



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2012-0121181

(43) 공개일자

2012년11월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/258 (2006.01) A61P 27/16 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2011-0039002

(22) 출원일자

2011년04월26일

심사청구일자

없음

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

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

주식회사 한국인삼공사

대전광역시 대덕구 벚꽃길 71 (평촌동)

(72) 발명자

강동호

서울특별시 마포구 신수로 107, 103동 1803호 (신수동, 신촌삼익아파트)

홍빛나

경기도 성남시 분당구 판교원로82번길 30, 1304동 901호 (운중동, 산운마을)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

안소영

전체 청구항 수 : 총 10 항

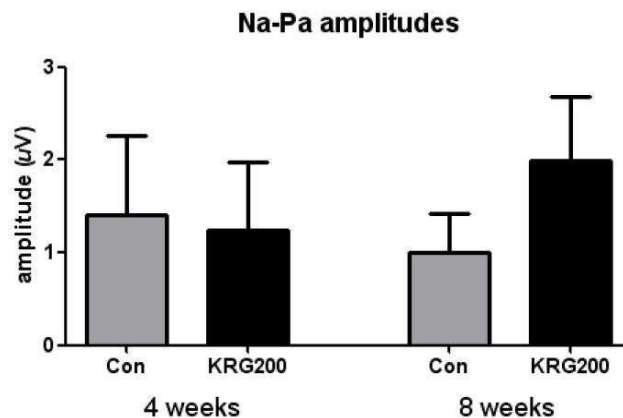
(54) 발명의 명칭 **홍삼 추출물을 포함하는 청신경병증의 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 홍삼 추출물을 포함하는 청신경병증(auditory neuropathy)의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 홍삼 추출물을 포함하는 청신경병증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

본 발명에 따른 조성물에 함유되는 홍삼 추출물은 청신경병증으로 인한 청신경 손상을 억제 또는 회복할 수 있다. 따라서, 상기 홍삼 추출물은 청신경병증의 예방 또는 치료에 유용하다.

대표도 - 도11



(72) 발명자

백인호

서울특별시 광진구 아차산로 503-23, 청구아파트
103동 606호 (광장동)

소승호

대전광역시 유성구 가정로 30 (신성동)

특허청구의 범위

청구항 1

홍삼 추출물을 포함하는 청신경병증(auditory neuropathy)의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 청신경병증은 당뇨병으로 인한 청신경 손상인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 홍삼 추출물은 홍삼을 물, $C_1?C_4$ 의 알콜, 및 물과 $C_1?C_4$ 의 알콜과의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 추출용매로 추출하는 단계를 포함하는 추출공정을 수행하여 얻어지는 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 추출용매가 물인 약학 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 홍삼은 천삼, 지삼, 및 양삼으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종 이상인 약학 조성물.

청구항 6

홍삼 추출물을 포함하는 당뇨병으로 인한 청신경병증의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 청각 장애가 당뇨병으로 인한 청신경 손상인 식품 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 홍삼 추출물은 홍삼을 물, $C_1?C_4$ 의 알콜, 및 물과 $C_1?C_4$ 의 알콜과의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 추출용매로 추출하는 단계를 포함하는 추출공정을 수행하여 얻어지는 식품 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 추출용매가 물인 식품 조성물.

청구항 10

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 홍삼은 천삼, 지삼, 및 양삼으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종 이상인 식품 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 홍삼 추출물을 포함하는 청신경병증(auditory neuropathy)의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 홍삼 추출물을 포함하는 청신경병증의 예방 또는 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 사람의 청각 기관인 귀는 크게 외이, 중이, 내이로 구성되어 있다. 말초 청각기관의 가장 바깥쪽에 위치하는 외이는 귓바퀴와 외이도 이루어져 있으며, 귓바퀴는 주로 소리의 방향성을 구별할 수 있게 하고, 외이도는 단순히 소리를 전달하는 통로의 역할만 하는 것이 아니라 공명기관의 역할을 하여 소리가 더 크게 들릴 수 있도록 한다. 중이는 외이와 내이 사이에 있으며 외이도를 통해 들어온 음파를 고막, 이소골 연쇄를 통하여 내이에 전

달하는 역할과 증폭기으로써 소리가 더 크게 전달되도록 한다. 내이는 중이의 안쪽에 있으며 청각과 평형감각의 수용기가 있다.

[0003] 내이는 달팽이관, 전정, 반규관의 세부분으로 구분된다. 외부에서 들어온 소리 자극이 외이, 중이를 거쳐 달팽이관에서 감지되고 이 때 소리는 전기에너지로 바뀌게 된다. 전기에너지로 바뀐 소리 자극은 청신경을 거쳐 뇌의 청각중추로 전달되어 소리로서 인식하게 된다. 이때 청신경에 문제가 발생하여 정상적인 소리신호를 전달하지 못하게 되면 청신경병증으로 분류한다.

[0004] 일반적으로 신경병증이란 신경계의 구조적 혹은 기능적 이상으로 발생하는 질환이다. 신경병증의 원인은 다양하나 주로 대사성 질환(당뇨병, 신부전증, 갑상선 기능저하증), 독성물질중독(납, 유기용매), 영양결핍(비타민 부족, 알코올중독), 결체조직질환(류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 낭창 등), 염증성 질환(길랑-바레 증후군), 유전성 신경병 등이 있다.

[0005] 현재까지 신경병증에 사용하는 약물은 주로 증상 개선에 사용하는 대증요법의 약물이며 근본적 치료제가 거의 없는 실정이다. 알도스 리덕테이즈 저해제인 에팔레스타(Epalrestat)이 미국 식품의약품안전국(FDA)으로부터 다발성 신경병증의 하나인 당뇨병성 신경병증에 대하여 유일하게 허가를 받은 바 있으나, 치료효과가 뚜렷하지 않아 거의 사용되지 않고 있다(Foster DW., *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13, p1979, 1999; Stephen LD, *Applied Therapeutics: the clinical use of drugs*. 6, p48.1-48.62, 1996).

