



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년06월14일
(11) 등록번호 10-1747246
(24) 등록일자 2017년06월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/644 (2014.01) A23L 21/25 (2016.01)
A61K 31/19 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 35/644 (2013.01)
A23L 21/25 (2016.08)
- (21) 출원번호 10-2015-0147778
(22) 출원일자 2015년10월23일
심사청구일자 2015년10월23일
(65) 공개번호 10-2017-0047546
(43) 공개일자 2017년05월08일
(56) 선행기술조사문헌
Journal of Apiculture, 2007, vol. 22, no. 2,
pp. 147~152*
Journal of Agricultural and Food Chemistry,
2015, vol. 63, pp. 3587~3592(2015.03.21.)
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
대한민국
- (72) 발명자
한상미
충남 서산시 인지면 무학재1길 10-8
홍인표
서울시 강남구 개포동 개포로 310 주공아파트 80
동 206호
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이성렬, 이한욱, 이성준

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 **벌꿀을 유효성분으로 포함하는 항 헬리코박터 파이로리 조성물**

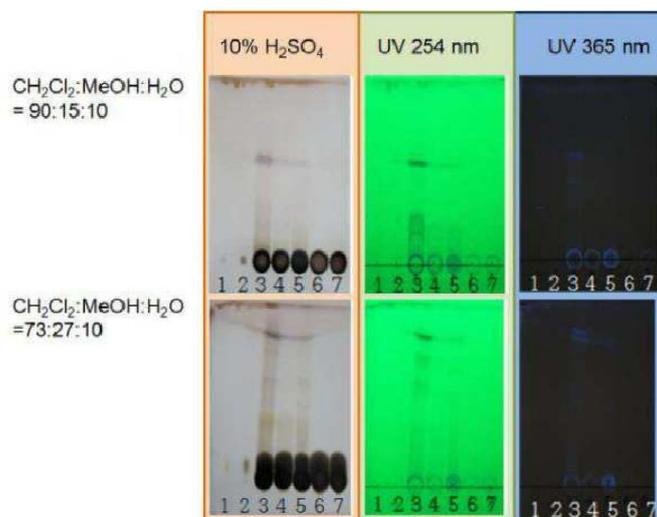
(57) 요약

본 발명은 벌꿀을 유효성분으로 포함하는 항 헬리코박터 파이로리 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 벌꿀을 유효성분으로 포함하는 항 헬리코박터 파이로리 조성물은, 벌꿀 또는 벌꿀 유래 분획물을 유효 성분으로 포함하는 것이 특징이다.

본 발명에 의해 제공된 항 헬리코박터 파이로리 조성물은, 헬리코박터 파이로리 유래 위십이지장 관련 질환을 예방 및 치료할 수 있음에 따라 국민 건강의 증대효과를 얻을 수 있음과 동시에 천연물인 벌꿀을 이용함으로써 항생제 내성의 문제도 발생시키지 않고, 양봉 농가의 소득 증대 및 국가 경쟁력 확보에 기여할 수 도 있게 된다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 31/19 (2013.01)
 A23V 2002/00 (2013.01)
 A23V 2200/32 (2013.01)
 A23V 2250/30 (2013.01)

장혜리

대구광역시 수성구 교학로 11길 46 만촌우방타운
 101동 1601호

(72) 발명자

우순욱

경기도 수원시 권선구 구운동 일월천로 16번길 39
 LD코오롱아파트 105동 1303호

김세건

대전광역시 동구 옥천로 180번길 23 주공2차아파트
 204동 1104호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

| | |
|-----------|---|
| 과제고유번호 | PJ01083701 |
| 부처명 | 농촌진흥청 |
| 연구관리전문기관 | 농촌진흥청 |
| 연구사업명 | 공동연구사업_국책기술개발사업 |
| 연구과제명 | 국내산 벌꿀 및 화분의 기준규격 설정 및 실용화_소재 개발_국내산 벌꿀의 품질관리 및 품 |
| 질평가 기준 설정 | |
| 기여율 | 1/1 |
| 주관기관 | 국립농업과학원 |
| 연구기간 | 2015.01.01 ~ 2017.12.31 |

명세서

청구범위

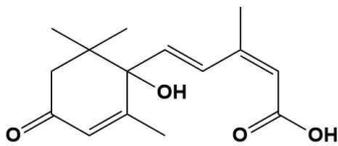
청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 아브시스산을 포함하는 국내산 벌꿀 유래 에틸 아세테이트 분획물을 유효성분으로 포함하는 조성물이며,

상기 분획물은 벌꿀에 물을 넣고 4~10℃에서 20~24시간 동안 보관한 후 이를 원심분리한 다음 얻은 상청액을 울트라필트레이션하여 당이 제거된 벌꿀 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 감압농축하여 얻은 것을 특징으로 하는

항 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 조성물.

[화학식 1]



청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 따른 조성물이 포함된,

위십이지장 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 위십이지장의 질환은 위염, 위궤양, 십이지장궤양 및 위암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 위십이지장 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 따른 조성물이 포함된,

위십이지장 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 벌꿀을 유효성분으로 포함하는 항 헬리코박터 파이로리 조성물에 관한 것으로써, 보다 상세하게는 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 균에 대한 항균활성을 갖는 벌꿀 또는 이의 분획물을 유효 성분으로 포함하는 항 헬리코박터 파이로리 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*)는 1983년 호주의 마샬 박사와 워렌 박사에 의하여 순수 분리, 배양 하는데 성공하여 그 이름이 명명되었고, 많은 논문에서 이 세균이 위염, 위궤양, 십이지장궤양 환자의 위생검사에서 높은 비율로 검출되는 것이 알려지면서, 현재는 위궤양, 위염, 위암 및 십이지장 궤양의 발병인자 중 하나로 인정되고 있다.

[0003] 상기 헬리코박터 파이로리는 위점막 상피세포간 접합부에 서식하는 그람 음성의 간균으로서 최적의 생육 pH는 7.0 ~ 7.4이며 온도는 30 ~ 37℃의 미호기적 조건에서 성장한다. 헬리코박터 파이로리의 병독인자들을 보면 위에서 분비되는 위액의 강산조건에 생존하기 위해 분비되는 CagA, VacA를 분비하는 단백질인 SecA, 운동성을 유지하기 위해 있는 편모, 위점막 상피세포에 부착을 용이하게 도와주는 외막단백질 등이 알려져 있다. 이중 유레아제는 위점막 조직 내의 요소를 암모니아와 이산화탄소로 분해하여 균체 주의를 알카리화 시킴으로서 위에서 분비되는 강산의 조건을 중화시켜 생존 할 수 있는 조건을 만드는 특성을 갖는다.

