



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0064322
(43) 공개일자 2017년06월09일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 36/258</i> (2006.01) <i>A23L 1/30</i> (2006.01)
 <i>A61K 36/232</i> (2006.01) <i>A61K 36/752</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 36/258</i> (2013.01)
 <i>A23L 33/105</i> (2016.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-0169954
 (22) 출원일자 2015년12월01일
 심사청구일자 2015년12월01일</p> | <p>(71) 출원인
 충남대학교산학협력단
 대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)</p> <p>(72) 발명자
 강종성
 대전광역시 유성구 어은로 57, 118동 801호(어은동, 한빛아파트)
 김영호
 대전광역시 유성구 봉명로 48, 801동 302호(원신동, 신안인스빌리베라)
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인 공간</p> |
|--|---|

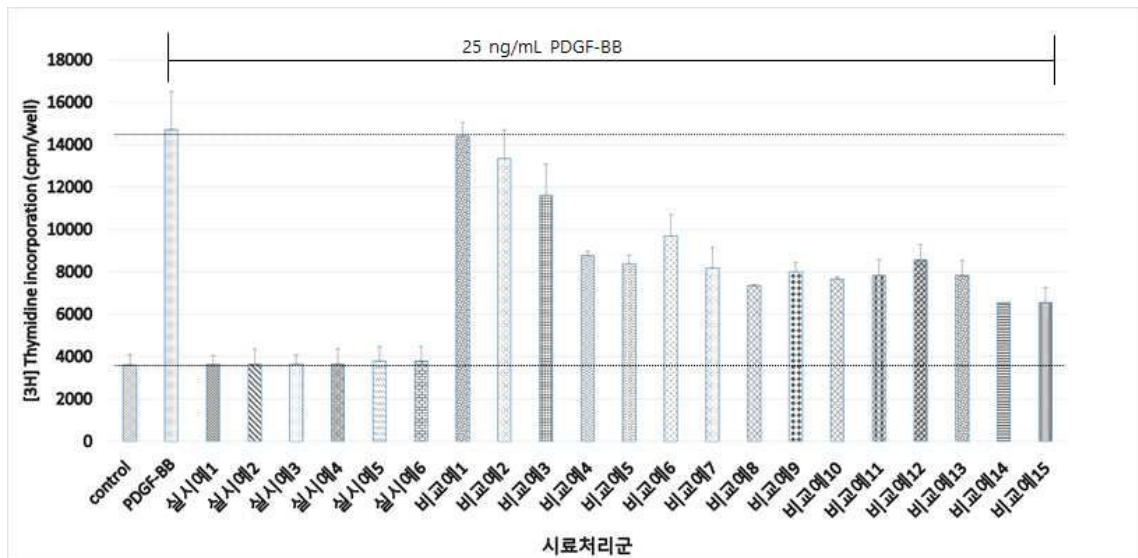
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이며, 상기 혼합물은 혈관 평활근 세포의 이상 증식을 억제하는 효과가 우수하여 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있는 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 36/232 (2013.01)

A61K 36/752 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/30 (2013.01)

A23V 2300/14 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

명창선

대전광역시 유성구 대학로 59, 1212호(봉명동)

조종운

충청남도 계룡시 두마면 입암길 102-33

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2009-0093815

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 대학중점연구소 사업

연구과제명 심혈관계 질환 치료제 개발 기반연구

기 여 율 1/1

주관기관 충남대학교 산학협력단

연구기간 2009.09.01 ~ 2018.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

홍삼(red ginseng) 추출물, 당귀(*Angelicae gigantis* Radix) 추출물 및 진피(citrus peel) 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환(vascular smooth muscle cell hyper-proliferative disease)의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 혼합물은, 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 25~50:0.2~10:45~70의 중량비로 혼합한 혼합물인 것을 특징으로 하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물은, 홍삼, 당귀 및 진피를 물, C1 내지 C4의 저급 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출한 것을 특징으로 하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환은, 동맥경화증, 심부전증, 심근경색증, 협심증, 부정맥증, 허혈성 심장질환, 뇌경색, 뇌출혈, 뇌졸중, 혈관협착증, 혈관재협착증, 말초혈관협착증 및 경혈관 동맥 성형술 후 발생 하는 합병증으로 이루어진 군에서 선택되는 질환인 것을 특징으로 하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 5

홍삼(red ginseng) 추출물, 당귀(*Angelicae gigantis* Radix) 추출물 및 진피(citrus peel) 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환(vascular smooth muscle cell hyper-proliferative disease)의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 혼합물은, 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 25~50:0.2~10:45~70의 중량비로 혼합한 혼합물인 것을 특징으로 하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물은, 홍삼, 당귀 및 진피를 물, C1 내지 C4의 저급 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출한 것을 특징으로 하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 8

제5항에 있어서,

상기 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환은, 동맥경화증, 심부전증, 심근경색증, 협심증, 부정맥증, 허혈성

심장질환, 뇌경색, 뇌출혈, 뇌졸중, 혈관협착증, 혈관재협착증, 말초혈관협착증 및 경혈관 동맥 성형술 후 발생하는 합병증으로 이루어진 군에서 선택되는 질환인 것을 특징으로 하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 9

(1공정) 홍삼을 80~100℃의 온도에서 2~6시간 동안 열수추출한 후, 여과 및 건조하고 분말화하여 홍삼 추출물을 얻는 단계;

(2공정) 당귀 및 진피를 추출용매로 추출한 후, 여과 및 건조하고 분말화하여 당귀 추출물 및 진피 추출물을 얻는 단계; 및

(3공정) 상기 1공정의 홍삼 추출물과 2공정의 당귀 추출물 및 진피 추출물을 25~50:0.2~10:45~70의 중량비로 혼합하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 식생활의 서구화와 생활패턴의 변화로 인해 각종 동맥경화증류, 심부전증, 심근경색증, 혈관협착증, 혈관재협착증, 협심증, 부정맥증, 심장질환증, 뇌졸중 및 말초혈관협착증 등의 혈관질환에 대한 발병률이 급격히 증가하고 있다. 2010년 통계청 발표에 의하면, 악성 종양(암) 다음으로 혈관질환이 우리나라 사망원인 2위로 밝혀졌으며, 특히 남성은 55세 이상, 여성은 65세 이상에서의 사망률이 급격히 증가하고 있다.

