



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0035530
(43) 공개일자 2013년04월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/752 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0099877
(22) 출원일자 2011년09월30일
심사청구일자 2011년09월30일

(71) 출원인
한국식품연구원
경기도 성남시 분당구 안양판교로1201번길 62 (백현동)
(72) 발명자
최인욱
서울특별시 송파구 오륜동 올림픽선수촌아파트 202-1001
박용곤
경기도 수원시 영통구 매영로 346, 665동 1304호 (영통동, 신나무실 건영아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

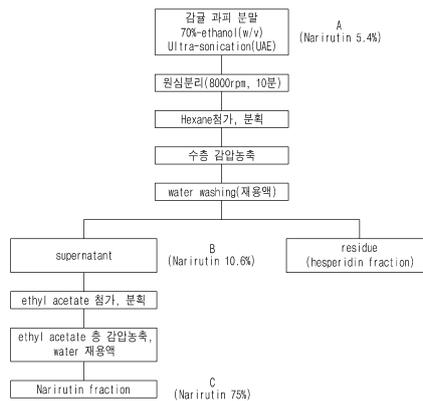
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 감귤과피 추출물 또는 나리루틴을 유효성분으로 포함하는 간기능 저해 억제용 조성물 및 감귤과피로부터 나리루틴을 추출하는 방법

(57) 요약

본 발명은 감귤과피 나리루틴 추출물 또는 나리루틴을 유효성분으로 하는 간질환 치료용 약학조성물에 관한 것으로, 콜레스테롤 함량 및 간 조직 내의 지방 함량을 저하시키는 것과 같은 기능을 하므로, 간질환 예방 및 치료용 조성물 또는 식품으로 활용할 수 있다. 또한, 본 발명은 감귤과피로부터 나리루틴을 추출하는 방법 및 이를 이용하여 감귤 발효유를 제조하는 방법에 대하여 개시하였다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

김윤숙

서울특별시 성동구 옥수동 극동아파트 6-605

최희돈

서울특별시 송파구 올림픽로 435, 225동 2504호 (신천동, 파크리오)

박호영

서울특별시 성북구 장월로38나길 11 (장위동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 108064-03-3-SB010

부처명 농림수산식품부

연구사업명 생명산업기술개발

연구과제명 기능성 친환경 감귤발효제품 개발

주관기관 한국식품연구원

연구기간 2010.06.25 ~ 2011.06.24

특허청구의 범위

청구항 1

감귤과피 추출물을 유효성분으로 하는 간질환 치료용 약학조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

간질환은 간손상에 의한 것임을 특징으로 하는 간질환 치료용 약학조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

간질환은 알코올성 간질환임을 특징으로 하는 간질환 치료용 약학조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

감귤과피 추출물은 경구로 투여되는 것을 특징으로 하는 간질환 치료용 약학조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

감귤과피 추출물은 정제, 경질캡슐제 또는 연질캡슐제임을 특징으로 하는 간질환 치료용 약학조성물.

청구항 6

나리루틴을 유효성분으로 하는 간질환 치료용 약학조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

간질환은 알코올성 간질환임을 특징으로 하는 간질환 치료용 약학조성물.

청구항 8

감귤과피 추출물 또는 나리루틴을 유효성분으로 하는 간질환 개선용 식품조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 식품 조성물은 발효유인 것을 특징으로 하는 간질환 개선용 식품 조성물.

청구항 10

감귤 과피를 감귤 과피 부피의 20배 내지 40배의 60% 내지 80% 알코올 용매상에서 15분 내지 40분 동안 초음파 처리하는 것을 특징으로 하는 감귤 과피로부터 나리루틴을 추출하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 초음파 처리 단계에서 감귤 과피는 동결건조한 분말임을 특징으로 하는 감귤 과피로부터 나리루틴을 추출하는 방법.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 초음파 처리 단계에서 알코올 용매의 부피는 감귤 과육 또는 감귤 과피 부피의 30배임을 특징으로 하는 감귤 과피로부터 나리루틴을 추출하는 방법.

청구항 13

제10항에 있어서,

알코올 용매는 70%에탄올임을 특징으로 하는 감귤 과피로부터 나리루틴을 추출하는 방법.

청구항 14

제10항에 있어서,

초음파 처리는 30분을 처리하는 것을 특징으로 하는 감귤 과피로부터 나리루틴을 추출하는 방법.

청구항 15

제10항에 있어서,

에틸 아세테이트로 추가로 추출하는 것을 특징으로 하는 감귤 과피로부터 나리루틴을 추출하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 감귤 유래 플라보노이드 류인 나리루틴 추출물을 유효성분으로 하는 간질환 예방 및 치료 용도의 조성물 및 감귤 과피로부터 나리루틴을 추출하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 현대인들은 생활이나 업무에서 받는 스트레스를 습관적인 음주나 흡연 등으로 해소하는 경향이 강하며, 특히 지속적으로 과식, 폭식하는 습관과 수반되는 지나친 음주로 인하여 지방간 형성 등의 간장 관련 질환의 발병률이 점차 증가하고 있다. 간은 모든 영양대사의 중심부로 체내 항상성 유지를 담당하며, 완충역할을 수행하는 중요 핵심 기관이며 간에 축적되는 지방은 음식으로부터 섭취되거나 지방 조직으로부터 간으로 유입되며, 간 자체에서 합성되는 지방에서 유래되기도 하며 많은 양의 술을 단기간에 마시는 경우는 주로 지방 조직에서부터 지방이 간으로 유입되고 만성적으로 음주를 하는 경우는 간 자체에서 합성되는 지방으로 인해 지방간이 발생하게 된다. 지방간이 있을 경우 만성 피로, 권태감, 식욕부진, 소화불량, 심해지는 숙취 등의 증상이 나타나는데 알코올성 지방간이 심해지면 심한 숙취, 음주 후 극심한 피로 등이 발생할 수 있다.

[0003] 알코올성 간 질환은 중독성 간염과는 양상이 상이하여 일반적으로 구분하여 지칭한다. 알코올은 체내에서 저장되지 아니하고 90 내지 98%가 알코올 탈수효소에 의해 아세트알데하이드로 산화되고, 다시 알데히드탈수효소에 의해 아세트산으로 산화된 후 최종적으로 이산화탄소 및 물로 산화되는데, 이와 같은 과정에서 부수적으로 생성된 지방산이 간에 축적되며, 중간 생성물인 아세트알데히드가 간 독성이 있으므로 간세포에 직접적인 손상을 주게 된다.

[0004] 알코올성 간질환의 특징으로 말로리체(mallory's body) 및 팽창성 변성을 확인할 수 있는데, 이 경우의 간 상태를 지방간이라 한다.

[0005] 이후, 괴사된 간세포의 데브리스(debris)를 제거하기 위해 간 소엽 내로 백혈구가 모임으로써 염증반응이 나타나 알코올성 간염으로 진행되는데, 이 단계에서는 단순히 알코올 섭취를 중단하는 것만으로도 정상으로 회복이 가능하다. 그러나, 이러한 간염이 오랫동안 지속되면 간 조직 내에 섬유화가 발생하게 되고, 섬유화가 광범위하게 진행되는 경우 간조직은 정상적인 간세포 대신에 단단한 결합조직(connective tissue)으로 대체되어 최종적으로 간경변증에 이르게 된다. 섬유화가 진행된 후부터는 비록 회복이 된다고 하더라도 완전히 정상적인 상태로 될 수는 없고, 이미 형성되었던 반흔조직(scar tissue)은 영구히 남게 되는 비가역적 간 손상을 당하게 된다.

