(19) 대한민국 지식재산처(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년12월10일
(11) 등록번호 10-2899133
(24) 등록일자 2025년12월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/75 (2006.01) *A23L 33/105* (2016.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/75 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2022-0091229
(22) 출원일자 2022년07월22일
심사청구일자 2022년07월22일
(65) 공개번호 10-2024-0013546
(43) 공개일자 2024년01월30일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020100120846 A*
생약학회지(Kor. J. Pharmacogn. 2013)의 vol. 44, no. 4, pp372~378*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
서울대학교산학협력단
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)
(72) 발명자
진영원
서울특별시 서초구 방배로37길 26-9 쌍용예가클래식 102동 407호
노민수
서울특별시 서초구 신반포로23길 41 신반포2지구 아파트 110동 606호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인수

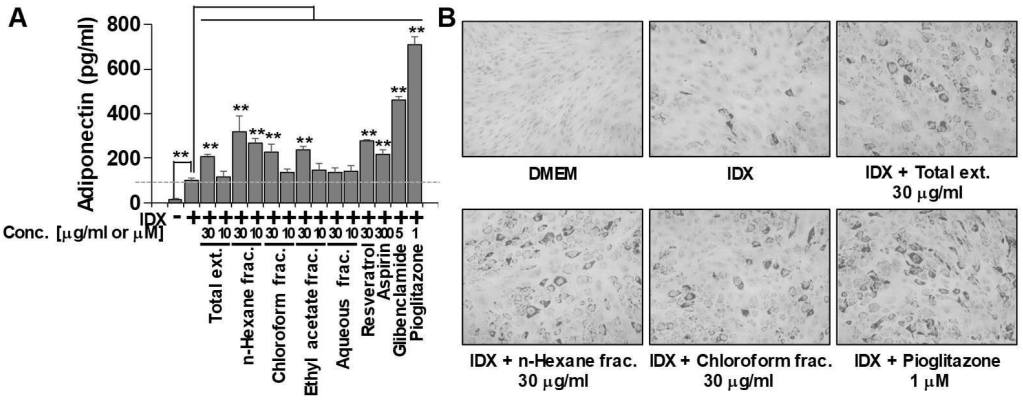
전체 청구항 수 : 총 2 항 심사관 : 이정진

(54) 발명의 명칭 **상산나무 잎 추출물을 유효성분으로 함유하는 대사 관련 질환의 예방 및 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 상산나무 잎 추출물을 유효성분으로 함유하는 대사관련 질환의 예방 및 치료용 조성물에 대한 것이다. 본 발명의 상산나무 잎 추출물 및 분획물 시료를 대상으로 (1) 아디포넥틴 분비 효능 및 지방 분화 효능 평가실험 (실험예 1) 및 (2) 중간엽 줄기세포를 활용한 대사염증 억제능 확인실험 (실험예 2)를 통해 아디포넥틴 분비 효능 및 인슐린 감수성 개선능, 대사 염증 개선능을 갖는 것을 규명함으로서, 상기 조성물을 아디포넥틴 촉진제, 대사 관련 염증 조절제, 저아디포넥틴혈증 관련 치료 및 대사 관련 질환의 예방 및 치료용 약학조성물, 건강기능식품 및 건강 보조식품 등으로 유용하게 이용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 3/00 (2018.01)
A61P 9/10 (2018.01)
A61P 9/12 (2018.01)
A23V 2002/00 (2023.08)
A23V 2200/326 (2013.01)
A23V 2200/3262 (2013.01)
A23V 2200/328 (2013.01)
A23V 2200/332 (2013.01)
(72) 발명자
안성진
서울특별시 중랑구 상봉로12길 31 삼성쉐르빌 103동 301호

니억피셋
서울특별시 관악구 대학길 21, 201호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711159174
과제번호 NRF-2022R1A2C101008411
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 이공분야기초연구사업/중견연구자지원사업
연구과제명 세포표면 저밀도 지질단백질 수용체 발현조절 천연물 발굴
기 여 율 60/100
과제수행기관명 서울대학교 산학협력단
연구기간 2022.03.01 ~ 2027.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711157411
과제번호 NRF-2018R1A5A2024425
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 선도연구센터지원사업(기초의과학분야MRC)
연구과제명 생체지질 인터액토믹스 연구센터
기 여 율 40/100
과제수행기관명 서울대학교 산학협력단
연구기간 2018.06.01 ~ 2025.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

건조된 상산나무 (*Orixa Japonica* Thunb) 잎을 세척 및 세절 후, 물 또는 30 내지 100% 메탄올을 수회 섞은 다음, 20℃ 내지 50℃의 온도에서 6시간 내지 36시간 동안 상온추출법을 1 내지 20회 반복 수행하여 얻은 추출액을 여과, 감압 농축 및 건조하여 수득되는 물 또는 30 내지 100% 메탄올 가용 조추출물 중량의 0.05 내지 5배 부피 (v/w%)의 물을 가한 후 현탁하는 제1 단계;

