



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0090362
(43) 공개일자 2019년08월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A23L 33/105 (2016.01) A23L 29/00 (2016.01)
A61K 31/235 (2006.01) A61K 36/282 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A23L 33/105 (2016.08)
A23L 29/035 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2019-0009328

(22) 출원일자 2019년01월24일

심사청구일자 2019년01월24일

(30) 우선권주장

1020180008710 2018년01월24일 대한민국(KR)

(71) 출원인

경상대학교산학협력단

경상남도 진주시 진주대로 501 (가좌동)

(72) 발명자

허호진

경상남도 진주시 금산면 중장로154번길 49, 107동 901호(두산위브)

강진용

경상남도 진주시 도동로87번길 24, 나동 505호(상평동, 축석아파트)

(74) 대리인

위병갑

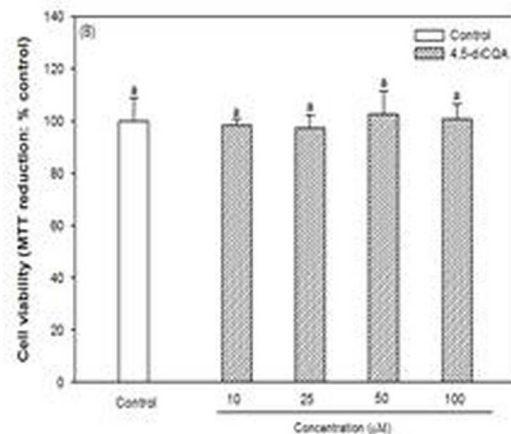
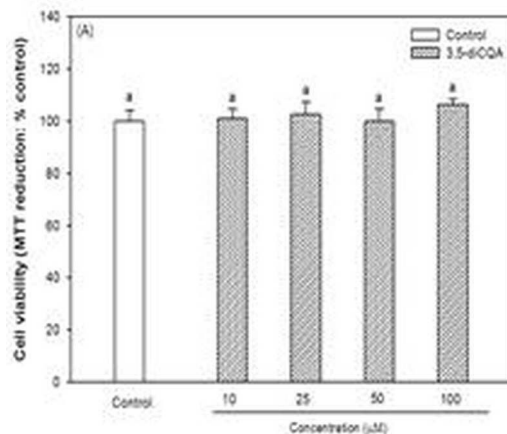
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 비만 개선 조성물

(57) 요약

본 발명은 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 비만 개선 조성물에 관한 것으로, 천연물질로서 썩 유래의 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 하여 화학적인 의약품 보다는 접근이 용이하고 부작용이 적으며, 독성, 지방축적 억제 활성, 당분해 저해 활성, 고지방 식이로 유도된 비만 개선 활성, 생화학적 활성이 있어 새로운 항비만 소재로서 유용하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/235 (2013.01)

A61K 36/282 (2013.01)

A61P 3/04 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/332 (2013.01)

A23V 2250/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2015R1D1A3A01015931

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 지역대학우수과학자지원사업

연구과제명 비만으로 유도되는 대사증후군으로서의 당뇨 발생과 이로 인한 인지기능 감소와의 연계성
및 속 flavonoids의 개선 효과 연구

기 여 율 1/1

주관기관 경상대학교

연구기간 2015.06.01 ~ 2018.05.31

명세서

청구범위

청구항 1

디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 항비만 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

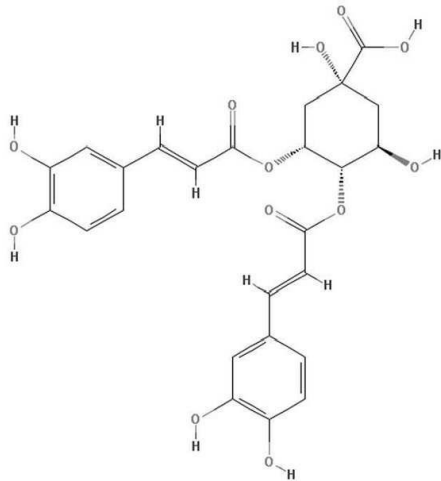
상기 디카페오일퀴닌산은 3,5-디카페오일퀴닌산 또는 4,5-디카페오일퀴닌산 인 항비만 조성물.

청구항 3

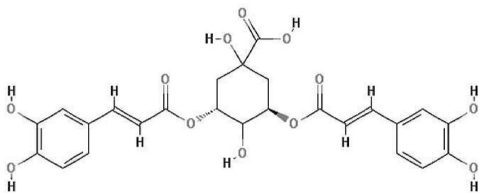
제1항에 있어서,

상기 디카페오일퀴닌산은 하기 화학식 1 또는 화학식 2 중에 적어도 하나 이상 인, 항비만 조성물.

[화학식 1]



[화학식 2]



청구항 4

제1항에 있어서,

상기 디카페오일퀴닌산은 쑥 추출물 또는 이의 분획물로부터 분리된 것인, 항비만 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 쑥은 사자발쑥, 타래쑥(*Artemisia princeps* Pampan.), 개똥쑥(*Artemisia annua* Linne), 개사철쑥(*Artemisia apiacea* HANCE), 비쑥(*Artemisia scoparia*), 맑은대쑥(개제비쑥, *Artemisia keiskeana*), 물쑥(*Artemisia selengensis* TURCZ.), 흰쑥(*Artemisia stelleriana* Bess), 더위지기(*Artemisia iwayomogi*

Kitamura), 털산쑥(*Artemisia sacrorum subsp.*), 약쑥 (*Artemisia asistica Nakai*), 산쑥 (*Artemisia montana Pampan*), 인진쑥(*Artemisia iwayomogi Kitamura*), 사철쑥(*Artemisia capillaris Thunb.*), 참쑥(*Artemisia lavandulaefolia*), 황해쑥(*Artemisia argyi*), 또는 제비쑥(*Artemisia japonica Thunb.*)으로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택되는 것인 향비만 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 쑥 추출물은 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올, 에틸아세테이트, 아세톤, 헥산, 디크로로메탄 또는 이들의 혼합용매를 사용하여 추출한 것인, 향비만 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 쑥 분획물은 쑥 추출물을 에틸아세테이트 또는 아세톤을 포함하는 극성 용매로 분획한 것을 특징으로 하는 향비만 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 디카페오일퀴닌산은 쑥 에탄올 추출물: 쑥 에틸아세테이트 분획물이 2:8 내지 8:2로 혼합된 혼합물인 것을 특징으로 하는 향비만 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 대사성 질환은 당뇨병, 고지혈증, 뇌졸중, 동맥경화, 심혈관 질환 또는 비알콜성 지방간을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 비만 개선 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 비만은 유전적 원인 또는 생활습관상의 원인에 의한 체내 지방의 과잉축적 상태로서, 성인병, 만성퇴행성질환 등의 질병을 유발하여 선진국의 경우 총 국민의료비의 2~7% 가 과체중 및 비만에 의해 발생되고 있다. 이에 세계보건기구(WHO)는 '21세기 신종 감염병'으로, 미국의사협회는 '질병'으로 비만을 규정해왔다. 이 같은 세계적인 움직임은 비만이 더는 단순한 미용, 신체현상의 문제가 아니라 치료가 요구되는 '질병'이라는 점을 시사한다.

[0003] 비만은 비만으로 그치는 것이 아니라 각종 질병의 원인이 될 수 있으며, 정신적인 질병까지 유발할 수 있다. 제 2형 당뇨병, 이상지질혈증, 고혈압, 지방간, 담낭질환, 관상동맥질환(협심증, 심근경색증), 뇌졸중, 수면무호흡증, 통풍, 골관절염, 월경이상, 대장암, 유방암 등이 대표적인 비만과 관련된 질병이다.