[0004] 현재 헬리코박터 파이로리의 대표적인 치료방법은 메트로니다졸 (Metronidazole), 아목시실린(amoxicillin)과 같은 항생제에 의존하고 있고, 이러한 약제의 반복사용은 항생제 저항성 증가 및 다양한 부작용을 야기하는 것으로 보고 되고 있으며, 현재는 다양한 천연물 소재를 이용하여 헬리코박터 파이로리를 억제 할 수 있는 추출물 및 활성성분을 찾기 위한 노력이 지속되고 있다.

[0005] 관련 선행특허기술들로는 헬리코박터 파이로리 억제 효능을 가지는 강화순수 추출물의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 제품(공개번호 10-2012-0053352), 녹조류 추출물을 함유하는 항헬리코박터 조성물(공개번호 10-2011-0023844), 계피 추출물을 유효성분으로 함유하는 헬리코박터 감염 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 건강식품(공개번호 10-2011-0117491), 구절초 추출물 또는 분획물을 유효성분으로 함유하는 위장관 질환의 예방 및 치료용 조성물(공개번호 10-2010-0044433) 등이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 벌꿀을 유효성분으로 포함하는 항 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 조성물, 상기 조성물을 포함하는 위십이지장 질환 치료 또는 예방용 약학적 조성물, 상기 조성물을 포함하는 위십이지장 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0007] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제들은 이상에서 언급한 기술적 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 항 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 조성물은, 국내산 벌꿀 또는 국내산 벌꿀 유래 분획물을 유효성분으로 포함하는 것이 특징이며, 특히 상기 벌꿀은 당이 제거된 것이 특징이다.

[0009] 또한, 상기 유효성분은 화학식 1로 나타내는 아브시스산인 것이 특징이며, 상기 분획물은 에틸아세테이트 분획물인 것이 특징이다.

[0010] 이러한 상기 항 헬리코박터 파이로리 조성물은 위십이지장 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 또는 위십이

지장 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물의 유효성분으로 포함되어 사용되며, 위십이지장의 질환은 위염, 위궤양, 십이지장궤양 및 위암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것이 특징이다.

[0011] 본 발명의 항 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 조성물의 제조방법. 벌꿀을 준비하는 제1단계, 상기 벌꿀에서 당을 제거하여 당이 제거된 벌꿀용액을 제조하는 제2단계, 상기 당이 제거된 벌꿀용액을 용매로 분획하여 분획물을 얻는 제3단계, 상기 분획물을 포함하여 항 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 조성물을 제조하는 제4단계를 포함하는 것이 특징이다.

[0012] 또한, 상기 제2단계에서 제조된 상기 벌꿀용액은 벌꿀에 물을 넣고 4~10℃에서 20~24시간동안 보관한 후 이를 원심분리한 다음 얻은 상청액을 필터링하여 제조된 것이 특징이며, 상기 제3단계에서 사용된 용매는 에틸아세테이트인 것이 특징이다.

발명의 효과

[0013] 본 발명에 의해 제공된 항 헬리코박터 파이로리 조성물은, 헬리코박터 파이로리 유래 위십이지장 관련 질환을 예방 및 치료할 수 있음에 따라 국민 건강의 증대효과를 얻을 수 있음과 동시에 천연물인 벌꿀을 이용함으로써 항생제 내성의 문제도 발생시키지 않고, 양봉 농가의 소득 증대 및 국가 경쟁력 확보에 기여할 수 도 있게 된다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 벌꿀의 아미노산 조성 및 함량을 나타낸 도면이다.

도 2는 벌꿀로부터 당을 제거하는 과정을 나타낸 도면이다.

도 3은 벌꿀 용매분획 TLC 분석 결과를 나타낸 도면이다.

- 1. 헥산(Hexane) 2. 디클로로메탄올(Dichloromethane)
- 3. 에틸아세테이트(ethyl acetate) 4. 아세톤(Acetone)
- 5. 부탄올(BuOH) 6. 에탄올(EtOH) 7. 메탄올(MeOH)

도 4는 아카시아꿀 용매분획 TLC 분석 결과를 나타낸 도면이다.

- 1. 헥산(Hexane) 2. 디클로로메탄올(Dichloromethane)
- 3. 에틸아세테이트(ethyl acetate) 4. 아세톤(Acetone)
- 5. 부탄올(BuOH) 6. 에탄올(EtOH) 7. 메탄올(MeOH)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 이하, 본 발명을 상세하게 설명하며, 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 상세한 설명은 생략한다.

[0016] 본 발명은 국내산 벌꿀 또는 국내산 벌꿀 유래 분획물을 유효성분으로 포함하는 항 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 조성물을 제공한다.

[0017] 설명하면, 벌꿀의 주성분은 당분인 것으로, 벌꿀의 항균력은 당에 의한 과산화수소 반응에 기인하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 이러한 당분은 끈적임이나 당성분으로 인해 다양한 용도의 소재로 사용하는데 제한적이며, 특히 벌꿀을 희석하여 사용할 경우에는 산도, 당함량, 과산화수소반응이 오히려 달라져 항균력을 잃어 버리게 되어 식, 의약품 소재로 사용하기 어렵게 된다. 그러나, 마누카꿀과 같이 항균력이 우수한 성분인 MGO라는 물질을 갖고 있을 경우에는 벌꿀을 희석하더라도 강한 항균력을 유지한다. 따라서 본 발명의 발명자는 국내산 벌꿀을 대상으로 당과 과산화수소 반응을 억제하더라도 항균력을 유지할 수 있는 조성물을 개발하기 위해 여러차례 연구한 바, 당분을 제거한 국내산 벌꿀을 대상으로 위궤양 원인균으로 알려진 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*)의 위벽세포에 대한 부착을 억제하거나 위벽세포로부터 이를 탈착시켜 헬리코박터 파이로리가 원인인 위장 질환을 예방하거나 치료할 수 있는 식의약품 조성물을 개발하게 된 것이다.

[0018] 이에, 본 발명의 항 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 조성물의 제조방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

[0019] 1. 제1단계: 벌꿀 준비

[0020] 먼저, 본 단계에서는 벌꿀을 준비한다.