상기 제1 단계의 현탁된 물 현탁물 부피의 0.5 내지 5배 부피 (v/v)의 n-헥산을 가하여 분획하여, n-헥산 분획물 및 남은 잔사 현탁물을 수득하는 제 2단계;

상기 제2 단계의 남은 잔사 현탁물 부피의 0.5 내지 5배 부피 (v/v)의 클로로포름을 가하여 분획하여, 클로로포름 분획물 및 남은 잔사 현탁물을 수득하는 제 3단계; 및

상기 제2 단계의 남은 잔사 현탁물 부피의 0.5 내지 5배 부피 (v/v)의 에틸아세테이트를 가하여 분획하여, 에틸아세테이트 분획물로부터 선택된 비극성 용매 가용 추출물을 유효성분으로 함유하는,

비만 또는 고지혈증 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

건조된 상산나무 (*Orixa Japonica* Thunb) 잎을 세척 및 세절 후 물 또는 30 내지 100% 메탄올을 수회 섞은 다음, 20℃ 내지 50℃의 온도에서 6시간 내지 36시간 동안 상온추출법을 1 내지 20회 반복 수행하여 얻은 추출액을 여과, 감압 농축 및 건조하여, 수득되는 물 또는 30 내지 100% 메탄올 가용 조추출물 중량의 0.05 내지 5배 부피 (v/w%)의 물을 가한 후 현탁하는 제 1단계;

상기 제1 단계의 현탁된 물 현탁물 부피의 0.5 내지 5배 부피 (v/v)의 n-헥산을 가하여 분획하여, n-헥산 분획물 및 남은 잔사 현탁물을 수득하는 제 2단계;

상기 제2 단계의 남은 잔사 현탁물 부피의 0.5 내지 5배 부피 (v/v)의 클로로포름을 가하여 분획하여, 클로로포름 분획물 및 남은 잔사 현탁물을 수득하는 제 3단계;

상기 제2 단계의 남은 잔사 현탁물 부피의 0.5 내지 5배 부피 (v/v)의 에틸아세테이트를 가하여 분획하여, 에틸

아세테이트 분획물로부터 선택된 비극성 용매 가용 추출물을 유효성분으로 함유하는,

비만 또는 고지혈증 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 상산나무 잎 추출물을 함유하는 대사 관련 질환의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] [문헌 1] Targher, G. et al., *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018, 14, 99-114; [문헌 2] Gross, B. et al., *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017, 13, 36-49;

[0003] [문헌 3] Gu, M.; Zhang, Y. et al., *Br. J. Pharmacol.* 2017, 174, 3032-3044;

[0004] [문헌 4] van der Poorten, D. et al., *Hepatology* 2013, 57, 2180-2188

[0005] [문헌 5] Heidari, Z. et al., *Nat. Commun.* 2019, 10, 1-14;

[0006] [문헌 6] Lin, J. et al., *Cell Metab.* 2005, 1, 361-370;

[0007] [문헌 7] Kim, M. S. et al., *Metabolism* 2007, 56, 267-279

[0008] [문헌 8] 정보섭 등, 도해향약 대사전, 영림사, 2판, 1998년, p789;

[0009] [문헌 9] Noshita, T. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2001, 65, 710-713;

[0010] [문헌 10] Ito, C. et al., *J. Nat. Prod.* 2004, 67, 1800-1803;

[0011] [문헌 11] Ono, H. et al., *J. Chem. Ecol.* 2004, 30, 287-301;

[0012] [문헌 12] Kim, S. S. et al., *J. Gen. Appl. Microbiol.* 2008, 54, 101-106;

[0013] [문헌 13] Kang, C. H. et al., *Trop. J. Pharm. Res.* 2011, 10;

[0014] [문헌 14] Sharma, N. et al., *J. Ethnopharmacol.* 2005, 97, 453-456

[0015] [문헌 15] J. Ethnopharmacol. 2005, 97, 453-456

[0016] [문헌 16] *Trop J Pharm Res, April 2011;10 (2):* 161

[0017] [문헌 17] 한국공개특허 10-2009-0105320 호

[0018] [문헌 18] 한국공개특허 10-2014-0029918호

[0019] [문헌 19] 한국공개특허 10-2016-0081358 호

[0020] [문헌 20] 한국공개특허 10-2009-0102136 호

[0021] [문헌 21] Ahn, S., et al. (2019). Adiponectin-secretion-promoting phenylethylchromones from the agarwood of *Aquilaria malaccensis*. Journal of natural products, 82(2), 259-264

[0022] [문헌 22] Shin, J. H. et al.,. (2009). Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory responses in adipocytes. Biochemical pharmacology, 77(12), 1835-1844

[0023] [문헌 23] Stols-Goncalves, D. et al., *Trends Endocrinol. Metab.* 2019, 30, 891-902

발명의 내용

해결하려는 과제

[0024] 아디포넥틴은 생체 내 지방조직에서 생성되는 아디포카인이며, 대사 항상성 유지 조절에 관여하는 것으로 알려져 있기 때문에 대사질환의 바이오마커로 활용된다. 저아디포넥틴혈증은 생체 내 아디포넥틴 혈중 농도가 감소한 질환으로 이는 비만, 2형 당뇨, 이상지질혈증, 비알콜성 지방간염, 죽상동맥경화증 등의 다양한 대사질환에 주로 나타나는 증상 중 하나이다. 따라서 생체 내 아디포넥틴 분비를 증강시켜줄 수 있는 화합물은 저아디포넥

틴혈증과 관련된 대사질환의 치료에 적용가능성이 높음이 제시되었다 (Targher, G. et al., *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018, 14, 99-114; Stols-Goncalves, D. et al., *Trends Endocrinol. Metab.* 2019, 30, 891-902.).