[0003] 현재까지 혈관질환을 치료하기 위해, 약물요법, 유전자 치료법, 스텐트 삽입술과 같은 경피적 관동맥 삽입술, 외과적인 관동맥 우회술 등의 재관류 요법 등이 시행 중에 있으나, 상기와 같은 수술요법은 효율성은 높지만 수술 후 약 3~6개월이 지나면 40%의 환자에게서 재협착(restenosis)이 일어난다는 단점이 있다(Ryan, T. J. et al., 1993). 즉, 스텐트 시술 등과 같은 외과적 수술로 인해 내피세포가 손상되는 경우에는, 정상적인 경우와는 다르게, 활성화된 혈소판에서 분비되는 혈소판 유래 성장인자(PDGF, platelet-derived growth factor)와 혈장 중에 포함되어 있는 다양한 사이토카인이 분비되어 혈관 평활근 세포의 증식, 이동, 단백질 합성능력 등의 급격한 변화를 유도하므로, 동맥내강이 좁아져서 동맥경화 또는 혈관재협착에 이르게 된다(Ross, R., 1999; Sachinidis, A. et al., 1990).

[0004] 혈관재협착을 예방하기 위한 방법으로서, 항응고제, 항혈소판제, 콜레스테롤 생합성 저해제, 지질저하제, 엔지오텐신 전환효소 저해제(angiotensin converting enzyme inhibitors), 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 저해제(platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors), 혈소판 유래 성장인자 억제제(anti-proliferative agents) 등을 이용하여 시도하고 있으나 뚜렷한 효과가 없는 실정이며, 혈관재협착 억제제로서 텍솔, 헤파린, 에스트로겐 등이 현재 활발히 연구개발 중에 있지만 이 또한 확실한 성과를 거두지 못하고 있다(Lefkovits, J. et al., 1997). 이와 관련된 선행문헌으로, 한국등록특허 제478671호에는 클로트리마졸을 유효성분으로 포함하는 혈관 재협착 예방 및 치료용 약학 조성물이 개시되어 있으며, 한국등록특허 제516026호에는 코디세핀을 유효성분으로 하는 혈관 재협착 방지용 조성물이 개시되어 있고, 한국등록특허 제817932호에는 베르바민을 유효성분으로 포함하는 조성물이 스텐트 시술 후에 발생하는 혈관재협착의 예방 효과에 대해 개시되어 있지만, 이러한 혈관재협착 억제제는 혈관재협착을 방지하는 것 이외의, 상처재생억제, 혈관손상, 간독성, 신장손상, 혈소판응집억제에 의한 출혈량 증가 등의 다양한 부작용을 나타내기 때문에, 안전성이 입증된 다양한 천연물로부터 유래된 물질을 개발하여 혈관재협착을 억제하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있으나, 별다른 연구 성과가 보고되지 않는 실정이다. 따라서 안전하면서도 효과적으로 혈관재협착을 억제할 수 있는 물질을 개발하여야 할 필요성이 끊임없이 대두되고 있다.

[0005] 홍삼(紅衫, red ginseng)은 인삼(人蔘, ginseng)의 뿌리를 찌서 제조한 붉은 인삼으로, 홍삼의 제조에 이용될 수 있는 인삼은 파낙스(Panax)속에 속하는 다년생 식물인 고려인삼(*Panax ginseng*), 화기삼(*Panax*

quinquefolia), 전칠삼(삼칠, *Panax notoginseng*), 죽절삼(*Panax vietnamensis*), 파낙스 엘레가티오르(*Panax elegator*), 파낙스 완지아누스(*Panax wangianus*) 또는 파낙스 비핀라티피두스(*Panax bipinratifidus*), 파낙스 안구스티폴리움(*Panax angustifolium*) 등이 있다. 홍삼은 사포닌을 다량 함유하고 있는데, 이는 타 식물계에 거의 존재하지 않는 담마란(dammarane) 계열의 트리테르페노이드(triterpenoid) 사포닌으로서, 홍삼 특유의 사포닌 성분으로는 진세노사이드(ginsenoside) Rh2, Rg2, Rg3, Rg1, Rh1 등이 있다. 홍삼과 관련된 선행문헌에서, 자양강장작용, 면역증강작용, 혈당강하 효과, 혈소판 응집 억제 등을 통한 혈액 흐름의 도움, 기억력 개선 등의 효과가 있음을 보고하였으며, 이 외에도 항암효과(허정무 등, 2011), 항산화 활성(차재영 등, 2009) 등의 효과가 있음을 보고하였다. 또한, 한국등록특허 제1222845호에는 홍삼추출물의 감식초 반응혼합물이 혈관질환에 치료효과가 있음이 개시되어 있고, 한국등록특허 제740609호에는 진세노사이드를 함유하는 인삼, 홍삼 또는 가공인삼 추출물이 혈관 협착 및 재협착에 치료효과가 있음을 개시하였다.

