid; BALF)을 수득하였다. 그런 다음, 혈구계수기(hemocytometer)를 이용하여 폐세척액속의 면역세포를 슬라이드글라스에 부착한 후, Diff-Quick 염색을 수행하여 500개의 세포를 각각의 종류별로 분류하였다.

[0077] 그 결과, 도 2에 나타낸 바와 같이, 담배연기 노출 후 3주의 경우 담배연기 노출군은 대조군에 비하여 전체(total) 염증세포의 수가 현저히 증가하였고, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군은 담배연기 노출군과 비교하여 전체 염증세포의 수가 유의성 있게 감소하는 것을 확인하였다(도 2).

[0078] 또한, 도 3에 나타낸 바와 같이, 대조군의 폐세척액에서는 대식세포(Macrophage)만이 분포되어 있는 반면, 담배연기 노출군에서는 염증세포인 대식세포, 호산구(Eosinophil), 호중구(Neutrophil) 및 림프구(Lymphocyte)의 수가 현저히 증가되는 것을 확인하였다. 또한, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군은 담배연기 노출군과 비교하여 대식세포, 호산구, 호중구 및 림프구의 수가 유의적으로 감소되는 것을 확인하였다(도 3).

[0079] <실험예 3> 백합 추출물의 만성폐쇄성 폐질환(COPD)에 의한 염증성 사이토카인(Inflammatory cytokine) 생성 억제 효과 확인