[0025] 생체 내 아디포넥틴 분비를 조절하는 주요 타겟으로써 핵수용체가 관여함이 알려져 있으며, 대표적인 예로 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), 간 X 수용체(liver X receptor, LXR), 파네소이드 X 수용체 (farnesoid X receptor, FXR) 등이 알려져 있다. 이들 중 PPAR은 간, 지방, 근육 등에 존재하여 당대사, 지질대사, 에너지 대사 조절에 중추적인 역할을 수행하고 있으며, 대사와 관련된 염증 조절능이 있는 것으로 알려져 있다 (Gross, B. et al., *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017, 13, 36-49; Gu, M.; Zhang, Y. et al., *Br. J. Pharmacol.* 2017, 174, 3032-3044; van der Poorten, D. et al., *Hepatology* 2013, 57, 2180-2188.). 세포 내에서 핵수용체의 리간드 결합 부위에 리간드가 결합하면 다양한 공활성자 또는 공억제자 단백질과 상호작용함으로써 단백질의 형태학적 변화가 나타나 생리 활성을 나타낸다. 이때 핵수용체에 결합하는 공활성자로써 작용하는 대표적인 보조 단백질로 PGC1a, SRC, RAP250, DRIP 등이 있으며, 공억제자로 작용하는 보조 단백질로 RIP140, SMRT, NCoR 등이 있다 (Heidari, Z. et al., *Nat. Commun.* 2019, 10, 1-14; Lin, J. et al., *Cell Metab.* 2005, 1, 361-370; Kim, M. S. et al., *Metabolism* 2007, 56, 267-279.).

[0026] 본 발명에 사용된 상산나무 (*Orixa Japonica* Thunb)는 운향과 (Rutaceae)에 속하는 관목으로, 뿌리에는 오릭신(orixine), 코쿠사진(kokusagine), 스킨미아닌(skinmianine), 등의 알칼로이드(alkaloid); 잎에는 베르갑텐(bergapten), 프리델린(friedelin), 쿠마린(coumarine),임페라토린 (imperatorin)등의 성분이 알려져 있으며, 한국, 일본, 중국 등 동아시아 지역에서 자생한다. 상산나무는 전통적으로 줄기와 잎은 살충제로, 뿌리는 해열제 및 진통제로 사용되었으며, 그 외에도 박테리아 유도성 여드름 치료 및 항염증, 항리파아제 활성 등이 보고되었다 (정보섭 등, 도해향약 대사전, 영림사, 2판, 1998년, p789; Noshita, T. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2001, 65, 710-713; Ito, C. et al., *J. Nat. Prod.* 2004, 67, 1800-1803; Ono, H. et al., *J. Chem. Ecol.* 2004, 30, 287-301; Kim, S. S. et al., *J. Gen. Appl. Microbiol.* 2008, 54, 101-106; Kang, C. H. et al., *Trop. J. Pharm. Res.* 2011, 10; Sharma, N. et al., *J. Ethnopharmacol.* 2005, 97, 453-456.).

[0027] 상산나무 추출물의 효능에 관한 선행연구 또는 선행발명중, 특히, 선행문헌 1 (J. Ethnopharmacol. 2005, 97, 453-456)에는 건조된 상산나무(*Orixa japonica* Thunb.) 전초를 80% 메탄올 용매로 추출하고 감압농축한 상산나무 조추출물(crude extract)의 항 라파제 활성(anti-lipase activity); 선행문헌 2(*Trop J Pharm Res, April 2011;10 (2):* 161)에는 건조된 상산나무(*Orixa japonica* Thunb.) 전초를 증류수로 100℃에서 2시간 열수추출하고 감압농축한 상산나무 조추출물(crude extract; AEOJ)의 항염증활성; 선행문헌 3(Kim, S. S. et al., *J. Gen. Appl. Microbiol.* 2008, 54, 101-106)에는 건조된 제주산 상산나무 전초(*Orixa japonica* Thunb.)를 70% 에탄올 용매로 추출하고 감압농축한 상산나무 조추출물(crude extract)의 항균 및 항염증활성이 알려져 있다.

