(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0024786
(43) 공개일자 2019년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A23L 33/12 (2016.01) *A23L 33/105* (2016.01)
A61K 36/535 (2006.01) *A61K 36/81* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A23L 33/12 (2016.08)
A23L 33/105 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2018-0101223
(22) 출원일자 2018년08월28일
심사청구일자 2018년08월28일
(30) 우선권주장
1020170109792 2017년08월30일 대한민국(KR)

(71) 출원인
경상대학교산학협력단
경상남도 진주시 진주대로 501 (가좌동)
(72) 발명자
최성길
경상남도 진주시 금산면 중천로 82, 106동 1801호(금산아이파크아파트)
박상원
경상남도 진주시 천수로 30, 105동 402호(주약동, 한보은빛마을아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최규환

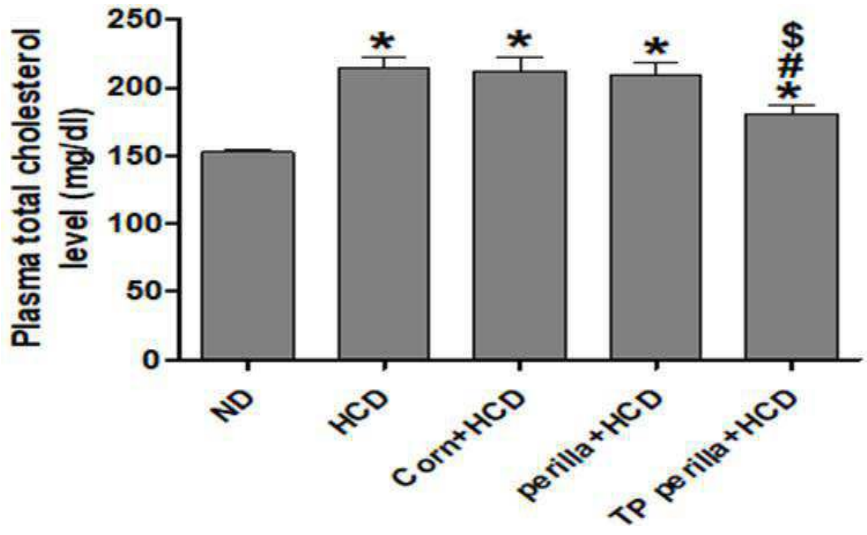
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물은 고지방 식이로 장기간 사육한 실험동물에서 간 중성지방 및 혈청 콜레스테롤의 함량이 현저히 감소되고, 흉부 대동맥 및 간 조직에서 지방축적을 억제시킬뿐만 아니라, 고콜레스테롤 식이로 증가하였던 혈중 중성지방, 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 함량 감소 효과가 우수하므로, 비알코올성 지방간, 심혈관계 질환 등의 대사성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 건강기능식품 또는 의약품 개발에 유용하게 이용될 수 있다.

대 표 도 - 도6



(52) CPC특허분류
A61K 36/535 (2013.01)
A61K 36/81 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/326 (2013.01)
A23V 2200/332 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
(72) 발명자
김아나
경상남도 진주시 진주대로 501 경상대학교
이교연
경남 진주시 진주대로 501 경상대학교

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2017-0147
부처명 농림축산식품부
연구관리전문기관 농촌진흥청
연구사업명 농업정책지원기술개발
연구과제명 (1차년도) 들기름 품질 향상 기술개발 및 품질 규격화 연구
기 여 율 1/1
주관기관 국립식량과학원
연구기간 2017.01.01 ~ 2017.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 토마토 추출물 및 파프리카 추출물은 각각 토마토 및 파프리카 분말을 초임계 이산화탄소를 이용하여 40℃ 내지 60℃의 온도 및 30~50bar의 압력으로 2~4시간 동안 추출한 것을 특징으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 혼합물은 전체 100 중량부에 대하여 93~97 중량부의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 1.5~3.5 중량부의 토마토 추출물 및 1.5~3.5 중량부의 파프리카 추출물을 포함하는 것을 특징으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 대사성 질환은 비만, 비알코올성 지방간 또는 심혈관 질환인 것을 특징으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 심혈관 질환은 동맥경화, 고혈압, 협심증, 고지혈증, 심근경색, 뇌졸중 및 심부전으로 이루어진 군에서 선택된 것인 것을 특징으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 조성물은 분말, 과립, 환, 정제, 캡슐, 캔디, 시럽 및 음료 중에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조되는 것을 특징으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 7

오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 유효성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 대사성 질환은 비만, 비알코올성 지방간 또는 심혈관 질환인 것을 특징으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 산업의 발달과 더불어 인스턴트 음식물 섭취와 육식 위주의 식생활로의 변화는 비만 인구 증가의 주요 원인이 되고 있다. 비만은 과다한 지방섭취로 인한 호르몬의 변화 및 불균형적인 에너지 대사로 인한 지방세포(adipocyte) 분화에 의하여 유발되는데, 체내에서의 지방화(adipogenesis)는 미성숙지방세포(preadipocyte)로부터 지방세포가 분화되어 지방이 축적되는 과정으로서, 성숙한 지방세포는 섬유아세포(fibroblast)와 같은 미성숙지방세포로부터 분화되어 궁극적으로 세포 내에 지방 방울(lipid droplet)을 형성하게 된다. 이와 같이, 지방세포 분화과정 동안 일어나는 지방 및 과잉 에너지의 축적은 비만을 유발할 뿐만 아니라 다양한 지질 관련 대사성 질환인 당뇨, 고지혈증, 지방간, 동맥경화, 고혈압, 심혈관 질환 또는 상기 질환들이 동시다발적으로 발생하는 대사증후군 등의 주요한 원인이 되는 것으로 알려지고 있다.