[0006] 청신경병증(auditory neuropathy: AN)은 소리를 전달해주는 외이, 중이 그리고 소리를 감지해주는 달팽이관 내의 유모세포는 정상적인 기능을 하나, 청신경을 통해 뇌로 소리가 전달될 때 정상적인 전달이 되지 않아 결국 정상적인 대화를 이해하지 못하는 상태로 나타난다(Starr et al. *Brain* 119, p741-753, 1996). 청신경병증은 전체 감각신경성 난청 중 10%정도에 해당한다(Cheng, *Am J Med Genet*, 2005). 청신경병증은 주로 양측성으로 나타나는 것으로 보고되었고, 병리적인 원인들에 대해서도 다양한 연구 결과들이 보고되고 있다. Yvonne 등은 AN의 40%는 유전에 의한 것이고, 약 20%는 독성대사성, 면역성, 감염성을 포함한 병리적인 원인이 20%이고 나머지 40%는 알 수 없는 원인에 의한 것이라고 보고하였다(Yvonne S and Arnold S, *Auditory neuropathy*, p.38-40, 2001). 청신경은 말초신경의 하나로 말초신경병증에 의해 청신경병증이 나타나는 것으로 보고되는데, 15세 이상의 젊은이를 대상으로 조사한 결과 청신경병증 환자의 80%가 말초신경병증의 임상적 징후들이 함께 나타난다. 비유전성 청신경병증의 경우에 말초 신경병증을 일으키는 병리적인 원인들에 의해 나타날 수 있는데 면역질환, 다발성 경화증 그리고 당뇨병과 같은 질환이 그에 해당된다. 동물모델을 이용한 실험에서 청신경병증의 모델로써 당뇨병으로 인한 고혈당을 4주 이상 유지하는 경우 청신경병증이 나타났으며, 비타민 B군에 속하는 피리독신(pyridoxin)의 고용량 장기 투여 시 5주 이후부터 청신경 손상이 나타나 청신경병증 동물모델로 보고되기도 했다(Hong BN et al., *Neuroscience Letters*, 431, pp268-272, 2008; Hong BN et al., *Biol. Pharm. Bull.* 32, p597603, 2009). 청신경병증은 전기생리학적 측정 시 신경전달속도가 느려지고 또는 파형의 형태가 비정상적으로 관찰되는 것이 특징이다. 임상적으로 당뇨병자에게 청신경 손상으로 인한 장애가 흔하게 나타나는 것으로 보고되고 있다(Tay HL et al., *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, 20, pp130-134, 1995).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 청신경병증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0008] 또한, 본 발명은 청신경병증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명자들은 안전성이 우수한 천연물을 대상으로 청신경병증을 예방하거나 치료할 수 있는 활성성분을 다양하게 검색한 결과, 놀랍게도 홍삼로부터 얻어진 추출물이 청신경병증을 효과적으로 억제하는 것을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

[0010] 이에, 본 발명은 홍삼 추출물을 포함하는 청신경병증(Auditory neuropathy)의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0011] 또한, 본 발명은 홍삼 추출물을 포함하는 청신경병증(Auditory neuropathy)의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명의 약학 조성물 또는 식품 조성물에 있어서, 홍삼 추출물은 인삼을 찌서 말리는 통상의 홍삼 제조 방식으로 제조된 홍삼을 물로 세척한 후, 물, $C_1?C_4$ 의 알콜, 및 물과 $C_1?C_4$ 의 알콜과의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 추출용매로, 바람직하게는 물로, 추출하는 단계를 포함하는 추출공정을 수행하여 얻어질 수 있다. 여기서, 상기 홍삼은 천삼, 지삼 및 양삼으로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택될 수 있다.

발명의 효과

[0013] 본 발명에 따른 홍삼 추출물을 함유하는 조성물은 청신경병증을 효과적으로 억제하며, 청신경병증으로 인한 청신경의 반응 감소와 전달속도의 지연을 억제할 수 있다. 따라서, 청신경병증의 예방 또는 치료에 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1는 당뇨병으로 유발한 청신경병증 동물 모델에서 청력역치(클릭 사용) 평가 시 홍삼 추출물의 영향을 평가한 결과를 나타낸다.

도 2는 당뇨병으로 유발한 청신경병증 동물 모델에서 청력역치(3 kHz tone burst 사용) 평가 시 홍삼 추출물의 영향을 평가한 결과를 나타낸다.

도 3는 당뇨병으로 유발한 청신경병증 동물 모델에서 청력역치(4 kHz tone burst 사용) 평가 시 홍삼 추출물의 영향을 평가한 결과를 나타낸다.

도 4는 당뇨병으로 유발한 청신경병증 동물 모델에서 청력역치(6 kHz tone burst 사용) 평가 시 홍삼 추출물의 영향을 평가한 결과를 나타낸다.

도 5는 당뇨병으로 유발한 청신경병증 동물 모델에서 청력역치(8 kHz tone burst 사용) 평가 시 홍삼 추출물의 영향을 평가한 결과를 나타낸다.

도 6는 당뇨병으로 유발한 청신경병증 동물 모델에서 파간 잠복기(클릭 사용) 평가 시 홍삼 추출물의 영향을 평가한 결과를 나타낸다.

도 7는 당뇨병으로 유발한 청신경병증 동물 모델에서 파간 잠복기(3 kHz tone burst 사용) 평가 시 홍삼 추출물의 영향을 평가한 결과를 나타낸다.

도 8는 당뇨병으로 유발한 청신경병증 동물 모델에서 파간 잠복기(4 kHz tone burst 사용) 평가 시 홍삼 추출물의 영향을 평가한 결과를 나타낸다.

도 9는 당뇨병으로 유발한 청신경병증 동물 모델에서 파간 잠복기(6 kHz tone burst 사용) 평가 시 홍삼 추출물의 영향을 평가한 결과를 나타낸다.

도 10는 당뇨병으로 유발한 청신경병증 동물 모델에서 파간 잠복기(8 kHz tone burst 사용) 평가 시 홍삼 추출물의 영향을 평가한 결과를 나타낸다.

도 11는 당뇨병으로 유발한 청신경병증 동물 모델에서 청성 중기 반응의 Pa 진폭 평가 시 홍삼 추출물의 영향을 평가한 결과를 나타낸다.

도 12는 당뇨병으로 유발한 청신경병증 동물 모델에서 청성 중기 반응의 Pa 잠복기 평가 시 홍삼 추출물의 영향을 평가한 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 명세서에서, "청신경병증(Auditory neuropathy)"라 함은, 청신경의 반응 진폭 또는 전달속도 등에 이상이 생기는 청신경 손상을 의미한다. 소리는 귓바퀴와 외이도를 통해 고막으로 전달되며, 고막으로 전달된 소리는 이소골의 연쇄적인 움직임으로 소리를 감지하는 청각각 세포가 있는 달팽이관을 자극하게 된다. 소리를 감지한 세포는 연결되어 있는 청신경에 소리를 전달하고 청신경은 뇌로 소리를 전달하게 된다. 이때 청신경에 병변이 있어 정상적인 소리신호를 전달하지 못하게 되면 청신경병증으로 분류한다. 청신경병증은 전기생리학적 측정 시 신경전달속도가 느려지고 또는 파형의 형태가 비정상적으로 관찰되는 것이 특징이다.

[0016] 본 발명은 홍삼 추출물을 포함하는 청신경병증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명에 따른 약학 조성물은 청신경병증을 효과적으로 억제하며, 또한 청신경 전달 속도를 증진시킴으로써,

청신경 손상을 억제할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물은 청신경병증의 예방 또는 치료에 유용하다. 또한, 본 발명의 약학 조성물은 홍삼 추출물의 경구투여를 용이하게 하여 환자의 복약 순응도를 높일 수 있다.