[0028] 또한 한국공개특허 10-2009-0105320 호에는 석류풀, 개구릿대, 개면마, 또는 상산의 70% 에탄올 추출물을 함유하는 여드름 및 염증 예방 또는 치료용 조성물 발명; 한국공개특허 10-2014-0029918호에는 상산나무 정유 추출물을 이용한 기능성 천연 향료 조성물 발명; 한국공개특허 10-2016-0081358 호에는 벌깨덩굴 추출물, 속새 추출물, 개회나무 추출물 및 상산 추출물로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 추출물을 유효성분으로 포함하는, 주름 개선용 조성물 발명; 한국공개특허 10-2009-0102136 호에는 상산나무(Orixa japonica) 식물로부터 추출된 추출물을 유효성분으로 포함하는 살선충용 조성물 발명 등이 알려져 있다.

[0030] 그러나, 상기 문헌의 어디에도 상산나무 잎 추출물을 유효성분으로 함유하는 대사 관련 질환의 치료 효과에 대하여 개시되거나 교시된 바가 없다.

[0031] 이에 본 발명자들은 대사 관련 질환에 효과적인 예방 및 치료제를 개발하기 위한 연구의 일환으로, 상산나무 잎 추출물 및 분획물을 대상으로 (1) 아디포넥틴 분비 효능 및 지방분화 효능 평가 실험(실험예 1); 중간엽 줄기세포를 활용한 대사염증 억제능 확인실험(실험예 2) 등의 실험을 통하여 아디포넥틴 분비 효능 및 인슐린 감수성 개선능, 대사염증 개선능을 갖는 것을 규명한 바, 이러한 상기 실험 결과는 본 발명의 시료들이 비만, 대사 관련 염증성 질환, 당뇨, 비알코올성 지방간염, 고혈압, 고지혈증, 심혈관 질환 및 죽상동맥경화증 질환 등의 대사 관련 질환 치료제 또는 보조제로 사용 가능함을 확인함으로서, 상기 조성물을 아디포넥틴 분비 촉진제, 대사 관련 염증 조절제, 저아디포넥틴혈증 관련 질환의 치료 및 대사 관련 질환 의 예방 및 치료용 약학조성물, 건강기능식품 및 건강보조식품 등으로 유용함을 확인하고 대사 관련 질환 치료제 또는 보조제로 사용 가능함을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0032] 본 발명의 과제는 상산나무(*Orixa Japonica* Thunb) 잎 추출물을 유효성분으로 함유하는 대사 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0033] 또한 본 발명은 상산나무(*Orixa Japonica* Thunb) 잎 추출물을 유효성분으로 함유하는 대사 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[0034] 본원에서 정의되는 상산나무(*Orixa Japonica* Thunb) 잎 추출물은 상산나무 잎의 조추출물, 상산나무 잎의 조추출물로부터 정제된 극성용매 가용 추출물 또는 비극성용매 가용 추출물을 포함함을 특징으로 한다.

[0035] 본원에서 정의되는 조추출물은 정제수를 포함한 물, 주정, 메탄올, 에탄올, 부탄올 등의 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합용매로부터 선택된 용매, 바람직하게는 물 또는 주정, 물 및 에탄올 혼합용매, 보다 바람직하게는 주정 또는 에탄올에 가용한 추출물임을 특징으로 한다.

[0036] 본원에서 정의되는 비극성용매 가용 추출 분획물은 본원의 조추출물로부터 헥산, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 또는 에틸아세테이트 용매에 가용한 추출물만을 정제한 비극성 용매에 가용한 추출 분획물들을 포함한다.

[0037] 본원에서 정의되는 극성용매 가용 추출물은 상기 조추출물로부터 비극성용매 가용분획물들을 제거하고 남은 물, 메탄올, 부탄올 또는 이들의 혼합용매로부터 선택되어진 극성용매에 가용한 추출 분획물을 포함한다.

[0038] 본원에서 정의되는 상산나무 잎 추출물의 HPLC(High performance liquid chromatography)분석에는 메탄올(Methanol) 또는 아세트나이트릴(Acetenitrile) 등의 비극성 용매와 산성 수용매를 혼합하는 조건에서 분석한다.

[0039] 본원에서 정의되는 “대사 관련 질환”은 바람직하게는, 비만, 대사 관련 염증성 질환, 당뇨, 비알코올성 지방간염, 고혈압, 고지혈증, 심혈관 질환 및 죽상동맥경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 포함한다.

[0040] 본원에서 정의되는 상기 “대사 관련 염증성 질환”은 만성 염증, 비만성 염증, 당뇨성 염증 및 혈관성 염증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[0041] 이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[0042] 본 발명의 추출물들은 하기와 같은 제조방법으로 수득될 수 있다.

[0043] 예를 들어, 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0044] 본 발명의 상산나무 잎 추출물은 하기와 같이 제조될 수 있다. 건조된 상산나무(*Orixa Japonica* Thunb)의 잎을를 세척 및 세절 후 정제수를 포함한 물, 주정, 메탄올, 에탄올, 부탄올 등의 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합용매로부터 선택된 용매, 바람직하게는 물 또는 물 및 메탄올 혼합용매, 보다 바람직하게는 물 또는 30~100% 메탄올을 수회 섞은 다음에 10℃ 내지 150℃, 바람직하게는 20℃ 내지 50℃의 온도에서 30분 내지 48시간, 바람직하게는 6시간 내지 36시간 동안 초음파 추출법, 열수 추출법, 상온 추출법 또는 환류추출법, 바람직하게는 상온추출법을 약 1 내지 20회, 바람직하게는 2 내지 10회 반복 수행하여 얻은 추출액을 여과, 감압농축, 및 건조하여 본 발명의 조추출물을 얻을 수 있다.