[0021] 이때, 벌꿀의 종류로는 어떠한 것을 사용하여도 무관하나, 비용적인 면에서 부담되지 않고 소비자들이 용이하게 사용가능한 국내산 밤꿀 또는 아카시아 꿀을 사용하는 것이 좋다.

[0022] 2. 제2단계; 벌꿀용액 제조

[0023] 본 단계에서는 상기 벌꿀에서 당을 제거하여 당이 제거된 벌꿀용액을 제조한다.

[0024] 설명하면, 벌꿀은 종류마다 그 성분 및 함량이 다르며, 특히 국내산 벌꿀(아카시아꿀, 밤꿀)의 80% 이상은 포도당(glucose)과 과당(fructose), 수분으로 이루어져 있으며(하기 표 1 내지 3 및 도 1), 일반적으로 벌꿀의 항균력은 이러한 높은 함량의 당에 기인하는 것으로 알려져 있다.

[0025] 그러나, 이러한 당은 끈적임이나 당성분으로 인해 식, 의약품 소재로 사용하기에 제한적이므로 본 단계에서는 식, 의약품 조성물 개발에 적합하도록 당이 제거된 벌꿀용매를 제조하게 된다.

[0026] 이때, 당을 제거하기 위해서는 벌꿀에 물을 넣고 4~10℃에서 20~24시간동안 보관한 후 이를 원심분리한 다음 얻은 상청액을 필터링하여 당이 제거된 벌꿀용매를 제조하는 것이 좋으며, 이는 상기 온도 및 시간조건을 벗어날 경우 벌꿀의 일부 성분의 변질이 일어나는 문제점이 발생되기도 하기 때문이다.

[0027] 3. 제3단계; 분획물 제조

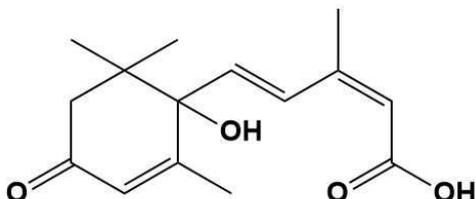
[0028] 본 단계에서는 상기 당이 제거된 벌꿀용액을 용매로 분획하여 분획물을 제조한다.

[0029] 설명하면, 상기 용어 분획물은 상기 벌꿀용액 제조시 이용하였던 용매와 다른 용매를 이용하여 상기 벌꿀용액으로부터 본 발명에서 목적으로 하는 활성을 가지는 분획하여 얻은 활성 분획물(fraction)을 의미한다.

[0030] 이러한 분획물을 얻기 위하여 사용되는 용매는 당업계에서 통상적으로 이용되는 어떠한 추출용매도 가능하며, 바람직하게는, 탄소수 1-4의 무수 또는 함수 저급 알코올 (예: 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 노말-프로판올, 이소-프로판올 및 노말-부탄올 등), 상기 저급 알코올과 물과의 혼합용매, 아세톤, 에틸 아세테이트, 클로로포름, 1,3-부틸렌글리콜, 헥산, 디에틸에테르, 또는 부틸아세테이트이며, 더욱 바람직하게는 에틸 아세테이트를 사용하는 것이 좋다.

[0031] 이는 에틸 아세테이트 분획물에 벌꿀 성분 중에 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 균에 대한 강한 항균활성을 나타내는 성분인 하기 화학식 1로 이루어진 아브시스산이 함유되어 있기 때문이다.

[0032] [화학식 1]



[0033] 4. 제4단계; 항 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 조성물 제조

[0035] 본 단계에서는 상기 분획물을 포함하여 항 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 조성물을 제조한다.

[0036] 설명하면, 상기 분획물이 헬리코박터 필로리에 대한 항균활성이 우수할 뿐만 아니라 헬리코박터 필로리 부착억제 활성이 뛰어나며 헬리코박터 필로리의 요소분해효소도 억제할 수 있으며, 헬리코박터 필로리의 감염에 의한

만성 위축성 위염, 십이지장궤양, 위궤양을 비롯하여 위암에 이르기까지 다양한 위십이지장의 치료 또는 예방 효과가 뛰어나다는 것을 실험을 통하여 확인한 바, 상기 분획물을 본 발명인 항 헬리코박터 파이로리 (*Helicobacter pylori*) 조성물의 유효성분으로 사용하여 본 발명의 조성물을 제조한다.

[0037] 이때, 상기 유효성분의 함량은 조성물 중량대비 0.01~50중량%로 포함되는 것이 바람직하며 더욱 바람직하게는 1~30중량%로 포함하는 것이 바람직하다. 이는 상기 유효성분의 함량이 0.01 중량% 미만일 경우 위십이지장 질환에 대한 효과가 미흡하게 나타나며, 50 중량%를 초과하면 더 우수한 효과는 미비하게 나타내며 오히려 사용된 용매로 인한 세포독성을 나타내는 문제가 발생하기 때문이다. 상기 조성물의 사용방법 및 사용목적에 따라 유효성분의 함량을 적절히 조절할 수 있다.

[0038] 본 발명의 항 헬리코박터 파이로리 조성물은 상기와 같은 유효성분 외에 당질, 단백질, 지질, 비타민류 및 미네랄류를 포함할 수 있다. 상기 당질, 단백질, 지질, 비타민류 또는 미네랄류는 그 사용 목적 및 용도에 따라 적의 선택될 수 있으며, 일례로 상기 당질은 벌꿀, 텍스트린, 수크로오스, 팔라티노스, 포도당, 과당, 물엿, 당알콜(sugar alcohol), 소르비톨, 크실리톨, 말티톨일 수 있고 상기 단백질은 카제인(casein), 유청 단백질(whey protein)등의 우유 유래 단백질, 대두 단백질, 이들 단백질의 트립신, 펩신 등의 동물 유래 효소 및 뉴트라아제(neutrase), 알칼리아제(alkilase)에 의한 가수분해물일 수 있으며, 상기 지질은 제1가 포화지방산, 다가 불포화지방산을 포함하는 해바라기유, 채종유(rapeseed oil), 올리브유, 홍화유(safflower oil), 옥수수유, 대두유, 팜유(palm oil), 야자유 등의 각종 식물 유래 유지, 중쇄 지방산(middle-chain fatty acid), EPA, DHA, 대두유래 인지질, 우유 유래 인지질일 수 있고, 상기 미네랄류는 인산칼륨, 탄산칼륨, 염화칼륨, 염화나트륨, 유산칼슘, 글루콘산칼슘, 판토텐산칼슘, 카제인칼슘, 염화마그네슘, 황산제1철, 탄산수소나트륨일 수 있으나, 각각의 예에 의해 특별히 제한되는 것은 아니다.