- [0004] 한국인 또한 고도비만(체질량지수 30~35 미만)과 초고도비만(체질량지수 35 이상) 인구가 가파르게 증가하고 있다. 국민건강보험공단에서 발표한 '2016 비만백서'에 따르면 2006년 우리나라의 초고도비만 인구는 1만448명에서 2015년 3만6343명으로 9년 새 3배가 되었다. 같은 기간 고도비만은 21만2905명에서 53만486명으로 2.5배로 증가했다. 비만 인구는 233만2146명에서 406만6015명으로 1.7배로 증가하였으며, 현재와 같은 추세라면 2025년 우리나라 성인 17명 중 1명이 고도비만이 될 것이란 전망까지 나온다.
- [0005] 따라서, 우리나라에서도 의료 및 제약부문에서의 노력과 더불어 정부 차원의 비만캠페인을 진행하는 등 비만해결을 위한 움직임을 키워나가는 추세다. 의료 선진국들과 마찬가지로 우리나라 국민 역시 비만에 대한 경각심을 높이고 비만을 질병으로서 규명하려는 인식을 만들어가고 있는 것이다.
- [0006] 체중조절의 방법으로는 가장 보편적으로 알려진 식이요법, 운동요법, 행동수정요법, 약물요법의 방법이 있으며, 다이어트 관련 산업으로는 체중조절용 조제식품, 다이어트 건강기능식품, 다이어트약품, 단식원, 체형관리샵, 한의원, 헬스센터, 병원비만클리닉 이용 등 다양한 분야에 걸쳐 형성되었다.
- [0007] 체중감소를 위한 다이어트 식품 시장은 계속해서 커지고 있으며, 최근에는 의약품 보다는 접근이 용이하고, 부작용이 적은 것으로 알려진 천연물에 관심이 집중되고 있어 다이어트와 관련된 건강기능식품과 특수용도식품산업이 활성화되고 있는 추세이다.
- [0008] 한편, '건강기능식품'은 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조한 식품을 말한다. 최근에는 건강의 증진뿐 아니라 외형 가꾸기에 치우치는 사회적 분위기로 인해 체중감량이 많이 시도되고 있다. 이와 더불어 상업용 다이어트식품이 체중조절의 하나의 방법으로 관심을 받으면서 다이어트 식품시장이 점차 커지고 있다. 즉 약물 사용보다 접근성이 용이하고, 부작용이 적은 것으로 알려진 식품을 이용한 체중감량에 관심이 점차 높아지고 있다.
- [0009] 항비만의 경우 작용기전에 따른 분류는 소화 및 식욕조절, 지방대사조절로 중분류 되어있다.
- [0010] 소화 및 식욕조절은 섭취된 식품의 소화를 억제하여 체내로 흡수되지 않도록 작용하는 식품을 대상으로 하며, 식욕을 억제하여 식품의 섭취를 제한하는 작용을 하는 식품소재 및 성분을 본 중분류에 포함되어 있고, 소화 및 식욕조절은 소화조절과 식욕조절로 나누어진다.
- [0011] 소화조절은 주로 당질의 소화 및 흡수에 관한 것이며, 당질의 소화분야에서는 소화흡수 억제제로서, 대부분 아밀라아제(amylase)나 α -글루코시다제(α -glucosidase)에 관련된다.
- [0012] 식욕조절은 신경 생리적 활성을 조절하여 식욕을 통제하는 물질로서, 크게보아 뇌 내 모노아민류, 펩타이드류(쾌장 폴리펩타이드 패밀리, 세크레틴 패밀리, bom베신 패밀리와 뉴로메딘 U 계열, 오피오이드 펩타이드패밀리, CRF 패밀리, 멜라노코르틴, 및 섬유아세포 증식인자 등의 성장인자류), 사이토카인류(인터루킨, 인터페론, MIP-1 등), 그리고 기타인자(갑상선 자극호르몬 방출호르몬, 프로오피오멜라노코르틴, 옥시토신, 알기닌 바소프레신, 프로락틴, 시토닌, 인슐린, 소마토스타틴, 콜레시스토키닌, 엔테로스타틴, 갈라닌, 뉴로텐신, 모틸린, 그렐린, CART 등)에 의한 것이 있다.
- [0013] 지방대사조절은 지방의 대사를 조절하는 작용을 하는 소재 및 성분을 함유하는 식품을 대상으로 하며, 체지방합성억제, 지방흡수억제로 분류되어 있다.
- [0014] 체지방합성억제에 관련하여, 현재 비만 및 지방세포에 대한 연구는 크게 나누어, 비만원인의 규명(식욕조절 기전, 생체에너지대사 기전, 지방세포분화 기전 등을 포함)과 비만에서 질병발생 기전의 2가지로 나뉘어 진행되고 있는 양상이다.
- [0015] 내장지방의 축적은 심혈관질환을 일으키는 중요한 요인으로, 내장지방 축적과 더불어 합성분비가 증가하여 혈중 농도가 증가되는 것으로 증명되었으며, 지방세포에서 분비되는 TNF- α 는 인슐린 감수성을 저하시켜 당뇨병 발생 기전의 하나로 보고되었다.
- [0016] 따라서, 지방대사의 조절은 혈당의 조절과 긴밀한 상호조절관계 속에서 조절되는 것이며, 지방흡수 억제 및 체지방합성 억제 기능을 갖는 항비만 식품의 분류에 있어서는, 분류된 식품의 섭취 시 생리적 수용체 또는 세포내 신호 1차 전달자가 지방대사의 조절에 관여하는 기술이 포함된다.
- [0017] 지방흡수억제에 관련하여서는, 올리스타트(Orlistat)가 알려져 있으며, 이 물질은 췌장리파아제, 카르복시에스테르 리파아제를 비롯한 각종 리파아제를 강하게 억제하는 기능을 갖는 것으로 알려져 있다. 또한, 5-캄페스테논은 식물 스테롤(피토스테롤)의 일종인 캄페스테롤의 유도체로, 산화스테롤의 일종임. 이들은 간 내 트리글리

세리드(TG), 콜레스테롤을 현저히 감소시키며, 식후에는 당질대사가 항진되고, 금식시에는 지방질대사가 항진되는 효능을 갖는 것으로 알려져 있으므로, 이들의 항비만 작용은 고지방식에서 보다 효과를 발휘하고, 특히 내장 지방을 감소시키는 것이 다른 비만치료제와 다른 특징이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 따라서, 본 발명의 목적은 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 비만 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

[0019] 또한, 본 발명의 다른 목적은 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 비만 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공하는 것이다.

[0020] 또한, 본 발명의 다른 목적은 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 비만 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

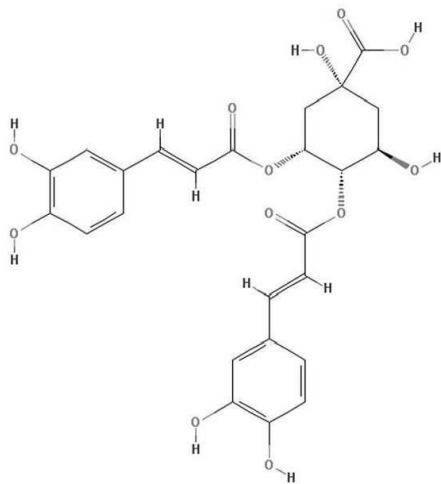
[0021] 전술한 목적을 달성하기 위해 본 발명자들은 쑥으로부터 3,5-diCQA(3,5-dicaffeoylquinic acid)와 4,5-diCQA(4,5-dicaffeoylquinic acid)를 분리하고, 3,5-diCQA, 4,5-diCQA의 항비만 기능성을 검증하기 위하여 독성, 지방축적 억제 활성, 당분해 저해 활성, 고지방 식이로 유도된 비만 개선 활성, 생화학적 활성을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0022] 본 발명의 일실시예에 따르면 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 항비만 조성물을 제공한다.

[0023] 여기서, 상기 디카페오일퀴닌산은 3,5-디카페오일퀴닌산 또는 4,5-디카페오일퀴닌산 일 수 있다.