[0003] 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 알코올에 의한 간 손상이 아니라, 지방산이 중성지방의 형태로 간의 실질세포 내에 5% 이상 축적된 경우로 정의한다. 병리학적으로는 단순 지방간(simple steatosis)과 염증을 동반한 지방간염(steatohepatitis)으로 분류되는데, 장기간 방치 시, 간염, 간섬유, 간경변 등의 심각한 간 질환으로 이행될 수 있다. 국내에서도 생활양식의 변화로 인해 비알코올성 간질환 발생빈도가 증가하는 추세이다. 이에 대한 치료를 위하여, 메트포민(metformin), 치아졸리딘다이온(thiazolidinedione)계의 약제, 스타틴(statin)계의 약제, 항산화제 등이 시도되었으나, 현재까지 치료제로 확립된 약제는 없으며, 간효소 수치의 부분적 개선에 대한 보고는 있으나 간 조직 검사의 개선을 포함한 포괄적인 치료제로서 인정받는 약제가 미비한 실정이다.

[0004] 심혈관계는 혈액의 순환을 통하여 각 장기 세포의 활동에 필요한 산소, 영양소, 호르몬 등을 공급하여 주는 한편 각 세포에서 생성된 이산화탄소, 젖산 등의 노폐물을 제거하는 등 인체의 생리기능이 정상적으로 유지되도록 해준다. 심혈관계 질환(cardiovascular disease)은 우리나라에서 1970년대부터 주요 사망원인으로 등장하여 최근에는 사망원인 1순위를 차지하고 있다. 심혈관계 질환은 심장질환 및 대동맥과 같은 중심혈관 및 말초혈관의 질환을 포함하는 심장혈관계에 이상이 온 질환을 총칭하며 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증, 심근경색, 심부전, 부정맥, 협심증 등과 같은 질환군을 포함한다.

[0005] 한편, 한국공개특허 제2017-0049606호는 간 질환을 치료하기 위한 오메가-3 지방산과 SGLT-2 억제제의 조합을 개시하고 있으며, 한국등록특허 제1076185호는 토마토 전초 추출물을 유효성분으로 하는 지방간 개선용 약제학적 조성물을 개시하고 있다. 하지만, 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 대해 아직까지 개시된 바가 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명에서는 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 고지방식이 모델 마우스에 식이한 결과, 간 중성지방 및 혈청 콜레스테롤의 함량이 현저히 감소되고, 흉부 대동맥 및 간 조직에서 지방축적을 억제시켰으며, 오메가-3 지방산 함유 들기름 단독보다 본원 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 식이하였을 때, 고콜레스테롤 식이로 인해 증가하였던 혈중 중성지방, 총 콜레스테롤 및 LDL+VLDL 콜레스테롤 함량이 통계적으로 유의하게 감소되는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0008] 또한, 본 발명은 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0009] 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물은 고지방 식이로 장기간 사육한 실험동물에서 간 중성지방 및 혈청 콜레스테롤의 함량이 현저히 감소되고, 흉부 대동맥 및 간 조

직에서 지방축적을 억제시킬뿐만 아니라, 고콜레스테롤 식이로 증가하였던 혈중 중성지방, 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 함량 감소 효과가 우수하므로, 비알코올성 지방간, 심혈관계 질환 등의 대사성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 건강기능식품 또는 의약품 개발에 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 고지방 식이로 유도된 모델 마우스에서 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물이 간 조직 내 지방축적에 미치는 영향을 확인한 결과이다. 지방 축적으로 인한 간세포의 조직학적 변화를 검사하기 위하여 간 조직을 통상적인 방법에 따라 H&E(Hematoxylin-Eosin)으로 염색한 것이다. HFD는 고지방사료(45% HFD; high fat diet)를 식이한 대조군; HFD+Red oil 200은 고지방사료(45% HFD)에 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물(Red oil 200mg/kg/day)을 식이한 실험군; HFD+Red oil 1000은 고지방사료(45% HFD)에 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물(Red oil 1000mg/kg/day)을 식이한 실험군이다.