[0045] 또한, 본 발명의 극성용매 또는 비극성용매 가용 추출물은 상기에서 얻은 조추출물 중량의 약 0.0005 내지 500배, 바람직하게는 0.05 내지 5배 부피 (v/w%)의 물을 가한 후 현탁하는 제 1단계; 1단계의 현탁된 물 현탁물 부피의 약 0.5 내지 5배, 바람직하게는 0.7 내지 3배 부피 (v/v)의 n-헥산을 가하여 분획하여 n-헥산 분획물 및 남은 잔사 현탁물을 수득하는 제 2단계; 제 2단계의 남은 잔사 현탁물 부피의 약 0.5 내지 5배, 바람직하게는 0.7 내지 3배 부피 (v/v)의 클로로포름을 가하여 분획하여 클로로포름 분획물 및 남은 잔사 현탁물을 수득하는 제 3단계; 제 2단계의 남은 잔사 현탁물 부피의 약 0.5 내지 5배, 바람직하게는 0.7 내지 3배 부피 (v/v)의 에틸아세테이트을 가하여 분획하여 에틸아세테이트 분획물 및 최종 잔사 물 현탁물을 수득하는 제 4단계를 포함하는 분획과정을 수행하여 본 발명의 n-헥산, 클로로포름, 에틸 아세테이트 등의 비극성 용매에 가용한 비극성 용매 가용 추출 분획물; 및 부탄올, 물 등의 극성용매에 가용한 극성용매 가용 추출 분획물들을 각각 수득할 수 있다.

[0046] 본 발명은 상기 추출물 및 분획물을 제조하는 제조방법 및 상기 제조방법으로 제조한 상기 추출물 또는 분획물을 유효성분으로 함유하는 대사 관련 질환의 치료 및 예방용 약학조성물, 건강기능식품 또는 건강보조식품을 제공한다.

[0047] 상기 조성물을 대사 관련 질환의 예방 및 치료용 약학조성물 또는 건강기능식품으로 유용함을 확인하였다

[0048] 따라서, 본 발명은 상기 제조방법으로 수득된 상산나무 잎 추출물을 함유하는 대사 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물, 건강보조식품 또는 건강기능식품을 제공한다.

[0049] 본 발명의 추출물은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물로 제조될 수 있다.

[0050] 약학적으로 허용 가능한 염으로는 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 수혼화성 유기 용매를 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동일한 몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.

[0051] 이 때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아 세트산, 시트르산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르빈산, 카본산, 바닐릭산 및 히드로 아이오딕산 등을 사용할 수 있다.

[0052] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비 용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0053] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성기의 염을 포함한다. 예를 들면, 약학적으로 허용 가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염이 포함되며, 아미노기의 기타 약학적으로 허용 가능한 염으로는 하이드로브로마이드, 황산염, 수소황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄설포 네이트(메실레이트) 및 *p*-톨루엔설포네이트(토실레이트) 염이 있으며, 당업계에서 알려진 염의 제조 방법이나 제조과정을 통하여 제조될 수 있다.

[0054] 본 발명의 조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 추출물 또는 화합물을 0.01 내지 99% 중량으로 포함한다.

[0055] 그러나 상기와 같은 조성은 반드시 이에 한정되는 것은 아니고, 환자의 상태 및 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 변할 수 있다.

[0056] 본 발명의 추출물 또는 화합물을 포함하는 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0057] 본 발명에 따른 추출물을 포함하는 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 이에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 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 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 적어도 면, 전분, 칼슘카보네이트 (calcium carbonate), 수크로스 (sucrose) 또는 락토오스 (lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상제제로는 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, 동결건조제제, 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 위텝솔 (witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0058] 본 발명의 추출물 또는 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 추출물은 1일 0.01mg/kg 내지 10g/kg으로, 바람직하게는 1mg/kg 내지 1g/kg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다. 그러므로 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0059] 본 발명의 조성물은 마우스, 생마우스, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 및 직장, 또는 정맥 등의 방법을 통하여 투여할 수 있다.

[0060] 따라서, 본 발명은 상산나무 잎 추출물을 유효성분으로 함유하는 대사 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물, 건강기능식품 또는 건강보조식품을 제공한다.

[0061] 따라서, 본 발명은 상산나무 잎 추출물을 유효성분으로 함유하는 대사 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물, 건강기능식품 또는 건강보조식품을 제공한다.

[0062] 본원에서 정의되는 "건강기능식품"은 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, "기능성"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.

[0063] 본 발명의 대사 관련 질환의 예방 및 개선을 위한 건강기능식품은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 추출물 또는 화합물을 0.01 내지 95%, 바람직하게는 1 내지 80% 중량백분율로 포함한다.

[0064] 더욱이, 본 발명의 조성물은 대사 관련 질환의 치료 및 개선을 목적으로 한 건강기능식품 또는 건장보조식품일 수 있다.