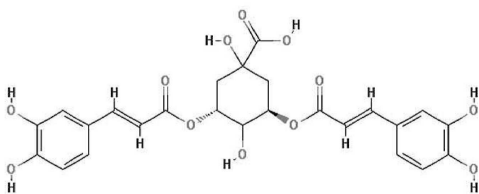
[0024] 또한, 상기 디카페오일퀴닌산은 하기 화학식 1 또는 화학식 2 중에 적어도 하나 이상 일 수 있다.

[0025] [화학식 1]



[0026]

[0027] [화학식 2]



[0028]

[0029] 상기 디카페오일퀴닌산은 쑥 추출물 또는 이의 분획물로부터 분리된 것일 수 있다.

[0030] 일실시예에서 상기 쑥은 사자발쑥, 타래쑥(*Artemisia princeps* Pampan.), 개똥쑥(*Artemisia annua* Linne), 개사철쑥(*Artemisia apiacea* HANCE), 비쑥(*Artemisia scoparia*), 맑은대쑥(개제비쑥, *Artemisia keiskeana*), 물

쑥(*Artemisia selengensis* TURCZ.), 흰쑥(*Artemisia stelleriana* Bess), 더위지기(*Artemisia iwayomogi* Kitamura), 털산쑥(*Artemisia sacrorum* subsp.), 약쑥 (*Artemisia asistica* Nakai), 산쑥 (*Artemisia montana* Pampan), 인진쑥(*Artemisia iwayomogi* Kitamura), 사철쑥(*Artemisia capillaris* Thunb.), 참쑥(*Artemisia lavandulaefolia*), 황해쑥(*Artemisia argyi*), 또는 제비쑥(*Artemisia japonica* Thunb.)으로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택되는 것일 수 있다.

- [0031] 또한, 상기 쑥 추출물은 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올, 에틸아세테이트, 아세톤, 헥산, 디크로로메탄 또는 이들의 혼합용매를 사용하여 추출한 것일 수 있다.
- [0032] 일실시예에서 쑥 분획물은 쑥 추출물을 에틸아세테이트 또는 아세톤을 포함하는 극성 용매로 분획한 것일 수 있다.
- [0033] 일실시예에서 상기 디카페오일퀴닌산은 쑥 에탄올 추출물: 쑥 에틸아세테이트 분획물이 2:8 내지 8:2로 혼합된 혼합물인 것일 수 있다.
- [0034] 본 발명의 다른 일실시예에 따르면 상기 조성물을 포함하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0035] 여기서, 상기 대사성 질환은 당뇨병, 고지혈증, 뇌졸중, 동맥경화, 심혈관 질환 또는 비알콜성 지방간을 포함할 수 있다.
- [0036] 본 발명의 다른 일실시예에 따르면 상기 조성물을 포함하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [0037] 본 발명의 다른 일실시예에 따르면 상기 조성물을 포함하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 식품을 제공한다.
- [0038] 여기서 상기 식품은 음료, 차, 주류, 껌, 캔디, 과자 및 식품 첨가제를 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [0039] 전술한 바와 같은 본 발명의 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 비만 개선 조성물에 따르면, 천연물질로서 쑥 유래의 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 하여 화학적인 의약품 보다는 접근이 용이하고 부작용이 적으며, 독성, 지방축적 억제 활성, 당분해 저해 활성, 고지방 식이로 유도된 비만 개선 활성, 생화학적 활성이 있어 새로운 항비만 다이어트 소재로서 유용하게 활용될 수 있다.
- [0040] 이상에서의 본 발명에 따른 효과는 상기에 한정되는 것은 아니며, 기타 본 발명의 효과들은 후술할 실시예 및 청구범위에 기재된 사항을 통하여 본 발명이 속하는 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의하여 분명하게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0041] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 3,5-diCQA와 4,5-diCQA의 MTT assay를 이용한 지방세포에서의 세포독성 검사 결과를 나타낸 것이다.
- 도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 3,5-diCQA와 4,5-diCQA의 지방세포에서의 지질 축적에 미치는 영향을 나타낸 것이다.
- 도 3은 본 발명의 일실시예에 따른 3,5-diCQA와 4,5-diCQA, CGA의 지방세포에서 지방생성 신호 분자(adipogenesis signaling molecule)의 발현에 미치는 영향을 나타낸 것이다.
- 도 4는 본 발명의 일실시예에 따른 3,5-diCQA와 4,5-diCQA의 (A) α -glucosidase와 (B) α -amylase의 당분해 저해 활성을 나타낸 것이다.
- 도 5는 본 발명의 일실시예에 따른 3,5-diCQA와 4,5-diCQA의 고지방식으로 유도된 비만 마우스에서의 (A) 체중 증가 및, (B) 부고환 지방 조직 중량에 미치는 영향을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0042] 이하, 본 발명의 바람직한 실시예를 첨부된 도면을 참고하여 보다 상세하게 설명하도록 한다.
- [0043] 본 발명은 디카페오일퀴닌산(dicaffeoylquinic acid)을 유효성분으로 함유하는 비만 개선 조성물에 관한

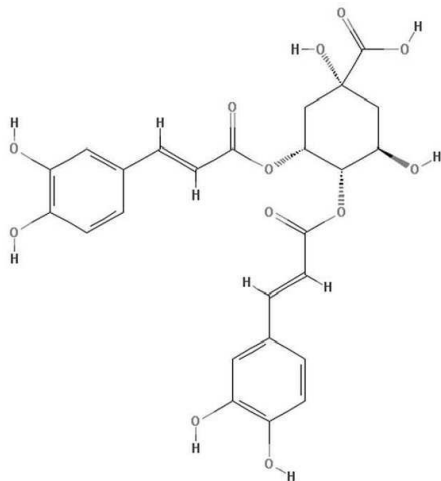
것이다.

[0044] 본 발명의 일실시예에 따르면 쑥 유래의 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 항비만 예방 또는 개선용 조성물로 제공될 수 있다. 본 발명에서 쑥은 사자발쑥, 타래쑥(*Artemisia princeps Pampan.*), 개뿔쑥(*Artemisia annua Linne*), 개사철쑥(*Artemisia apiacea HANCE*), 비쑥(*Artemisia scoparia*), 맑은대쑥(개재비쑥, *Artemisia keiskeana*), 물쑥(*Artemisia selengensis TURCZ.*), 흰쑥(*Artemisia stelleriana Bess*), 더위지기(*Artemisia iwayomogi Kitamura*), 털산쑥(*Artemisia sacrorum subsp.*), 약쑥 (*Artemisia asistica Nakai*), 산쑥 (*Artemisia montana Pampan*), 인진쑥(*Artemisia iwayomogi Kitamura*), 사철쑥(*Artemisia capillaris Thunb.*), 참쑥(*Artemisia lavandulaefolia*), 황해쑥(*Artemisia argyi*), 또는 제비쑥(*Artemisia japonica Thunb.*) 중에 하나 일 수 있으며, 바람직하게는 황해쑥(*Artemisia argyi*)을 이용할 수 있다.

[0045] 황해쑥(*Artemisia argyi*)은 한국, 중국, 러시아에 분포되는 식물로서, 높이는 45~120cm이며, 줄기는 곧게 선다. 잎은 마주나고 두꺼우며 긴 피침 모양인데 향기가 난다. 7월에 원추(圓錐) 꽃차례로 연한 갈색 꽃이 핀다. 열매는 긴 타원형의 수과(瘦果)를 맺는다. 주로 어린 순을 식용해왔으며, 전초에서 방향유를 추출하고 잎으로 쑥솜을 만든다. 주로 뿌리로서 월경불순, 자궁성유종, 임신중독에 약용된다.