- [0018] 홍삼 (red ginseng)은 껍질을 벗기지 않은 수삼(raw ginseng)을 썰서 말린 붉은 색을 띠는 인삼을 지칭한다. 일반적으로 홍삼은 수삼을 껍질째 세삼(洗蔘) 후 증숙(蒸, 熟), 건조 가공 공정 등을 거쳐 제조되고, 제조과정 중 갈색화 반응이 촉진되어 농다갈색의 색상을 띤다.
- [0019] 본 발명의 약학 조성물에 유효성분으로 함유되는 홍삼 추출물은 인삼을 썰서 말리는 통상의 홍삼 제조 방식으로 제조된 홍삼을 물, $C_1?C_4$ 의 알콜, 및 물과 $C_1?C_4$ 의 알콜과의 혼합용매로 이루어진 균으로부터 선택된 추출용매로 추출하는 단계를 포함하는 추출공정을 수행하여 얻어질 수 있다. 상기 추출용매로서 물을 사용하는 경우, 환경오염을 줄일 수 있고, 제조비용을 낮출 수 있으므로 더욱 바람직하다.
- [0020] 상기 추출공정은 홍삼의 무게에 대하여 약 1배 내지 20배, 바람직하게는 약 3배 내지 10배의 상기 추출용매, 바람직하게는 물로 추출함으로써 수행할 수 있고, 상기 추출은 온도에 크게 영향을 받지 아니하므로, 다양한 온도 범위(예를 들어, 실온을 포함한 20 ℃ 내지 100 ℃ 등)에서 냉침, 열수 추출, 초음파 추출, 환류 냉각 추출 등의 방법으로 수행될 수 있다. 또한, 추출시간은 추출방법에 따라 상이하지만, 약 1 시간 내지 10 시간의 범위에서 단회 또는 복수회로 수행될 수 있다.
- [0021] 바람직하게는 상기 추출은 상기한 추출용매로 실온에서 약 2 시간 1?5회 추출함으로써 수행될 수 있다. 상기 추출을 수행하여 얻어진 추출물은 통상의 방법에 따라 여과하여 불순물을 제거한 액상 형태로 얻거나, 얻어진 액상 형태의 추출물을 통상의 방법에 따라 감압농축 및/또는 건조하여 분말 형태로 얻을 수 있다.
- [0022] 상기 홍삼 추출물 제조에 사용되는 홍삼으로는 다양한 홍삼을 사용할 수 있으며, 예를 들어 천삼(天蔘:heaven grade ginseng) 지삼(地蔘:earth grade ginseng) 및/또는 양삼(良蔘:good grade ginseng) 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0023] 본 발명의 약학 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 홍삼 추출물을 0.001 내지 50 중량%로 포함할 수 있다.
- [0024] 본 발명의 약학 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있으며, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화될 수 있다. 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함한다. 또한, 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 포함한다.
- [0025] 경구용 고형 제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하며, 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 포함할 수 있으며, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제 등을 포함할 수 있다.
- [0026] 경구용 액상 제제는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등을 포함하며, 물, 리퀴드 파라핀 등의 희석제, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 포함할 수 있다.
- [0027] 비경구용 제제는 멸균된 수용액, 비수용용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제를 포함하며, 비수성 용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르류 등을 포함한다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0028] 본 발명의 약학조성물에 함유되는 홍삼 추출물의 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들면, 상기 홍삼 추출물은 1일 0.0001 내지 100 mg/kg으로, 바람직하게는 0.001 내지 500 mg/kg의 용량으로 투여할 수 있으며, 상기 투여는 하루에 한번 또는 수회 나누어 투여할 수도 있다.
- [0029] 본 발명의 약학조성물은 랫트, 마우스, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내(Intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0030] 본 발명은 또한 홍삼 추출물을 포함하는 청신경병증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 포함한다.
- [0031] 본 발명의 식품 조성물 내 함유되는 유효성분인 홍삼 추출물에 관하여는 앞서 언급된 내용이 그대로 적용될 수

있다.

- [0032] 본 발명의 식품 조성물은 건강기능식품으로서 사용될 수 있다. 상기 "건강기능식품"이라 함은 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, "기능성"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.
- [0033] 본 발명의 식품 조성물은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 상기 "식품 첨가물"로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전청에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.
- [0034] 상기 "식품 첨가물 공전"에 기재된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물, 감색소, 감초추출물, 결절셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류들을 들 수 있다.
- [0035] 본 발명의 식품 조성물은 청신경병증의 예방 및/또는 개선을 목적으로, 조성물 총 중량에 대하여 상기 홍삼 추출물을 0.01 내지 95 중량%, 바람직하게는 1 내지 80 중량% 로 포함할 수 있다. 또한, 청신경병증의 예방 및/또는 개선을 목적으로, 정제, 캡셀, 분말, 과립, 액상, 환 등의 형태로 제조 및 가공할 수 있다.
- [0036] 예를 들어, 상기 정제 형태의 건강기능식품은 홍삼 추출물, 부형제, 결합제, 봉해제, 및 다른 첨가제와의 혼합물을 통상의 방법으로 과립화한 다음, 활택제 등을 넣어 압축성형하거나, 상기 혼합물을 직접 압축성형할 수 있다. 또한, 상기 정제 형태의 건강기능식품은 필요에 따라 교미제 등을 함유할 수 있으며, 필요에 따라 적당한 제피제로 제피할 수도 있다.
- [0037] 캡셀 형태의 건강기능식품 중 경질캡셀제는 통상의 경질캡셀에 상기 홍삼 추출물 및 부형제 등의 첨가제와의 혼합물 또는 그의 입상물 또는 제피한 입상물을 충전하여 제조할 수 있으며, 연질캡셀제는 커피 추출물 및 부형제 등의 첨가제와의 혼합물을 젤라틴 등 캡셀기체에 충전하여 제조할 수 있다. 상기 연질캡셀제는 필요에 따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다.
- [0038] 환 형태의 건강기능식품은 상기 홍삼 추출물, 부형제, 결합제, 봉해제 등의 혼합물을 적당한 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 적당한 제피제로 제피를, 또는 전분, 탈크 또는 적당한 물질로 환의를 입힐 수도 있다.
- [0039] 과립형태의 건강기능식품은 상기 홍삼 추출물, 부형제, 결합제, 봉해제 등의 혼합물을 적당한 방법으로 입상으로 제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다. 과립형태의 건강기능식품은 12호 (1680 μm), 14호 (1410 μm) 및 45호 (350 μm) 체를 써서 다음 입도시험을 할 때에 12호체를 전량 통과하고 14호체에 남는 것이 전체량의 5.0 %이하이고 또 45호체를 통과하는 것은 전체량의 15.0 %이하일 수 있다.
- [0040] 본 발명의 상기 부형제, 결합제, 봉해제, 활택제, 교미제, 착향제 등에 대한 용어 정의는 당업계에 공지된 문헌에 기재된 것으로 그 기능 등이 동일 내지 유사한 것들을 포함한다 (대한약전 해설편, 문성사, 한국약학대학협의회, 제 5 개정판, p33-48, 1989).
- [0041] 이하, 본 발명을 실시예 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예 및 시험예에 한정되는 것은 아니다.
- [0042] **실시예 1. 홍삼 추출물의 제조**
- [0043] (주) 한국인삼공사에서 시판되는 고품질의 홍삼정 농축 엑기스를 증류수에 녹여서 사용하였다.
- [0044] **시험예 1. 청신경병증 동물 모델에서 홍삼 추출물의 효능 확인-청력역치(클릭 사용)평가**
- [0045] 본 시험은 당뇨마우스인 db/db 마우스에서 클릭 자극음으로 평가한 청성 뇌간 반응의 청력역치를 측정하여 청신경병증에 있어서 홍삼 추출물의 영향을 평가하기 위해 수행하였다.
- [0046] 청성뇌간반응(auditory brainstem response, ABR) 측정은 소리자극이 청신경에서 전기적인 신호로 전달될 때, 외부 전극을 통해 청신경의 전기적인 에너지를 측정하여 소리에 대한 반응을 평가하는 방법이다. 소리가 외이와 중이 그리고 달팽이관을 거쳐 청신경에 도달했을 때의 반응은 외이, 중이, 달팽이관의 상태를 모두 반영하는 것이다. 청력역치라 함은 겨우 들을 수 있는 소리의 최소 감각지점을 말하는 것으로 정상 마우스의 경우 평균적으로 20 dB의 작은 소리에서도 반응이 관찰된다. 일반적으로 청력역치가 25 dB 이상이면 일상적인 대화에 경미한

장애가 있고, 40 dB 이상이면 보청기 같은 보조도구가 필요한 상태로 간주하며, 60 dB 이상이면 일상적인 대화음을 들을 수 없는 상태로 보청기 같은 보조도구 없이는 일상 대화가 불가능한 것으로 간주한다. 90 dB 이상이면 소리에 대한 변별력이 전혀 없는 농(deaf)으로 분류한다.