[0006] 당귀(當歸, *Angelicae Gigantis Radix*)는 참당귀(*Angelica gigas* Nakai)의 뿌리를 사용하며, 중국에서는 중국 당귀(*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels; 中國當歸)를 사용하고, 일본에서는 왜당귀(*Angelica acutiloba* (Sieb.&Zuc.) Kitagawa)를 사용한다. 당귀에는 주로 쿠마린(coumarin) 계열의 데커신(decursin), 데커시놀(decursinol), 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate) 등이 함유되어 있으며, 상기 데커신과 데커시놀은 진정, 진통, 진경작용, 항종양작용, 뇌세포 보호작용 등에 대한 효과가 있다. 특히, 혈소판 응집 억제작용이 있어 혈관 치료에 효과가 있는 것으로도 알려져 있으며, 한방에서는 당귀가 빈혈증, 부인병, 임신부의 산후 회복에 주로 쓰이고, 이외에도 심한 기침, 부스럼 등에 효과가 있다고 알려져 있다. 또한, 당귀는 자궁을 튼튼하게 할 뿐 아니라 생리를 조절하여 어혈 등의 노폐물을 빼내는 역할을 하며 냉증, 혈액 불량 등을 개선시키며, 산전 산후의 회복에 도움이 되고, 피가 부족할 때 보혈작용을 할 뿐만 아니라, 피의 순환을 원활하게 해주고, 혈액 정화작용 및 장의 운동을 활발하게 해주므로 손발이 찬 증상을 개선시킬 수 있다고 한다(생약학교재편찬 위원회, 2003).

[0007] 당귀에 관한 선행문헌으로는, 랫드(rat)의 손상된 좌골신경에 대한 재생 효과(홍순성 등, 2008), 당귀 추출물 및 데커신의 피부노화 억제 효과(유미애, 2011) 등에 대한 연구가 개시되어 있으며, 한국등록특허 제633096호에는 데커신 또는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 혈관이완제에 대해 개시되어 있다.

[0008] 진피(陳皮, *Citri Unshii Pericarpium*)는 우리나라의 경우, 운향과의 귤(*Citrus unshiu* Markovich) 또는 동속 근연식물(산초과 Rutaceae)의 성숙한 과피를 말한다. 일본에서는 귤(*C. unshiu* Markovich)과 병감(*C. reticulata* Blanco; 柑)을 진피로, 귤감(*C. tachibana*(Makino) Tanaka; 橘柑)을 귤피(橘皮)로 사용하고 있으며 중국에서는 병감(*C. reticulata* Blanco; 柑) 및 그 재배변종을 진피로 규정하고 있다. 건조된 귤피에는 플라보노이드(flavonoid) 계열의 헤스페리딘(hesperidin), 루틴(rutin), 나린진(naringin), 네오헤스페리딘(neohesperidin), 리모노이드(limonoid) 계열의 노밀리닉산(nomilinic acid) 등이 함유되어 있으며, 이 외에도, 비타민 B1, 비타민 C, 칼슘, 철분, 식이섬유 등이 다량 함유되어 있다. 진피의 약효로는 건위, 구풍작용, 항알러지 작용 등이 있으나 가장 주된 효과는 모세관혈관 강화작용을 들 수 있으며, 이로 인해 진피를 고혈압, 뇌출혈, 뇌경색 등의 여러 혈관 질환의 예방 및 치료에 이용할 수 있다.

[0009] 진피에 관한 선행문헌으로, 항복소포자충 효과(김혜경 등, 2008), 제주산 진피를 이용한 단일 침출차의 가공 특성 및 항산화성 효과(유경미 등, 2005), 항염 효과(정성웅, 2009) 등의 연구가 개시되었으며, 한국공개특허 제2014-0115887호에는 진피추출물을 유효성분으로 함유하는 혈관신생용 약학조성물에 대해 개시되어 있다.

[0010] 상기에 언급한 바와 같이 홍삼, 당귀 및 진피의 각 추출물들이 혈관재협착 및 혈관 이완 효과가 있음은 개시된 바 있으나, 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 모두 포함하는 혼합물이 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환에 효과가 있음에 대해서는 아직까지 개시된 바 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제478671호, 클로트리마졸을 포함하는 혈관 재협착 예방 및 치료용약학 조성물 및 스텐트, 2005년 03월 15일, 등록.

(특허문헌 0002) 한국등록특허 제516026호, 코디세핀을 유효성분으로 하는 혈관재협착 방지용 조성물, 2005년 09월 13일, 등록.

(특허문헌 0003) 한국등록특허 제633096호, 데커신 또는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 혈관이완제, 2006년

09월 29일, 등록.

(특허문헌 0004) 한국등록특허 제740609호, 진세노사이드를 포함하는 혈관 협착 및 재협착 예방 또는 치료용 조성물, 2007년 07월 11일, 등록.

(특허문헌 0005) 한국등록특허 제817932호, 베르바민을 유효성분으로 포함하는 혈관 재협착 예방제, 2008년 04월 01일, 등록.

(특허문헌 0006) 한국등록특허 제1222845호, 홍삼 추출물의 감식초 반응 혼합물을 함유한 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물, 2013년 01월 10일, 등록.

(특허문헌 0007) 한국등록특허 제1392204호, 홍삼, 당귀, 진피 및 녹차의 생약 추출물을 함유하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물, 2014년 04월 29일, 등록.

(특허문헌 0008) 한국공개특허 제2014-0115887호, 진피 추출물을 유효성분으로 함유하는 혈관신생용 약학적 조성물, 2014년 10월 01일, 공개.

비특허문헌

[0012]

(비특허문헌 0001) Chamley, J. H. et al., Comparison of vascular smooth muscle cells from adult human, monkey and rabbit in primary culture and in subculture, Cell and Tissue Research, 177, 503-522, 1977.

(비특허문헌 0002) Kim, J. H. et al., Luteolin prevents PDGF-BB-induced proliferation of vascular smooth muscle cells by inhibition of PDGF beta-receptor phosphorylation, Biochem. Pharmacol., 69, 1715-1721, 2005.

(비특허문헌 0003) Lefkovits, J. et al., Pharmacological approaches for the prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention, Progr. Cardiovas. Dis., 40, 141-158, 1997.

(비특허문헌 0004) Lee, J. J. et al., Inhibitory effect of fenofibrate on neointima hyperplasia via G0/G1 arrest of cell proliferation, Eur. J. Pharmacol., 650, 342-349, 2011.

(비특허문헌 0005) Ryan, T. J. et al., Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty, J. Am. Coll. Cardiol., 22, 2033-2054, 1993.

(비특허문헌 0006) Ross, R., Atherosclerosis - an inflammatory disease, N. Engl. J. Med., 340, 115-126, 1999.