[0039] 상기 당질, 단백질, 지질, 비타민류 및 미네랄류 중 어느 것에 대해서도, 조성물의 항균성이 유지되는 한 상기 구체예에 한정되지 않고 다른 성분을 포함할 수 있으며, 각각의 함량은 항균성이 유지되는 한 제한되지 않는다.

[0040] 또한, 상기 항 헬리코박터 파이로리 조성물은 본 발명의 효과를 유지하고, 상기 첨가되는 성분에 의한 부작용을 발생시키지 아니하는 범위에서, 상기 유효성분 외에 헬리코박터 필로리의 살균 목적을 위한 첨가제, 바람직하게는 헬리코박터 필로리에 대한 살균 활성이 인정된 물질을 추가로 포함할 수 있으며, 상기 추가 성분 또는 첨가제는 조성물의 다른 구성으로 방해될 수 없게 제공될 수 있다.

[0041] 본 발명의 상기 항 헬리코박터 파이로리 조성물은 항균 활성이 요구되는 다양한 목적 및 용도로 사용될 수 있고, 구체적으로는 헬리코박터 필로리의 생육억제를 위한 용도로 사용될 수 있으며, 바람직하게는 헬리코박터 필로리에 대한 항생제 또는 상기 헬리코박터 필로리가 원인균인 위십이지장 질환의 치료, 예방 또는 개선의 목적으로 사용될 수 있다.

[0042] 보다 구체적으로, 본 발명의 항 헬리코박터 파이로리 조성물은 위십이지장 질환의 원인이 되는 상기 헬리코박터 필로리에 대한 항균 활성이 있고, 상기 헬리코박터 필로리에 대한 부착 억제능이 있고, 요소분해효소 활성억제 능력이 인정 되어서, 위십이지장 질환의 치료, 개선 또는 예방에 현저하게 우수한 효과가 있는 것으로 확인되었으므로, 위십이지장 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이나 위십이지장 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물에 응용할 수 있다.

[0043] 본 발명에 있어서, 위십이지장 질환이란 위 또는 십이지장 부위에 발생하는 질환을 의미하고 소화성 궤양과 위암을 포함하는 것일 수 있으며, 바람직하게는 위염, 십이지장염, 위궤양, 십이지장궤양 및 위암으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있고, 상기 위염은 바람직하게는 만성 위축성 위염일 수 있다. 헬리코박터 필로리가 발견된 이후로, 상기 위십이지장 질환의 주 원인균은 헬리코박터 필로리로 보고 되어있다. 상기 헬리코박터 필로리는 위점막 구체적으로는 상피세포 및 점막층에 주로 결합하여, 서식하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 상기 위십이지장 질환을 치료하기 위해서는 원인균인 헬리코박터 필로리에 대한 항균활성이 뛰어나거나, 상기 헬리코박터 필로리의 요소분해효소(urease)를 저해하거나 상기 위점막에 대한 부착을 억제할 수 있는 부착억제능이 뛰어난 물질을 처방할 수 있다.

[0044] 상기 위십이지장 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 상기 항 헬리코박터 파이로리 조성물을 유효성분으로 단독으로 포함할 수 있고, 이외 제형, 사용방법 및 사용목적에 따라 추가성분 즉, 약제학적으로 허용되거나 영양학적으로 허용되는 담체, 부형제, 희석제 또는 부성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0045] 보다 상세하게는 상기 위십이지장 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 상기 유효성분 외에 추가로 영양제,

비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 증진제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 추가로 함유할 수 있다.

- [0046] 또한, 상기 담체, 부형제 또는 희석제는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자이리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아키시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유, 텍스트린, 칼슘카보네이트, 프로필렌글리콜, 리퀴드 파라핀, 생리식염수로 이루어진 군에서 선택된 1이상 일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며 통상의 담체, 부형제 또는 희석제 모두 사용 가능하다. 상기 성분들은 상기 유효성분이 조성물에 독립적으로 또는 조합하여 추가될 수 있다.
- [0047] 이때 제형은 정제, 캡셀, 분말, 과립, 액상, 환 중 어느 하나의 형태로 구성되며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함될 수도 있다.
- [0048] 상기 위십이지장 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 상기 항 헬리코박터 파이로리 조성물이 1ml 인 경우 0.01 μ g 이상 5 μ g 이하로 포함될 수 있다. 더욱 바람직하게는 1 μ g 이상 5 μ g 이하로 포함될 수 있다.
- [0049] 또한, 상기 위십이지장 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 약제화하는 경우, 통상의 증진제, 증량제, 결합제, 붕해제, 계면활성제, 항응집제, 율환제, 습윤제, 향료, 유화제 또는 방부제 등을 더욱 포함할 수 있으며, 경구 또는 비경구 모두 사용 할 수 있다.
- [0050] 구체적으로 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 항 헬리코박터 파이로리 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 율환제들도 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.
- [0051] 또한, 본 발명의 위십이지장 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제형은 사용방법에 따라 바람직한 형태일 수 있으며, 특히 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 공지된방법을 채택하여 제형화할 수 있다. 구체적인 제형의 예로는 과립제, 산제, 시럽제, 액제, 현탁제, 정제, 주사제, 주정제, 카타플라스마제(cataplasma), 캡셀제, 연질 또는 경질 젤라틴 캡셀 등이 있다.
- [0052] 더 나아가 본 발명의 위십이지장 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 당해 기술 분야의 공지된 적절한 방법을 사용하여 또는 레밍턴의 문헌(Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 방법을 이용하여 바람직하게 제형화 될 수 있다.
- [0053] 본 발명에 따른 위십이지장 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 투여량은, 투여방법, 복용자의 연령, 성별 및 체중, 및 질환의 중증도 등을 고려하여 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 일 예로, 본 발명의 위십이지장 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 상기 조성물을 기준으로 할 때, 0.0001 mg/kg 내지 1000 mg/kg으로, 보다 효과적이기 위해서는 0.01 mg/kg 내지 100 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0054] 또한, 본 발명의 위십이지장 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은, 상기 항 헬리코박터 파이로리 조성물 이외에 공지의 위십이지장 질환의 억제활성을 갖는 화합물 또는 천연물에 대한 추출물을 더욱 포함할 수 있다.
- [0055] 또한, 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상기 항 헬리코박터 파이로리 조성물을 유효성분으로 포함하는 위십이지장 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [0056] 본 명세서에서 식품이란 함은 영양소를 한 가지 또는 그 이상 함유하고 있는 천연물 또는 가공품을 의미하며, 바람직하게는 어느 정도의 가공 공정을 거쳐 직접 먹을 수 있는 상태가 된 것을 의미하며, 통상적인 의미로서, 건강기능식품, 음료, 식품 첨가제 및 음료 첨가제 등을 모두 포함하는 의도이다.
- [0057] 본 발명의 식품은 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강기능식품 등이 있다. 추가로, 본 발명에서 식품에는 특수영양식품(예, 조제유류, 영, 유아식 등), 식육가공품, 어육제품, 두부류, 묵류, 면류(예, 라면류, 국수류 등), 건강보조식품, 조미식품(예, 간장, 된장, 고추장, 혼합장 등), 소스류, 과자류(예,