[0047] 수컷 7주령 db/db 마우스를 사용하여 비히클(증류수)을 먹인 마우스와 홍삼 추출물을 투여한 마우스를 사용하였다. 당뇨마우스는 공복시 혈당이 200 mg/dl 이상을 1주일간 유지하는 마우스만을 선택하여 1주 후부터 비히클(Con: 대조군)과 실시예 1에서 제조한 홍삼 추출물 200 mg/kg (KRG200)를 하루 한번 경구 투여하였다.

[0048] 청성 뇌간 반응 검사는 홍삼 추출물 투여 4, 8주 후에 각각 검사하였다.

[0049] 청성 뇌간 반응 검사는 케타민(ketamine, 4.57 mg/kg)과 실라진(xylazine, 0.43 mg/kg)을 마우스에게 근육 주사하여 마취시킨 뒤 체온 37 ± 0.5 °C를 유지시키면서 평가하였다. 청성 뇌간 반응 검사 시 소리 자극음은 광대역 주파수를 포함하는 클릭(click)으로 90 dB부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가했으며 반응이 나오는 가장 작은 소리를 역치로 하였다. 시험 결과는 도 1와 같다.

[0050] 도 1에서 알 수 있는 바와 같이, 대조군(Con)의 4주와 8주 청력 역치는 각각 40 dB와 54 dB로 주령이 증가할수록 역치가 높아진 반면, 홍삼 추출물 투여군의 경우 역치가 각각 33 dB와 25 dB로 대조군보다 낮게 나타났고 투여기간이 증가할수록 더 낮게 나타났다. 당뇨병으로 유발한 청신경병증 마우스에 있어서 홍삼 추출물 투여가 청신경병증을 완화시키는 효과가 있음을 보여준다.

[0051] 시험예 2. 청신경병증 동물모델에서 홍삼 추출물의 효능 확인-청력역치(3 kHz tone burs 사용)평가

[0052] 본 시험은 당뇨마우스인 db/db 마우스에서 3 kHz tone burst 자극음으로 평가한 청성 뇌간 반응의 청력역치를 측정하여 청신경병증에 있어서 홍삼 추출물의 영향을 평가하기 위해 수행하였다.

[0053] 청성유발전위 검사시 자극음은 3 kHz tone burst로 70 dB부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가한 것을 제외하고는 시험예 1와 동일하게 실험을 수행하였다. 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0054] 도 2에서 알 수 있는 바와 같이, 대조군(Con)의 4주와 8주 청력 역치는 각각 50 dB와 49 dB로 나타난 반면, 홍삼 추출물 투여군의 경우 역치가 각각 37 dB와 36 dB로 당뇨 마우스보다 낮게 나타났다. 클릭 자극음과 마찬가지로 3 kHz TB의 경우에도 홍삼 추출물이 청신경병증을 완화시키는 효과가 있음을 보여준다.

[0055] 시험예 3. 청신경병증 동물모델에서 홍삼 추출물의 효능 확인-청력역치(4 kHz tone burs 사용)평가

[0056] 본 시험은 당뇨마우스인 db/db 마우스에서 4 kHz tone burst 자극음으로 평가한 청성 뇌간 반응의 청력역치를 측정하여 청신경병증에 있어서 홍삼 추출물의 영향을 평가하기 위해 수행하였다.

[0057] 청성유발전위 검사시 자극음은 4 kHz tone burst로 70 dB부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가한 것을 제외하고는 시험예 1와 동일하게 실험을 수행하였다. 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0058] 도 3에서 알 수 있는 바와 같이, 대조군(Con)의 4주와 8주 청력 역치는 각각 45 dB와 44 dB로 나타난 반면, 홍삼 추출물 투여군의 경우 역치가 각각 45 dB와 26 dB로 홍삼 추출물 투여기간이 증가할수록 역치가 낮아지는 것으로 나타났다. 클릭과 3 kHz TB 자극음과 마찬가지로 4 kHz TB 자극음의 경우에도 홍삼 추출물이 청신경병증을 완화시키는 효과가 있음을 보여준다.

[0059] 시험예 4. 청신경병증 동물모델에서 홍삼 추출물의 효능 확인-청력역치(6 kHz tone burs 사용)평가

[0060] 본 시험은 당뇨마우스인 db/db 마우스에서 6 kHz tone burst 자극음으로 평가한 청성 뇌간 반응의 청력역치를 측정하여 청신경병증에 있어서 홍삼 추출물의 영향을 평가하기 위해 수행하였다.

[0061] 청성유발전위 검사시 자극음은 6 kHz tone burst로 70 dB부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가한 것을 제외하고는 시험예 1와 동일하게 실험을 수행하였다. 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0062] 도 4에서 알 수 있는 바와 같이, 대조군(Con)의 4주와 8주 청력 역치는 각각 27 dB와 34 dB로 나타난 반면, 홍삼 추출물 투여군의 경우 역치가 각각 19 dB와 2 dB로 홍삼 추출물 투여기간이 증가할수록 역치가 낮아지는 것으로 나타났다. 클릭자극음과 3, 4 kHz TB 자극음을 사용한 경우와 마찬가지로 6 kHz TB 자극음을 사용한 경우에도 홍삼 추출물이 청신경병증을 완화시키는 효과가 있음을 보여준다.

[0063] 시험예 5. 청신경병증 동물모델에서 홍삼 추출물의 효능 확인-청력역치(8 kHz tone burs 사용)평가

[0064] 본 시험은 당뇨마우스인 db/db 마우스에서 8 kHz tone burst 자극음으로 평가한 청성 뇌간 반응의 청력역치를

측정하여 청신경병증에 있어서 홍삼 추출물의 영향을 평가하기 위해 수행하였다.