(비특허문헌 0007) Sachinidis, A. et al., Different effects of platelet-derived growth factor isoforms on rat vascular smooth muscle cells. J. Biol. Chem., 265, 10238-10243, 1990.

(비특허문헌 0008) 김혜경 등, 한약재 진피의 항톡소포자충 효과 확인, 동의생리병리학회지, 22(1), 96-99, 2008.

(비특허문헌 0009) 생약학교재편찬 위원회, 생약학, 2003.

(비특허문헌 0010) 유경미 등, 제주산 진피를 이용한 단일 침출물의 가공 특성 및 항산화성, 한국식품조리과학회지, 21(3), 354-359, 2005.

(비특허문헌 0011) 유미애, 당귀 추출물 및 테커신의 피부노화 억제효능에 대한 연구, 아주대학교, 박사학위논문, 2011.

(비특허문헌 0012) 정성웅, 진피의 항염효과에 관한 연구, 경희대학교 박사학위논문, 2009.

(비특허문헌 0013) 차재영 등, 발효홍삼 분말 급여에 의한 흰쥐의 혈청 지질 농도 및 항산화 활성에 미치는 영향, 한국식품영양과학회지, 38(9), 1153-1160, 2009.

(비특허문헌 0014) 허정무 등, 홍삼의 에탄올 추출물의 감마선 조사를 통한 항암효과 증대, Journal of applied biological chemistry, 54(1), 15-20, 2011.

(비특허문헌 0015) 홍순성 등, 당귀가 랫드(rat)의 손상된 좌골신경 재생에 미치는 영향, 대한한의학회지,

29(2), 133-150, 2008.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명의 목적은 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명은 홍삼(*red ginseng*) 추출물, 당귀(*Angelicae gigantis Radix*) 추출물 및 진피(*citrus peel*) 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환(*vascular smooth muscle cell hyperproliferative disease*)의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

[0015] 상기 혼합물은, 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 25~50:0.2~10:45~70의 중량비로 혼합한 혼합물이며, 상기 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물은, 홍삼, 당귀 및 진피를 물, C1 내지 C4의 저급 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출한 것이다.

[0016] 상기 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환은, 동맥경화증, 심부전증, 심근경색증, 협심증, 부정맥증, 허혈성 심장질환, 뇌경색, 뇌출혈, 뇌졸중, 혈관협착증, 혈관재협착증, 말초혈관협착증 및 경혈관 동맥 성형술 후 발생하는 합병증으로 이루어진 군에서 선택되는 질환일 수 있다.

[0017] 또 다른 일면에 있어서, 본 발명은 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품에 관한 것이다.

[0018] 본 발명은 또한,

[0019] (1공정) 홍삼을 80~100℃의 온도에서 2~6시간 동안 열수추출한 후, 여과 및 건조하고 분말화하여 홍삼 추출물을 얻는 단계;

[0020] (2공정) 당귀 및 진피를 추출용매로 추출한 후, 여과 및 건조하고 분말화하여 당귀 추출물 및 진피 추출물을 얻는 단계; 및

[0021] (3공정) 상기 1공정의 홍삼 추출물과 2공정의 당귀 추출물 및 진피 추출물을 25~50:0.2~10:45~70의 중량비로 혼합하는 단계;

[0022] 를 포함하는 것을 특징으로 하는 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물의 제조방법에 관한 것이다.

[0023] 이하 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0024] 본 발명은 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

[0025] 상기 혼합물은, 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 25~50:0.2~10:45~70의 중량비로 혼합한 혼합물이며, 바람직하게는 30~50:0.5~5:45~69.5의 중량비로 혼합한 혼합물이고, 상기 혼합 범위를 벗어나서 혼합하는 경우에는 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하는 효과가 좋지 않다. 또한, 상기 혼합 범위로 홍삼, 당귀 및 진피를 혼합한 혼합물을 추출하는 것도 가능하나, 생약의 특성상 추출할 때마다 추출효율이 다르기 때문에, 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 각각 제조한 후 상기 범위로 혼합하는 것이 바람직하다.

[0026] 또한, 상기 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물은, 홍삼, 당귀 및 진피를 물, C1 내지 C4의 저급 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출한 것이며, 상기 C1 내지 C4의 저급 알코올로는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등을 이용할 수 있다. 본 발명의 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물은 통상적으로 사용되는 모든 추출방법을 사용하여 제조할 수 있으며, 예컨대, 침지(냉침, 온침), 열수 추출, 초음파 추출 또는 환류 냉각 추출법을 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0027] 또한, 본 발명의 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물은,