[0006] 한편, 수많은 플라보노이드 화합물들은 다양한 작용을 통하여 신체 기능 개선에 유용한 성분이라고 알려져 있으며, 유용한 플라보노이드 화합물의 작용 기작 및 용도를 개발하기 위한 많은 노력이 있어왔다. 플라보노이드 화합물 중 하나인 나리루틴은 감귤에 존재하는 플라보노이드 물질이며 혈압 저하 효과가 있음이 공지(손흥수 외3,

J. Korean Soc. Food Nurt., 1992, 21(2) pp.136-142)되었으나, 간기능 저하를 억제하는 기능에 대하여는 알려진바 없었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 감귤과피 나리루틴 추출물 또는 나리루틴을 유효성분으로 하는 간질환 치료용 약학조성물을 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 또 다른 목적은 감귤 과피 나리루틴 추출물 또는 나리루틴을 유효성분으로 하는 간질환 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 또 다른 목적은 감귤과피로부터 나리루틴을 추출하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명은 감귤과피 추출물을 유효성분으로 하는 간질환 치료용 약학조성물에 관한 것으로, 본 발명의 일 실시예에서는 상기 간질환은 간손상에 의한 것이고, 본 발명의 일 실시예에서는 상기 간질환은 알코올성 간질환이며, 본 발명의 일 실시예에서는 상기 감귤과피 추출물은 경구로 투여되고, 본 발명의 일 실시예에서는 상기 감귤과피 추출물은 정제, 경질캡슐제 또는 연질캡슐제이다.
- [0011] 본 발명의 일 실시예에서는 나리루틴을 유효성분으로 하는 간질환 치료용 약학조성물을 제공하고, 상기 간질환은 알코올성 간질환이다.
- [0012] 본 발명의 일 실시예에서는 감귤과피 추출물 또는 나리루틴을 유효성분으로 하는 간질환 개선용 식품조성물을 제공하고, 본 발명의 일 실시예에서는 상기 식품 조성물은 발효유이다.
- [0013] 본 발명의 일 실시예에서는 감귤 과피를 감귤 과피 부피의 20배 내지 40배의 60% 내지 80% 알코올 용매상에서 15분 내지 40분 동안 초음파 처리하는 것을 특징으로 하는 감귤 과피로부터 나리루틴을 추출하는 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시예에서는 상기 초음파 처리 단계에서 감귤 과피는 동결건조한 분말이고, 본 발명의 일 실시예에서는 상기 초음파 처리 단계에서 알코올 용매의 부피는 감귤 과육 또는 감귤 과피 부피의 30배이며, 본 발명의 일 실시예에서는 알코올 용매는 70%에탄올이고, 본 발명의 일 실시예에서는 초음파 처리는 30분을 처리하고, 본 발명의 일 실시예에서는 에틸 아세테이트로 추가로 추출한다.

발명의 효과

- [0014] 본 발명의 감귤과피 나리루틴 추출물 또는 나리루틴은 콜레스테롤 함량 및 간조직 내의 지방 함량을 저하시키는 것과 같은 기능을 하므로, 간질환 예방 및 치료용 조성물 또는 식품으로 활용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 감귤과피로부터 나리루틴을 추출하여 제조하는 순서도이다. 이 때, A는 감귤과피 1차 추출물; B는 감귤과피 2차 추출물; 및 C는 감귤과피 3차 추출물이다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 나리루틴 추출물 투여에 따른 랫트의 간조직의 지방구의 조직학적 평가를 나타낸 결과이다.
- 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 나리루틴을 경구투여한 마우스의 간의 SOD를 측정한 그래프이다.
- 도 4은 본 발명의 일 실시예에 따른 나리루틴의 첨가가 마우스의 간의 NF- κ B 단백질 발현에 미치는 영향을 나타내는 SDS-PAGE 사진이다.
- 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 에탄올을 8주간 마우스 간조직에서 나리루틴의 간손상 억제 효과를 나타낸 사진이다. (A) 정상군; (B-1,2) 에탄올 6.5 g/kg b.w./day 투여군; (C) 나리루틴 저식이군(150 mg/kg b.w.); (D) 나리루틴 고식이군(300 mg/kg b.w.). 에탄올 장기투여에 의한 간세포의 수중변성과(arrows) 림프관 증가(double arrow head), 세포괴사(double arrow). Hematoxylin and eosin stain; Original magnification, \times 100
- 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 에탄올을 8주간 마우스 간조직에서 나리루틴의 섬유화 억제 효과를 나타낸

사진이다. (A) 정상균; (B-1,2) 에탄올 6.5 g/kg b.w./day 투여군; (C) 나리루틴 저식이군(150 mg/kg b.w.); (D) 나리루틴 고식이군(300 mg/kg b.w.). 에탄올 장기투여에 의한 섬유화와(double arrow head) 수중변성 (arrow). Masson' s trichrome stain; Original magnification, × 100

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 이하, 본 발명의 구성요소와 기술적 특징을 다음의 실시예들을 통하여 보다 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 하기 실시예들은 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 발명의 범위가 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 인용된 문헌은 본 발명의 명세서에 참조로서 통합한다.

[0017] **실시예**

[0018] **실시예 1: 감귤과피로부터 나리루틴 함유 추출물의 제조**

[0019] 초음파 처리를 통해 감귤과피로부터 나리루틴이 함유된 1차 추출물(A)을 수득하고, 에틸 아세테이트로 나리루틴 함량이 높은 3차 추출물(C)을 수득하였다.

[0020] **1.1 초음파 처리를 이용한 감귤과피 1차 추출물의 제조(초음파 처리 단계)**

[0021] 하기 표 1에서는 추출 조건 및 결과를 기재하였다. 본 실시예에서 비교예인 종래의 환류 추출공정은 감귤 과피를 분리하여 50℃에서 건조 후 분쇄하고, 감귤 과피 분말 부피의 20배 용량(질량/부피)의 70% 에탄올을 첨가하여 80℃에서 3시간 동안 추출하는 과정을 통하여 이루어졌다.

표 1

[0022]

		용매		시간 (분)	온도 (℃)	수율 (%)	나리루틴 함 량(%)
		% 에탄올	부피				
초음파 추출법	U-EtOH-A	0%	20x	10	30	39.80	4.0
	U-EtOH-B	35%	20x	10	30	35.71	4.6
	U-EtOH-C	70%	20x	10	30	37.02	5.3
	U-EtOH-D	95%	20x	10	30	20.59	5.1
	U-time-A	70%	20x	10	30	37.02	5.3
	U-time-B	70%	20x	20	30	38.45	5.3
	U-time-C	70%	20x	30	30	38.91	6.4
	U-time-D	70%	20x	60	30	40.21	6.4
	U-Sol-A	70%	10x	10	30	27.24	5.5
	U-Sol-B	70%	20x	10	30	37.02	5.3
	U-Sol-C	70%	30x	10	30	44.32	5.4
	U-Sol-D	70%	40x	10	30	45.12	5.2
종래의 환류 추출법	종래의 환류 추출법	70%	30x	180	80	43.96	5.1

[0023] 상기 표 1에 기재된 바와 같이 추출물 중 나리루틴의 추출 수율과 순도가 일반적인 환류추출공정과 비교하여 거의 유사하게 나왔으며, 에너지 사용량은 환류추출법의 약 40% 수준이었다. 상기 표 1을 통하여 볼 때, 30배 부피의 70% 에탄올에서 30분 동안 처리하는 것이 가장 효과적임을 제시하였다. 이에따라 용매로서 70% 알코올을 감귤 과피 부피의 30배 양으로 가하고 10분 동안 20 kHz의 세기로 30℃의 온도에서 80% 진폭의 조건으로 초음파 처리하여 감귤과피 1차 추출물을 수득하고, 1차 추출물의 나리루틴 함량을 측정하였다.