- [0065] 청성유발전위 검사시 자극음은 8 kHz tone burst로 70 dB부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가한 것을 제외하고는 시험예 1와 동일하게 실험을 수행하였다. 그 결과를 도 5에 나타내었다.
- [0066] 도 5에서 알 수 있는 바와 같이, 대조군(Con)의 4주와 8주 청력 역치는 각각 33 dB와 38 dB로 나타난 반면, 홍삼 추출물 투여군의 경우 역치가 각각 6 dB와 -3 dB로 홍삼 추출물 투여기간이 증가할수록 역치가 낮아지는 것으로 나타났다. 3, 4, 6 kHz TB 자극음을 사용한 경우와 마찬가지로 8 kHz TB 자극음을 사용한 경우에도 홍삼 추출물이 청신경병증을 완화시키는 효과가 있음을 보여준다.
- [0067] **시험예 6. 청신경병증 동물모델에서 홍삼 추출물의 효능 확인-과간 잠복기(클릭 사용)평가**
- [0068] 본 시험은 당뇨마우스인 db/db 마우스에서 클릭 자극음으로 평가한 청성 뇌간 반응의 wave I과 wave IV 간의 과간 잠복기(interpeak latency)를 측정하여 청신경병증에 있어서 홍삼 추출물의 영향을 평가하기 위해 수행하였다.
- [0069] 청성뇌간반응(auditory brainstem response, ABR) 측정은 소리자극이 청신경에서 전기적인 신호로 전달될 때, 외부 전극을 통해 청신경의 전기적인 에너지를 측정하여 소리에 대한 반응을 평가하는 방법이다. ABR 평가시 청신경의 각 위치에 따라 wave I부터 wave IV 까지가 관찰되는데, 이때 과간 잠복기 비교는 wave I부터 wave IV까지 소리가 전달되는데 걸리는 시간을 비교하는 것으로 당뇨병으로 유발한 청신경병증 마우스의 경우 고혈당 4주 후부터 과간 잠복기가 증가하게 된다.
- [0070] 수컷 7주령 db/db 마우스를 사용하여 비히클을 먹인 마우스와 홍삼 추출물을 투여한 마우스를 사용하였다. 당뇨마우스는 공복시 혈당이 200 mg/dl 이상을 1주일간 유지하는 마우스만을 선택하여 1주 후부터 비히클(Con: 대조군)과 실시예 1에서 제조한 홍삼 추출물 200 mg/kg(KRG200)를 하루 한번 경구 투여하였다. 청성 뇌간 반응 검사는 홍삼 추출물 투여 4, 8주 후에 각각 검사하였다.
- [0071] 청성 뇌간 반응 검사는 케타민(ketamine, 4.57 mg/kg)과 실라진(xylazine, 0.43 mg/kg)을 마우스에게 근육 주사하여 마취시킨 뒤 체온 37 ± 0.5 °C를 유지시키면서 평가하였다. 청성 뇌간 반응 검사시 소리 자극음은 광대역 주파수를 포함하는 클릭(click)으로 90 dB로 평가했으며 wave I부터 wave IV 까지의 잠복기를 과간 잠복기로 하였다. 시험 결과는 도 6과 같다.
- [0072] 도 6에서 알 수 있는 바와 같이, 대조군(Con)의 4주와 8주 과간 잠복기는 각각 2.5 ms와 2.85 ms로 주령이 증가할수록 과간 잠복기가 길어진 반면, 홍삼 추출물 투여군의 경우 4주와 8주 과간 잠복기가 각각 2.6 ms와 2.45 ms로, 8주에는 대조군보다 낮게 나타났다. 당뇨병으로 유발한 청신경병증 마우스에 있어서 홍삼 추출물 투여가 청신경병증을 완화시키는 효과가 있음을 보여준다.
- [0073] **시험예 7. 청신경병증 동물모델에서 홍삼 추출물의 효능 확인-과간 잠복기(3 kHz tone burs 사용)평가**
- [0074] 본 시험은 당뇨마우스인 db/db 마우스에서 3 kHz tone burst 자극음으로 평가한 청성 뇌간 반응의 wave I과 wave IV 간의 과간 잠복기(interpeak latency)를 측정하여 청신경병증에 있어서 홍삼 추출물의 영향을 평가하기 위해 수행하였다.
- [0075] 청성유발전위 검사시 자극음은 3 kHz tone burst로 70 dB를 사용하여 평가한 것을 제외하고는 시험예 6과 동일하게 실험을 수행하였다. 그 결과를 도 7에 나타내었다.
- [0076] 도 7에서 알 수 있는 바와 같이, 대조군(Con)의 4주와 8주 과간 잠복기는 각각 2.88 ms와 3.26 ms로 나타난 반면, 홍삼 추출물 투여군의 경우 과간 잠복기가 각각 2.76 ms와 2.91 ms로 당뇨 마우스보다 짧게 나타났다. 클릭 자극음과 마찬가지로 3 kHz TB의 경우에도 홍삼 추출물이 청신경병증을 완화시키는 효과가 있음을 보여준다.
- [0077] **시험예 8. 청신경병증 동물모델에서 홍삼 추출물의 효능 확인-과간 잠복기(4 kHz tone burs 사용)평가**
- [0078] 본 시험은 당뇨마우스인 db/db 마우스에서 4 kHz tone burst 자극음으로 평가한 청성 뇌간 반응의 wave I과 wave IV 간의 과간 잠복기(interpeak latency)를 측정하여 청신경병증에 있어서 홍삼 추출물의 영향을 평가하기 위해 수행하였다.
- [0079] 청성유발전위 검사시 자극음은 4 kHz tone burst로 70 dB를 사용하여 평가한 것을 제외하고는 시험예 6과 동일하게 실험을 수행하였다. 그 결과를 도 8에 나타내었다.
- [0080] 도 8에서 알 수 있는 바와 같이, 대조군(Con)의 4주와 8주 과간 잠복기는 각각 3.01 ms와 3.14 ms로 나타난 반

면, 홍삼 추출물 투여군의 경우 역치가 각각 2.9 ms와 2.9 ms로 파간 잠복기가 짧게 나타났다. 클릭과 3 kHz TB 자극음과 마찬가지로 4 kHz TB 자극음의 경우에도 홍삼 추출물이 청신경병증을 완화시키는 효과가 있음을 보여 준다.

[0081] 시험예 9. 청신경병증 동물모델에서 홍삼 추출물의 효능 확인-파간 잠복기(6 kHz tone burs 사용)평가

[0082] 본 시험은 당뇨마우스인 db/db 마우스에서 6 kHz tone burst 자극음으로 평가한 청성 뇌간 반응의 wave I과 wave IV 간의 파간 잠복기(interpeak latency)를 측정하여 청신경병증에 있어서 홍삼 추출물의 영향을 평가하기 위해 수행하였다.

[0083] 청성유발전위 검사시 자극음은 6 kHz tone burst로 70 dB를 사용한 것을 제외하고는 시험예 6과 동일하게 실험을 수행하였다. 그 결과를 도 9에 나타내었다.

[0084] 도 9에서 알 수 있는 바와 같이, 대조군(Con)의 4주와 8주 파간 잠복기는 각각 2.92 ms와 3.19 ms로 나타난 반면, 홍삼 추출물 투여군의 경우 파간 잠복기가 각각 3.08 ms와 2.66 ms로 8주에는 홍삼 투여 마우스의 파간 잠복기가 짧아지는 것으로 나타났다. 클릭자극음과 3, 4 kHz TB 자극음을 사용한 경우와 마찬가지로 6 kHz TB 자극음 사용 경우에도 홍삼 추출물이 청신경병증을 완화시키는 효과가 있음을 보여준다.