- [0028] (1공정) 홍삼을 80~100℃의 온도에서 2~6시간 동안 열수추출한 후, 여과 및 건조하고 분말화하여 홍삼 추출물을 얻는 단계;
- [0029] (2공정) 당귀 및 진피를 추출용매로 추출한 후, 여과 및 건조하고 분말화하여 당귀 추출물 및 진피 추출물을 얻는 단계; 및
- [0030] (3공정) 상기 1공정의 홍삼 추출물과 2공정의 당귀 추출물 및 진피 추출물을 25~50:0.2~10:45~70의 중량비로 혼합하는 단계;를 포함하여 제조될 수 있다.
- [0031] 또한, 상기 1공정 및 2공정에서의 추출 및 여과 과정은 1~3회 반복할 수 있고, 건조는 감압건조, 분무건조, 또는 동결건조 등의 통상적인 건조 방법을 이용하여 수행할 수 있다.
- [0032] 본 발명은 또한, 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 혈관평활근 세포 이상 증식성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다. 상기 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환은, 동맥 경화증, 심부전증, 심근경색증, 협심증, 부정맥증, 허혈성 심장질환, 뇌경색, 뇌출혈, 뇌졸중, 혈관협착증, 혈관재협착증, 말초혈관협착증 및 경혈관 동맥 성형술 후 발생하는 합병증에서 선택되는 질환일 수 있으며, 바람직하게는 혈관협착증, 혈관재협착증, 말초혈관협착증 및 경혈관 동맥 성형술 후 발생하는 합병증에서 선택되는 질환일 수 있다.
- [0033] 상기 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 약학 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 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 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 혼합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 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 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0034] 본 발명의 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 약학 조성물의 투여량은 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여경로 및 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 0.01mg/kg/일 내지 대략 2000mg/kg/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 1mg/kg/일 내지 500mg/kg/일이다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0035] 본 발명의 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 약학 조성물은 쥐, 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 뇌혈관내 주사에 의해 투여될 수 있다. 상기 혼합물은 독성 및 부작용이 거의 없으므로 예방 목적으로 장기간 복용시에도 안심하고 사용할 수 있는 약제이다.
- [0036] 또한, 본 발명은 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물 및 식품학적으로 허용 가능한 식품 보조 첨가제를 포함하는 혈관 평활근 세포 이상 증식성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하며, 상기 혼합물은 본 발명의 건강기능식품에 0.001~100 중량% 하여 첨가될 수 있다. 본 발명의 건강기능식품은 정제, 캡슐제, 환제 또는 액제 등의 형태를 포함하고, 본 발명의 혼합물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제 등이 있다.
- [0037] 특히, 본 발명의 홍삼, 당귀 및 진피는 예로부터 한방에서 사용되어 왔던 한약재로 인체에 투여할 경우 다른 합성 의약품에 비해 부작용의 염려가 없을 것으로 사료되고, 세포생존성 검정을 통해 실제로 규격화된 생약 조성

물에 대한 독성 시험 결과 생체 내 아무런 영향이 없는 것으로 판명되었다.

발명의 효과

[0038] 본 발명은 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물을 포함하는 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이며, 상기 혼합물은 혈관 평활근 세포의 이상 증식을 억제하는 효과가 우수하여 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있는 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 본 발명의 실시예 1 내지 6이 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하는 효과가 있음을 나타내는 WST-1 어세이의 분석 결과이다.

도 2는 본 발명의 실시예 1 내지 6 및 비교예 1 내지 15에 대한 혈관 평활근 세포의 증식 억제를 측정된 DNA 합성 어세이의 분석 결과이다.

도 3은 본 발명의 실시예 1 내지 6 및 비교예 1 내지 15에 대한 혈관 평활근 세포의 증식 억제율을 나타내는 그래프이다.

도 4는 본 발명의 실시예 1 내지 6에 대한 세포생존율을 24시간(도 4A) 및 48시간(도 4B) 경과 후에 측정된 WST-1 어세이 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0041] <실시예 1. 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 포함하는 혼합물의 제조>

[0042] 본 발명의 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 포함하는 혼합물을 제조하기 위해, 먼저, 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물 각각을 제조하였다.

[0043] 상기 홍삼 추출물은, 홍삼 600g에 물 12ℓ를 가한 후 100℃에서 4시간 동안 2회 추출한 후, 이를 여과 및 동결건조하고 분말화하여 홍삼 추출물 303.8g을 얻었으며, 당귀 추출물 및 진피 추출물은, 당귀 600g 또는 진피 600g에 70% 에탄올 수용액 12ℓ를 각각 더하고 90~95℃에서 4시간 동안 2회 추출한 후, 이를 여과 및 동결건조하고 분말화하여 당귀 추출물 152.5g 및 진피 추출물 135.0g을 얻었다. 이후, 하기 표 1을 참고하여, 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 포함하는 혼합물을 제조하였다.

표 1

조건	홍삼 추출물(g)	당귀 추출물(g)	진피 추출물(g)	총량(g)	혼합비율
실시예 1	500	5	495	1000	50:0.5:49.5
실시예 2	500	50	450	1000	50:5:45
실시예 3	400	5	595	1000	40:0.5:59.5
실시예 4	400	50	550	1000	40:5:55
실시예 5	300	5	695	1000	30:0.5:69.5
실시예 6	300	50	650	1000	30:5:65

[0045] <비교예 1. 비교대상 혼합물의 제조>

[0046] 상기 실시예 1의 조건과 동일하게 각 추출물을 제조하되, 하기 표 2의 조건으로 비교대상 혼합물을 제조하였다.

표 2

조건	홍삼 추출물(g)	당귀 추출물(g)	진피 추출물(g)	총량(g)	혼합비율
비교예 1	1000	-	-	1000	100:0:0

비교예 2	-	1000	-	1000	0:100:0
비교예 3	-	-	1000	1000	0:0:100
비교예 4	500	500	-	1000	50:50:0
비교예 5	500	-	500	1000	50:0:50
비교예 6	-	500	500	1000	0:50:50
비교예 7	335	330	335	1000	33.5:33:33.5
비교예 8	250	500	250	1000	25:50:25
비교예 9	250	250	500	1000	25:25:50
비교예 10	400	400	200	1000	40:40:20
비교예 11	600	200	200	1000	60:20:20
비교예 12	800	100	100	1000	80:10:10
비교예 13	900	50	50	1000	90:5:5
비교예 14	50	50	900	1000	5:5:90
비교예 15	150	50	800	1000	15:5:80

[0048] <실험예 1. 랫트 대동맥의 혈관 평활근 세포(Rat aortic vascular smooth muscle cells, VSMCs)의 분리>

[0049] 랫트 대동맥의 혈관 평활근 세포의 분리는 선행문헌 [Chamley, J. H. et al., 1977]의 방법을 수정하여 수행하였다.

[0050] 먼저, 랫트의 대동맥에서 혈관 평활근 세포를 효소분산법에 의해 분리하였다. 분리된 세포들은 10% FBS(fetal bovine serum), 100IU/ml(IU: international unit)의 페니실린(penicillin), 100 μ g/ml의 스트렙토마이신(streptomycin), 8mM의 HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid) 및 2mM의 L-글루타민(glutamine)을 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Medium) 배지에 넣고, 37℃, 95% O₂ 및 5% CO₂의 조건에서 배양하였다. 배양액의 순도는 α -평활근 액틴(α -smooth muscle actin)의 면역세포화학적 국소화에 기초하여 확인하였고, 실험에 사용된 평활근 세포는 5~8번 계대배양한 것으로 사용하였다.