[0024] **1.2 나리루틴 함량이 증가된 2차 추출물 및 3차 추출물의 제조(물 추출단계 및 에틸 아세테이트 추출 단계)**

[0025] 상기 1.1에서와 같이 초음파 처리한 감귤과피 1차 추출물에 대해 도 1에 도시된 바와 같은 공정을 통하여 감귤

과피 2차 추출물 및 감귤과피 3차 추출물을 얻었다. 구체적으로, 초음파 처리한 감귤과피 1차 추출물을 8000rpm 으로 10분 동안 원심분리하고, 분리된 상등액에 헥산(Hexane)을 첨가하여 분획한 후, 물 층을 감압 농축하고 물에 재용해 시킴으로써 순도가 10% 이상인 감귤과피 2차 추출물(B)을 얻었다. 감귤과피 2차 추출물에 에틸 아세테이트를 첨가하여 분획하고, 에틸 아세테이트 층을 감압 농축한 후 물로 재용해시킴으로써 나리루틴의 순도가 75%인 감귤과피 3차 추출물(C)을 얻었다.

[0026] 실시예 2: 감귤과피 추출물의 알코올성 지방간 억제 효능

[0027] 본 실시예에서는 감귤과피로부터 얻은 상기 감귤과피 2차 추출물(B)을 래트(rat)에 36% 알코올과 함께 경구 섭취시켜 알코올섭취로 유발되는 간질환에 미치는 영향에 대하여 보았다.

[0028] 감귤과피 추출물의 알코올성 지방간 억제효능을 연구하기 위하여 감귤과피 2차 추출물을 8주령의 수컷 SD 래트(rat)에 6주간 식이하면서 매일 70 μ l에 해당하는 36% 에탄올을 섭취시키거나 동시에 매일 20mg(저 나리루틴) 또는 40mg(고 나리루틴)에 해당하는 나리루틴을 섭취하도록 하였다. 감귤과피 2차 추출물에 나리루틴의 농도가 2%가 되게 적당량 DW로 희석하여 Lieber-DeCarli 식이에 1.4%(저 나리루틴) 또는 2.8%(고 나리루틴)가 되게 첨가하였고, 식이 기간은 6주로 하였다.

[0029] 2.1. 나리루틴의 공급이 혈액 지방 농도에 미치는 영향

[0030] 6주 동안 나리루틴의 공급이 혈액의 중성지방, 콜레스테롤, GOT, GPT 농도에 미치는 영향을 하기 표 2에 기재하였다.

표 2

Lipids	Control	Ethanol	Low Narirutin	High Narirutin
Triglycerides, mg/dL	61.85 \pm 14.56 ^b	85.52 \pm 22.80 ^a	41.30 \pm 14.72 ^c	20.97 \pm 6.73 ^d
Total cholesterol(C), mg/dL	63.71 \pm 5.54 ^c	94.14 \pm 13.46 ^a	90.05 \pm 10.59 ^a	77.63 \pm 9.56 ^b
HDL-C, mg/dL	36.49 \pm 2.42 ^b	51.76 \pm 9.70 ^a	51.28 \pm 6.92 ^a	42.05 \pm 7.96 ^b
non HDL-C, mg/dL	27.22 \pm 5.35 ^b	42.37 \pm 7.97 ^a	38.78 \pm 7.85 ^a	35.58 \pm 6.15 ^a

[0032] ¹값은 평균 \pm 표준편차(n = 8)이다.

[0033] ²한 열에서 같은 위첨자를 사용하지 않는 값은 다르다(P < 0.05).

[0034] ³사용된 약어: GOT, glutamate-oxaloacetate transaminase; GPT, glutamate-pyruvate transaminase.

[0035] 상기 표 2에 기재된 바와 같이, 나리루틴 추출물을 섭취하는 경우, 래트의 혈액 지방의 농도가 저하되며, 콜레스테롤의 함량 또한 고 나리루틴 섭취군에서는 저하되었다. 구체적으로, 혈중 지방 함량의 경우, 나리루틴 추출물의 고 섭취군 및 저 섭취군에서는 에탄올 섭취군 뿐만 아니라 대조군에서도 더 낮아졌고, 콜레스테롤의 경우, 고 나리루틴 섭취군에서는 대조군에 비하여는 함량이 높으나 에탄올 섭취군에 비하여는 유의적으로 낮아졌다.

[0036] 2.3 나리루틴 공급이 간조직의 지방 함량 변화에 미치는 영향

[0037] 나리루틴 추출액 공급이 간 조직에 미치는 영향을 살펴보기 위하여, 간의 토코페롤, 콜레스테롤, 간의 무게 및 지방량을 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 3에 기재하였다.

표 3

	Control	Ethanol	Low Narirutin	High Narirutin
Tocopherol(nmol/g liver)	127.8 \pm 28.9	167.6 \pm 33.9	143.8 \pm 221.8	131.7 \pm 39.7

Total Cholesterol ($\mu\text{mol/g liver}$)	13.3 \pm 2.1 ^b	19.6 \pm 2.3 ^a	19.3 \pm 2.4 ^a	16.0 \pm 4.2 ^{ab}
Liver weight(g)	10.8 \pm 0.9 ^a	10.0 \pm 0.7 ^{ab}	10.7 \pm 0.4 ^a	9.5 \pm 0.7 ^b
total lipid(mg/g)	165.8 \pm 15.2 ^b	227.0 \pm 21.5 ^a	220.2 \pm 27.6 ^a	186.9 \pm 26.6 ^b

[0039] * 값은 평균 \pm 표준편차(n = 8)이다.

[0040] ^a한 열에서 같은 위첨자를 사용하지 않는 값은 다르다(P < 0.05).

[0041] 상기 표 3에 나타난 바와 같이, α -토코페롤, 총 콜레스테롤, 총 지방함량은 에탄올 식이군의 간조직에서 대조군과 비교하였을 때 유의적으로 증가하는 것으로 관찰되었다(P < 0.05). 또한 에탄올과 나리루틴 추출물을 동시에 식이한 군과 에탄올 식이군을 비교하였을 때, 낮은 함량의 α -토코페롤과 총 콜레스테롤, 총 지방이 관찰되었으며 특히 고농도의 나리루틴 추출물 섭취군에서 유의적으로 낮은 함량을 보였다(P < 0.05). 따라서 알코올성 지방간 쥐의 식이에 나리루틴을 공급함으로써 알코올로 인한 간조직의 총 지방 및 콜레스테롤과 관련된 질환의 발생을 완화할 수 있다.

[0042] 하기 표 4는 간조직의 지방산 조성변화를 관찰한 결과이다.