스넥류), 유가공품(예, 발효유, 치즈 등), 기타 가공식품, 김치, 절임식품(각종 김치류, 장아찌 등), 음료(예, 과일, 채소류 음료, 두유류, 발효음료류 등), 천연조미료(예, 라면스프 등)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

- [0058] 상기 식품, 건강기능식품, 음료, 식품 첨가제 및 음료 첨가제는 통상의 제조방법으로 제조될 수 있다.
- [0059] 본 발명에서 건강기능식품이란 식품에 물리적, 생화학적, 생물공학적 수법 등을 이용하여 해당 식품의 기능을 특정 목적에 작용, 발현하도록 부가가치를 부여한 식품군이나 식품 조성이 갖는 생체방어리듬조절, 질병방지와 회복 등에 관한 제조절기능을 생체에 대하여 충분히 발현하도록 설계하여 가공한 식품을 의미한다.
- [0060] 상기 건강기능식품에는 식품학적으로 허용 가능한 식품 보조 첨가제를 포함할 수 있으며, 건강기능식품의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더욱 포함할 수 있다.
- [0061] 본 발명에서 음료란 갈증을 해소하거나 맛을 즐기기 위하여 마시는 것의 총칭을 의미하며 건강기능음료를 포함하는 의도이다. 상기 음료는 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 항 헬리코박터 파이로리 조성물을 유효성분으로 포함하는 것 외에 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며, 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.
- [0062] 상기의 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어 포도당, 과당 등 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 수크로스 등 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올이다. 상기한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 식품 조성물 100ml 당 일반적으로 약 1 내지 20g, 바람직하게는 5 내지 12g일 수 있다. 그밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일 주스, 과일 주스 음료, 야채 음료의 제조를 위한 과육을 추가로 함유할 수 있다.
- [0063] 상기 외에 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한 성분을 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하지 않지만, 본 발명의 항 헬리코박터 파이로리 조성물 100 중량부 당 0 내지 20 중량부 범위에서 선택될 수 있다.
- [0064] 본 발명에서 건강기능음료란 음료에 물리적, 생화학적, 생물공학적 수법 등을 이용하여 해당 음료의 기능을 특정 목적에 작용, 발현하도록 부가가치를 부여한 음료 군이나 음료 조성이 갖는 생체방어리듬조절, 질병방지와 회복 등에 관한 제조절기능을 생체에 대하여 충분히 발현하도록 설계하여 가공한 음료를 의미한다.
- [0065] 상기 건강기능음료는 지시된 비율로 필수 성분으로서 본 발명의 항 헬리코박터 파이로리 조성물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.
- [0066] 상기 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어 포도당, 과당 등 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 수크로스 등 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올이다. 상기한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100ml 당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 5 내지 12 g이다.
- [0067] 또한, 위십이지장 질환의 예방 또는 개선의 효과를 목적으로 하는 식품 조성물에 있어서, 상기 항 헬리코박터 파이로리 조성물의 양은 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 포함할 수 있으며, 음료 조성물은 100 ml를 기준으로 0.02 내지 5g, 바람직하게는 0.3 내지 1g의 비율로 포함할 수 있다.
- [0068] 이하에서는 실시예 및 실험예를 들어 본 발명에 관하여 더욱 상세하게 설명할 것이나, 이들 실시예 및 실험예는 단지 설명의 목적을 위한 것으로 본 발명의 보호 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [0069] <실시예 1> 당이 제거된 벌꿀 유래 분획물 제조
- [0070] 1. 벌꿀 준비

[0071] 먼저, 2014년 국내 양봉농가에서 생산한 천연 국내산 밤꿀 또는 아카시아 꿀을 준비하였다.

[0072] 2. 당 제거된 벌꿀 용액 제조

[0073] 준비된 상기 벌꿀에서 당을 제거하여 당이 제거된 벌꿀용액을 제조하였다.

[0074] 이때, 당분 제거하기 전 벌꿀의 일반 성분 함량을 식품 공전 일반시험법에 따라 분석한 결과 하기 표 1 내지 3 및 도 1과 같이 나타났다.

표 1

| | 수분 | 지방 | 단백질 | 회분 | Fructose | Glucose | Sucrose | Lactose | Maltose |
|--------|------|------|------|------|----------|---------|---------|---------|---------|
| 아카시아 꿀 | 18.5 | 0.01 | 0.18 | 0.04 | 44.07 | 28.62 | 0 | 0 | 0 |
| 밤꿀 | 17.2 | 0.02 | 0.48 | 0.72 | 41.55 | 22.74 | 0 | 0 | 0 |

[0076] 영양성분 및 당류함량(g/100g)

표 2

| | 비타민 A (/100g) | 비타민 B ₁ (mg/100g) | 비타민 B ₂ (mg/100g) | 비타민 C (mg/100g) | 나이아신 (mg/100g) | 비오틴 (/100g) |
|-------|---------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|----------------|-------------|
| 아카시아꿀 | 0 | 0.02 | 0.06 | 0 | 0.12 | 0 |
| 밤꿀 | 0 | 0.02 | 0.03 | 0 | 0.19 | 0 |

[0078] 비타민 조성 및 함량

표 3

| | mg/100g | | | | | | | | | | | | | | mg/kg | |
|-------|---------|----|------|------|--------|-------|------|------|-------|------|----|----|---|----|-------|-------|
| | Ca | Cr | Cu | Fe | K | Mg | Mn | Na | P | Zn | As | Cd | F | Hg | Pb | S |
| 아카시아꿀 | 4.32 | - | 0.05 | 1.55 | 24.08 | 1.03 | 0.05 | 6.36 | 4.79 | 0.94 | - | - | - | - | - | 97.63 |
| 밤꿀 | 17.96 | - | 0.05 | 1.80 | 348.99 | 10.85 | 1.53 | 3.39 | 12.34 | 1.24 | - | - | - | - | - | 99.94 |

[0080] 무기물 조성 및 함량

[0081] 즉, 상기 표 1 내지 3 및 도 1에 나타나 있듯이, 벌꿀은 종류마다 그 성분 및 함량이 다르며, 특히 국내산 벌꿀 (아카시아꿀, 밤꿀)의 80% 이상은 포도당(glucose)과 과당(fructose), 수분으로 이루어져 있음을 알 수 있었다.