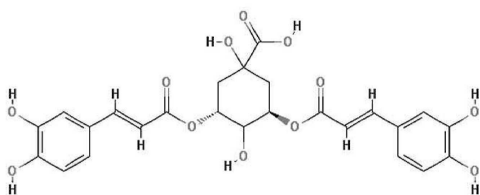
[0046] 본 발명의 일실시예에서 상기 디카페오일퀴닌산은 하기 화학식 1 또는 화학식 2 로 표시되는 것 중에서 적어도 하나 이상일 수 있다.

[0047] [화학식 1]



[0048]

[0049] [화학식 2]



[0050]

[0051] 여기서, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 디카페오일퀴닌산의 단독인 것이 바람직하다.

[0052] 또, 본 발명의 일실시예에서 디카페오일퀴닌산은 3,5-디카페오일퀴닌산 또는 4,5-디카페오일퀴닌산 중에 적어도 하나일 수 있다.

[0053] 본 발명의 일실시예에서 디카페오일퀴닌산은 지방축적 억제 활성, 당분해 저해 활성이 있다.

[0054] 본 발명의 다른 일실시예에 따르면 쑥 유래의 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 비만 예방 또는 치료용 약학조성물로서 이용될 수 있다.

[0055] 또, 본 발명의 다른 일실시예에 따르면 쑥 유래의 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 비만 예방 또는 개선용 식품 조성물로서 이용될 수 있다.

- [0056] 본 발명에서 예방이라 함은 비만을 예방하는 것으로 소화 및 식욕 조절, 지방대사 조절, 체지방합성억제, 생체 에너지대사조절, 지방분화세포조절 등의 비만발생을 예방하는 것 중 어느 하나 일 수 있다.
- [0057] 본 발명에 있어서, 상기 디카페오일퀴닌산은 썩을 추출 용매로 추출하거나 추출 용매로 추출하여 제조한 추출물에 분획용매를 가하여 분획함으로써 제조할 수 있다. 본 발명에서는 추출 용매에는 제한되지 않으나, 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올이나, 에틸아세테이트 또는 아세톤 등의 극성용매, 헥산 또는 디크로로메탄의 비극성용매 또는 이들의 혼합용매를 사용할 수 있다. 보다 바람직하게는 에탄올을 사용할 수 있다. 본 발명의 일실시예에서는 상기 용매로서 80% 에탄올을 이용하여 추출하여 디카페오일퀴닌산이 포함된 썩 추출물을 제조하여, 에틸 아세테이트를 이용하여 썩 추출물로부터 디카페오일퀴닌산을 분획할 수 있다.
- [0058] 본 발명에서 사용되는 용어 "추출물(extract)"은 썩을 적절한 침출액으로 짜내고 침출액을 증발시켜 농축한 제제를 의미하는 것으로, 이에 제한되지는 않으나, 추출처리에 의해 얻어지는 추출액, 추출액의 회석액 또는 농축액, 추출액을 건조하여 얻어지는 건조물, 이들의 조정제물 또는 정제물일 수 있다. 상기 디카페오일퀴닌산은 썩으로부터 통상의 기술분야에 공지된 일반적인 추출방법, 분리 및 정제방법을 이용하여 제조할 수 있다. 상기 추출방법으로는, 이에 제한되지는 않으나, 바람직하게 열탕 추출, 열수 추출, 냉침 추출, 환류 냉각 추출 또는 초음파 추출 등의 방법을 사용할 수 있다.
- [0059] 디카페오일퀴닌산의 비만 예방 또는 개선을 위해 황해썩 추출물 또는 분획물을 단독으로 이용하거나 또는 이들을 혼합한 혼합물을 이용할 수 있다. 바람직하게는 황해썩을 각각의 용매로 추출 또는 분획한 황해썩 추출물과 황해썩 분획물을 혼합하여 비만 예방 또는 개선 효과를 향상시킬 수 있다.
- [0060] 본 발명에서, 용어 "예방"이란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 비만 발생 및 이로 인한 합병증을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0061] 본 발명에서 사용된 용어 "치료"란 상기 약학적 조성물의 투여에 의해 비만 의심 및 발병 개체의 증상이 호전되거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면, 대한 의학협회 등에서 제시된 자료를 참조하여 본원의 조성물이 효과가 있는 질환의 정확한 기준을 알고, 개선, 향상 및 치료된 정도를 판단할 수 있을 것이다.
- [0062] 본 발명에서 항비만은 비만으로 인한 합병증으로 대사성 질환을 포함하는 의미이다.
- [0063] 바람직하게 대사성질환은 당뇨병, 고지혈증, 뇌졸중, 동맥경화, 심혈관 질환 또는 비알콜성 지방간을 포함하여 대사성 질환의 예방 및 치료용 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0064] 본 발명의 약학조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에서 사용되는 용어, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 비만의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여, 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0065] 본 발명에서, 상기 약학조성물은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸의 경구형 제형, 액상, 크림상, 로션상, 페이스트상 또는 고체상의 경피 국소 도포형 제형, 좌제, 멸균 주사용액 및 분무제를 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제형일 수 있다.
- [0066] 본 발명의 약학조성물의 치료적으로 유효한 양은 여러 요소, 예를 들면 투여방법, 목적부위, 환자의 상태 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 인체에 사용 시 투여량은 안전성 및 효율성을 함께 고려하여 적정량으로 결정되어야 한다. 동물실험을 통해 결정된 유효량으로부터 인간에 사용되는 양을 추정하는 것도 가능하다. 유효한 양의 결정시 고려할 이러한 사항은, 예를 들면 Hardman and Limbird, eds., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed.(2001), Pergamon Press; 및 E.W. Martin ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed.(1990), Mack Publishing Co.에 기술되고 있다.
- [0067] 본 발명에서 약학조성물은 썩으로부터 분리된 디카페오일퀴닌산을 약제학적으로 허용 가능한 염에 추가하여 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.
- [0068] 본 발명의 약학조성물은 또한 생물학적 제제에 통상적으로 사용되는 담체, 회석제, 부형제 또는 둘 이상의 이들

의 조합을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 조성물을 생체 내 전달에 적합한 것이면 특별히 제한되지 않으며, 예를 들면, Merck Index, 13th ed., Merck & Co. Inc. 에 기재된 화합물, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로스 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 이용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주이용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 더 나아가 당 분야의 적절한 방법으로 또는 Remington's Pharmaceutical Science(Mack Publishing Company, Easton PA, 18th, 1990)에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

[0069] 본 발명의 약학조성물은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 이때 약제학적으로 허용 가능한 첨가제로는 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이드실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엷, 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 디카페오일퀴닌산 분획물에 대해 0.1 중량부 내지 90 중량부 포함되는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0070] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 비 경구 투여(예를 들어 정맥 내, 경피, 복강 내 또는 국소에 적용)하거나 경구 투여할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설률 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다.

[0071] 본 발명의 조성물의 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 통상적으로 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 과립인 이외에 다양한 부형제, 예컨대 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 함께 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다.

[0072] 본 발명의 조성물은 건강기능식품이 포함될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 용어 "건강기능식품"이란 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상 및 환 등의 형태로 제조 및 가공한 식품을 말한다. 여기서 '기능성'이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 본 발명의 건강기능식품은 통상의 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조시에는 통상의 기술분야에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 상기 건강기능식품의 제형 또한 건강기능식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 제조될 수 있다. 본 발명의 식품용 조성물은 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있으며, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나, 본 발명의 건강기능식품은 다른 비만 개선 및 치료의 효과를 증진시키기 위한 보조제로 섭취가 가능하다.

[0073] 또한, 본 발명의 조성물이 사용될 수 있는 건강식품의 종류에는 제한이 없다. 아울러 본 발명의 속 유래의 디카페오일퀴닌산을 포함하여 당업자의 선택에 따라 건강기능식품에 함유될 수 있는 적절한 기타 보조 성분과 공지의 첨가제를 혼합하여 제조할 수 있다. 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림 류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 본 발명에 따른 추출물을 주성분으로 하여 제조한 즙, 차, 젤리 및 주스 등에 첨가하여 제조할 수 있다.