[0051] <실험예 2. 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물의 혈관 평활근 세포의 증식 억제 효과 확인>

[0052] 혈관 평활근 세포의 증식 억제 효과는 선행문헌 [Kim, J. H. et al., 2005; Lee, J. J. et al., 2011]을 참고하여 마이크로플레이트 리더기(microplate reader, Tecan Group Ltd., Switzerland)를 이용한 비색 WST-1 검정법(colorimetric WST-1 assay)과 액체 섬광 계수장치(liquid scintillation counter, LS3801, Beckman, Germany)를 이용한 DNA 합성 검정법(DNA synthesis assay)으로 확인하였다.

[0053] 실험예 2-1. 비색 WST-1 검정(colorimetric WST-1 assay)

[0054] 혈관 평활근 세포의 증식을 WST-1 검정법으로 측정하기 위해, 먼저 혈관 평활근 세포를 96-웰 플레이트(96-well culture plate)에 2×10^4 cells/ml로 접종한 뒤, 세포가 70% 컨플루언스(confluence)를 이루면 무혈청배지로 교체하여 24시간동안 배양하였다. 이후, 실시예 1 내지 6(각각 100 μ g/ml, 500 μ g/ml 및 1000 μ g/ml의 농도로 처리)을 각각 더하여 24시간을 추가 배양하였으며, 추가 배양이 끝나면 혈관 평활근 세포의 이상 증식을 유도하기 위해, 25ng/ml의 혈소판유래성장인자(PDGF-BB; platelet-derived growth factor)를 처리하였다. 혈소판유래성장인자를 처리하고 24시간이 되기 2시간 전인 22시간째에 5% WST-1 시약(WST-1 premix, Takara Bio, Japan) 10 μ l을 첨가하여 2시간 더 배양한 다음, 마이크로플레이트 리더기로 450nm에서 흡광도를 측정하여 도 1에 나타내었다. 이때, 비교 분석을 위한 대조군으로서, 혈관 평활근 세포에 혈소판유래성장인자를 처리한 군(이상 증식 유도군)과 처리하지 않은 경우(정상상태의 혈관 평활근 세포)로 각각 나누어, 본 발명의 실시예 1 내지 6이 혈관 평활근 세포의 이상 증식을 억제하는지를 비교 확인하는데 사용하였다.

[0055] 도 1을 참고하면, 본 발명의 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합한 혼합물인 실시예 1 내지 6을 처리한 경우, 혈소판유래성장인자에 의해 유도된 혈관 평활근 세포의 이상 증식을 농도 의존적으로 억제하는 효과를 나타냈다. 특히, 1000 μ g/ml의 농도로 처리한 경우, 정상상태의 혈관 평활근 세포와 유사한 혈관 평활근 세포 증식 수준을 나타내어, 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[0056] 실험예 2-2. [³H]-티미딘 혼성 검정법에 의한 DNA 합성 검정

[0057] 상기 실시예 2-1의 비색 WST-1 검정법과 동일하게 실시하되, 혈소판유래성장인자 처리 후, 배양 22시간 후에 WST-1 시약을 첨가하는 과정과 다르게, 배양 20시간째에 $2\mu\text{Ci}/\text{ml}$ 의 [^3H]-티미딘(thymidine)을 첨가하였다. 4시간 뒤인 배양 24시간째에, 배지를 흡입하고, 배양조각을 얼음 위에서 10% TCA(trichloroacetic acid)와 에탄올/에테르(ethanol/ether, 1:1[v/v])의 혼합액이 포함된 PBS(phosphate buffer saline)로 세척하였다. 이후, 0.5M의 NaOH를 $250\mu\text{l}$ 씩 각 웰에 분주한 뒤, 3ml의 섬광 혼합제(scintillation cocktail, Ultimagold, Packard Bioscience, Meriden, CT, USA)를 혼합하여 액체 섬광계수 장치(liquid scintillation counter)로 정량하여 도 2에 나타내었으며, 도 3 및 표 3에는 도 2의 결과를 바탕으로 혼합물의 혈관 평활근 세포의 증식 억제율을 계산하여 나타내었다.

표 3

[0058]

	혈관 평활근 세포의 증식 억제율(%)
PDGF 무처리군(정상 혈관 평활근 세포 증식능 군)	100.0 $\pm$ 10.7
PDGF 처리군(이상 증식 유도군)	0.0 $\pm$ 0.0
실시예 1	99.5 $\pm$ 3.0
실시예 2	98.9 $\pm$ 4.8
실시예 3	98.5 $\pm$ 4.6
실시예 4	98.4 $\pm$ 4.6
실시예 5	95.0 $\pm$ 4.4
실시예 6	95.0 $\pm$ 9.4
비교예 1	25.0 $\pm$ 5.0
비교예 2	27.0 $\pm$ 1.3
비교예 3	31.0 $\pm$ 7.0
비교예 4	41.0 $\pm$ 7.0
비교예 5	43.0 $\pm$ 6.6
비교예 6	37.2 $\pm$ 1.1
비교예 7	44.0 $\pm$ 1.0
비교예 8	49.0 $\pm$ 3.0
비교예 9	45.0 $\pm$ 2.1
비교예 10	47.0 $\pm$ 2.5
비교예 11	46.0 $\pm$ 5.4
비교예 12	42.0 $\pm$ 3.1
비교예 13	46.0 $\pm$ 2.1
비교예 14	55.0 $\pm$ 2.2
비교예 15	55.0 $\pm$ 1.1

[0059] 도 2, 도 3 및 표 3을 참고하면, 혈관 평활근 세포의 이상 증식을 유도하는 혈소판유래성장인자를 처리한 경우, 상기 실험예 2-1의 결과와 동일한 경향의 결과를 나타내어, 본 발명의 실시예 1 내지 6이 혈관 평활근 세포의 이상 증식을 억제하는 효과가 우수한 것임을 확인할 수 있었다.