[0082] 일반적으로 벌꿀의 항균력은 높은 함량의 당에 기인한 것으로 알려져 있는바, 도 2에 도시된 바와 같이, 벌꿀 20g에 3차 멸균수 40ml를 추가한 다음 이를 4℃에서 24시간동안 보관한 후, 5,000g조건하에 10분동안 원심분리 한 다음 얻은 상청액을 울트라필터레이션을 통해 당을 제거하여 당이 제거된 벌꿀용액을 제조하였다.

[0083] 3. 분획물 제조

[0084] 그 후, 상기 당이 제거된 벌꿀용액에 비극성인 용매(헥산(Hexane), 디클로로메탄(Dichloromethane), 에틸아세테이트(ethyl acetate), 아세톤(Acetone), 부탄올(BuOH), 에탄올(EtOH), 메탄올(MeOH) 순으로 추출한 후 감압 농축하여 이들을 TLC로 분석하여 도 3, 4와 같이 나타남을 확인하였다.

[0085] <실험예 1> 항 헬리코박터 파이로리에 대한 벌꿀의 항균력 검증

[0086] 1) *Helicobacter pylori* 배양

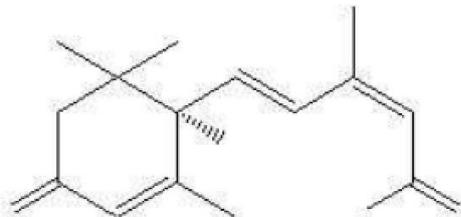
- [0087] ① *H. pylori*는 한국미생물보존센터로부터 ATCC 43526 strain을 구입하여 사용하였다.
- [0088] ② 생균으로 분양 받아 TRYPTICASE SOY AGAR (BBL)에 5% horse serum(Gibco)를 첨가한 배지에 접종하여 37℃ 혐기 조건으로 2일 동안 배양하여 준비하였다.
- [0089] ③ TS broth 배지에 고체 배양한 *H. pylori*의 colony를 접종하여 1일 동안 배양하였다.
- [0090] 2) Non-peroxide activity test
- [0091] 가) 시험방법
- [0092] ① catalase solution (Sigma-Aldrich, 미국) 5600 U/ml 준비하였다.
- [0093] ② 공시시료인 벌꿀에 준비한 catalase의 용액을 최종 농도가 25% (w/v)이 되도록 첨가하여 항균력 시험을 수행하였다.
- [0094] 3) agar well diffusion법을 이용한 항균력 검정
- [0095] 가) 실험방법
- [0096] ① *H. pylori*는 전 배양 한 후 흡광도 540nm에서 0.5으로 농도로 맞추었다. (5×10^7 cells/ml)
- [0097] ② 5% Horse blood TSA 배지에 0.5로 맞춘 *H. pylori*를 99 : 1의 비율로 60℃로 식힌 후 혼합하여 잘 섞은 후 petri dish에 분주하였다.
- [0098] ③ 식힌 배지에 멸균된 봉으로 구멍을 낸 후 배지를 제거하였다.
- [0099] ④ 구멍이 난 부위에 시험하고자 하는 벌꿀을 100 μ l씩 3반복하여 넣었다.
- [0100] 대조균은 페놀로 사용하였다.
- [0101] ⑤ 37℃ 혐기 조건으로 2일 동안 배양한 후 inhibition zone 측정하였다.
- [0102] 나) 결과
- [0103] 아카시아꿀의 항균력은 peroxide에 기인하는 것으로 하기 표 4에서 확인되었다.

표 4

| Honey type(꿀 타입) | Antibacterial activity(항균활성) (% phenol equivalence against H.Pylori) |
|-----------------------------------|---|
| 천연 벌꿀(Crude Honey) | 38.6±0.9 |
| 과산화수소가 제거된 벌꿀(Non-peroxide Honey) | 2.1±1.2 |
| 헥산(Hexane) | No activity |
| 디클로로메탄올(Dichloromethane) | 1.5±0.4 |
| 에틸아세테이트(Ethyl acetate) | 21.9±0.9 |
| 아세톤(Acetone) | No activity |
| 부탄올(Butanol) | No activity |
| 에탄올(Ethanol) | No activity |
| 메탄올(Methanol) | No activity |

- [0105] 상기 표 4에 나타나 있듯이, *H. pylori*균에 대한 천연 벌꿀의 항균력은 38.6이었으나, non-peroxide 벌꿀에 대해서는 항균력이 급격히 떨어짐을 알 수 있다.
- [0106] 그러나 당류를 제거한 에틸아세테이트 분획물에서 가장 높은 항균력을 보여 하기 실험과 같이 항균력을 갖는 물질 분리, 정제하게 되었다.