표 4

($\mu\text{mol/g liver}$)

[0043]

Lipid	Control	EtOH	EtOH + Low Narirutin	EtOH + High Narirutin
Cholesterol ester				
16:0	2.73 \pm 0.42 ^a	2.45 \pm 0.82 ^{ab}	1.96 \pm 0.24 ^{bc}	1.78 \pm 0.63 ^c
18:0	0.45 \pm 0.08 ^b	0.53 \pm 0.11 ^a	0.49 \pm 0.03 ^{ab}	0.41 \pm 0.06 ^b
18:1	5.06 \pm 1.48 ^b	10.41 \pm 3.22 ^a	10.53 \pm 2.52 ^a	7.83 \pm 2.95 ^a
18:2	1.93 \pm 0.61 ^b	3.46 \pm 0.86 ^a	3.50 \pm 0.77 ^a	2.74 \pm 1.00 ^{ab}
20:4	0.93 \pm 0.34 ^b	1.55 \pm 0.39 ^a	1.70 \pm 0.33 ^a	1.38 \pm 0.49 ^a
Triglyceride				
16:0	13.77 \pm 3.83 ^b	24.68 \pm 10.69 ^a	20.65 \pm 5.93 ^{ab}	17.83 \pm 3.85 ^{ab}
18:0	0.95 \pm 0.26 ^c	1.89 \pm 0.62 ^a	1.73 \pm 0.41 ^{ab}	1.40 \pm 0.13 ^b
18:1	28.02 \pm 8.38 ^c	58.00 \pm 22.60 ^a	50.47 \pm 14.43 ^{ab}	39.11 \pm 6.03 ^{bc}
18:2	17.36 \pm 5.55 ^b	36.50 \pm 14.02 ^a	33.23 \pm 9.40 ^a	27.48 \pm 4.01 ^a
20:4	1.71 \pm 0.57 ^b	4.61 \pm 1.55 ^a	5.42 \pm 1.57 ^a	4.56 \pm 0.60 ^a
22:6	0.15 \pm 0.05 ^b	1.09 \pm 0.40 ^a	1.29 \pm 0.44 ^a	1.19 \pm 0.19 ^a
Phospholipid				
16:0	14.57 \pm 4.53	13.85 \pm 1.08	13.68 \pm 0.71	14.69 \pm 0.61
18:0	20.08 \pm 6.18 ^b	23.58 \pm 1.24 ^{ab}	22.66 \pm 1.53 ^{ab}	24.42 \pm 1.07 ^a
18:1	1.42 \pm 0.49	1.52 \pm 0.21	1.51 \pm 0.15	1.49 \pm 0.10
18:2	7.76 \pm 5.63	7.85 \pm 0.56	6.88 \pm 0.63	6.74 \pm 0.48
20:4	24.38 \pm 7.51	25.39 \pm 1.48	25.70 \pm 2.07	26.16 \pm 2.25
22:6	3.58 \pm 1.13	4.01 \pm 0.36	3.92 \pm 0.42	4.40 \pm 0.92
Free fatty acid				
16:0	2.53 \pm 0.29 ^a	2.42 \pm 0.34 ^{ab}	2.17 \pm 0.21 ^b	2.29 \pm 0.13 ^{ab}
18:0	1.57 \pm 0.09 ^b	1.76 \pm 0.21 ^a	1.65 \pm 0.10 ^{ab}	1.73 \pm 0.09 ^a

18:1	1.21 ± 0.28 ^{ab}	1.28 ± 0.19 ^a	1.02 ± 0.14 ^b	1.02 ± 0.19 ^b
18:2	0.77 ± 0.16 ^{ab}	0.91 ± 0.17 ^a	0.67 ± 0.10 ^b	0.78 ± 0.13 ^{ab}
18:3	0.02 ± 0.01 ^a	0.02 ± 0.01 ^a	0.01 ± 0.00 ^b	0.01 ± 0.00 ^{ab}
20:4	0.27 ± 0.07 ^c	0.52 ± 0.07 ^b	0.48 ± 0.09 ^b	0.68 ± 0.08 ^a
22:6	0.03 ± 0.01 ^c	0.08 ± 0.01 ^b	0.08 ± 0.02 ^b	0.11 ± 0.02 ^a

[0044] 간 지방 함량측정 결과와 동일하게 알코올 섭취군의 각 지방산의 함량이 다른 군에 비하여 높았다. 특히 나리루틴 추출물의 섭취가 올레산의 트리글리세라이드(Triglyceride)로의 컨주게이션을 억제한 것을 알 수 있으며, 이러한 작용을 통하여 나리루틴의 섭취에 의해 알코올성 지방간 형성을 예방할 수 있다.

[0045] **2.4 간 조직 사진촬영을 통한 지방간 분석(hepatic histology)**

[0046] 지방간 증상 판단을 위한 조직학적 평가는 가장 직접적이고 확실한 방법으로 알려져 있으며, 도 2에 그 결과를 나타냈다(도 2는 200배 확대사진; 붉은색 반점이 Oil Red에 염색된 간조세포 내에 축적된 지방구를 나타냄).

[0047] 도 2-(A)에서처럼 붉게 보이는 지방구가 양이 적었으나 알코올을 6주간 공급하였을 때, 그림 2-(B)와 같이 지방구(간에 정체된 지방량)가 증가된 것을 현미경 하에서 확인할 수 있었다. 그러나 같은 양의 알코올과 함께 나리루틴을 저농도 및 고농도로 6주간 같은 조건에서 공급하였을 때, 간조직에 축적되는 지방량이 알코올 대조군에 비해서 급격히 감소되는 것을 육안으로 확인할 수 있었다. 지방구가 전체 간조직에서 차지하는 비율을 ImageJ software program(nih, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>)을 이용하여 측정된 결과, 나리루틴을 알코올과 함께 섭취한 군에서 농도 의존적으로 알코올섭취에 의한 지방 간형성을 효율적으로 억제한 것으로 나타났다.

[0048] 이상의 결과를 통해 볼 때, 감귤과피 2차 추출물의 섭취가 간에서 지방산의 트리글리세라이드(Triglyceride)로의 컨주게이션을 억제하고 이들 결과로부터 지방간의 형성을 억제할 수 있다는 사실을 알 수 있다.

[0049] **실시예 3: 감귤과피 추출물의 알코올성 간질환 억제 효능**

[0050] 본 실시예에서는 감귤과피 3차 추출물(C)(순도 75%)을 ICR 마우스(중앙실험동물)에 40% 알코올과 함께 경구섭취 시켜 알코올섭취로 유발되는 간질환에 미치는 영향에 대하여 보았다. 알코올성 간질환을 유도하기 위해 실시예 2 보다 알코올투여량과 투여기간을 증가시켰다.

[0051] **3.1 나리루틴 투여가 체중 및 간 조직 증가량에 미치는 영향**

[0052] 알코올과 감귤과피 나리루틴 3차 추출물을 마우스 각 군에 8주간 경구투여한 후, 1주마다 측정된 체중증가율 및 간 무게를 하기 표 5에 기재하였다.

표 5
(단위: g)

[0053]

Week (wk)	Control	Ethanol	Narirutin (150mg/kg)	Narirutin (300mg/kg)
0 wk	27.26±0.11	28.23±0.43	28.65±0.22	27.72±0.31
1 wk	36.97±0.50	37.87±0.35	36.90±0.39	36.95±0.64
2 wk	38.64±0.37	37.19±0.72	38.02±1.04	37.09±0.93
3 wk	39.72±0.54	39.54±0.78	39.45±0.57	38.54±0.65
4 wk	40.78±0.52	40.22±0.39	39.84±0.57	40.03±0.69
5 wk	41.83±0.68	41.95±1.07	40.82±0.60	40.92±0.95
6 wk	42.70±0.49	42.55±0.60	42.02±0.60	42.35±1.11
7 wk	43.97±0.92	43.19±0.41	42.91±0.72	43.27±0.13
8 wk	44.18±0.95	44.50±0.75	42.90±0.75	42.74±0.78

[0054] 상기 표 5에 기재된 바와 같이, 실험 종료 후 실험동물의 간 무게의 경우 정상식이 섭취 군에 비해 에탄올 투여 군에서 무게가 증가하는 경향을 보였다.