[0060] 반면, 비교예 1 내지 3과 같이 홍삼 추출물, 당귀 추출물 또는 진피 추출물을 각각 단독으로 처리한 경우, 및, 비교예 4 내지 6과 같이 본 발명의 구성과는 다르게 일부 추출물이 포함되지 않는 경우에는, 혈관 평활근 세포의 이상 증식을 억제하는 효과가 낮았으며, 비교예 7 내지 9, 및, 비교예 12 내지 15와 같이 본 발명의 혼합비를 벗어나는 경우에도 혈관 평활근 세포의 이상 증식을 억제하는 효과가 낮았다.

[0061] 특히, 선행특허 제1392204호의 생약 혼합비의 범위 내에 해당하는 비교예 10 및 11의 경우, 혈관 평활근 세포의 이상 증식 억제 효과가 낮았는데, 이는 본 발명의 구성과는 달리 상기 비교예 10 및 11에 포함된 진피 추출물의 함량이 낮아, 혈관 평활근 세포의 이상 증식 억제 효과에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 판단된다. 또한, 상기 실험예의 결과에는 나타나지 않았으나, 비교예 10 또는 11의 구성에 선행특허와 같이 녹차를 추가하여 혈관 평활근 세포의 이상 증식 억제 효과를 확인한 결과, 비교예 10 및 11의 결과와 마찬가지로 혈관 평활근 세포의 이상 증식을 억제하는 효과가 낮았다.

[0062] 따라서, 본 발명의 구성과 같이, 홍삼 추출물, 당귀 추출물 및 진피 추출물을 혼합하는 것이 가장 우수하게 혈관 평활근 세포의 이상 증식을 억제함으로써 정상상태의 혈관 평활근 세포 증식 수준과 유사하게 되므로, 본 발명의 혼합물은 혈관 평활근 세포의 이상 증식성 질환의 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있음을

알 수 있다.

[0063] <실험예 3. 세포 생존율 측정(cell viability assay)>

[0064] 상기 실험예 1에서 분리한 혈관 평활근 세포를 96-웰 플레이트(96-well culture plates)에 2×10^4 cells/ml의 농도로 접종한 후, 10% FBS가 포함된 DMEM배지를 첨가하여 37℃에서 24시간 동안 배양하였다. 세포가 70% 컨플루언스(confluence)에 도달하면 무혈청배지로 옮긴 후, 24시간을 더 배양하였다. 이후, 세포를 세포독성 양성대조군으로서 100μg/ml의 디기토닌(digitonin) 및 본 발명의 실시예 1 내지 6을 1000μg/ml의 농도로 각각 처리한 후 24시간 또는 48시간 동안 배양하였다. 상기 배양액에 5% WST-1 시약 10μl를 첨가하고 2시간 더 세포 배양한 뒤, 마이크로플레이트 리더기(microplate reader, Packard Instrument Co., Downers Grove, IL, USA)로 450nm에서 측정하여 도 4에 나타내었다.

[0065] 도 4를 참고하면, 본 발명의 실시예 1 내지 6의 세포생존율을 측정한 결과, 디기토닌을 처리한 경우에는 24시간 또는 48시간 경과 후의 세포생존율이 모두 감소한 반면, 실시예 1 내지 6을 처리한 경우에는 모든 처리군에서 대조군(무처리군)과 유사한 세포생존율을 나타내어 본 발명의 실시예 1 내지 6이 혈관 평활근 세포에 세포독성을 나타내지 않았음을 확인할 수 있었다.

[0066] <실험예 4. 독성실험>

[0067] 실험예 4-1. 급성독성

[0068] 본 발명의 상기 실시예 1의 혼합물을 단기간에 과량을 섭취하였을 때 급성적(24시간 이내)으로 동물 체내에 미치는 독성을 조사하고, 치사율을 결정하기 위하여 본 실험을 수행하였다. 일반적인 마우스인 ICR 마우스를 20마리를 준비하였고, 각 군별로 10마리씩 배정하였다. 대조군에는 30% PEG-400만을 투여하고, 실험군은 본 발명의 상기 실시예 1을 1.0g/kg의 농도로 각각 경구 투여하였다. 투여 24시간 후에 각각의 치사율을 조사한 결과, 대조군과 상기 실시예 1을 투여한 실험군에서는 모두 생존하였다.

[0069] 실험예 4-2. 실험군 및 대조군의 장기 및 조직 독성 실험

[0070] 장기 독성 실험은 C57BL/6J 생쥐를 대상으로 동물의 각 장기(조직)에 미치는 영향을 조사하기 위하여 본 발명의 상기 실시예 1의 혼합물을 1.0g/kg의 농도로 투여한 실험군과 용매만을 투여한 대조군의 동물들로부터 8주 후 혈액을 채취하여 GPT(glutamate-pyruvate transferase) 및 BUN(blood urea nitrogen)의 혈액 내 농도를 Select E(vital scientific NV, Netherland) 기기를 이용하여 측정하였다. 그 결과, 간독성과 관계있는 것으로 알려진 GPT와 신장독성과 관계있는 것으로 알려진 BUN의 경우, 대조군과 비교하여 실험군은 별다른 차이를 보이지 않았다. 또한, 각 동물로부터 간과 신장을 절취하여 통상적인 조직절편 제작과정을 거쳐 광학현미경으로 조직학적 관찰을 시행하였으나 특이한 이상은 관찰되지 않았다.

[0071] <제제예 1. 약학적 제제>

[0072] 제제예 1-1. 정제의 제조

[0073] 본 발명의 실시예 1의 혼합물 200g을 락토오스 175.9g, 감자전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

[0074] 제제예 1-2. 주사제의 제조

[0075] 본 발명의 실시예 1의 혼합물 1g, 염화나트륨 0.6g 및 아스코르브산 0.1g을 증류수에 용해시켜서 100ml를 만들었다. 이 용액을 병에 넣고 20℃에서 30분간 가열하여 멸균시켰다.