[0065] 또한, 대사 관련 질환의 예방 및 개선을 위한 목적으로 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 환제, 현탁액, 에멀젼, 시럽 등의 약학 투여형태 또는 티백제, 침출차, 건강 음료 등의 형태인 건강기능식품으로 제조 및 가공이 가능하다.

[0066] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 추출물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 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 100㎖ 당 일반적으로 약 1~20g, 바람직하게는 약 5~12g이다.

[0067] 또한, 본 발명은 상산나무 잎 추출물을 유효성분으로 함유하는 대사 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 또는 식품첨가제를 제공한다.

[0068] 본 발명에 따른 추출물 또는 화합물을 식품첨가물로 사용할 경우, 상기 추출물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 쵸코렛, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0069] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 조성물들은 천연 과일 쥬스 및 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0070] 또한, 본 발명의 추출물은 목적 질환이 예방 효과를 목적으로 식품 또는 음료에 첨가될 수 있다. 이 때, 식품 또는 음료 중의 상기 추출물 또는 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100㎖을 기준으로 0.02 내지 5g, 바람직하게는 0.3 내지 1g의 비율로 가할 수 있다.

발명의 효과

[0071] 본 발명의 상산나무 잎 추출물을 대상으로 (1) 아디포넥틴 분비 효능 및 지방분화 효능 평가 실험(실험예 1); 중간엽 줄기세포를 활용한 대사염증 억제능 확인실험(실험예 2) 등의 실험을 통하여 아디포넥틴 분비 효능 및 인슐린 감수성 개선능, 대사염증 개선능을 갖는 것을 규명한 바, 이러한 상기 실험 결과는 본 발명의 시료들이 비만, 대사 관련 염증성 질환, 당뇨, 비알코올성 지방간염, 고혈압, 고지혈증, 심혈관 질환 및 죽상동맥경화증 질환 등의 대사 관련 질환 치료제 또는 보조제로 사용 가능함을 확인함으로서, 상기 조성물을 아디포넥틴 분비 촉진제, 대사 관련 염증 조절제, 저아디포넥틴혈증 관련 질환의 치료 및 대사 관련 질환 의 예방 및 치료용 약학조성물, 건강기능식품 및 건강보조식품 등으로 유용함을 확인하였다.

도면의 간단한 설명

[0072] 도 1A는 본 발명의 상산나무 (*Orixa japonica*) 잎 추출물 및 분획물 (n-hexane, chloroform, ethyl acetate, water)에 대한 아디포넥틴 분비 효능 및 지방분화 효능을 확인한 결과로서, 중간엽 줄기세포 지방분화 표현형에 대한 상산나무 잎 추출물 및 분획물의 효과를 오일 레드 오 (oil red o, ORO) 및 헤마톡실린 염색으로 확인한 도이며(양성대조군으로 레스베라트롤 (trans-resveratrol), 아스피린 (aspirin), 글리벤클라마이드 (glibenclamide), 피오글리타존 (pioglitazone)이 사용되었다. 값은 평균 ± 표준편차(SD)로 나타내었다 (n=3) (*p ≤ 0.05 및 **p ≤ 0.01));

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0073] 이하, 본 발명을 하기 참고예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

[0074] 단, 하기 참고예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 참고예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0076] **실시예 1. 상산나무 조추출물의 제조**

[0077] 건조된 상산나무 (*Orixa japonica* Thunb. 제주산, 서울대학교 약학대학 진영원 교수 동정 및 표본실 표본번호: CYWSNU-KP0022) 잎 2.6kg에 100% 메탄올 6L를 넣고 24시간 동안 3회 상온추출한 후, 여과하고 감압 조건하에서 농축하였다. 농축된 메탄올 추출물은 감압 조건하에서 냉동 건조기 (ScanVac, Labogene)로 동결 건조하여 290.9g의 상산나무 메탄올 조추출물 분말(이하, OJLM라 함)을 얻어 다음 실험에 사용하였다.

[0079] **실시예 2. 상산나무 분획물의 제조예**

[0080] 실시예 1에서 얻은 건조된 상산나무 메탄올 추출물 290.9g에 정제수 1L을 가하여 현탁하고 이 현탁물에 n-헥산 1L 를 가하여 분획하여 n-헥산 가용 분획물로 분획하고, 남은 물 현탁물에 클로로포름 1L, 및 에틸아세테이트 1L 씩을 순차적으로 가하여 분획하고 각각 감압 건조하여 n-헥산 가용분획물(이하, OJLH라 함), 클로로포름 가용분획물 (이하, OJLC라 함), 에틸아세테이트 가용분획물(이하, OJLE라 함) 및 물 가용분획물(이하, OJLW라 함)을 31.6g, 45.0g, 6.9g, 200.0g을 각각 얻어 동결건조하였다.