[0055] 한편, 에탄올과 함께 나리루틴 추출물을 섭취한 마우스의 경우 정상식이 수준의 간 무게 수치를 보였다(표 6).

표 6

[0056]

Treatment group	Liver weight (g)
Control	1.54 ± 0.02 ^a
Ethanol	1.59 ± 0.02 ^b
Low-narirutin	1.57 ± 0.02 ^a
High-narirutin	1.54 ± 0.03 ^a

[0057] **3.2 나리루틴의 공급이 혈액 지방 농도에 미치는 영향**

[0058] 나리루틴의 간보호효능을 평가하기 위하여 장기적인 에탄올 투여로 유발한 알코올성 간독성 동물모델에서 혈액의 GOT, GPT 활성을 측정하고, 그 결과를 하기 표 7에 나타내었다. GOT 및 GPT는 간손상의 지표이므로, 알코올로 인해 간세포 장애가 발생하면 GOT 및 GPT가 혈중으로 방출되고 혈장에 이들 효소의 활성이 높게 나타나면 간세포 손상이 고도로 진행된 상태임을 알 수 있다.

표 7

[0059]

	Control	Ethanol	Narirutin (150mg/kg)	Narirutin (300mg/kg)
GOT ^b (U/L)	26.2 ± 1.3 ^a	35.3 ± 1.9 ^b	29.2 ± 1.9 ^b	28.9 ± 1.1 ^a
GPT ^c (U/L)	13.8 ± 0.7 ^a	29.2 ± 1.3 ^b	13.5 ± 0.8 ^a	13.8 ± 1.0 ^a

[0060] 상기 표 7에 기재된 바와 같이, 정상군, 에탄올군, 에탄올+나리루틴 150 mg/kg 투여군 및 에탄올+나리루틴 300 mg/kg 투여군의 GOT활성은 각각 26.2±1.3 U/L, 35.3±1.9 U/L, 29.2±1.9 U/L 및 28.9±1.1 U/L로 나타났다. 에탄올군의 GOT 활성이 정상군에 비해 유의적으로 높게 나타났으며, 에탄올+나리루틴 150 mg/kg 투여군, 에탄올+나리루틴 300mg/kg 투여군은 에탄올군에 비해 낮게 나타났다. 또한 정상군, 에탄올군, 에탄올+나리루틴 150 mg/kg 투여군, 에탄올+나리루틴 300 mg/kg 투여군의 GPT 활성은 각각 13.8±0.7 U/L, 29.2±1.3 U/L, 13.5±0.8 U/L, 13.8±1.0 U/L로 나타났다. 에탄올군의 활성이 정상군에 비해 유의적으로 높게 나타났으며, 에탄올+나리루틴 150 mg/kg 투여군, 에탄올+나리루틴 300mg/kg 투여군은 에탄올군에 비해 낮게 나타났다.

[0061] 본 실험 결과 GOT 및 GPT 모두 에탄올군의 활성이 정상군에 비해 유의적으로 높게 나타나 만성적인 알코올의 투여가 간 손상을 유발한 것으로 생각되며 에탄올+나리루틴 150 mg/kg 투여군, 에탄올+나리루틴 300 mg/kg 투여군은 에탄올군에 비해 GOT 및 GPT 활성이 낮게 나타나는 것으로 보아 간 손상이 억제된 것으로 생각되었다.

[0062] **3.4 나리루틴 공급이 간조직의 지방 함량 변화에 미치는 영향**

[0063] 간조직에서 트리글리세라이드의 변화를 보면, 하기 표 8에 기재된 바와 같이, 정상군이 76.4±6.5 mg/g인데 비하여 에탄올군은 106.8±4.3 mg/g으로 정상군에 비하여 유의성 있게 증가하였다. 또한, 에탄올+나리루틴 300 mg/kg 투여군에서는 76.2±4.0 mg/g으로 에탄올군에 비하여 유의적으로 트리글리세라이드 증가가 억제되었다.

표 8

	Control	Ethanol	Narirutin (150mg/kg)	Narirutin (300mg/kg)
총 콜레스테롤 (mg/g)	70.3 ± 7.6 ^a	80.9 ± 5.2 ^a	73.8 ± 2.7 ^a	72.0 ± 1.7 ^a
트리글리세라이드 (mg/g)	76.4 ± 6.5 ^a	106.8 ± 4.3 ^b	86.2 ± 4.1 ^a	76.2 ± 4.0 ^a

[0064]

[0065]

[0066]

[0067]

[0068]

[0069]

[0070]

[0071]

[0072]

SOD는 메탈로엔자임(metalloenzyme)으로 함유한 금속이온 즉 Cu, Zn, Mn 및 Fe의 종류에 따라 구분되며, O₂가 한 개의 전자를 받아들여 불완전하게 산화된 O²⁻이온을 H₂O₂로 전환시켜 배설함으로써 산화 스트레스로부터 생체를 보호한다.

따라서, 나리루틴의 간 보호효능을 평가하기 위해 알코올성 간질환 동물모델에서 나리루틴 투여에 의한 SOD의 활성의 변화를 측정하였는데, 알코올 투여군에서 SOD의 활성이 정상군에 비해 낮아지는 것을 관찰할 수 있었다(도 3). 300 mg/kg의 나리루틴 처리는 에탄올로 인해 손상된 간조직에서 항산화효소인 SOD의 활성을 유의적으로 증가시켰다. 따라서 나리루틴처리는 O²⁻ 제거효소인 SOD 활성도를 유의적으로 증가시켰으며, 에탄올에 의해 생성되는 산화 스트레스를 감소시킴으로써 간을 보호하는 것으로 볼 수 있다.

대식세포에서 관찰한 바와 같이 간조직에서의 알코올섭취에 의한 염증인자인 NF-κB의 발현이 뚜렷이 증가되는 것을 알 수 있었으며, 나리루틴의 섭취로 인하여 이들의 발현이 농도 의존적으로 억제됨을 관찰할 수 있었다(도 4). 이와 같은 결과는 나리루틴의 섭취가 만성 알코올섭취 시 유발되는 간경변, 간 섬유화, 그리고 간암 등으로 이어지는 간질환의 초기계시를 지연해 줄 수 있을 것이라 할 수 있다.

3.5 간 조직 사진 촬영을 통한 지방간 분석 (hepatic histology)

에탄올을 장기간 투여한 마우스의 간조직의 형태학적 분석을 위하여 Hematoxylin & Eosin 및 Masson's trichrome 염색을 실시하여 관찰하였다. 도 5에서 간조직 내 문맥을 제외한 부분이 붉은 색으로 염색되었으며, 핵은 남색으로 나타났다.