도 2는 고지방 식이로 유도된 모델 마우스에서 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물이 혈청 내 총 콜레스테롤 농도에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

도 3은 고지방 식이로 유도된 모델 마우스에서 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물이 간 중성지방의 농도에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

도 4는 고지방 식이로 유도된 모델 마우스에서 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물이 흉부 대동맥 내 지방축적에 미치는 영향을 확인한 결과이다. 지방 축적으로 인한 흉부 대동맥의 조직학적 변화를 검사하기 위하여 흉부 대동맥을 통상적인 방법에 따라 Oil Red O으로 염색한 것이다.

도 5는 고콜레스테롤 식이로 유도된 모델 마우스에서 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물이 혈중 중성지방 함량에 미치는 영향을 확인한 결과이다. ND는 정상 식이군; HCD는 고콜레스테롤 식이군(35% fat, 1.25% cholesterol, 0.5% cholic acid); Corn + HCD는 고콜레스테롤 및 옥수수기름 식이군; perilla + HCD는 고콜레스테롤 및 오메가-3 함유 들기름 식이군; 및 Tp perilla + HCD는 고콜레스테롤 및 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물 식이군을 나타낸다. *는 정상 식이군(ND)에 비해 고콜레스테롤 식이군(HCD); 고콜레스테롤 및 옥수수기름 식이군(Corn + HCD); 및 고콜레스테롤 및 오메가-3 함유 들기름 식이군(perilla + HCD)의 혈중 중성지방 함량 증가효과가 통계적으로 유의하다는 것으로, p값이 0.05 미만인 것을 의미한다. #은 고콜레스테롤 식이군(HCD)에 비해 고콜레스테롤 및 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물 식이군(Tp perilla + HCD)의 혈중 중성지방 함량 감소효과가 통계적으로 유의하다는 것으로, p값이 0.05 미만인 것을 의미한다.

도 6은 고콜레스테롤 식이로 유도된 모델 마우스에서 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물이 혈중 총 콜레스테롤 함량에 미치는 영향을 확인한 결과이다. *는 정상 식이군(ND)에 비해 고콜레스테롤 식이군(HCD); 고콜레스테롤 및 옥수수기름 식이군(Corn + HCD); 고콜레스테롤 및 오메가-3 함유 들기름 식이군(perilla + HCD); 및 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물 식이군(Tp perilla + HCD)의 혈중 총 콜레스테롤 함량 증가효과가 통계적으로 유의하다는 것으로, p값이 0.05 미만인 것을 의미한다. #은 고콜레스테롤 식이군(HCD)에 비해 고콜레스테롤 및 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물 식이군(Tp perilla + HCD)의 혈중 총 콜레스테롤 함량 감소효과가 통계적으로 유의하다는 것으로, p값이 0.05 미만인 것을 의미한다. $는 고콜레스테롤 및 오메가-3 함유 들기름 식이군(perilla + HCD)에 비해 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물 식이군(Tp perilla + HCD)의 혈중 총 콜레스테롤 함량 감소효과가 통계적으로 유의하다는 것으로, p값이 0.05 미만인 것을 의미한다.

도 7은 고콜레스테롤 식이로 유도된 모델 마우스에서 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물이 혈중 LDL+VLDL 콜레스테롤 함량에 미치는 영향을 확인한 결과이다. *는 정상 식이군(ND)에 비해 고콜레스테롤 식이군(HCD); 고콜레스테롤 및 옥수수기름 식이군(Corn + HCD); 고콜레스테롤 및 오메가-3 함유 들기름 식이군(perilla + HCD); 및 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물 식이군(Tp perilla + HCD)의 혈중 LDL+VLDL 콜레스테롤 함량 증가효과가 통계적으로 유의하다는 것으로, p값이 0.05 미만인 것을 의미한다. #은 고콜레스테롤 식이군(HCD)에 비해 고콜레스테

롤 및 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물 식이군(Tp perilla + HCD)의 혈중 LDL+VLDL 콜레스테롤 함량 감소효과가 통계적으로 유의하다는 것으로, p값이 0.05 미만인 것을 의미한다. $는 고콜레스테롤 및 오메가-3 함유 들기름 식이군(perilla + HCD)에 비해 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물 식이군(Tp perilla + HCD)의 혈중 LDL+VLDL 콜레스테롤 함량 감소효과가 통계적으로 유의하다는 것으로, p값이 0.05 미만인 것을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명의 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물에서, 상기 토마토 추출물 및 파프리카 추출물은 각각 토마토 및 파프리카 분말을 40℃ 내지 60℃의 온도 및 30~50bar의 압력으로 2~4시간 동안 초임계 이산화탄소를 이용하여 추출한 것일 수 있으며, 바람직하게는 50℃의 온도 및 40bar의 압력으로 3시간 동안 초임계 이산화탄소를 이용하여 추출한 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0013] 또한, 상기 혼합물은 전체 100 중량부에 대하여 93~97 중량부의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 1.5~3.5 중량부의 토마토 추출물 및 1.5~3.5 중량부의 파프리카 추출물을 포함하는 것일 수 있으며, 바람직하게는 95 중량부의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 2.5 중량부의 토마토 추출물 및 2.5 중량부의 파프리카 추출물을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0014] 또한, 상기 대사성 질환은 비만, 비알코올성 지방간 또는 심혈관 질환일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0015] 또한, 상기 심혈관계 질환은 동맥경화, 고혈압, 협심증, 고지혈증, 심근경색, 뇌졸중 및 심부전으로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0016] 또한, 상기 조성물은 분말, 과립, 환, 정제, 캡슐, 캔디, 시럽 및 음료 중에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0017] 본 발명의 건강기능식품 조성물을 식품첨가물로 사용하는 경우, 상기 건강기능식품 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 양은 그의 사용 목적에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시 본 발명의 건강기능식품 조성물은 원료에 대하여 15 중량부 이하, 바람직하게는 10 중량부 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강을 목적으로 하는 장기간의 섭취한 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로 사용될 수 있다.