[0080] <3-1> 단백질 양의 측정

- [0081] 백합 추출물의 COPD에 의한 염증성 사이토카인의 생성 억제효과를 확인하기위하여, ELISA 방법을 이용하여 폐세척액의 면역신호전달물질인 IL-6과 TNF- α 의 폐세척액내의 양을 정량적 샌드위치 효소면역분석키트(Quantitative sandwich enzyme-linked immunoassay kit)(BD, 미국)를 이용하여 측정하였다.
- [0082] 구체적으로, OptEIA(BD Bioscience, 미국)의 프로토콜(protocol)을 이용하되 포획항체(capture antibody)를 코팅 버퍼(coating buffer)(0.1M 카보네이트(Carbonate), pH 9.5)로 희석하여 96-웰 플레이트(96-well plate)에 100 μ l 씩 분주한 후 4℃에 하룻밤 동안 코팅하였다. 그런 다음, 상기 코팅한 플레이트를 세척 버퍼(wash buffer)(PBS/Tween-20 0.05%)로 3번 세척한 후 분석 용액(assay diluent)(BD Bioscience, San Diego, CA, 미국)을 200 μ l/웰 씩 분주한 후 실온에서 1시간 동안 블로킹(blocking)하였다. 그런 다음, 다시 세척 버퍼로 3번 세척하고 표준물질(Standard)과 샘플(Sample)을 100 μ l씩 분주한 후 실온에서 2시간 반응시킨 다음, 세척 버퍼로 5번 세척하고 아비딘(Avidin)-HRP가 결합된 검출 항체 100 μ l씩 각 웰에 첨가하였다. 실온에서 1시간 반응 후 세척 버퍼로 10번 세척한 후 기질 용액(Substrate Solution)(TMB 기질 시약(Substrate Reagent); Pharmingen, BD Bioscience, 미국) 세트를 각 웰 당 100 μ l씩 첨가하였다. 실온의 어두운 곳에서 30분 동안 반응 한 후 2NH₂SO₄를 50 μ l 첨가 한 후 30분 안에 Microplate reader (Molecular Devices, Sunnyvale, 미국)로 450 nm/570 nm 파장에서 측정하였다.
- [0083] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이 3주 동안 담배연기에 노출된 담배연기 노출군의 IL-6과 TNF- α 의 발현수준이 대조군과 비교하여 현저히 증가하였고, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군은 담배연기 노출군과 비교하여 IL-6과 TNF- α 의 수준이 유의적으로 감소하는 것을 확인하였다(도 4).
- [0084] <3-2> mRNA 발현량의 측정
- [0085] <3-2-1> 전체(total) RNA 분리
- [0086] 상기 실시예 <2-3>에서 분류한 담배연기 노출군, 실험군 및 대조군에서 폐를 적출하여 RNeasy 미니 키트(mini kit)(QIAGEN, 미국)에 제조사의 프로토콜에 준하여 전체 RNA를 분리하였다. 폐조직에 600 μ l의 RLT 버퍼를 넣고 피펫팅(pipetting)하여 용해(lysis)한 후 600 μ l의 70% 에탄올(ethanol)을 첨가한 후 피펫팅으로 섞어주었다. 700 μ l 샘플을 2 ml 수집 튜브(collection tube)에 놓인 RNeasy 미니 칼럼(mini column)에 옮긴 뒤 8,000 $\times$ g에서 15초간 원심분리한 후 통과한 것은(flow-through) 버리고 남아 있는 샘플을 RNeasy 미니 칼럼에 추가로 옮긴 뒤 같은 방법을 수행하였다. 700 μ l RW1 버퍼를 RNeasy 미니 칼럼에 첨가한 후 8,000 $\times$ g에서 15초간 원심 분리하였다. RNeasy 미니 칼럼을 새로운 2 ml 수집 튜브로 옮기고 500 μ l RPE 버퍼를 RNeasy 미니 칼럼에 넣고 8,000 $\times$ g에서 15초간 원심 분리하였다. 500 μ l RPE 버퍼를 칼럼에 다시 한번 넣은 뒤 8,000 $\times$ g에서 2분간 원심 분리하였다. RNeasy 미니 칼럼을 새로운 수집 튜브로 옮기고 1분간 최대속도로 원심분리한 뒤 통과한 것을 버렸다. RNeasy 미니 칼럼을 1.5ml 수집 튜브로 옮기고 50 μ l의 RNase free water를 RNeasy 미니 칼럼에 더한 후 8,000 $\times$ g에서 1분간 원심 분리하였다. 분리된 전체 RNA는 분광광도계(spectrophotometer)(ND-1000, NanoDrop Technologies Inc. 미국)로 정량한 후 분리된 전체 RNA는 1% 아가로스 겔(agarose gel)에서 전기영동하고 에티디움 브로마이드(ethidium-bromide)(Et-Br, Sigma-Aldrich, 미국)로 염색하여 상태를 평가하였다.
- [0087] <3-2-2> 실시간(Real time) RT-PCR 분석
- [0088] 상기 실시예 <2-3>에서 분류한 담배연기 노출군, 실험군 및 대조군의 폐조직에서 IL-6, TNF- α , MCP-1 및 MMP-12의 발현량을 확인하기 위하여, 실시간 RT-PCR을 수행하였다.
- [0089] 구체적으로 상기 실시예 <3-2-1>에서 분리한 전체 RNA 2 ug으로 cDNA를 합성하였다. 이때, 실시간-PCR(Real time-PCR)은 TAKARA TP800 Real time PCR 시스템을 사용하여 95℃(10 초), 60℃(10 초), 72℃(12 초)의 45 사이클 조건 하에서 수행하였다. 이후, SYBR Green I Master Mix(Applied Biosystems, Foster City, 미국)와 하기 프라이머(primers)(CosmoGENTECH., 한국)를 이용하여 각각의 사이토카인에서 mRNA 상대적 발현량을 비교하였다.
- [0090] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이, 3주 동안 담배연기에 노출된 담배연기 노출군의 IL-6, TNF- α , MCP-1 및 MMP-12 mRNA의 상대적 발현량이 대조군과 비교하여 현저히 증가하는 것을 확인하였으며, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험은 담배연기 노출군과 비교하여 IL-6, TNF- α , MCP-1 및 MMP-12 mRNA의 상대적 발현량

이 유의적으로 감소하는 것을 확인하였다(도 5).

IL-6 센스 프라이머(sense primer)(서열번호: 1): 5' -TGC TCC TGA CAA CCA CGG CCT -3' ;

IL-6 안티센스 프라이머(antisense primer)(서열번호: 2): 5' -ACA GGT CTG TTG GGA GTG GTA TCC T -3' ;

TNF- α 센스 프라이머(서열번호: 3): 5' -CAA GGG ACA AGG CTG CCC CG -3' ;

TNF- α 안티센스 프라이머(서열번호: 4): 5' -TAG ACC TGC CCG GAC TCC GC -3' ;

MMP-12 센스 프라이머(서열번호: 5): 5' -GGC CAT TCC TTG GGG CTG CA -3' ;

MMP-12 안티센스 프라이머(서열번호: 6): 5' - GGG GGT TTC ACT GGG GCT CC -3' ;

CCL-2 센스 프라이머(서열번호: 7): 5' -TCA CAG TTG CCG GCT GGA GC -3' ;

CCL-2 안티센스 프라이머(서열번호: 8): 5' -CAG CAG GTG AGT GGG GCG TT -3' ;

GAPDH 센스 프라이머(서열번호: 9): 5' -TCT GAC GTG CCG CCT GGA GA -3' ; 및

GAPDH 안티센스 프라이머(서열번호: 10): 5' -TGG GCC CTC AGA YGC CTG CT -3' .