[0075] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 다만, 이하에서 설명되는 실시예는 본 발명의 내용을 구체화하기 위한 예시로서 이에 의해 본 발명의 한정되는 것을 아닐 것이다.

[0077] <실시예 1>

[0078] 1-1 재료 준비

[0079] 본 발명에 사용된 3T3-L1 지방전구세포는 한국세포주은행 (KCLB, Seoul)으로부터 분양 받아 사용하였으며, 본 발명에서 사용된 3,5-dicaffeyolquinic acid (3,5-diCQA)와 4,5-dicaffeyolquinic acid (4,5-diCQA)는 Chengdu Biopurify Phytochemicals Ltd. (Chengdu, China)에서 구매하여 사용하였다. 또한, 시약으로 3-(4,5-

dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetra-zoliumbromide(MTT) assay kit는 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였고, 3T3-L1 cell 배양에 필요한 DMEM medium(Dulbecco's modified Eagle's medium)과 소 태아혈청(fetal bovine serum)은 Gibco BRL Co.(Grajd Island, NY, USA)에서 구입하고 페니실린(penicillin), 스트렙토마이신(streptomycin), 탄산수소나트륨(sodium bicarbonate)과 HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid) 및 나머지 시약은 Sigma-Aldrich Chemical Co.(St. Louis, MO, USA) 제품을 구입하여 사용하였다.

[0081] 1-2 디카페오일퀴닉산의 제조

[0082] 본 발명에서 디카페오일퀴닉산(dicaffeoylquinic acid)은 황해쑥(*Artemisia argyi*)으로부터 제조된 추출물과 분획물을 이용하였다. 냉동 건조된 황해쑥으로부터 에탄올(EtOH)로 추출된 황해쑥 에탄올 추출물과, 황해쑥을 에틸아세테이트(EtOAc)로 분획된 황해쑥 에틸아세테이트 분획물을 이용하였다. 황해쑥 에탄올 추출물 및 황해쑥 에틸아세테이트 분획물은 3,5-dicaffeoylquinic acid(3,5-diCQA)와, 4,5-dicaffeoylquinic acid(4,5-diCQA)을 각기 다른 함유량으로 함유하는 것으로 확인되었다. 본 실시예에서 제조된 황해쑥 추출물과 분획물은 농축한 후, -20℃에서 보관하여 사용하였다.

[0084] 1-3 황해쑥 추출물의 혼합물 제조

[0085] 본 실시예에서 황해 쑥 추출물의 비만 개선 효과에 대하여 연구 중 황해쑥 에탄올 추출물과 황해쑥 에틸아세테이트 분획물의 혼합물을 제조하였다.

[0086] 황해쑥 에탄올 추출물(EtOH): 황해쑥 에틸아세테이트 분획물(EtOAc)을 각각 2:8, 4:6, 6:4, 8:2로 혼합하고, 이들의 지방축적 억제 효과를 확인하였다.

[0088] <실험예 1> 독성 및 지방축적 억제

[0089] 1-1 독성 및 지방축적 억제 효과

[0090] 3T3-L1 지방전구세포(preadipocyte)의 지방세포(adipocyte)로의 분화는 0.5 mM 3-isobutyl-1-methylxanthine(Sigma, USA), 1 μM dexamethasone(Sigma, USA), 10 μg/mL insulin(Sigma, USA)이 함유된 10% FBS-DMEM(MDI배지)를 처리하여 유도하였다. 24-well tissue culture plate에 well 당 2×10^5 개의 세포를 분주하고 2일 후 10% FBS가 든 배지로 교체하였다. 2일 경과 후 MDI가 든 배지로 교체하면서 시료를 농도 별로 처리하고 2일 간격으로 총 4회 insulin과 상기 실시예의 3,5-diCQA와, 4,5-diCQA를 각각 처리하였다. 마지막으로 3,5-diCQA와, 4,5-diCQA를 처리하고 2일 경과 후 위상차 현미경을 이용하여 지방세포 분화 정도 및 시료에 의한 분화 억제 정도를 200배 배율로 관찰하여 촬영한 후, 지방세포 분화 억제능 및 TG 생성 저해능을 Oil Red O staining을 통해 분석하였다. 지방세포 분화 및 시료 처리가 완료된 세포를 1× phosphate buffered saline (PBS)로 씻어준 다음 10% 포르말린(formalin)으로 고정하고 Oil Red O staining solution을 처리한 후 30분간 염색하였다. 염색 완료 후 100% 아이소프로판올(isopropanol)을 사용하여 염색된 지방을 추출하고 multi-plate reader를 이용하여 500 nm에서 측정하였다.

[0091] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 3,5-diCQA와 4,5-diCQA의 MTT assay를 이용한 지방세포에서의 세포독성 검사 결과를 나타낸 것이다. (A)는 3,5-diCQA의 세포 독성 검사 결과이고, (B)는 4,5-diCQA의 세포 독성 검사 결과이다. 도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 3,5-diCQA와 4,5-diCQA의 지방세포에서의 지질 축적에 미치는 영향을 나타낸 것이다. (A)는 3T3-L1 지방 세포에서 3,5-diCQA, 4,5-diCQA가 Oil Red O 염색시에 나타난 결과이고, (B)는 (A)의 시각화한 것이다. 실험 결과 MTT assay를 통해 쑥의 주요 물질로 분석된 3,5-diCQA와 4,5-diCQA의 세포 독성이 100μM 에서도 없는 것을 확인하고, ORO staining을 활용하여 지방축적 억제 활성을 확인하였다. 상세 하게 3T3-L1 지방전구세포의 지방축적을 유도하였을 때 150%까지 지방축적이 발생하였지만 4,5-diCQA와 3,5-diCQA를 처리하였을 경우 각각 140%, 134%로 지방축적이 줄어드는 것을 확인하였으며, 이러한 결과를 통해 3,5-diCQA 보다 4,5-diCQA의 지방축적 억제 활성이 우수한 것을 확인하였다.

[0093] 1-2 지방 축적과 관련된 단백질의 발현 변화 확인

[0094] 6-well tissue culture plate에 3×10^5 개의 세포를 분주하고 지방 생성 억제능 분석과 동일한 방법으로 3,5-diCQA, 4,5-diCQA 및, 양성대조군인 CGA(클로로젠산; chlorogenic acid)를 처리한 후 cell lysate를 추출하여 Bradford assay로 단백질 농도를 결정한 후 10% sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis(SDS-PAGE)로 전기영동하고, polyvinylidene difluoride(PVDF) membrane에 blotting한 후 대상 단백질의 일차 항체와 hybridization하였다. 이후 iBright™ CL1000 Imaging System(Thermo Fisher, Waltham, MA)로 결과를 분석하였다.

[0095] 도 3은 본 발명의 일실시예에 따른 3,5-diCQA와 4,5-diCQA, CGA의 지방세포에서 지방생성 신호 분자(adipogenesis signaling molecule)의 발현에 미치는 영향을 나타낸 것이다. (A)는 세포의 사멸을 유발하는 p-JNK 단백질의 변화를 나타낸 것이고, (B)는 p-AMPK의 발현을 억제하는 p-Akt 단백질 변화를 나타낸 것이고, (C)는 발현량 증가에 따라 지방축적이 억제되는 p-AMPK의 변화를 나타낸 것이다. 실험 결과, 본 발명의 3,5-diCQA, 4,5-diCQA는 양성 대조군인 CGA(클로로젠산; chlorogenic acid)에 비하여 p-JNK 단백질의 발현이 현저히 낮아지는 것으로 나타났고, 지방축적을 억제하는 p-AMPK 단백질의 발현이 증가시키는 것으로 확인되었다. 또한, 본 발명의 3,5-diCQA, 4,5-diCQA 중에는 4,5-diCQA가 3,5-diCQA보다 지방축적을 억제하는 단백질 발현을 증가시키는 것으로 확인되었으며, 세포사멸을 유도하는 p-JNK 단백질 발현도 감소시키는 것으로 확인되었다.