[0018] 상기 건강기능식품의 종류에 특별한 제한은 없다. 상기 건강기능식품 조성물을 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, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0019] 또한, 본 발명의 건강기능식품 조성물은 식품, 특히 기능성 식품으로 제조될 수 있다. 본 발명의 기능성 식품은 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함하며, 예를 들어, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소 및 조미제를 포함한다. 예컨대, 드링크제로 제조되는 경우에는 유효성분 이외에 천연 탄수화물 또는 향미제를 추가 성분으로서 포함시킬 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 모노사카라이드(예컨대, 글루코오스, 프럭토오스 등), 디사카라이드(예컨대, 말토스, 수크로오스 등), 올리고당, 폴리사카라이드(예컨대, 덱스트린, 시클로덱스트린 등) 또는 당알코올(예컨대, 자일리톨, 소르비톨, 에리쓰리톨 등)인 것이 바람직하다. 상기 향미제는 천연 향미제(예컨대, 타우마틴, 스테비아 추출물 등)와 합성 향미제(예컨대, 사카린, 아스파르탐 등)를 이용할 수 있다.

[0020] 상기 건강기능식품 조성물 이외에 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 더 함유할 수 있다.

[0021] 또한, 본 발명은 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0022] 본 발명의 약학 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더

포함할 수 있다.

[0023] 본 발명에 따른 조성물의 약학적 투여 형태는 단독으로 또는 타 약학적 활성 화합물과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.

[0024] 본 발명에 따른 약학 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 상기 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함한 다양한 화합물 혹은 혼합물을 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로오스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0025] 본 발명의 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0026] 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관 내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0027] 이하, 실시예를 이용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되지 않는다는 것은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 자명한 것이다.

[0028] **제조예 1. 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물의 제조**

[0029] 토마토 및 파프리카는 품질이 양호하고 변질되지 않은 것을 동결건조하여 분말화한 후, 초임계 이산화탄소(Supercritical carbon dioxide, SC-CO2)를 처리하여 40MPa의 압력 및 50℃의 온도에서 3시간 동안 추출하였다. 이때, 이산화탄소의 유속은 20kg CO_2/h이며, 상기 추출물은 -20℃의 암실에서 보관하였으며, 들기름 착유시 지질산화를 억제하기 위해 실온에서 저온압착한 후 질소치환하여 -20℃의 암실에서 보관하였다. 본 발명의 혼합물은 전체 100 중량부에 대하여 95 중량부의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 2.5 중량부의 토마토 추출물 및 2.5 중량부의 파프리카 추출물을 포함하도록 혼합하여 제조하였다.

[0030] **실시예 1. 고지방 식이 실험동물의 설계 및 실험식이 조성**

[0031] 수컷 마우스(6주령, C57BL/6)를 일반 고형사료로 일주일간 실험실 환경에 적응시킨 후, 난괴법에 따라 무작위로 2그룹(그룹당 n=8)으로 배치하여 13주간 사육하였다. 고지방사료(45% HFD; high fat diet)를 식이한 대조군; 및 고지방사료(45% HFD)에 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물(Red oil 200mg/kg/day 및 Red oil 1000mg/kg/day)을 식이한 2개의 실험군으로 구성하였다. 온도는 23±2℃, 습도는 50±5%, 조명주기는 12시간 간격으로 조절된 사육실에서 13주간 사육하였고, 식이와 음용수는 자율급식 하였다.

[0032] **실시예 2. 고지방 식이 실험동물의 체중 및 식이섭취량 측정**

[0033] 실험기간 동안 실험동물에 대하여 2일에 한번 씩 체중 증가량을 측정하고, 13주간 사육하였다. 식이 섭취량 및

체중은 일정한 시간에 측정하여 기록하였으며, 사료섭취에 따른 갑작스런 체중변화를 막기 위해 사료통을 제거하고 2시간 후에 체중(body weight) 및 식이섭취량(food intake)을 측정하였다.