- [0107] <실험예 2> 에틸아세테이트 분획물의 분리 및 항균력 검정
- [0108] 가) 실험방법 및 결과
- [0109] 삭제
- [0110] 삭제
- [0111] 주성분을 분리하기 위하여 에틸아세테이트 분획물 13 g을 옥타데실실란(octadecylsilane) 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 MeOH 20%→MeOH 100%로 용출시킨 후 7개의 소분획으로 분획물을 얻었다.
- [0112] 7개의 소 분획물에 대한 *H. pyrori*균의 항균력을 검정한 결과 5번 분획물이 *H. pyrori*균에 대하여 34.5±0.9(1mg/ml)로 매우 높은 항균력을 갖는 것을 확인하였다
- [0113] 따라서, 5번 분획물을 전개용매 CH₂Cl₂:MeOH:H₂O=90:15:10로 실리카겔(silica gel) 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 화합물 1을 분리하였다.
- [0114] <실험예 3> 화합물 1의 동정 결과
- [0115] 분리된 분획물중 항균력이 큰 화합물 1의 NMR 데이터는 다음과 같고, 화합물 1은 아브시스산(abscisic acid)임을 확인할 수 있었다.
- [0116] (1) ¹H-NMR(600 MHz, DMSO-d₆): δ 0.92(3H, s, H-8'), 0.96(3H, s, H-9'), 1.82(3H, s, H-7'), 1.97(3H, s, H-6), 2.11(1H, d, J=16.5 Hz, H-5' a), 2.53(1H, d, J=16.5 Hz, H-5' b), 5.67(1H, s, H-2), 5.81(1H, s, H-3'), 6.22(1H, d, J=15.8 Hz, H-5), 7.73(1H, d, J=15.8 Hz, H-4).
- [0117] (2) ¹³C-NMR(150 MHz, DMSO-d₆): δ 18.8(C-7'), 20.8(C-6), 23.2(C-8'), 24.1(C-9'), 41.2(C-6'), 49.3(C-5'), 78.3(C-1'), 118.7(C-3'), 125.9(C-2), 127.3(C-4), 137.1(C-5), 148.8(C-3), 163.1(C-2'), 167.0(C-1), 197.2(C-4').
- [0118] (3) 구조식 : 국내산 아카시아꽃의 에틸아세테이트 추출물로부터 분리한 화합물 1의 화학적 구조분석을 수행하였다.
- [0119] ¹H-NMR 스펙트럼(spectrum)으로부터 δ 0.92, 0.96, 1.82 및 1.97에서 4종의 메틸프로톤시그널(methyl proton signal), 올레핀프로톤시그널(olefinic double bond proton signal)이 관찰되었다.
- [0120] 특히, δ 6.22과 7.73의 짝지음상수(coupling constant) 값이 15.8 Hz로 측정되어 1종의 올레핀 이중결합(olefinic double bond)이 트랜스(trans) 위치로 형성하고 있음을 알 수 있었다.
- [0121] ¹³C-NMR 스펙트럼(spectrum)에서는 총 15개의 카본시그널(carbon signal)이 관찰되었으며, 이 중 δ 167.0과 197.2에서 2개의 카보닐카본시그널(carbonyl carbon signal), δ 18.7-163.1에서 6개의 올레핀카본시그널(olefinic double bond carbon signal), δ 18.8-24.1에서 4개의 메틸카본시그널(methyl carbon signal)이 관찰되었다. 이상의 결과로부터 세스퀴테르펜(sesquiterpene)류 화합물일 가능성이 시사되었으며, 문헌과 비교하여 아브시스산(abscisic acid)으로 구조를 동정하였다.



- [0122]
- [0123] <아브시스산의 화학적 구조>

[0124] 다. Minimum inhibitory concentration (MIC)와 minimum bactericidal concentration (MBC) 항균력 검정

[0125] 가) 실험방법

[0126] ① Microbroth dilution 방법을 사용하여 아브시스산을 96 well plate에서 희석한 후 1×10^6 CFU/ml로 접종하였다.

[0127] ② 37℃ 혐기 조건으로 2일 동안 배양한 후 600 nm의 흡광도로 측정하였다.

[0128] ③ 흡광도 값이 음성대조군과 같은 최저 농도를 MIC 값으로 설정하였다.

[0129] ④ MIC 값 측정 후 각 well에 배지를 TSA 배지에 각각 10 μ l 씩 옮긴 후 2일간 배양하였다.

[0130] ⑤ 배양 후 균의 성장을 확인 한 후 균이 자라지 않은 최저 농도를 MBC 값으로 설정하였다.

[0131] 나) 결과

[0132] 상기 실험결과 하기 표 5와 같이 나타났다.

표 5

| Test sample | MIC | MBC |
|-----------------------|------|------|
| Crude Honey(%) | 7.8 | 10.5 |
| Non-peroxide Honey(%) | >20 | >20 |
| ethyl acetate(%) | 10.3 | 15.5 |
| abscisic acid() | 2.7 | 3.9 |

[0134] 상기 표 5와 같이 아브시스산(abscisic acid)의 항균효과는 당을 제거하지 않은 벌꿀에 비하여 매우 높게 나타남을 알 수 있었다.

[0135] 이상 상기결과들을 토대로, 본 발명의 국내산 벌꿀 또는 국내산 벌꿀 유래 분획물이 유효성분으로 포함된 항 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 조성물이 위십이지장 질환의 치료에 유용할 수 있음을 의미하며, 특히 위십이지장의 질환은 위염, 위궤양, 십이지장궤양 및 위암의 예방 또는 치료에 유용할 수 있음을 의미한다.

[0136] 이하, 본 발명의 상기 조성물을 포함하는 약제학적 조성물 및 식품 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명을 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0137] <제제예 1: 약제의 제조>

[0138] 1-1. 산제

[0139] 실시예 1의 에틸아세테이트 분획물 2 g에 유당 1 g을 혼합하고, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0140] 1-2. 정제

[0141] 실시예 1의 에틸아세테이트 분획물 100 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2 mg을 혼합한 후 통상의 정제 제조방법에 따라 타정하여 정제를 제조하였다.

[0142] 1-3. 캡슐제

[0143] 실시예 1의 에틸아세테이트 분획물 100 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2 mg을 혼합한 후 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0144] 1-4. 주사제

[0145] 실시예 1의 에틸아세테이트 분획물 100 mg에 주사용 증류수 적량을 가하여 용해시키고, pH를 약7.5로 조절한 다음 2 ml 용량의 앰플에 충전 및 멸균시하여 주사제를 제조하였다.

[0146] <제제예 2: 기능성 식품 제조>

[0147] 2-1. 선식

[0148] 현미, 보리, 찹쌀, 울무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60메쉬의 분말로 준비하였다. 검정콩, 검정깨 및 들깨 각각을 공지의 방법으로 찌서 건조시킨 후 배전 및 분쇄하여 입도 60 메쉬의 분말로 준비하였다. 이후, 현미 30 중량%, 울무 15 중량%, 보리 20 중량%, 찹쌀 9 중량%, 들깨 7 중량%, 검정콩 8 중량%, 검정깨 7 중량%, 실시예 1의 에틸아세테이트 분획물 3 중량%, 영지 0.5 중량% 및 지황 0.5중량%을 혼합하여 선식을 제조하였다.