<실험예 4> 백합 추출물의 만성폐쇄성 폐질환(COPD)에 의한 염증세포 증가 억제 효과 확인

상기 실시예 <2-3>에서 분류한 담배연기 노출군, 실험군 및 대조군의 폐조직을 제거하여 4% 파라포름알데하이드(paraformaldehyde)의 고정액에서 고정한 후 알콜로 탈수한 후 파라핀(paraffin) 블록을 만들었다. 파라핀에 고정된 조직을 4 μm 의 두께로 자른 후 슬라이드글라스에 붙인 다음 파라핀을 제거한 후 헤마토실린과 에오신(hematoxylin & eosin)으로 염색하여 조직의 전체적인 형태를 확인하였다.

그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이 담배연기 노출군은 폐포주위로 염증세포의 침윤 및 폐포의 확장이 많이 진행된 것을 보아 폐의 심각한 손상이 있음을 확인하였고, 본 발명의 백합 추출물을 투여한 실험군은 담배연기 노출군과 비교하여 폐포주위의 염증세포를 감소시키고, 확장된 폐포 크기를 유의적으로 감소시키는 것을 확인하였다(도 6).

<제조에 1> 약학적 제제의 제조

<1-1> 산제의 제조

본 발명의 백합 추출물 2 g

유당 1g

상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

<1-2> 정제의 제조

본 발명의 백합 추출물 100 mg

옥수수전분 100 mg

유 당 100 mg

스테아린산 마그네슘 2 mg

상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

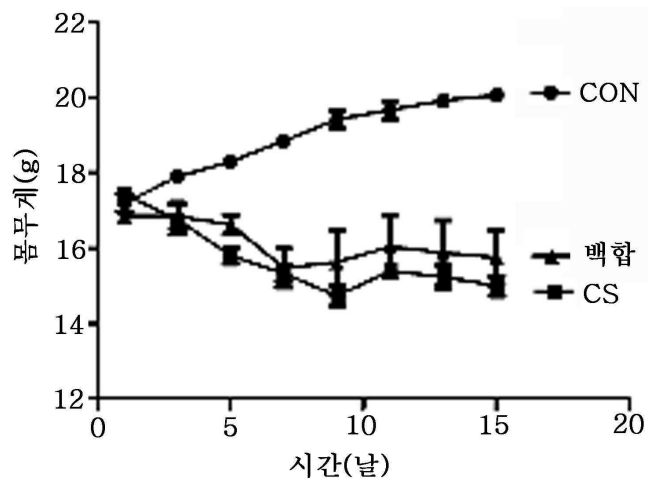
<1-3> 캡슐제의 제조

[0116]	본 발명의 백합 추출물	100 mg
[0117]	옥수수전분	100 mg
[0118]	유 당	100 mg
[0119]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0120]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.	
[0121]	<1-4> 환의 제조	
[0122]	본 발명의 백합 추출물	1 g
[0123]	유당	1.5 g
[0124]	글리세린	1 g
[0125]	자일리톨	0.5 g
[0126]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 방법에 따라 1환 당 4 g이 되도록 제조하였다.	
[0127]	<1-5> 과립의 제조	
[0128]	본 발명의 백합 추출물	150 mg
[0129]	대두 추출물	50 mg
[0130]	포도당	200 mg
[0131]	전분	600 mg
[0132]	상기의 성분을 혼합한 후, 30% 에탄올 100 mg을 첨가하여 섭씨 60 ℃에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충전하였다.	
[0133]	<제조예 2> 식품의 제조	
[0134]	<2-1> 밀가루 식품의 제조	
[0135]	본 발명의 백합 추출물 0.5~5.0 중량부를 밀가루에 첨가하고, 이 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하였다.	
[0136]	<2-2> 스프 및 육즙(gravies)의 제조	
[0137]	본 발명의 백합 추출물 0.1~5.0 중량부를 스프 및 육즙에 첨가하여 건강 증진용 육가공 제품, 면류의 수프 및 육즙을 제조하였다.	
[0138]	<2-3> 그라운드 비프(ground beef)의 제조	
[0139]	본 발명의 백합 추출물 10 중량부를 그라운드 비프에 첨가하여 건강 증진용 그라운드 비프를 제조하였다.	
[0140]	<2-4> 유제품(dairy products)의 제조	
[0141]	본 발명의 백합 추출물 5~10 중량부를 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.	