[0034] 총 체중 증가량 = 최종체중 - 초기체중

[0035] 1일 평균 체중 증가량 = 총 체중증가량/일수

[0036] 1일 평균 식이 섭취량 : 총 섭취량/일수

[0037] 식이효율(food efficienormaly ratio, FER) = [총 체중증가량 / 총 섭취량] X 100

표 1

[0038] 식이 섭취량, 체중 증가량 및 식이효율 측정 결과

그룹	식이 섭취량(g/day)	체중 증가량(g/day)	식이효율(FER, %)
HFD	2.51	19.60±1.6	7.82
HFD+Red oil 200	1.94	14.10±1.1	7.29
HFD+Red oil 1000	1.84	13.40±0.8	7.28

[0039] HFD는 고지방사료(45% HFD; high fat diet)를 식이한 대조군; HFD+Red oil 200은 고지방사료(45% HFD)에 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물(Red oil 200mg/kg/day)을 식이한 실험군; HFD+Red oil 1000은 고지방사료(45% HFD)에 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물(Red oil 1000mg/kg/day)을 식이한 실험군이다.

[0040] **실시예 3. 고지방 식이 마우스에서 비알코올성 지방간의 조직 분석**

[0041] 간 조직에 대한 조직병리학적 관찰을 수행하기 위해, 조직을 절취하여 10% 포르말린 용액에서 24시간 동안 고정시킨 후, 순수 알코올(graded alcohol)로 탈수시키고 파라핀으로 포매하여 블록을 제작한 다음, 박편제작기(microtome)로 5㎛의 두께의 조직절편을 제작하여 H&E(Hamatoxylin & eosin)으로 염색을 하고 크실렌(xylene)으로 세척을 거쳐 퍼마운트(permount)로 처리한 후 CKX41 광학 현미경을 사용하여 특이병변의 유무를 관찰하였다.

[0042] 그 결과, 도 1에 개시한 바와 같이 고지방사료를 식이한 그룹(45% HFD)에 비해 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물(45% HFD + Red oil 200 및 45% HFD + Red oil 1000)을 식이한 그룹의 경우, 간에서 하얀색을 나타내는 지방방울(lipid droplet) 수가 감소함을 확인하였으며, 이를 통해 간에서 중성지방 침착 정도가 감소한 것을 확인할 수 있었다.

[0043] **실시예 4. 고지방 식이 마우스의 혈청 내 콜레스테롤 및 간 중성지방의 함량 분석**

[0044] 혈액 샘플은 각 그룹의 실험동물에 대하여 경심관류 또는 마우스의 눈을 통하여 사육시작 후 90일째에 수집하였다. 원심분리 후 케미랩 T-CHO 분석 키트를 사용하여 비색분석법으로 혈청 내 총 콜레스테롤 수치를 측정하였으며, 간의 중성지방 수치의 경우 트리글리세리드 비색분석 키트(triglyceride colormetric assay kit)를 사용하여 측정하였다. 그 결과, 도 2에 개시한 바와 같이 고지방사료를 식이한 그룹(45% HFD)의 경우, 혈청 내 총 콜레스테롤 수치가 159.5±11.3mg/dL으로 높게 나타난 반면, 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물(45% HFD + Red oil 200 및 45% HFD + Red oil 1000)을 식이한 경우, 각각 139.9±5.5mg/dL 및 139.9±14.4mg/dL으로, 통계적으로 혈중지질농도가 현저히 감소된 것을 확인할 수 있었다. 또한, 간의 중성지방 함량은 고지방사료를 식이한 그룹(45% HFD)의 경우, 203.9±19.1mg/g으로 높게 나타난 반면, 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물(45% HFD + Red oil 200 및 45% HFD + Red oil 1000)을 식이한 경우, 각각 172.2±29.2mg/dL 및 177.4±9.9mg/dL으로, 통계적으로 유의한 감소 효과를 나타내었다.

[0045] **실시예 5. 고지방 식이 마우스에서 흉부 대동맥 지방축적 정도 분석**

[0046] 흉부 대동맥 조직을 10% 포르말린 용액에 4시간 동안 고정하고 동결시킨 후, 냉동된 조직을 9㎛의 조직 절편을 제작하고 10% 포르말린 용액에 10분간 고정시킨 후, 절편을 증류수로 세척하고 풍건(air-Dried) 하였다. 이후에, 절편을 0.5% Oil red O working solution에서 5분 동안 배양하고 증류수로 세척한 후 메이어'헤마톡살린(Mayer' hematoxylin)으로 1분간 대조 염색하였다. 염색된 절편을 글리세롤 젤라틴(glycerol gelatin)으로

장착하고 CKX41 광학 현미경을 사용하여 특이병변의 유무를 관찰하였다. 그 결과, 도 4에 개시한 바와 같이 고지방사료를 식이한 그룹(45% HFD)의 경우, 혈관 내에 지방축적이 뚜렷이 나타나 비정상적인 형태를 나타낸 반면, 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물(45% HFD + Red oil 200 및 45% HFD + Red oil 1000)을 식이한 경우, 지방침착이 억제되는 것을 확인할 수 있었다.