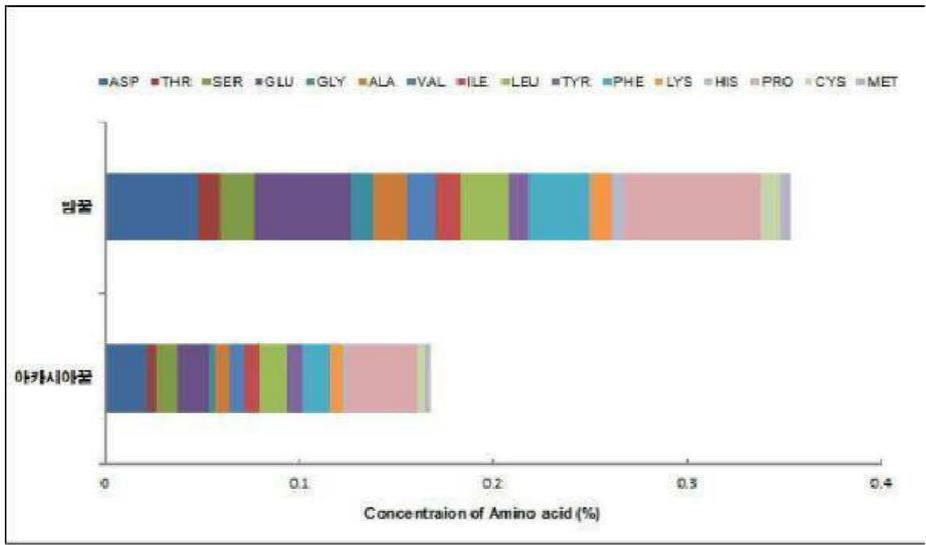
[0149] 6-2. 음료

[0150] 꿀 0.26 중량%, 치옥토산아미드 0.0002 중량%, 니코틴산아미드 0.0004 중량%, 엽산리보플라빈나트륨 0.0001 중량%, 엽산피리독신 0.0001 중량%, 이노시톨 0.001 중량%, 오르트산 0.002 중량%, 물 98.7362 중량% 및 실시예 1의 에틸아세테이트 분획물 1 중량%를 배합하여 통상의 방법으로 건강 음료를 제조하였다.

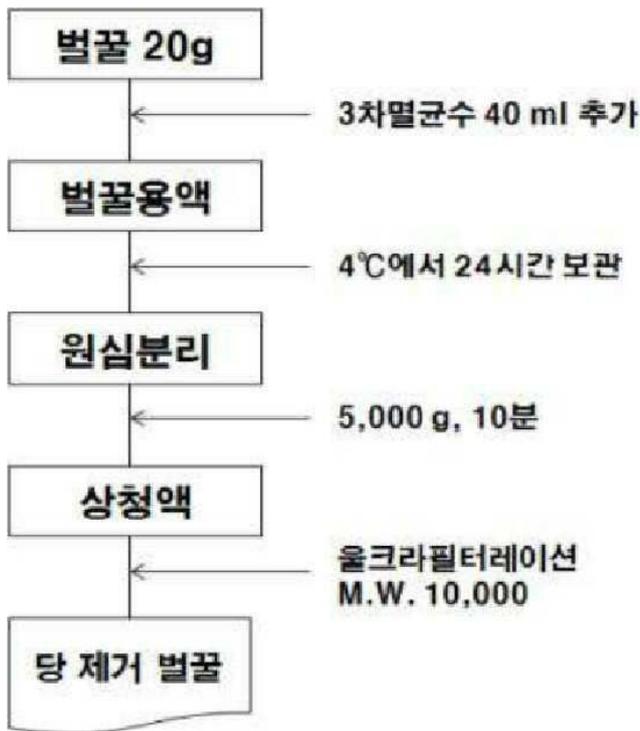
[0151] 상기의 본 발명은 바람직한 실시예 및 실험예를 중심으로 살펴보았으며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 본질적 기술 범위 내에서 상기 본 발명의 상세한 설명과 다른 형태의 실시예들을 구현할 수 있을 것이다. 여기서 본 발명의 본질적 기술범위는 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

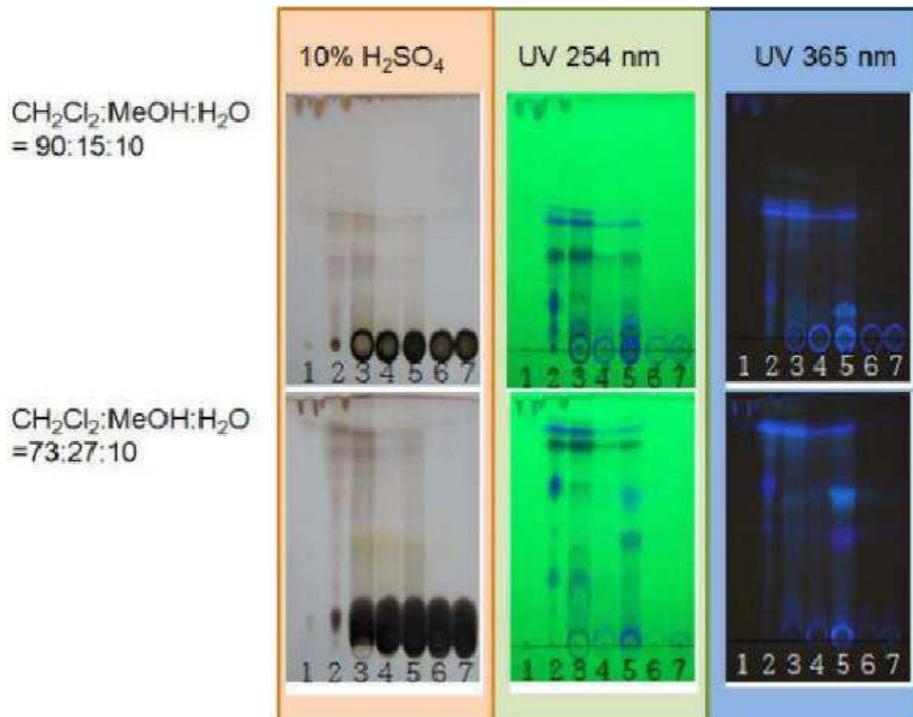
도면1



도면2



도면3



도면4