정상군에서는 간소엽의 입체구조가 잘 유지되었고, 세포질과 원형의 핵이 모두 뚜렷하며 문맥 주위 및 중심정맥 주위의 섬유화 및 간세포 괴사나 염증반응은 관찰되지 않았으며(도 5 A), 콜라겐 역시 관찰되지 않았다(도 6 A). 에탄올 투여군에서는 간소엽의 입체구조가 소실되었고 간 문맥 주위에 간세포 수종변성(hydropic degeneration)에 의한 침윤과 림프종이 증가하였으며(도 5 B-1), 간조직의 말단 부위에 세포괴사가 관찰되었다(도 5 B-2). 이는 지방간의 특징적인 소견으로 나타나는 지방과 수분 등이 간세포에 과도하게 축적되어 팽창성 변성(ballooning degeneration)이 나타나고, 이후 광범위하게 괴사된 간세포의 데브리스를 제거하기 위해 간소엽 내로 백혈구들이 증가하게 되는 것이다. 나아가 문맥주위와 중심정맥 사이로 섬유화(venous-venous fibrosis linkage)와 비교적 많은 콜라겐(collagen)이 관찰되었는데(그림 10 B), 이후 섬유화가 광범위하게 진행된다면, 간조직은 정상적인 간세포 대신에 단단한 결합조직(connective tissue)으로 대체되어 최종적으로 간경변증에 이르게 될 것으로 예상되었다.

나리루틴 150 mg/kg 투여군에서는 문맥주위와 중심정맥 주위에 간세포 수종변성에 의한 침윤이 다소 관찰되었으나(도 5 C), 간조직 전반에 걸쳐 간세포 괴사나 섬유화는 관찰되지 않았다(도 6 C). 나리루틴 300 mg/kg 투여군은 정상군과 마찬가지로 간소엽의 입체구조가 잘 유지되었으며, 에탄올 장기투여에 의한 간경변 조직변화가 관찰되지 않았다. 이러한 결과를 토대로 나리루틴의 섭취에 의해 간경변으로의 진행을 효과적으로 완화시킨다는 것을 확인할 수 있었다.

따라서, 감귤과피로부터 추출된 나리루틴이 급성 또는 만성 알코올섭취로 인해 일어나는 간기능 장애를 예방할 수 있는 소재로 활용 가능한 것을 알 수 있으며, 알코올성 간질환 예방효능을 갖는 의약 조성물 또는 식품 조성물로 이용 가능하다.

[0073] 실시예 4: 감귤 발효유의 제조

[0074] 감귤 발효유 제조 시, 나리루틴이 고농도로 함유될 수 있도록 하기 위하여 감귤 착즙액이 아닌 감귤과피 2차 추출물을 호상발효유 발효 전 및 발효 후에 첨가하여 제조하였다. 첨가한 나리루틴 양은 200ppm 및 400ppm이 최종 제품에 포함될 수 있도록 하였는데, 첨가 시기를 발효 전과 발효 후로 나누어 실험하였다.

[0075] 나리루틴을 발효 전에 처리하는 경우, 원유, 탈지분유 및 폴라노이드 추출액을 첨가하고 65℃에서 배합하여 완전히 녹인 후, 180~250kgf/cm²의 압력으로 균질화 하였다. 90℃에서 5분간 살균하고, 40℃로 냉각시킨 다음, 상업 균주(ABT-D)를 0.1 중량% 접종하여 최종 pH가 4.4로 감소할 때까지 배양시킨 다음, 교반하면서 배양액을 15℃로 냉각하였다. 발효액에 올리고당, 액상과당 및 정제수를 첨가하여 혼합한 다음 교반하여, 용기에 충전 및 포장하고 5℃의 온도에서 저장하였다.

[0076] 나리루틴을 발효 후에 처리하는 경우, 원유 및 탈지분유를 첨가하고 65℃에서 배합하여 완전히 녹인 후, 180~250kgf/cm²의 압력으로 균질화 하였다. 90℃에서 5분간 살균하고, 40℃로 냉각시킨 다음, 상업 균주(ABT-D)를 0.1 중량% 접종하여 최종 pH가 4.4로 감소할 때까지 배양시킨 다음, 교반하면서 배양액을 15℃로 냉각하였다. 발효액에 올리고당, 액상과당, 정제수 및 폴라노이드 추출액을 첨가하여 혼합한 다음 교반하여, 용기에 충전 및 포장하고 5℃의 온도에서 저장하였다.

[0077] 한편, 감귤 발효유의 제조 시 나리루틴의 화학적 변화를 측정하기 위하여 원유(96.15%)에 탈지분유(3.85%)를 혼합하여 90℃에서 30분간 살균한 후, 감귤 착즙액 33° Brix의 농축액을 5% 첨가하고, 유산균 균주는 *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, ABT-L(혼합 균주)를 사용하여 발효시켰다. 그 결과는 표 9와 같다.

표 9

[0078]

	나리루틴(mM)
Control	0.090
<i>Streptococcus thermophilus</i>	0.097
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	0.089
ABT-L(혼합 균주)	0.093

[0079]

표 9에 나타난 바와 같이, 발효 중에 나리루틴은 나린제닌과 같은 물질로 전환되지 않고 유지되므로, 나리루틴을 포함하는 발효유를 제조하는 것이 가능함을 알 수 있다.

[0080]

4.1 감귤과피 2차 추출물을 0.5% 첨가한 발효유의 제조

[0081]

하기 표 10에서는 감귤과피 2차 추출물을 전체 배합 무게의 0.5%가 되도록 첨가한 경우의 조성을 나타내었다.

표 10

[0082]

sample	A	B	C	D	E	F
원유	83.27	81.27	79.27	83.27	81.27	79.27
탈지분유	3.23	3.23	3.23	3.23	3.23	3.23
올리고당	2	2	2	2	2	2
과당	5	5	5	5	5	5
딸기잼	6	8	10	6	8	10
2% 나리루틴 추출액	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
2% 나리루틴 추출액첨가	발효 전			발효 후		
합계	100	100	100	100	100	100

[0083]

상기 표 10에서 기재한 바와 같이 2% 나리루틴 추출액을 0.5% 첨가하여 제조한 딸기 발효유의 관능평가를 실시하였으며, 결과는 하기 표 11과 같다.

표 11

	외관(색)	맛	조직감	종합적 기호도	구입의사
control ¹⁾	6.00±1.73 ^{a2)}	6.00±1.00 ^{ab}	6.85±1.34 ^a	6.54±1.05 ^a	6.00±1.22 ^a
A	6.77±0.83 ^a	3.23±0.83 ^d	5.85±1.21 ^a	3.00±0.71 ^d	2.54±1.13 ^c
B	6.69±1.11 ^a	4.46±1.05 ^c	5.85±1.34 ^a	4.38±1.04 ^c	3.77±1.54 ^b
C	6.69±1.89 ^a	5.46±2.22 ^{bc}	6.31±1.97 ^a	5.31±2.39 ^{bc}	5.23±2.39 ^a
D	6.54±1.39 ^a	5.54±1.05 ^b	6.54±0.88 ^a	6.00±0.71 ^{ab}	5.31±1.18 ^a
E	6.85±1.14 ^a	6.69±1.11 ^a	6.69±1.32 ^a	7.00±1.08 ^a	6.46±1.33 ^a
F	6.69±1.44 ^a	6.62±1.33 ^a	6.69±1.38 ^a	6.46±1.51 ^a	6.31±1.44 ^a

¹⁾ 남양 유업 떡먹는 불가리스 딸기맛 제품

²⁾ p>0.05

상기 표 11에 기재된 바와 같이, 발효 전에 2% 나리루틴 추출액을 첨가한 A, B 및 C의 경우보다, 발효 후에 첨가한 D, E 및 F의 경우가 종합적인 기호도 면에서 우수한 결과를 보였고, D의 경우에는 대조구와 비교하여 종합적 기호도에서 낮은 점수를 받았다. 이는 2% 나리루틴 추출액의 쓴맛이 남아있기 때문인 것으로 보인다. 다만, 딸기잼 함량을 높인 경우 쓴맛이 가려지게 되므로 기호도가 상승하게 되고, F의 경우 단맛이 너무 강하여 E제품을 가장 선호하는 것으로 보인다.