[0047] **실시예 6. 고콜레스테롤 식이 실험동물의 설계 및 실험식이 조성**

[0048] 수컷 마우스(7주령, C57BL/6)를 일반 고형사료로 일주일간 실험실 환경에 적응시킨 후, 난괴법에 따라 무작위로 5그룹(그룹당 n=8)으로 배치하여 95일 동안 사육하였으며, 정상 식이군(ND; normal diet); 고콜레스테롤 식이군(35% fat, 1.25% cholesterol, 0.5% cholic acid; HCD; high cholesterol diet); 고콜레스테롤 및 옥수수기름 식이군(Corn + HCD); 고콜레스테롤 및 오메가-3 함유 들기름 식이군(perilla + HCD); 및 고콜레스테롤 및 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물 식이군(Tp perilla + HCD)으로 구성하였다. 온도는 23±2℃, 습도는 50±5%, 조명주기는 12시간 간격으로 조절된 사육실에서 95일 동안 사육하였고, 식이와 음용수는 자율급식 하였다.

[0049] **실시예 7. 고콜레스테롤 식이 마우스의 혈중 중성지방 및 콜레스테롤 함량 측정**

[0050] **(1) 혈중 중성지방 함량**

[0051] 혈중 내 중성지방(triglyceride) 함량은 분석 키트를 이용하여 측정하였다. 구체적으로, 혈청 10㎕와 효소용액 150㎕를 시험관에 넣고 혼합한 후, 실온에서 15분간 반응시켰다. 반응이 끝난 후 사용시약을 블랭크로 하여 파장 540nm에서 흡광도를 측정하였다. 그 결과, 도 5에 개시한 바와 같이 고콜레스테롤 식이(HCD)로 인해 증가하였던 혈중 중성지방 함량이 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물(Tp perilla + HCD)을 식이하였을 때, 통계적으로 유의하게 감소되는 것을 확인하였다. 반면, 비교대조군으로 사용한 고콜레스테롤 및 옥수수기름 식이군(Corn + HCD)과 고콜레스테롤 및 오메가-3 함유 들기름 식이군(perilla + HCD)의 경우, 고콜레스테롤 식이군(HCD)과 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 즉, 본원 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물이 오메가-3 지방산 함유 들기름 단독보다 고콜레스테롤 식이로 인해 증가된 혈중 중성지방 함량을 감소시키는 효과가 더 우수하였다.

[0052] **(2) 혈중 콜레스테롤 함량**

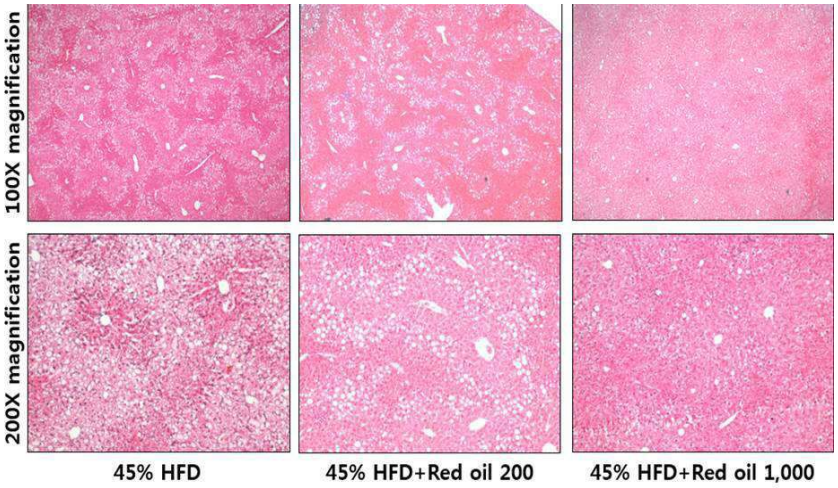
[0053] 총 콜레스테롤과 LDL(low density lipoprotein)-콜레스테롤은 관상동맥질환의 주요 위험인자이다. 일반적으로 총 콜레스테롤 농도는 LDL-콜레스테롤 농도와 밀접한 관련을 나타내며 총 콜레스테롤의 약 80% 정도는 LDL-콜레스테롤이 차지하고 있다. VLDL(very low density lipoprotein)은 LDL의 전구체이며 주로 중성지방(triglyceride)을 함유하고 있다. 따라서 분석 키트를 이용하여 혈중 내 총 콜레스테롤 및 LDL+VLDL 콜레스테롤 함량을 측정하였다. 구체적으로, 혈청 50㎕에 콜레스테롤 반응시약 50㎕를 혼합한 후, 37℃의 60분간 반응시킨 후 증류수를 블랭크로 하여 파장 570nm에서 흡광도를 측정하였다. 총 콜레스테롤 함량 측정 결과는 도 6에 개시한 바와 같이, 고콜레스테롤 식이(HCD)로 인해 증가하였던 혈중 내 총 콜레스테롤 함량이 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물(Tp perilla + HCD)을 식이하였을 때, 통계적으로 유의하게 감소되었으며, 특히 비교대조군으로 사용한 고콜레스테롤 및 오메가-3 함유 들기름 식이군(perilla + HCD)보다 혈중 내 총 콜레스테롤 함량을 통계적으로 유의하게 감소시키는 것을 확인하였다. 또한, 비교대조군으로 사용한 고콜레스테롤 및 옥수수기름 식이군(Corn + HCD)과 고콜레스테롤 및 오메가-3 함유 들기름 식이군(perilla + HCD)의 경우, 고콜레스테롤 식이군(HCD)과 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 즉, 본원 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물이 오메가-3 지방산 함유 들기름 단독보다 고콜레스테롤 식이로 인해 증가된 혈중 내 총 콜레스테롤 함량을 감소시키는 효과가 더 우수한 것을 확인하였다.