[0076] <제제예 2. 식품 제조>

[0077] 제제예 2-1. 조리용 양념의 제조

[0078] 본 발명의 실시예 1의 혼합물을 조리용 양념에 1 중량%로 첨가하여 건강 증진용 조리용 양념을 제조하였다.

[0079] 제제예 2-2. 밀가루 식품의 제조

[0080] 본 발명의 실시예 1의 혼합물을 밀가루에 0.1 중량%로 첨가하고, 이 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하여 건강 증진용 식품을 제조하였다.

[0081] 제제예 2-3. 스프 및 육즙(gravies)의 제조

[0082] 본 발명의 실시예 1의 혼합물을 스프 및 육즙에 0.1 중량%로 첨가하여 건강 증진용 수프 및 육즙을 제조하였다.

[0083] 제제예 2-4. 유제품(dairy products)의 제조

[0084] 본 발명의 실시예 1의 혼합물을 우유에 0.1 중량%로 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.

[0085] 제제예 2-5. 야채주스 제조

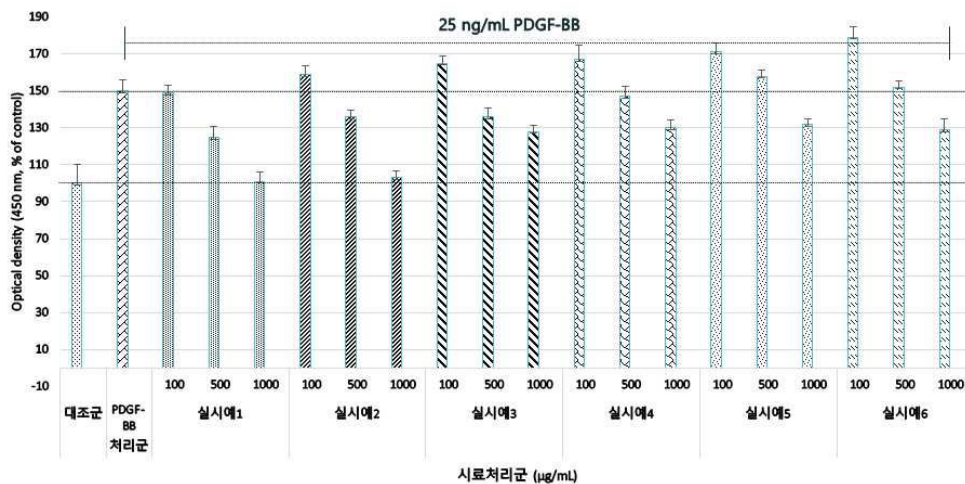
[0086] 본 발명의 실시예 1의 혼합물 0.5g을 토마토주스 또는 당근주스 1,000ml에 가하여 건강 증진용 야채주스를 제조하였다.

[0087] 제제예 2-6. 과일주스 제조

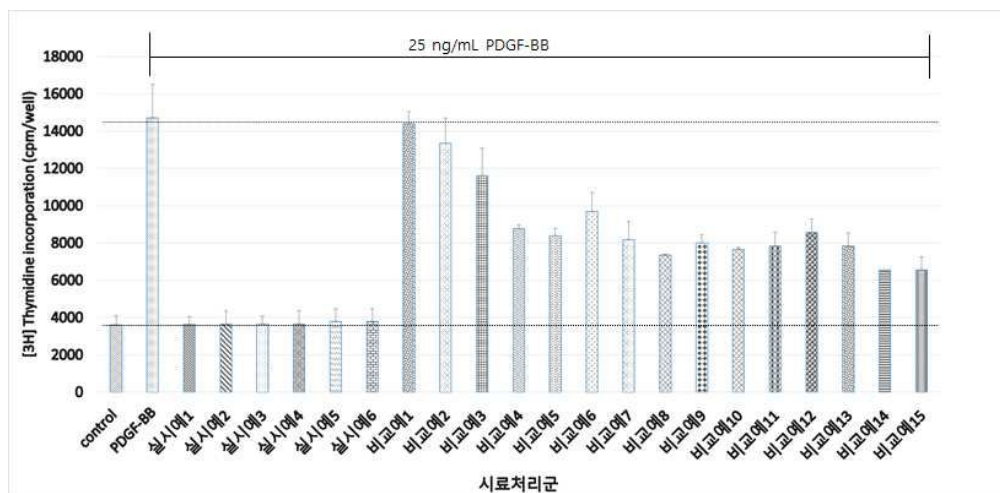
[0088] 본 발명의 실시예 1의 혼합물 0.1g을 사과주스 또는 포도주스 1,000ml에 가하여 건강 증진용 과일주스를 제조하였다.

도면

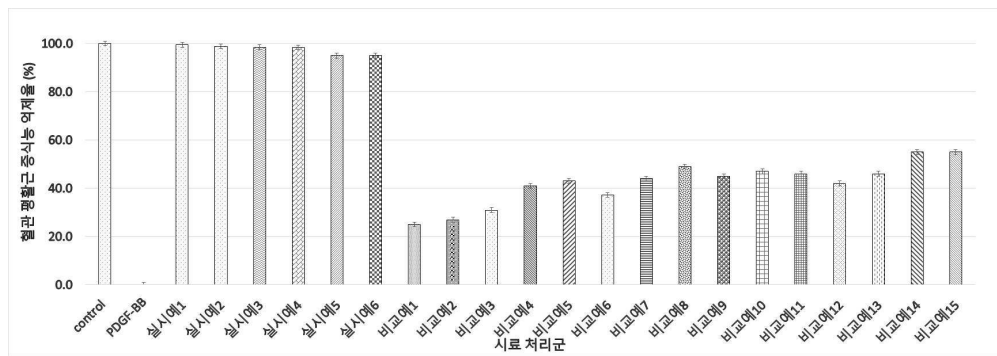
도면1



도면2



도면3



도면4

