



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0125995
(43) 공개일자 2017년11월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/357 (2006.01) A61K 36/82 (2006.01)
A61K 47/24 (2017.01) A61K 9/48 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/357 (2013.01)
A61K 36/82 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7030492

(22) 출원일자(국제) 2016년03월22일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2017년10월23일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2016/077039

(87) 국제공개번호 WO 2016/150380
국제공개일자 2016년09월29일

(30) 우선권주장
201510127265.2 2015년03월23일 중국(CN)

(71) 출원인
타슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드
중국, 티안진 300410, 베이첸 디스트릭트, 푸 지헤
이스트 로드 넘버 2, 타슬리 모던 티씨엠 가든 타
슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드

(72) 발명자
후 나이펑
중국 티안진 300410 베이첸 디스트릭트 푸 지헤
이스트 로드 넘버 2 타슬리 모던 티씨엠 가든 타
슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드

안 시준
중국 티안진 300410 베이첸 디스트릭트 푸 지헤
이스트 로드 넘버 2 타슬리 모던 티씨엠 가든 타
슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김성호

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 실리빈 함유 약학 조성물

(57) 요약

비알코올성 지방간 질환 치료용 약학 조성물은 실리빈-인지질 복합체 제제 및 푸얼차/푸얼차 제품을 0.5-2.5:0.3-10의 중량비로 포함하며, 여기서 실리빈-인지질 복합체 캡슐 제제 및 푸얼차/푸얼차 제품은 개별 포장된다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/24 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

(72) 발명자

선혜

중국 티안진 300410 베이첸 디스트릭트 푸 지헤 이스트 로드 넘버 2 타슬리 모던 티씨엠 가든, 타슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드

안카이징

중국 티안진 300410 베이첸 디스트릭트 푸 지헤 이스트 로드 넘버 2 타슬리 모던 티씨엠 가든 타슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드

추용홍

중국 티안진 300410 베이첸 디스트릭트 푸 지헤 이스트 로드 넘버 2 타슬리 모던 티씨엠 가든 타슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드

장슈난

중국 티안진 300410 베이첸 디스트릭트 푸 지헤 이스트 로드 넘버 2 타슬리 모던 티씨엠 가든 타슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드

바이샤오린

중국 티안진 300410 베이첸 디스트릭트 푸 지헤 이스트 로드 넘버 2 타슬리 모던 티씨엠 가든 타슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드

헤이

중국 티안진 300410 베이첸 디스트릭트 푸 지헤 이스트 로드 넘버 2 타슬리 모던 티씨엠 가든 타슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드

마샤오후이

중국 티안진 300410 베이첸 디스트릭트 푸 지헤 이스트 로드 넘버 2 타슬리 모던 티씨엠 가든 타슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드

리팅

중국 티안진 300410 베이첸 디스트릭트 푸 지헤 이스트 로드 넘버 2 타슬리 모던 티씨엠 가든 타슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드

명세서

청구범위

청구항 1

약학 조성물로서, 실리빈-인지질 복합체 약학 제제 및 푸얼차/푸얼차 제품을 포함하고, 상기 실리빈-인지질 복합체 약학 제제 및 푸얼차/푸얼차 제품을, 단위 용량에 따라 개별 포장한 후에, 같은 큰 포장에 넣고, 사용전에 각각의 용량에 따라 조합하여 투여하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 실리빈-인지질 복합체 약학 제제 및 푸얼차/푸얼차 제품을 조합하여 투여할 때, 투여하는 실리빈-인지질 복합체 대 투여하는 푸얼차/푸얼차 제품의 중량비가 0.5-2.5:0.3-10인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 실리빈-인지질 복합체 약학 제제 및 푸얼차/푸얼차 제품을 조합하여 투여할 때, 투여하는 실리빈-인지질 복합체 대 투여하는 푸얼차/푸얼차 제품의 중량비가 1-2:0.6-5인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 실리빈-인지질 복합체 약학 제제 및 푸얼차/푸얼차 제품을 조합하여 투여할 때, 투여하는 실리빈-인지질 복합체 대 투여하는 푸얼차/푸얼차 제품의 중량비가 (1-1.3):1인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 실리빈-인지질 복합체 약학 제제에서, 상기 실리빈-인지질 복합체가 상기 실리빈-인지질 복합체 약학 제제의 총 중량의 10-60%, 바람직하게는 30-50%, 더욱 바람직하게는 40%로 포함되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 실리빈-인지질 복합체 중 실리빈 대 인지질의 중량비가 1:1-4, 바람직하게는 7:13인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 실리빈-인지질 복합체 약학 제제가, 점적 환제, 캡슐제, 연질 캡슐제, 과립제 및 정제, 바람직하게는 캡슐제인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 푸얼차가 푸얼차잎 또는 푸얼차 티백이고; 상기 푸얼차 제품이 푸얼차 에센스, 푸얼차 크림, 푸얼차 추출물 및 푸얼차 음료, 바람직하게는 푸얼차 에센스 또는 푸얼차 추출물인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

조합하여 투여하는 것은, 상기 실리빈-인지질 복합체 제제와 푸얼차 용액을 투여하는 것을 의미하는 것인 약학 조성물.