[0054] 또한, 도 7에 개시한 바와 같이, 고콜레스테롤 식이(HCD)로 인해 증가하였던 혈중 LDL+VLDL 콜레스테롤 함량이 본 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물(Tp perilla + HCD)을 식이하였을 때, 유의하게 감소되었으며, 특히 고콜레스테롤 및 오메가-3 함유 들기름 식이군(perilla + HCD)과 비교하여 LDL+VLDL 콜레스테롤 함량 감소 효과에 있어 유의한 차이를 나타내었다. 반면, 비교대조군으로 사용한 고콜레스테롤 및 옥수수기름 식이군(Corn + HCD)과 고콜레스테롤 및 오메가-3 함유 들기름 식이군(perilla + HCD)의 경우, 고콜레스테롤 식이군(HCD)과 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 즉, 본원 발명의 오메가-3 지방산 함유 들기름, 토마토 추출물 및 파프리카 추출물을 혼합한 혼합물이 오메가-3 지방산 함유 들기름 단독보다 고콜레스테롤 식이로 인해 증가된 혈중 내 LDL+VLDL 콜레스테롤 함량을 감소시키는 효과가 더 우수한

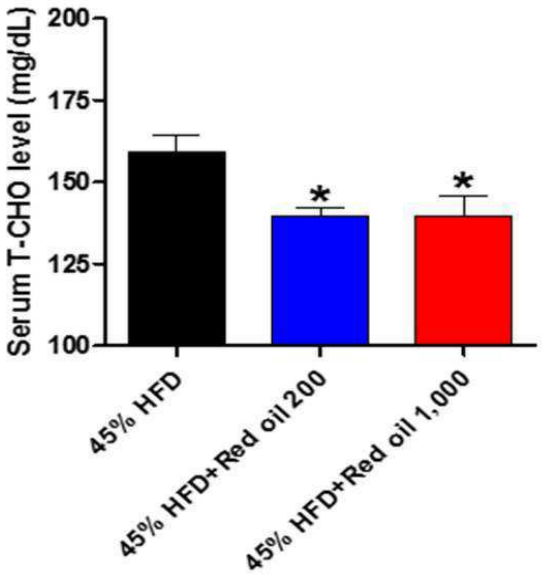
것을 확인하였다.