4.3 감귤과피 2차 추출물을 1.0% 첨가한 발효유의 제조

하기 표 12에서는 감귤과피 2차 추출물을 전체 배합무게의 1.0%가 되도록 첨가한 경우의 조성을 나타내었다.

표 12

sample	A	B	C	D	E	F
원유	82.77	80.77	78.77	82.77	80.77	78.77
탈지분유	3.23	3.23	3.23	3.23	3.23	3.23
올리고당	2	2	2	2	2	2
과당	5	5	5	5	5	5
딸기잼	6	8	10	6	8	10
2% 나리루틴추출액	1	1	1	1	1	1
2% 나리루틴추출액첨가	발효 전			발효 후		
합계	100	100	100	100	100	100

상기 표 12에서 기재한 바와 같이 2% 나리루틴 추출액을 1.0% 첨가하여 제조한 딸기 발효유의 관능평가를 실시 하였으며, 결과는 하기 표 13에 기재하였다.

표 13

	외관(색)	맛	조직감	종합적 기호도	구입의사
control ¹⁾	7.23±1.74 ^{a2)}	5.61±1.04 ^b	6.23±1.17 ^a	5.46±1.27 ^{bc}	5.53±1.27 ^{abc}
A	7.31±1.03 ^a	3.46±1.20 ^c	6.15±1.34 ^a	3.85±1.21 ^d	3.46±1.39 ^d
B	7.15±1.14 ^a	4.77±1.24 ^b	6.31±1.32 ^a	5.15±1.14 ^c	4.62±1.33 ^c

C	7.31±1.03 ^a	5.46±1.27 ^b	6.54±1.05 ^a	5.46±1.27 ^{bc}	5.46±1.20 ^{abc}
D	7.00±1.47 ^a	5.23±1.36 ^b	6.23±1.17 ^a	5.15±1.21 ^c	5.15±2.03 ^{abc}
E	7.00±1.29 ^a	5.77±1.2 ^{ab}	6.62±1.04 ^a	6.23±0.93 ^{ab}	5.85±1.41 ^{ab}
F	7.38±0.87 ^a	6.69±1.03 ^a	6.69±0.95 ^a	6.77±0.83 ^a	6.54±1.05 ^a

[0093] ¹⁾ N 유업 떠먹는 불가리스 딸기맛 제품

[0094] ²⁾ p>0.05

[0095] 상기 표 13에서 기재한 바와 같이, 2% 나리루틴 추출액을 0.5% 첨가한 제품과 유사하게 발효 전에 첨가한 경우보다 제품보다 불효 후에 첨가한 경우의 기호도가 더 높게 나타났다. 다만, C 제품은 D 제품보다 기호도가 높게 나타났는데, 이는 C제품에는 딸기잼의 함량이 높아 쓴맛이 가려졌기 때문인 것으로 보이며, F가 가장 높은 선호도를 보이는 이유는 E제품에서 쓴맛이 미약하게 남아있기 때문인 것으로 판단된다.

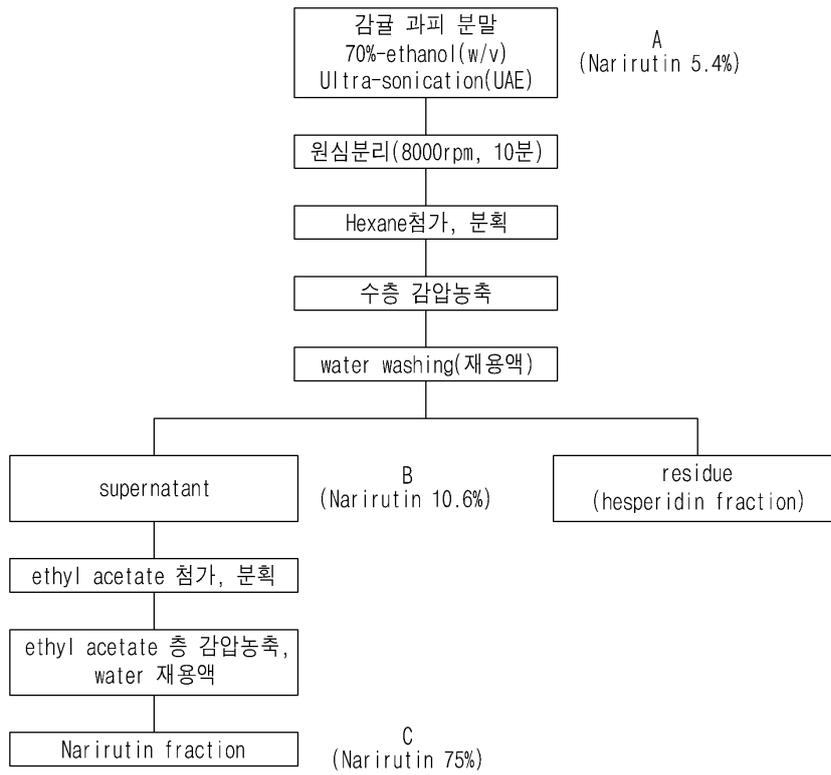
[0096] 상기와 같은 발효유의 기호도 조사 결과를 종합할 때, 2% 나리루틴 추출액을 0.5% 첨가한 제품들 중 E의 경우가 가장 기호도가 높음을 알 수 있다.

[0097] 본 발명에 따른 물질을 포함하는 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 상세하게는, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose), 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는 데, 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 및 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween)61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

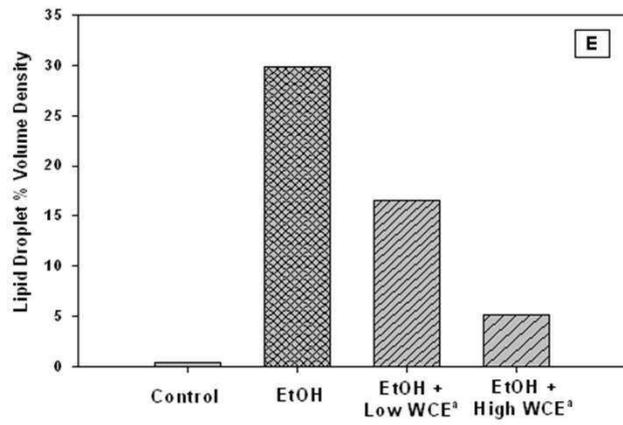
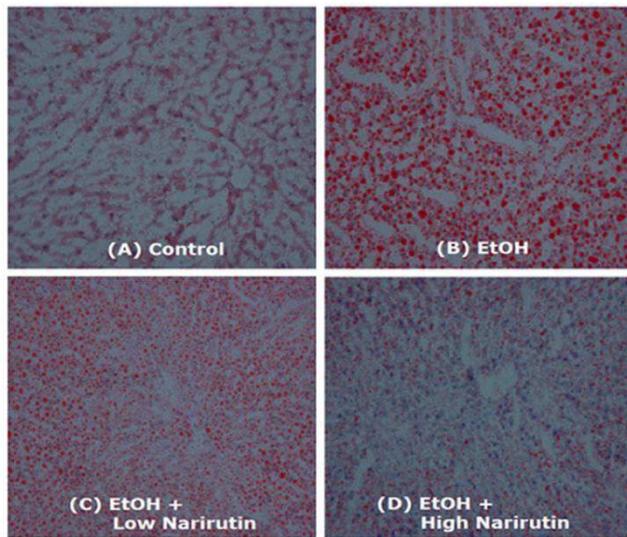
[0098] 본 발명의 추출물은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으나, 일반적으로 0.01 내지 500 mg/kg의 양, 바람직하게는 0.1 내지 100 mg/kg의 양을 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다. 또한 그 추출물의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