[0097] 1-3 α-amylase 와 α-glucosidase 당분해 저해활성

[0098] α-amylase 활성 억제 측정은 시료액과 0.02 M sodium phosphate buffer(pH 6.9 with 0.006 M sodium chloride)에 α-amylase(porcine pancreatic α-amylase, sigma) 솔루션을 용해시켜 0.5 mg/mL의 농도로 효소액을 제조하며, microplate reader를 이용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0099] α-Glucosidase 활성 억제 측정은 0.1 M phosphate buffer(pH 6.9)에 p-nitrophenol-α-D-glucopyranoside(PNPG, Sigma)를 용해시켜 5 mM의 농도로 기질용액을 조제하며, p-nitrophenol (PNP)은 microplate reader를 이용하여 405 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0100] 도 4는 본 발명의 일실시예에 따른 3,5-diCQA와 4,5-diCQA의 (A) α-glucosidase와 (B) α-amylase의 당분해 저해 활성을 나타낸 것이다. 3,5-diCQA와 4,5-diCQA의 α-amylase 와 glucosidase 저해 활성을 비교한 결과, 아카보즈(acarbose)에 비하여 낮은 당분해 저해활성을 보였지만, 4,5-diCQA가 3,5-diCQA에 비해 높은 당분해 저해 활성을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 당질의 소화분야에서 소화흡수 억제제로서의 유용성을 나타내는 것이다.

[0102] <실험예 2> 비만에 대한 3,5-diCQA, 4,5-diCQA의 개선효과

[0103] 2-1 고지방식으로 유도된 비만에 대한 개선

[0104] 4주령 C57BL/6 male mouse를 실험 동물 공급업체(Samtako Bio Korea, Korea)로부터 구입하여 7일 동안 적응시킨다. 모든 실험동물은 온도($24 \pm 1^\circ\text{C}$)와 습도(55%)를 일정하게 유지하고, 12시간 채광, 12시간 차광 조건에서 충분한 양의 식수와 사료를 공급한다. 각 group당 7마리씩 3 group으로 나누어 일주일간 일반식으로 적응시킨 후 정상식이군(normal diet)을 제외한 모든 실험군은 지방함량이 60%인 고지방식이(high fat diet)로 16 주간 비만을 유도한 후 17주에서 21주까지 샘플 추출물의 항비만 효과를 살펴보기 위하여 고지방식이와 샘플을 경구 투여하면서 사육한다. 실험기간 중 동물의 상태를 관찰하면서 체중과 식이섭취량을 7일에 1번씩 측정하였다.

[0105] 도 5는 본 발명의 일실시예에 따른 3,5-diCQA와 4,5-diCQA의 고지방식으로 유도된 비만 마우스에서의 (A)체중 증가 및, (B) 부고환 지방 조직 중량에 미치는 영향을 나타낸 것이다. 16주간의 고지방식으로 인해 비만이 유도된 쥐에 대한 3,5-diCQA, 4,5-diCQA의 효과를 확인한 결과, 4주간의 식이에서 샘플을 섭취한 그룹에서의 체중 증가를 어느정도 억제하는 것으로 확인이 되었으나, 효과는 미비하였다. 하지만 내장지방의 축적을 확인한 결과 3,5-diCQA와 4,5-diCQA 분획물을 섭취한 그룹에서의 내장지방이 크게 감소하는 것으로 확인되었다.

[0107] 2-2 혈청분석을 통한 생화학적 분석

[0108] 실험 식이를 경구 투여한 후 종료일에 실험동물을 ethyl ether로 마취하여 심장에서 채혈하고, 채혈된 혈액은 37°C water bath에 두었다가 15,000 rpm에서 15분간 4°C에서 원심분리한 혈청을 분석시료로 사용하여 생화학적 분석을 하였다. 본 실험에 2-에서 생화학적 실험은 혈청의 중성지방, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 농도, BUN, CRE, GLU, GOT, GPT를 자동 혈액 분석기(DRI-CHEM 4000i, FUGIFILM, Tokyo, Japan)로 측정하고, LDL-콜레스테롤은 Friedewald 등의 방법에 따라 계산식, 총콜레스테롤-(중성지방+HDL-콜레스테롤)/5에 의하여 산출하고, VLDL-콜레스테롤은 총콜레스테롤-(HDL-콜레스테롤+LDL-콜레스테롤)에 의하여 산출하였다.

[0109] 하기 표 1은 Glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), 글루타민 pyruvic transaminase (GPT), 혈액 요소 질소 (BUN), 크레아틴 (CRE), 젖산 탈수소 효소 (LDH), 총 콜레스테롤 (TCHO), 트리글리세리드 (TG)에 대한 4,5-diCQA의 효과를 나타낸 것이고, 고밀도 지단백 콜레스테롤 및 총 콜레스테롤 비(HTR)와 저밀도 지단백 콜레스테롤 (LDLC)을 나타낸 것이다.

표 1

	GOT (U/L)	GTP (U/L)	BUN (mg/dl)	CRE (mg/dl)	TG (mg/dl)	TCHO (mg/dl)	HTR (%) [*]	LDLC (mg/dl) [*]	LDH (U/L) [*]
Normal	57.7 ± 14.4 ^c	41.0 ± 8.0 ^c	16.6 ± 4.1 ^a	0.13 ± 0.05 ^a	127.9 ± 51.0 ^a	98.7 ± 17.0 ^c	58.7 ± 3.9 ^b	15.0 ± 3.9 ^b	178.1 ± 56.8 ^c
HFD control	181.1 ± 26.6 ^a	250.9 ± 70.2 ^a	13.5 ± 1.9 ^b	0.13 ± 0.04 ^a	145.1 ± 14.6 ^{3a}	233.6 ± 40.3 ^a	63.2 ± 6.9 ^a	57.0 ± 21.6 ^a	906.7 ± 415.2 ^a
HFD 4,5-diCQA	159.1 ± 46.6 ^a	199.7 ± 56.2 ^a	13.3 ± 2.4 ^b	0.11 ± 0.04 ^a	126.4 ± 24.4 ^a	171 ± 30.7 ^b	58.0 ± 6.5 ^a	44.9 ± 4.5 ^a	877.9 ± 192.7 ^b

Results shown are mean ± SD (n = 7). Data were statistically considered at p < 0.05, and different small letters represent statistical difference.
^{*}HTR (%) = high density lipoprotein cholesterol (HDL)/TCHO × 100.
^{*}LDLC (mg/dl) = TCHO-(HDL + TG/5).

[0110]

[0111] 표 1에 나타낸 바와 같이, 혈청분석 결과에서 상기 실시예의 4,5-diCQA 분획물을 섭취한 그룹에서 간손상 및 지방간의 지표로서 확인되는 GOT, GPT의 수준이 감소하는 것이 확인되었다. 또한 총 콜레스테롤(TCHO), 중성지방 (TG), LDLC의 양이 감소되는 것으로 확인되었다. 즉, 4,5-diCQA가 비만으로 인해 발생하는 간손상과 지방간의 형성 및 이상지질혈증의 개선에도 큰 도움을 주는 것으로 보인다.

[0113] <실험예 3> 황해썩 추출물과 분획물의 혼합물의 비만개선 효과

[0114] 실시예 1에서 확인된 황해썩 에틸아세테이트 분획물과 황해썩 에탄올 추출물을 혼합하여 혼합물을 제조하였으며, 최적의 비만개선 효과를 갖는 혼합비율을 확인하였다.

[0115] 실시예 1에서 확인된 황해썩 에틸아세테이트 분획물(EtOAc)의 물질을 UPLC Q-TOF/MS system을 통해 분석한 결과 디카페오일퀴닌산(3,5-dicaffeoylquinic acid, 4,5-dicaffeoylquinic acid and dicaffeoylquinic acid glucoside)이 주요 물질로 동정되었다(도 6).