[0085] 시험예 10. 청신경병증 동물모델에서 홍삼 추출물의 효능 확인-파간 잠복기(8 kHz tone burs 사용)평가

[0086] 본 시험은 당뇨마우스인 db/db 마우스에서 8 kHz tone burst 자극음으로 평가한 청성 뇌간 반응의 wave I과 wave IV 간의 파간 잠복기(interpeak latency)를 측정하여 청신경병증에 있어서 홍삼 추출물의 영향을 평가하기 위해 수행하였다.

[0087] 청성유발전위 검사시 자극음은 8 kHz tone burst로 70 dB를 사용한 것을 제외하고는 시험예 6과 동일하게 실험을 수행하였다. 그 결과를 도 10에 나타내었다.

[0088] 도 10에서 알 수 있는 바와 같이, 대조군(Con)의 4주와 8주 파간 잠복기는 각각 3.48 ms와 3.53 ms로 나타난 반면, 홍삼 추출물 투여군의 경우 파간 잠복기가 각각 3.40 ms와 2.81 ms로 홍삼 투여 기간이 증가할수록 파간 잠복기가 짧아지는 것으로 나타났다. 3, 4, 6 kHz TB 자극음을 사용한 경우와 마찬가지로 8 kHz TB 자극음을 사용한 경우에도 홍삼 추출물이 청신경병증을 완화시키는 효과가 있음을 보여준다.

[0089] 시험예 11. 청신경병증 동물모델에서 홍삼 추출물의 효능 확인-중기반응 진폭 평가

[0090] 본 시험은 당뇨마우스인 db/db 마우스에서 클릭 자극음으로 평가한 청성 중기 반응의 Pa 진폭 (amplitude)를 측정하여 청신경병증에 있어서 홍삼 추출물의 영향을 평가하기 위해 수행하였다.

[0091] 청성중기반응(auditory middle latency response, AMLR) 측정은 소리자극이 청신경을 지나 중뇌에 도달했을 때, 외부 전극을 통해 중뇌의 전기적인 에너지를 측정하여 소리에 대한 반응을 평가하는 방법이다. AMLR 평가시 20-30 ms 사이에 관찰되는 큰 파형을 Pa 반응이라 부르는데 Pa의 진폭은 전기적 에너지의 양과 비례하여 나타나게 된다. 이때, 청신경병증 마우스의 경우 Pa의 진폭이 낮아지는 것으로 나타나게 된다.

[0092] 수컷 7주령 db/db 마우스를 사용하여 비히클을 먹인 마우스와 홍삼 추출물을 투여한 마우스를 사용하였다. 당뇨마우스는 공복시 혈당이 200 mg/dl 이상을 1주일간 유지하는 마우스만을 선택하여 1주 후부터 비히클(Con: 대조군)과 실시예 1에서 제조한 홍삼 추출물 200 mg/kg(KRG200)를 하루 한번 경구 투여하였다. 청성 중기 반응 검사는 홍삼 투여 4, 8주 후에 각각 검사하였다.

[0093] 청성 중기 반응 검사는 케타민(ketamine, 4.57 mg/kg)과 실라진(xylazine, 0.43 mg/kg)을 마우스에게 근육 주사하여 마취시킨 뒤 체온 37±0.5 °C를 유지시키면서 평가하였다. 청성 중기 반응 검사시 소리 자극음은 광대역 주파수를 포함하는 클릭(click)으로 90 dB로 평가했으며 시험 결과는 도 11와 같다.

[0094] 도 11에서 알 수 있는 바와 같이, 대조군(Con)의 4주와 8주 진폭은 각각 1.5 μ A와 0.9 μ A로 주령이 증가할수록 진폭이 낮아진 반면, 홍삼 추출물 투여군의 경우 진폭이 각각 1.24 μ A와 1.99 μ A로 8주에는 당뇨 마우스보다 높게 나타났다. 당뇨병으로 유발한 청신경병증 마우스는 홍삼 추출물 투여가 청신경병증을 완화시키는 효과가 있음을 보여준다.

[0095] 시험예 12. 청신경병증 동물모델에서 홍삼 추출물의 효능 확인-중기반응 잠복기 평가

[0096] 본 시험은 당뇨마우스인 db/db 마우스에서 클릭 자극음으로 평가한 청성 중기 반응의 Pa 잠복기 (latency)를 측정하여 청신경병증에 있어서 홍삼 추출물의 영향을 평가하기 위해 수행하였다.

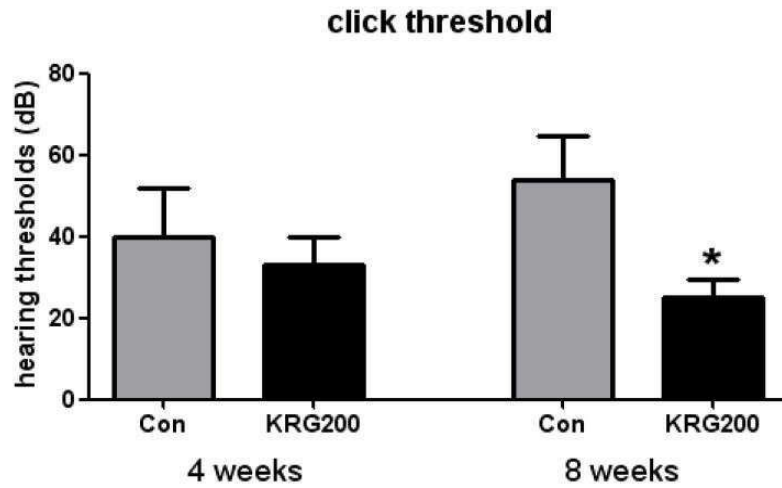
- [0097] 청성중기반응(auditory middle latency response, AMLR) 측정은 소리자극이 청신경을 지나 중뇌에 도달했을 때, 외부 전극을 통해 중뇌의 전기적인 에너지를 측정하여 소리에 대한 반응을 평가하는 방법이다. AMLR 평가시 20-30 ms 사이에 관찰되는 큰 파형을 Pa 반응이라 부르는데 Pa의 잠복기는 소리 자극 후 소리가 중뇌에 도달하는데 걸리는 시간을 나타내게 된다. 이때, 청신경병증 마우스의 경우 Pa의 잠복기는 길어지는 것으로 나타나게 된다.
- [0098] 수컷 7주령 db/db 마우스를 사용하여 비히클을 먹인 마우스와 홍삼 추출물을 투여한 마우스를 사용하였다. 당뇨 마우스는 공복시 혈당이 200 mg/dl 이상을 1주일간 유지하는 마우스만을 선택하여 1주 후부터 비히클(Con: 대조군)과 실시예 1에서 제조한 홍삼 추출물 200 mg/kg(KRG200)를 하루 한번 경구 투여하였다. 청성 중기 반응 검사는 홍삼 투여 4, 8주 후에 각각 검사하였다.
- [0099] 청성 중기 반응 검사는 케타민(ketamine, 4.57 mg/kg)과 실라진(xylazine, 0.43 mg/kg)을 마우스에게 근육 주사하여 마취시킨 뒤 체온 37 ± 0.5 °C를 유지시키면서 평가하였다. 청성 중기 반응 검사 시 소리 자극음은 광대역 주파수를 포함하는 클릭(click)으로 90 dB로 평가했으며 시험 결과는 도 12와 같다.
- [0100] 도 12에서 알 수 있는 바와 같이, 당뇨마우스(Con)의 4주와 8주 잠복기는 각각 49.97 ms와 50.52 ms로 주령이 증가할수록 잠복기가 길어진 반면, 홍삼 추출물 투여군의 경우 잠복기가 각각 43.50 ms와 39.71 ms로 홍삼 추출물 투여기간이 증가할수록 당뇨 마우스보다 잠복기가 짧게 나타났다. 당뇨병으로 유발한 청신경병증 마우스는 홍삼 추출물 투여가 청신경병증을 완화시키는 효과가 있음을 보여준다.
- [0101] 실시예 1에서 제조한 홍삼 추출물을 사용하여 아래와 같은 제형으로 제조하였다. 그러나, 하기 제제에는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 내용이 제한되는 것은 아니다.
- [0102] **제제예 1. 정제의 제조**
- [0103] 홍삼 추출물.....200 mg
- [0104] 전분.....100 mg
- [0105] 스테아린산 마그네슘.....적량
- [0106] 통상의 정제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 타정하여 정제를 제조한다.
- [0107] **제제예 2. 액제의 제조**
- [0108] 홍삼 추출물.....1000 mg
- [0109] CMC-Na.....20 g
- [0110] 이성화당.....20 g
- [0111] 레몬향.....적량
- [0112] 정제수를 가하여 전체 1000 ml로 맞추었다. 통상의 액제의 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 갈색병에 충전하고 멸균시켜 액제를 제조하였다.
- [0113] **제제예 3. 캡슐제의 제조**
- [0114] 홍삼 추출물.....300 mg
- [0115] 결정성 셀룰로오스.....3 mg
- [0116] 락토오스.....14.8 mg
- [0117] 마그네슘 스테아레이트.....0.2 mg
- [0118] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0119] **제제예 4. 주사제의 제조**
- [0120] 홍삼 추출물.....300 mg
- [0121] 만니톨.....180 mg
- [0122] 주사용 멸균 증류수.....2974 mg