도면

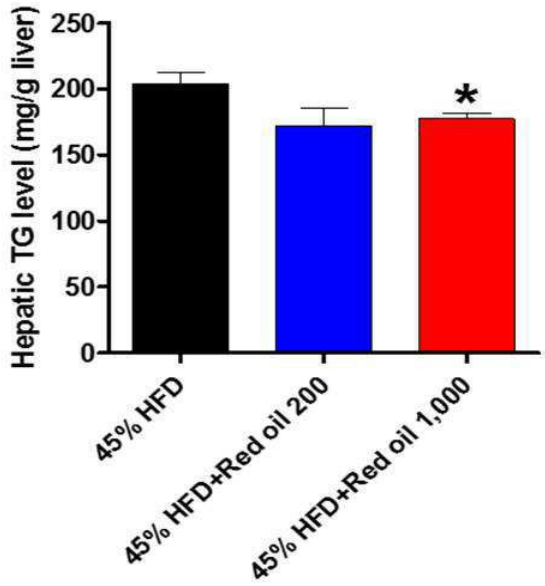
도면1



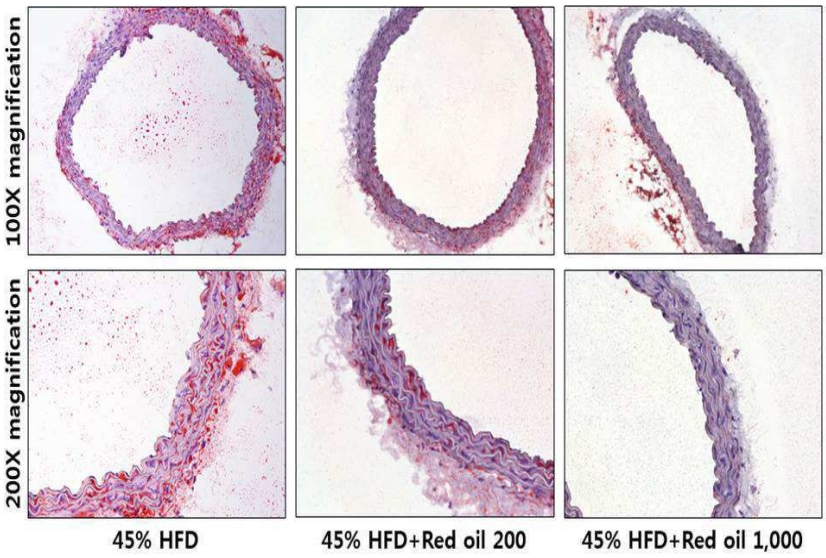
도면2



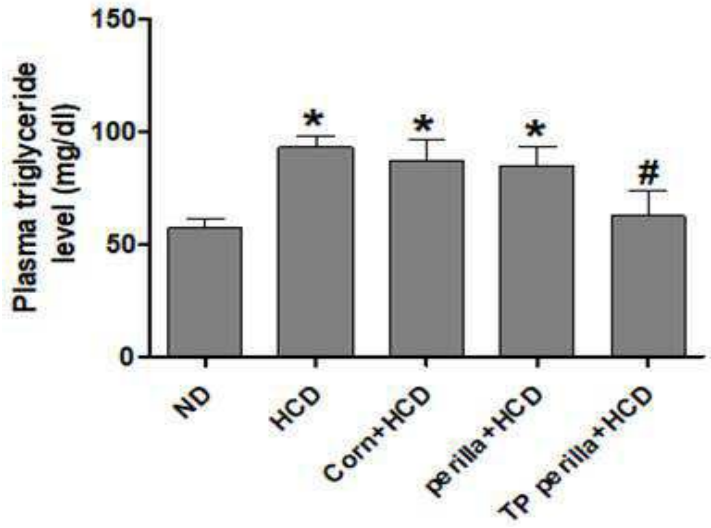
도면3


Hepatic TG level (mg/g liver)
250
200
150
100
50
0
*
45% HFD
45% HFD+Red oil 200
45% HFD+Red oil 1,000

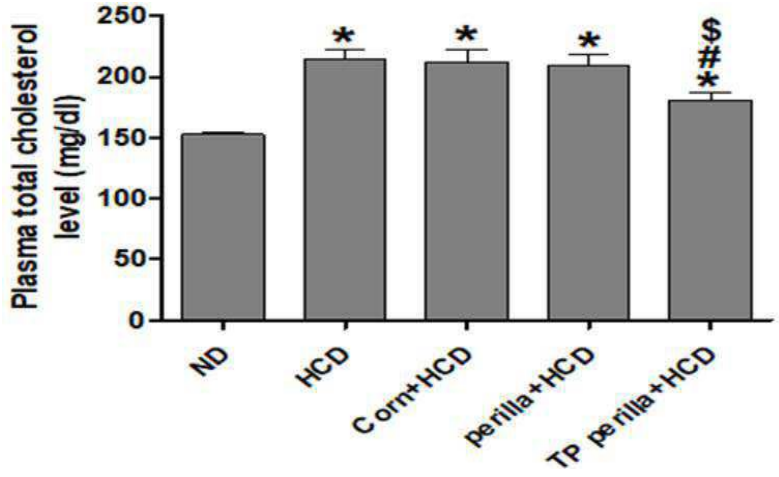
도면4


100X magnification
200X magnification
45% HFD
45% HFD+Red oil 200
45% HFD+Red oil 1,000

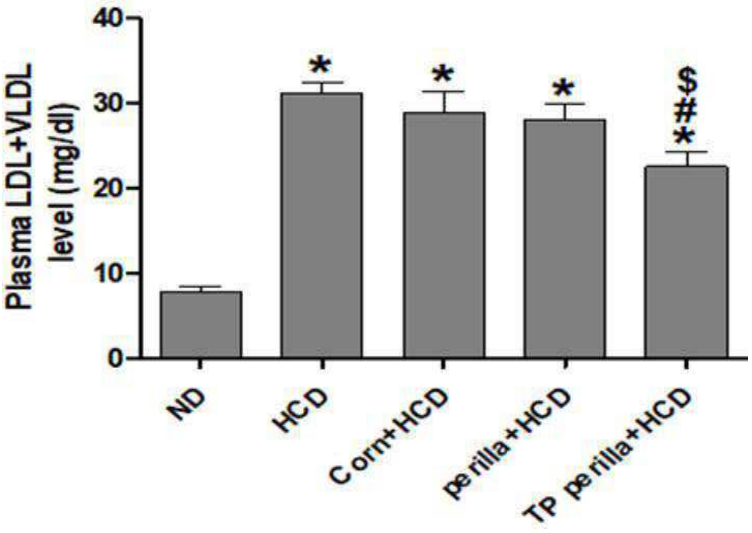
도면5


Plasma triglyceride level (mg/dl)
150
100
50
0
*
*
*
#
ND
HCD
Corn+HCD
perilla+HCD
TP perilla+HCD

도면6


Plasma total cholesterol level (mg/dl)
250
200
150
100
50
0
*
*
*
$
#
*
ND
HCD
Corn+HCD
perilla+HCD
TP perilla+HCD

도면7


Plasma LDL+VLDL level (mg/dl)
40
30
20
10
0
*
*
*
$
#
*
ND
HCD
Corn+HCD
perilla+HCD
TP perilla+HCD