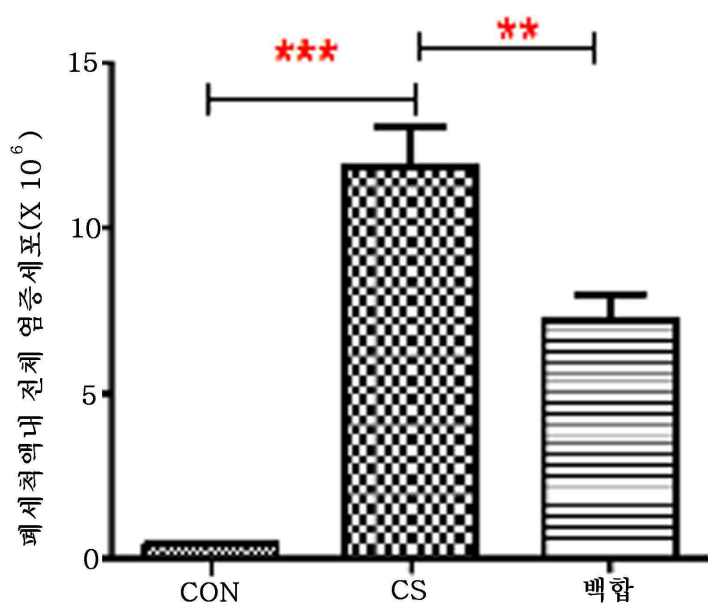
- [0142] <2-5> 선식의 제조
- [0143] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다.
- [0144] 검정콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 찌서 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다.
- [0145] 본 발명의 백합 추출물을 진공 농축기에서 감압농축하고, 분무, 열풍건조기로 건조하여 얻은 건조물을 분쇄기로 입도 60 메쉬로 분쇄하여 건조분말을 얻었다.
- [0146] 상기에서 제조한 곡물류, 종실류 및 본 발명의 백합 추출물을 다음의 비율로 배합하여 제조하였다.
- [0147] 곡물류(현미 30 중량부, 율무 15 중량부, 보리 20 중량부),
- [0148] 종실류(들깨 7 중량부, 검정콩 8 중량부, 검정깨 7 중량부),
- [0149] 본 발명의 백합 추출물(3 중량부),
- [0150] 영지(0.5 중량부),
- [0151] 지황(0.5 중량부).
- [0152] <제조예 3> 음료의 제조
- [0153] <3-1> 건강음료의 제조
- [0154] 액상과당(0.5%), 올리고당(2%), 설탕(2%), 식염(0.5%), 물(75%)과 같은 부재료와 본 발명의 백합 추출물 5 g을 균질하게 배합하여 순간 살균을 한 후 이를 유리병, 팩트병 등 소포장 용기에 포장하여 제조하였다.
- [0155] <3-2> 야채 주스의 제조
- [0156] 본 발명의 백합 추출물 5 g을 토마토 또는 당근 주스 1,000 ml에 가하여 야채 주스를 제조하였다.
- [0157] <3-3> 과일 주스의 제조
- [0158] 본 발명의 백합 추출물 1 g을 사과 또는 포도 주스 1,000 ml에 가하여 과일 주스를 제조하였다.
- [0159]