[0081] **실험예 1. 상산나무 잎 추출물의 아디포넥틴 분비 효능 및 지방분화 효능 평가**

[0082] 상기 실시예의 상산나무 추출물 및 이로부터 분리된 추출물들의 아디포넥틴 분비 효능 및 지방분화 효능을 확인하기 위하여 하기와 같이, 기존 문헌에 기재된 방법을 응용하여 실험을 수행하였다. (Ahn, S., Ma, C. T., Choi, J. M., An, S., Lee, M., Le, T. H. V., et al. (2019). Adiponectin-secretion-promoting phenylethylchromones from the agarwood of *Aquilaria malaccensis*. Journal of natural products, 82(2), 259-264).

[0083] **1-1. 실험 과정**

[0084] 상산나무 잎 추출물 및 분획물의 아디포넥틴 분비 촉진 효능을 분석하기 위하여, 아디포넥틴 ELISA를 수행하였다.

[0085] 구체적으로 인간 골수에서 유래한 중간엽 줄기세포 (Human bone marrow mesenchymal stem cell, hBM-MSC,

Product No. PT-2501, Lonza (Walkersville, MD, USA)에 인슐린 (Product No. I2643, Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)), 덱사메타손(Product No. D8893, Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)), 아이소부틸메틸잔틴(Product No. I7018, Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA))(IDX)로 구성된 지방분화 유도 배지에 상산나무 잎 추출물 및 분획물을 각 30mg/ml 또는 10mg/ml로 1차 처리하고 5일간 배양한 후, 동일한 조건으로 2차처리하여 24시간 후 세포 상층액을 회수하여 Quantikine™ immunoassay kit (Product No. DY1065, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 아디포넥틴 농도를 정량하였다. 양성 대조군으로 레스베라트롤(Product No. PHR2201, Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)), 아스피린(Product No. A2093, Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)), 글리벤클라마이드(Product No. G0639, Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)), 피오글리타존(Product No. E6910, Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA))을 사용하였다.

[0086] 또한 지방분화가 진행된 중간엽 줄기세포의 지질 방울 형성을 측정하기 위하여 세포를 DPBS(Product No. LB 001-02, WELGENE Inc.)로 세척 후 포름알데히드로 30분간 고정한 후 60% 이소프로판올로 세척하였다. 이후 60% 오일 레드 오 (oil re o) 염색약(Product No. O1391, Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA))을 이용하여 지질을 염색하고, 물로 세척한 후 헤마톡실린(hepatoxylin) 용액(Product No. Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)을 이용하여 세포를 염색한 후 현미경(Olympus IX71 inverted phase-microscope (Olympus Co., Tokyo, Japan)을 이용해 관찰하였다.

[0087] **1-2. 실험결과**

[0088] 상산나무 잎 추출물 및 헥산 분획물, 클로로포름 분획물, 에틸아세테이트 분획물은 표 1 및 도 1A에서 확인되는 바와 같이 hBM-MSC 지방분화 모델에서 아디포넥틴 분비를 유의미하게 촉진시켰다. 또한 이들은 도1B에서 확인되는 바와 같이 지방 분화 모델에서 지질 방울의 형성을 증가시켰기에 인슐린 감수성을 증가시킴을 확인할 수 있다. 실험결과

[0089] 상산나무 잎 추출물 및 헥산 분획물, 클로로포름 분획물, 에틸아세테이트 분획물은 표 1 및 도 1A에서 확인되는 바와 같이 hBM-MSC 지방분화 모델에서 아디포넥틴 분비를 유의미하게 촉진시켰다. 또한 이들은 도1B에서 확인되는 바와 같이 지방 분화 모델에서 지질 방울의 형성을 증가시켰기에 인슐린 감수성을 증가시킴을 확인할 수 있다.

표 1

[0090] **도 1A의 상산나무 (*Orixa japonica*) 잎 추출물 및 분획물 (n-hexane, chloroform, ethyl acetate, water)에 대한 아디포넥틴 분비 효능 및 지방분화 효능 결과**

Test sample	Adiponection(pg/ml)(IDX = 100pg/ml)	
	30㎍/ml	10㎍/ml
Total ext	206.4 ± 12.3**	117.5 ± 25.8
Hexane fraction	318.9 ± 71.2**	269.4 ± 16.8**
Chloroform fraction	229.6 ± 35.6**	134.8 ± 18.1
Ethylacetate Fraction	235.1 ± 16.2**	148.5 ± 25.9
Water fraction	138.0 ± 16.1	139.8 ± 27.8
**p<0.01, *p<0.05		

[0091] **실험예 2. 상산나무 잎 추출물의 중간엽 줄기세포를 활용한 대사염증 억제능 확인실험**

[0092] 상기 실시예의 상산나무 추출물 및 이로부터 분리된 추출물의 중간엽 줄기세포를 활용한 대사염증 억제능을 확인하기 위하여 하기와 같이, 기존 문헌에 기재된 방법을 응용하여 실험을 수행하였다. (Shin, J. H., Shin, D. W., & Noh, M. (2009). Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory responses in adipocytes. Biochemical pharmacology, 77(12), 1835-1844.)

[0094] **2-1. 실험방법**

[0095] 상산나무 잎 추출물 및 분획물의 대사염증 억제능을 평가하기 위하여 중간엽 줄기세포를 활용하여 ELISA를 수행하였다.