[0123] $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$26 mg

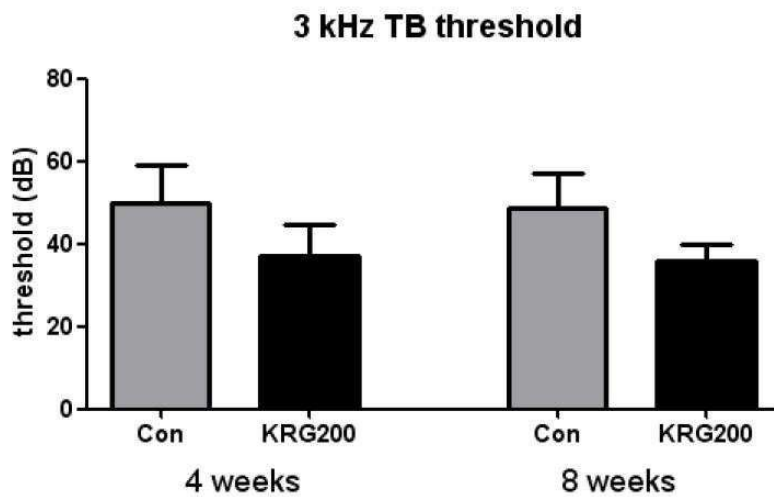
[0124] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당 (2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.