도면

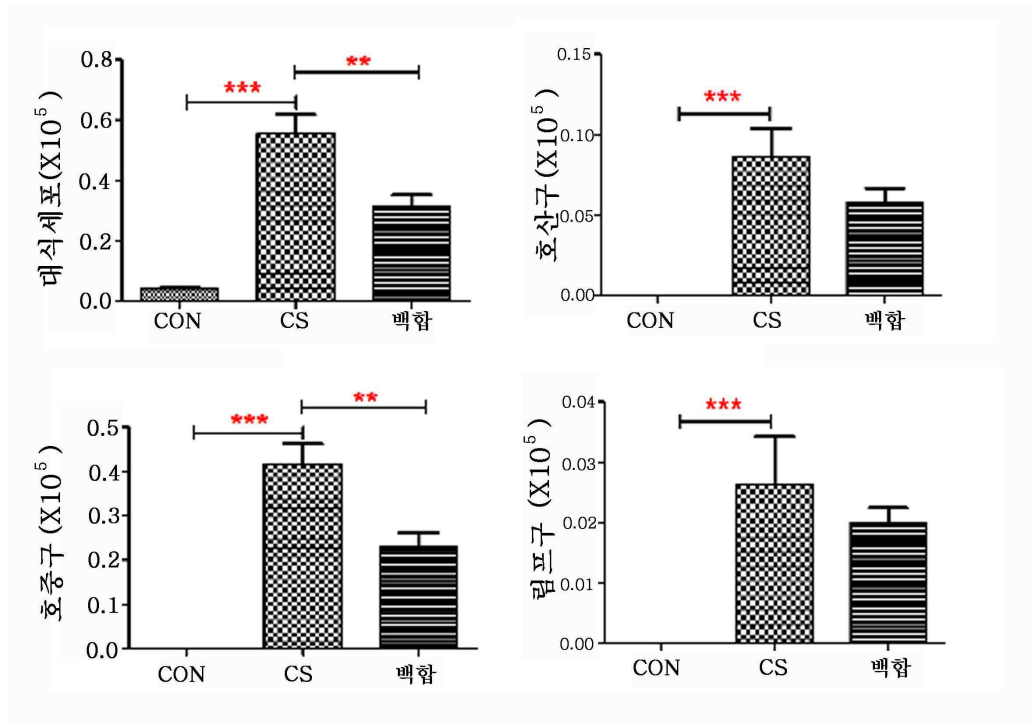
도면1



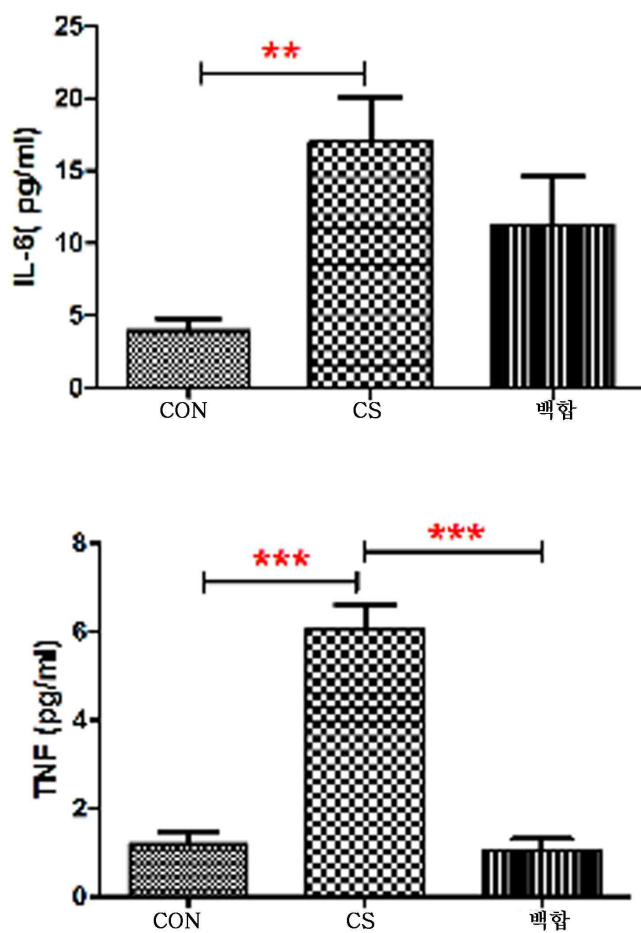
도면2



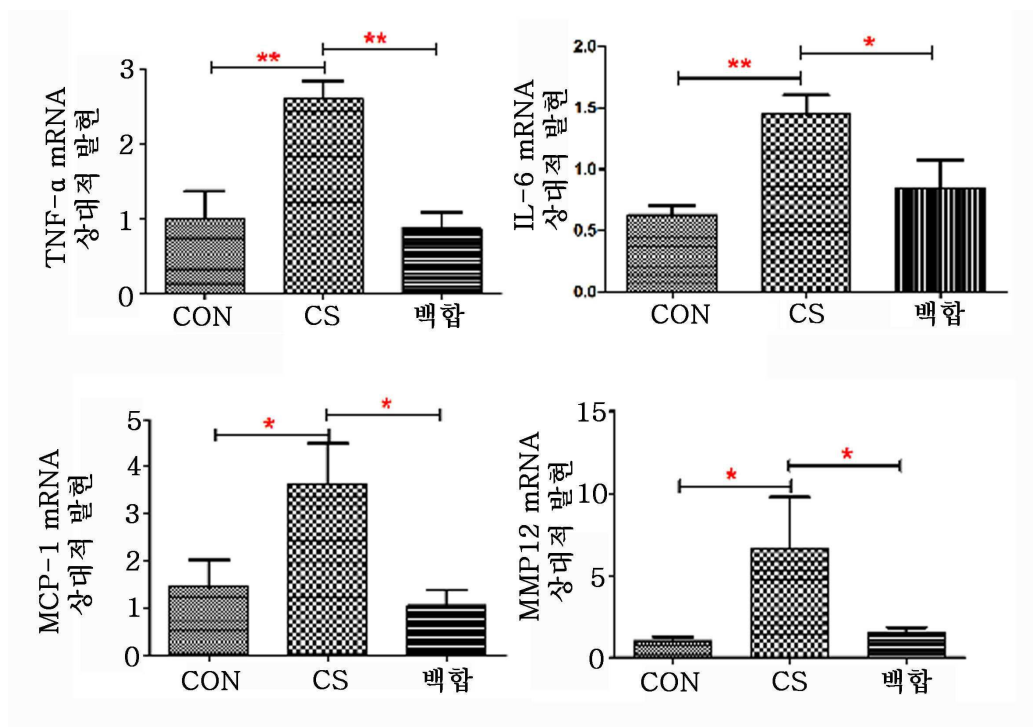
도면3



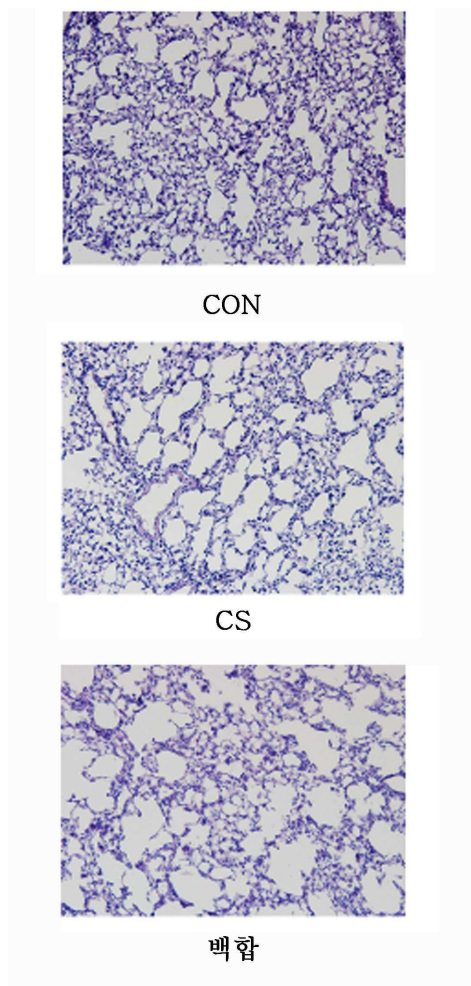
도면4



도면5



도면6



서 열 목 록

<110>	Kyunghee University-Industry Cooperation Foundation	
<120>	Pharmaceutical composition for prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease comprising extract of Lilium lancifolium Thunberg as an active ingredient	
<130>	12p-02-08	
<160>	10	
<170>	KopatentIn 1.71	
<210>	1	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	IL-6 sense primer	
<400>	1	
	tgctcctgac aaccacggcc t	21
<210>	2	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	IL-6 antisense primer	
<400>	2	
	acaggtctgt tgggagtggt atcct	25
<210>	3	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	TNF-alpha sense primer	
<400>	3	
	caagggacaa ggctgccccg	20
<210>	4	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	

<220><223> TNF-alpha antisense primer

<400> 4

tagacctgcc cggactccgc

20

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP-12 sense primer

<400> 5

ggccattcct tggggctgca

20

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP-12 antisense primer

<400> 6

gggggtttca ctggggctcc

20

<210> 7

<211

> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CCL-2 sense primer

<400> 7

tcacagttgc cggctggagc

20

<210> 8

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CCL-2 antisense primer

<400> 8

cagcaggtga gtggggcggtt

20

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> GAPDH sense primer

<400> 9

tctgacgtgc cgcctggaga

20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> GAPDH antisense primer

<400> 10

tgggcctca gaygcctgct

20