[0116] 또한, 황해썩의 에탄올 추출물(EtOH)과 에틸아세테이트 분획물(EtOAc)을 각각 2:8, 4:6, 6:4, 8:2로 혼합하고, 3T3-L1 지방전구세포를 이용하여 이들의 지방축적 억제효과를 확인하였다(도 7). 실험결과에서 독성이 확인되지 않는 농도인 100 µg/mL의 농도에서 EtOAc:EtOH(8:2)의 혼합물이 다른 혼합물들에 비해 유의적으로 우수한 지방 축적 저해 활성이 확인되었다.

[0118] <실험예 4> 황해썩 추출물과 분획물의 혼합물의 당 분해 저해활성

[0119] 본 실험예에서 당 분해 저해활성 실험인 α-amylase와 α-glucosidase저해 활성을 측정한 결과, EtOAc:EtOH(8:2)의 혼합물이 다른 혼합물들과 비교하였을 때, 매우 우수한 당 분해 저해 활성이 확인되었다(도 8). 구체적으로 α-amylase 저해활성 실험에서는, EtOAc:EtOH(8:2) 혼합물은 다른 혼합물에 비해 유의적으로 매우 우수한 α-amylase저해활성이 확인되었다. α-glucosidase 저해 활성에서도 EtOAc:EtOH(8:2)의 혼합물이 가장 우수한 저해활성을 나타내었으며, 주목할 점으로 양성대조군으로 알파 글루코시다제 억제제인 Acarbose (250 µg/mL)와 동일한 농도에서 Acarbose 보다도 우수한 α-glucosidase 저해 활성이 확인되었다.

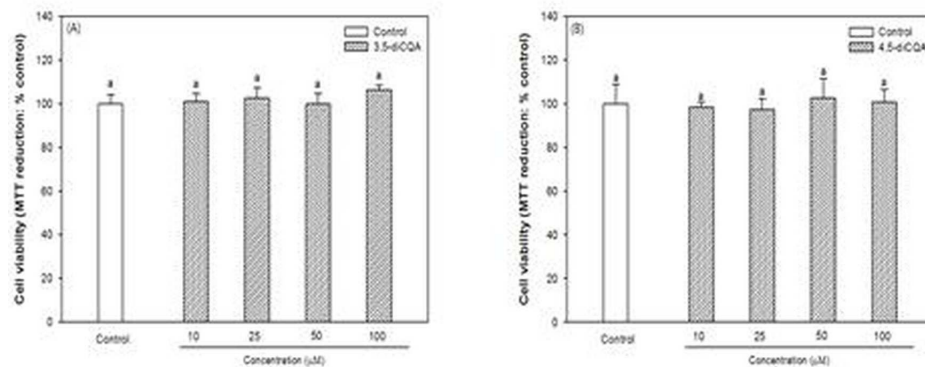
[0120] 결과적으로 본 실험에에서는 황해쪽 에틸아세테이트 분획물과 에탄올 추출물의 (8:2) 혼합물은 유의적으로 비만 개선 효과가 증진되는 것을 확인하였다.

[0122] 앞서 살펴본 바와 같이 본 발명의 3,5-diCQA, 4,5-diCQA는 항비만 기능성을 가지는 것으로 확인된다. 이는 천연 물질로서 화학적인 의약품 보다는 접근이 용이하고 부작용이 적으므로, 새로운 항비만 및 대사성 질환 치료 및 개선 소재로서 유용하다.

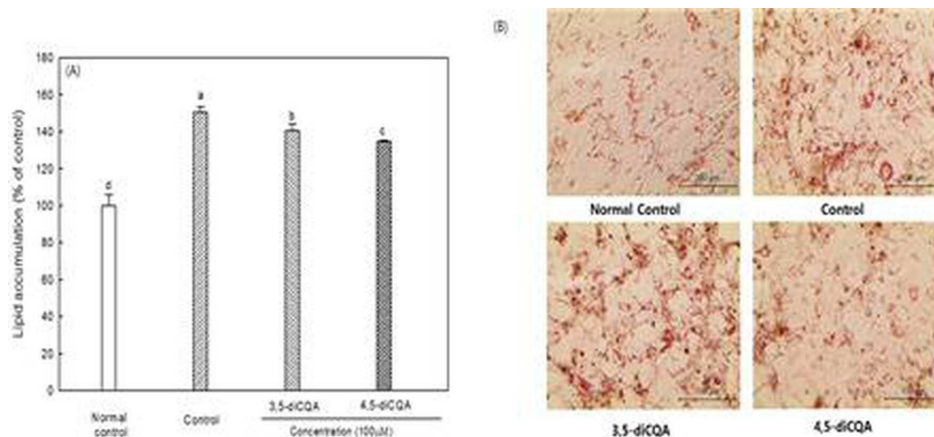
[0124] 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따른 디카페오일퀴닌산을 유효성분으로 함유하는 비만 개선 조성물은 발명의 구체적인 실시예를 상세하게 설명되었으나, 본 발명의 사상을 이해하는 당업자는 동일한 사상의 범위 내에서 다른 구성요소를 추가, 변경, 삭제 등을 통하여, 퇴보적인 다른 발명이나 본 발명 사상의 범위 내에 포함되는 다른 실시예를 용이하게 제안할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구의 범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구의 범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