도면

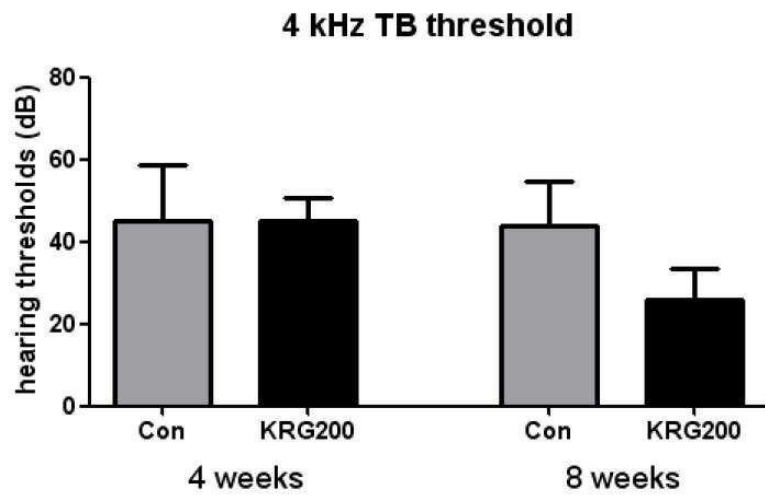
도면1



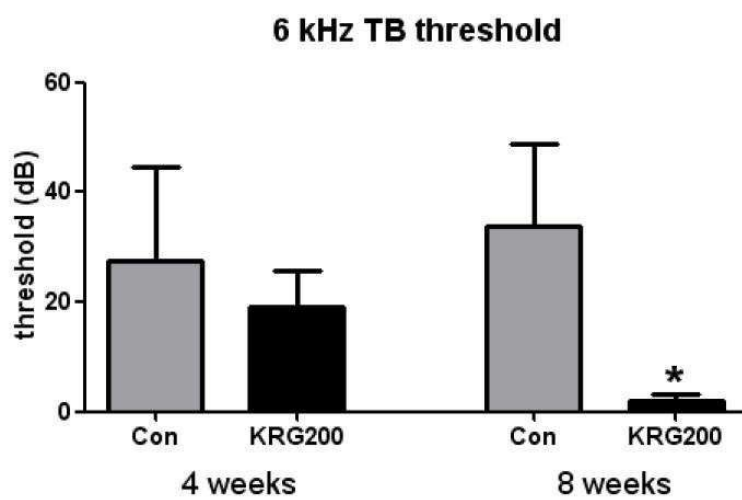
도면2



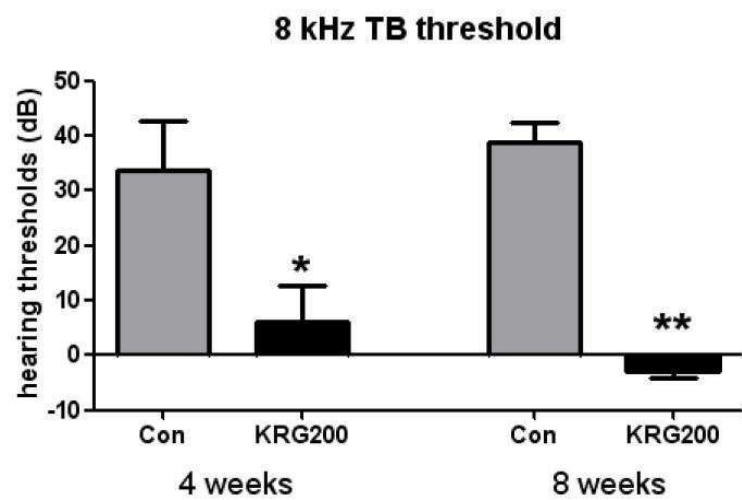
도면3



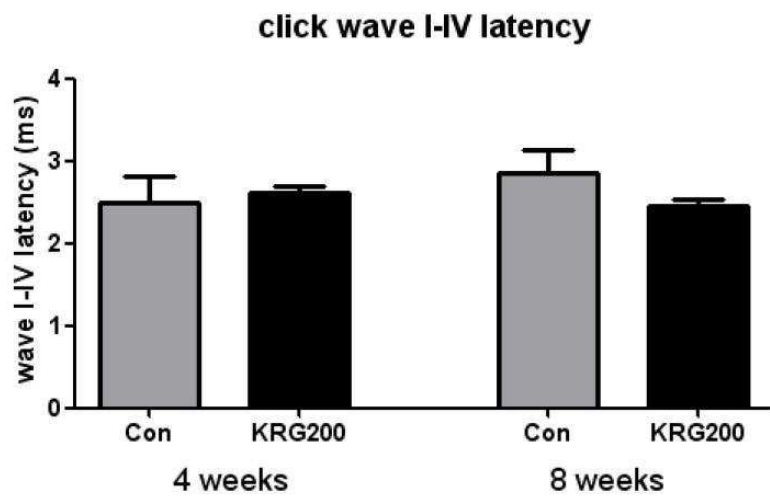
도면4



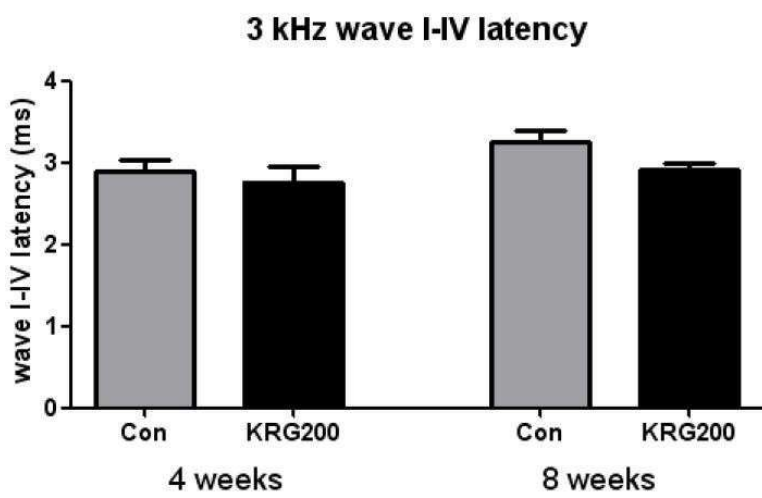
도면5



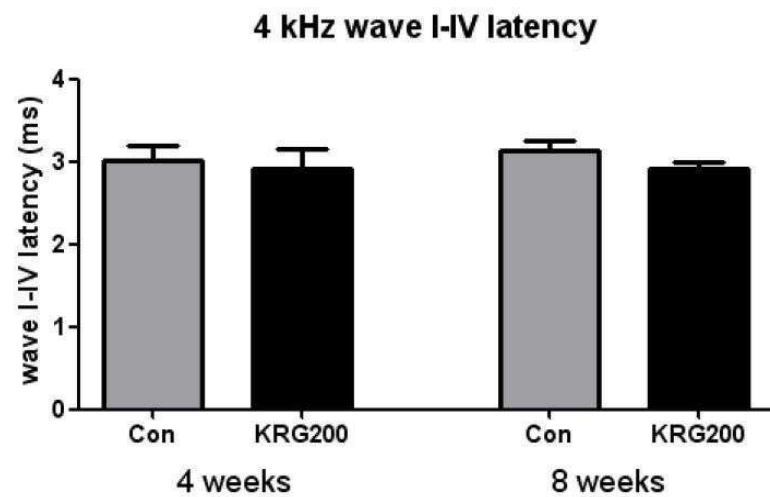
도면6



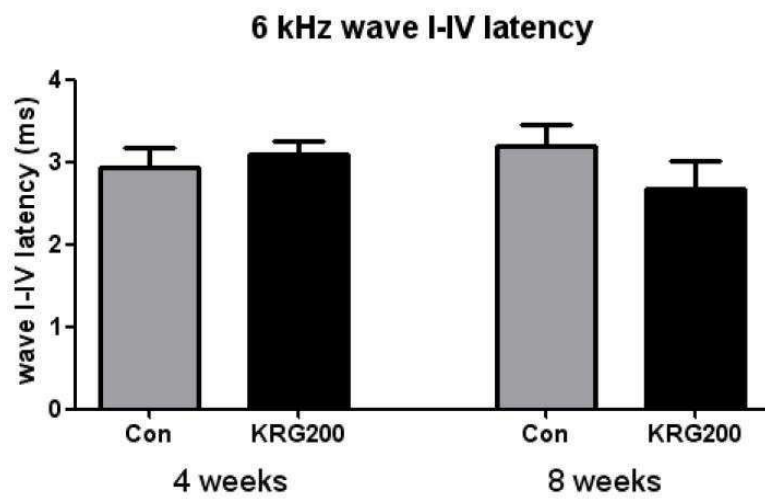
도면7



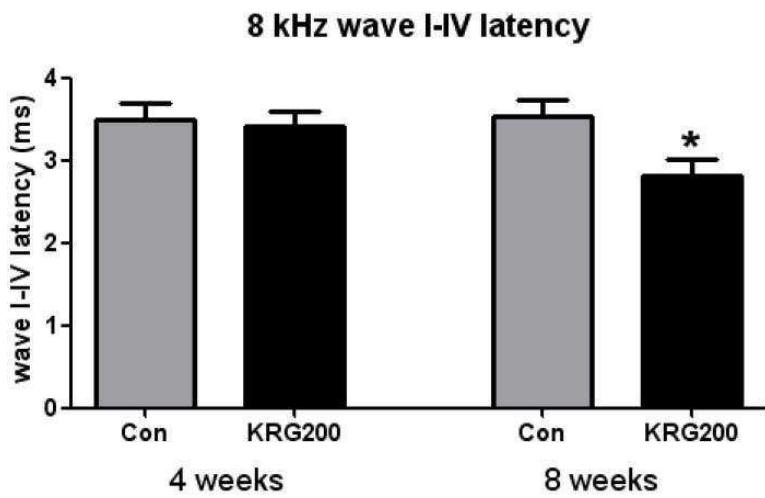
도면8



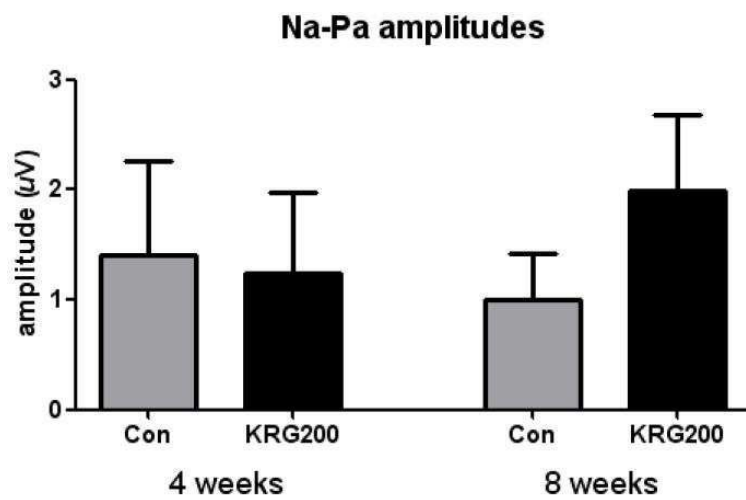
도면9



도면10



도면11



도면12