[0096] 먼저 중간엽 줄기세포에 aspirin 전처리(300μM)를 수행한 후 상산나무 잎 추출물 및 분획물을 각각 30㎍/ml,

10㎍/ml의 농도로 처리하고 24시간 후에 상층액을 회수하여 ELISA를 이용해 프로스타글란딘 E2 생합성 억제능을 평가하였다.

[0097] **2-2. 실험결과**

[0098] 하기 표 2에 기재된 바와 같이, 상산나무 잎 추출물 및 헥산 분획물, 클로로포름 분획물, 에틸아세테이트 분획물은 프로스타글란딘 E2 생합성을 억제함을 확인하였다. 이에 따라 상산나무 잎 추출물 및 분획물이 대사염증 억제능을 가짐을 규명하였다.

표 2

[0099] **상산나무 잎 유래 추출물 및 분획물 (n-hexane, chloroform, ethyl acetate, water)의 프로스타글란딘 E2 생성 억제능 실험 결과**

Test sample	프로스타글란딘 E2 생성 양 [pg/ml] (DMEM = 100 pg/ml)	
Concentration of extract or fractions	30㎍/ml	10㎍/ml
Total ext	39.3 ± 6.8**	50.7 ± 6.4**
Hexane fraction	63.3 ± 6.0*	83.6 ± 7.6
Chloroform fraction	54.7 ± 4.3*	77.6 ± 1.5
EthylacetateFraction	39.1 ± 4.3**	62.3 ± 8.0*
Water fraction	100.0 ± 7.9	123.5 ± 9.0
**p<0.01, *p<0.05		

[0101] 하기에 본 발명의 시료 추출물/화합물을 포함하는 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0102] **제제예 1. 산제의 제조**

[0103] 추출물 (OJLM)) ---------- 20 mg

[0104] 유당 ---------- 100 mg

[0105] 탈크 ---------- 10 mg

[0106] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조한다.

[0108] **제제예 2. 정제의 제조**

[0109] 화합물 2---------- 10 mg

[0110] 옥수수전분 ---------- 100 mg

[0111] 유당 ---------- 100 mg

[0112] 스테아린산 마그네슘 ---------- 2 mg

[0113] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0115] **제제예 3. 캅셀제의 제조**

[0116] 화합물 4---------- 10 mg

[0117] 결정성 셀룰로오스 ---------- 3 mg

[0118] 락토오스 ---------- 14.8 mg

[0119] 마그네슘 스테아레이트 ---------- 0.2 mg

[0120] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0122] **제제예 4. 주사제의 제조**

[0123] 화합물 22 ---------- 10 mg

[0124] 만니톨 ---------- 180 mg

[0125] 주사용 멸균 증류수 ---------- 2974 mg

[0126] $Na_2HPO_4,12H_2O$ ---------- 26 mg

[0127] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2㎖) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0129] **제제예 5. 액제의 제조**

[0130] 추출물 (OJLM)) ---------- 20 mg

[0131] 이성화당 ---------- 10 g

[0132] 만니톨 ---------- 5 g

[0133] 정제수 ---------- 적량

[0134] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100㎖으로 조절한 후 갈색병에 충진하여 멸균시켜 액제를 제조한다.

[0136] **제제예 6. 건강 식품의 제조**

[0137] 추출물 (OJLW) ---------- 1000 mg

[0138] 비타민 혼합물 ---------- 적량

[0139] 비타민 A 아세테이트 ---------- 70 ㎍

[0140] 비타민 E ---------- 1.0 mg

[0141] 비타민 B1 ---------- 0.13 mg

[0142] 비타민 B2 ---------- 0.15 mg

[0143] 비타민 B6 ---------- 0.5 mg

[0144] 비타민 B12 ---------- 0.2 ㎍

[0145] 비타민 C ---------- 10 mg

[0146] 비오틴 ---------- 10 ㎍

[0147] 니코틴산아미드 ---------- 1.7 mg

[0148] 엽산 ---------- 50 ㎍

[0149] 판토텐산 칼슘 ---------- 0.5 mg

[0150] 무기질 혼합물 ---------- 적량

[0151] 황산제1철 ---------- 1.75 mg

[0152] 산화아연 ---------- 0.82 mg

[0153] 탄산마그네슘 ---------- 25.3 mg

[0154] 제1인산칼륨 ---------- 15 mg

[0155] 제2인산칼슘 ---------- 55 mg

[0156] 구연산칼륨 ---------- 90 mg

[0157] 탄산칼슘 ---------- 100 mg

[0158] 염화마그네슘 ---------- 24.8 mg

[0159] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하

였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0161] **제제예 7. 건강 음료의 제조**

[0162] 화합물 4---------- 1000㎎

[0163] 구연산 ---------- 1000 ㎎

[0164] 올리고당 ---------- 100 g

[0165] 매실농축액 ---------- 2 g

[0166] 타우린 ---------- 1 g

[0167] 정제수를 가하여 ---------- 전체 900 ㎖

[0168] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2ℓ 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

[0169] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

도면

도면1