도면

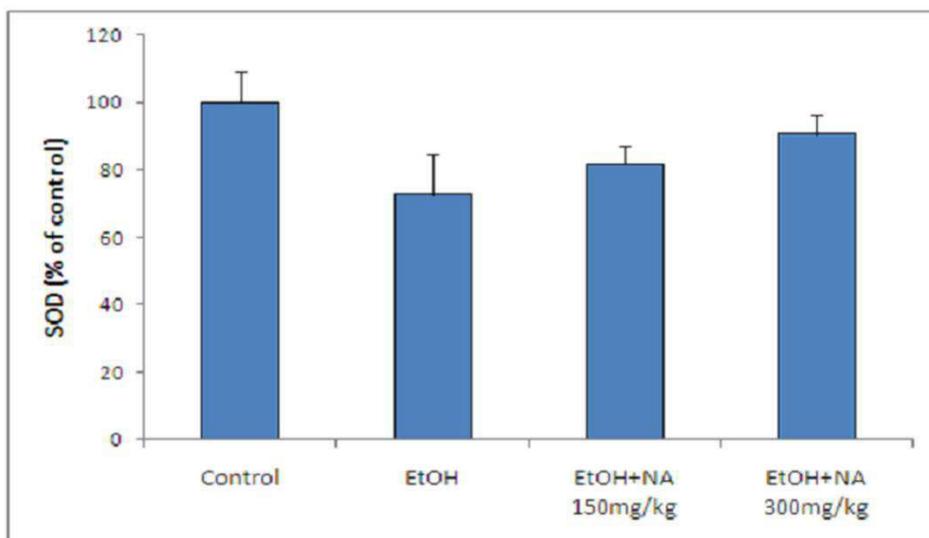
도면1



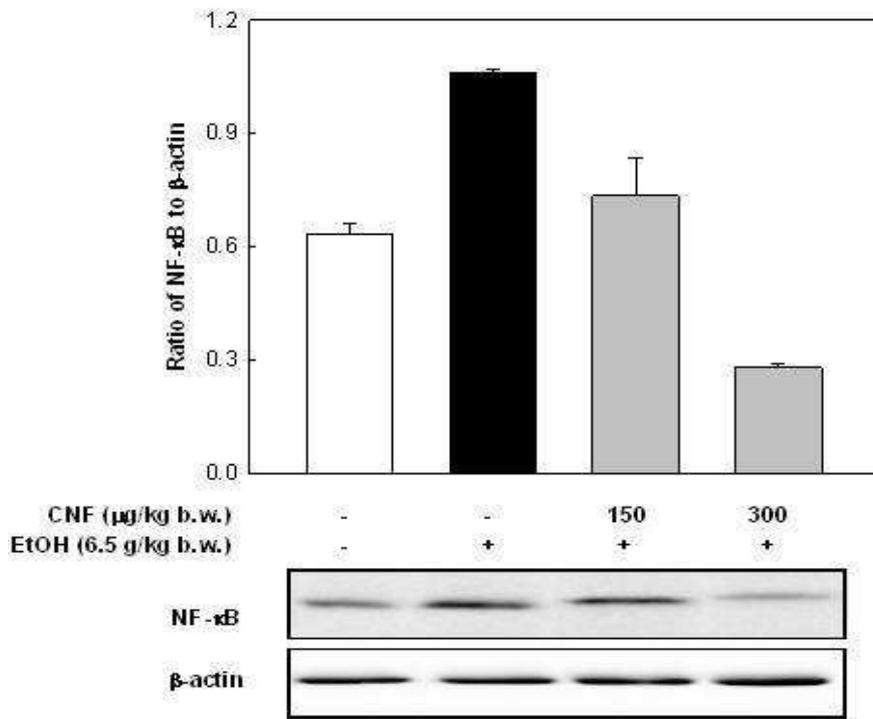
도면2



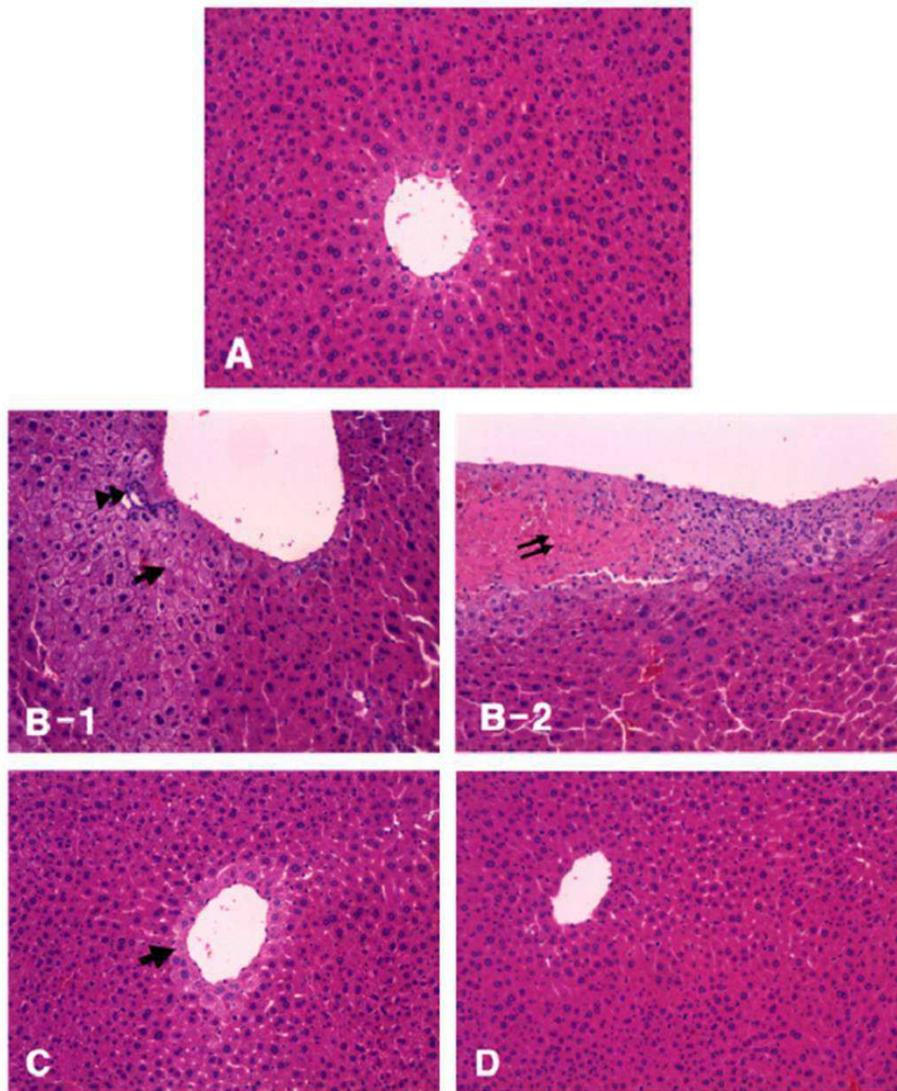
도면3



도면4



도면5



도면6