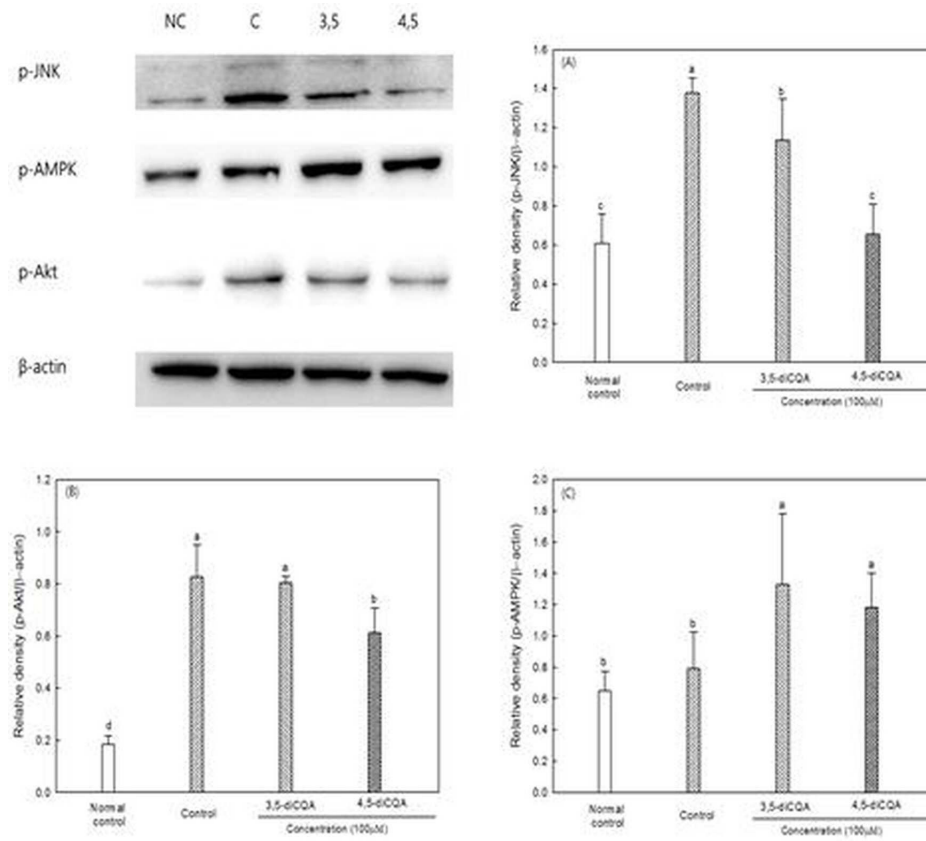
도면1



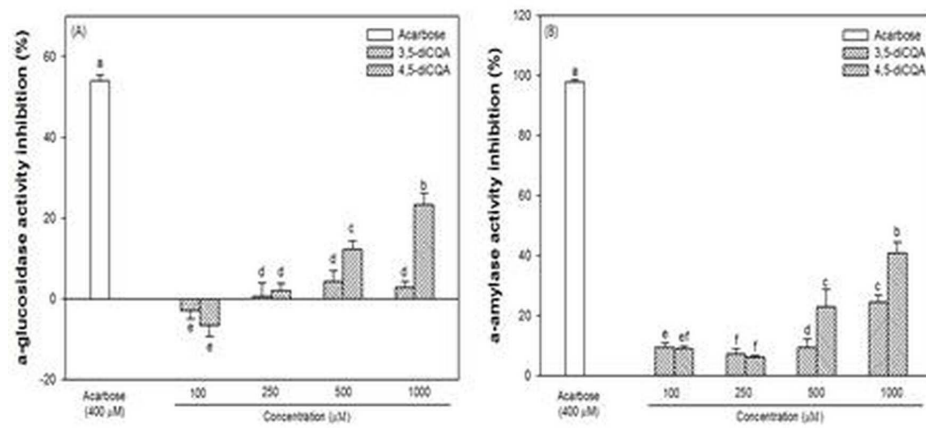
도면2



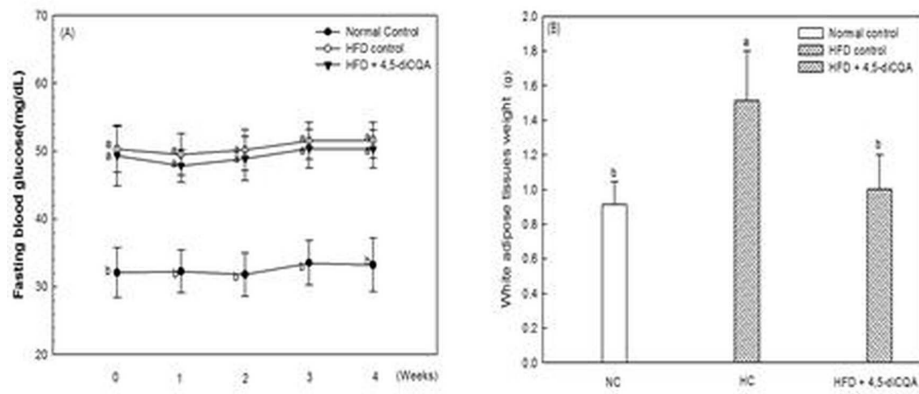
도면3



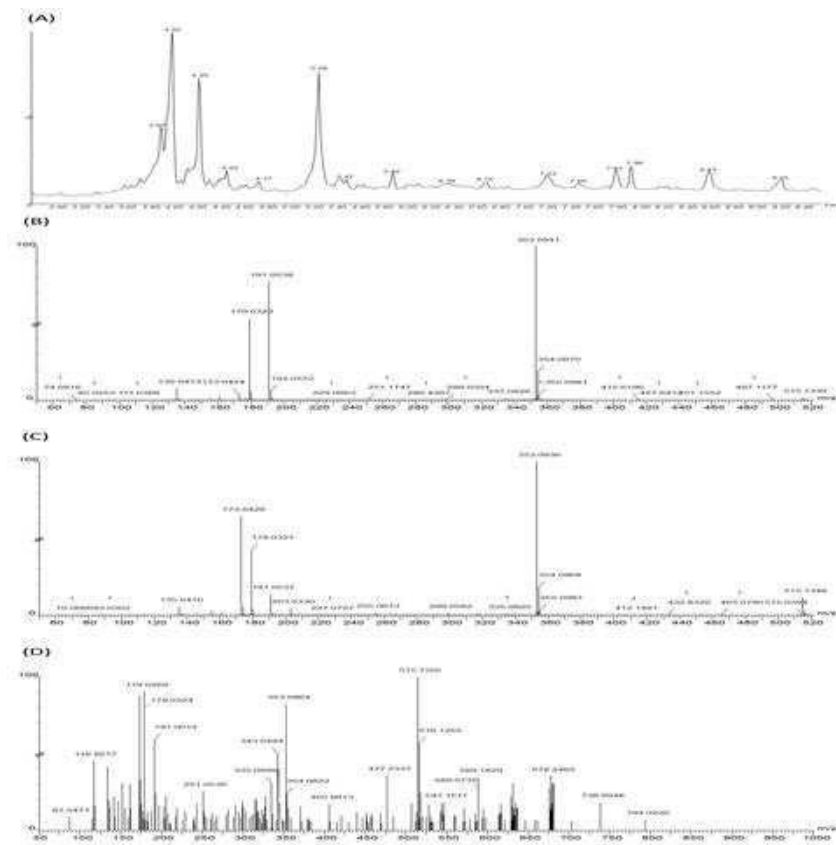
도면4



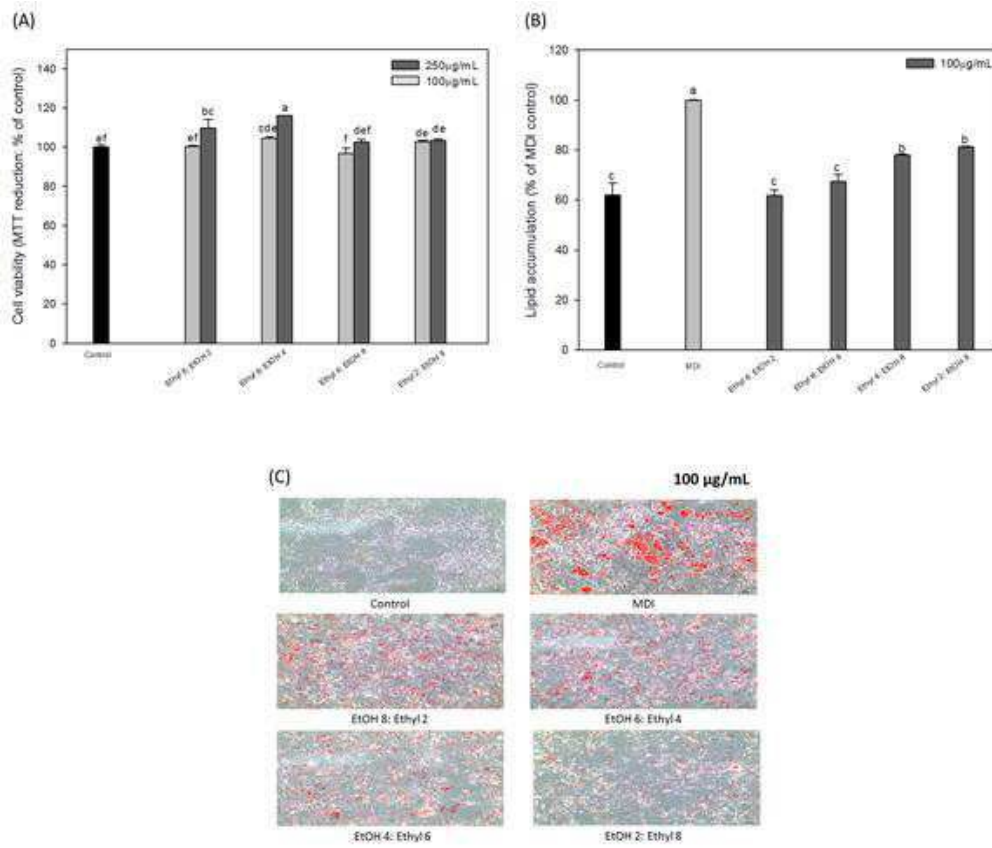
도면5



도면6



도면7



도면8