청구항 10

비알코올성 지방간 질환 치료용 약물의 제조에 있어서의 제1항의 약학 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의학 분야에 관한 것으로, 특히 간장애 치료용 실리빈 함유 의학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 1960년대 후반과 1980년대 후반에 대표 주자로서 H. Wagner와 서독의 약리학자들은 C-9 치환체를 갖는 새로운 종류의 플라보노이드, 즉 하이드로플라보놀 및 페닐프로파노이드 유도체와 축합된 플라보노이드 리그난인, 실리마린(silymarin)으로 명명된 실리부마리아넘(Silybummarianum)의 열매에서 활성 성분을 추출했다. 실리빈(silybin)(실리비닌(silybinin))은 실리마린의 주성분 중 하나이다. 약리학적 및 독성학 연구 결과에 따르면, 실리빈은 간세포막을 보호하고 안정화시켜 간세포의 회복을 촉진하고, 간 기능을 개선시키는 효과를 나타낸다. 실리빈은 사염화탄소, 티오아세트아미드, 하이드록시폴린, 팔로이딘, 무크로나틴 등과 같은 간 독성에 의해 유발된 다양한 유형의 간 손상에 대해 다양한 레벨의 보호 및 치료 효과를 나타낸다. 그리고, 실리빈은 급성 및 만성 간염, 조기 간경변, 지방간, 독성 또는 약물에 의해 유발된 간장애의 치료에 사용될 수 있다.

[0003] 실리빈은 물 및 통상적인 유기 용매에 대한 용해도가 낮아서, 생체이용률이 낮아 임상 효능에 영향을 미친다. 생체이용률을 향상시키기 위해 국내외 약업 종사자는 상당량의 작업을 수행했다. 난용성 약물의 흡수를 향상시키는 수단에는 전형적으로 초극세 분쇄, 염화 및 공용매의 첨가 등이 있다. 최근의 연구는, 시클로텍스트린 내포(봉입) 화합물, 고체 분산액, 합성 인지질 복합체로 제형화하고 다양한 제형으로 제제화하는 방법에 의해 용해 및 생체 이용률이 크게 개선됨을 보여 주었다.

[0004] 고형 제제의 관점에서, 인지질 복합체(complex)는 고정된 용점을 갖는 보다 특정한 고체 분산액이며, 그 화학적 성질이 약물 및 인지질의 화합물과 다른 분자 화합물(복합체)이고, 이러한 화합물은 약물 대 인지질의 비율 및 인지질의 종류에 따라 달라지며, 인지질 분자는 다른 개수의 분자와 결합할 수 있다. 복합체의 분광학 특성으로 추론하면, 약물은 인지질의 극성기와 강한 상호 작용을 하며, 분자내 단일 사슬(단쇄)의 자유 회전을 억제하는 반면, 인지질의 2개의 긴 지방산 사슬은 복합체 반응에 참여하지 않으며, 자유롭게 이동하여 인지질의 극성 부분을 감싸서 친지질 표면을 형성하므로, 그 복합체는 강한 지질 용해도를 나타낸다. 복합체는 약물의 물리화학적 성질을 변화시켜서 약물의 지질 용해도를 증가시키고, 약물의 수용성을 감소시키며, 약물 분자 및 세포막의 결합을 촉진시켜 약물의 흡수를 향상시키고 약물의 생체이용률을 증가시킨다.

[0005] 푸얼차는 운남 지방의 고유의 유명한 차이다. 이 지역은 온화한 기후와 풍부한 강우량을 가지고 있으며, 안개로 덮여 있다. 푸얼차는 운남 큰 잎종 태양 건조차 및 그것의 재가공에 의해 2가지로 분류된다: 완제품으로의 직접 재가공에 의한 효소적 푸얼차 및 인공적인 가속 발효후의 재가공에 의한 효소적 푸얼차. 이들의 패턴은 루즈 차(loose tea)와 압축차(compressed tea)로 나뉘어지며, 천연 숙성 과정은 또한 완제품 후에도 지속적으로 이루어지며, 그 독특한 품질은 더욱 좋아진다.

[0006] 푸얼차는 유일한 후숙차(post-fermented tea)이며, 테오필린, 차 폴리페놀과 같은 인체에 유해한 물질은 오랜 발효 과정에서 분해되기 때문에 생성물(제품)은 순하고, 몸을 자극하지 않으며, 대사를 증진하고, 소화를 촉진하고, 신체의 지방과 독소를 전환시킬 수 있다. 도시인을 괴롭히는 비만 및 3개 지방고(高)에 대해, 푸얼차는 독소 배출, 위 영양(공급), 항염증, 콜레스테롤 감소, 지질 감소, 기름 제거, 미용 슬리밍 등의 우수한 완화 효과를 나타낼 수 있다. 현대 기술은 푸얼차가 인슐린 저항성을 개선하고, 혈중 지질과 랩틴 수치를 조절하며, 인슐린 저항성에 의해 유발된 간조직 실질 세포의 지방 축적을 어느 정도 차단할 수 있음을 보여준다.

[0007] 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)은, 인슐린 저항성 및 유전적 감수성과 밀접한 관련이 있는 대사성 스트레스성 간 손상이며, 그 병리학적 변화는 알코올성 지방간 질환과 유사하다. NAFLD는 간장 소염에서 간세포의 지방 저장 및 지방증을 특징으로 하지만, 알코올 남용의 병력이 없는 임상 병리학적 증후군이다. NAFLD는 염증이 없는

단순 지방간에서부터 심한 섬유화 및 간경변증의 심한 염증 반응에까지 간 병변의 정도가 다른 것으로 나타났으며, 주로 단순 지방간, 지방간염, 지방 경화증의 3 가지 유형이 포함된다.

- [0008] 비알코올 지방간 질환의 치료:
- [0009] 1. 원발성 또는 관련 위험 요인의 예방(방지)
- [0010] 2. 기초 치료: 합리적인 에너지 섭취와 식이 조절의 진행, 적절한 유산소 운동, 나쁜 생활 습관과 행동의 교정
- [0011] 3. 간 손상의 악화 방지: 체중의 급격한 감소, 약물 남용 및 기타 간 질환의 악화를 유발할 수 있는 요인의 예방
- [0012] 4. 체중 감소: 과체중, 내장 비만 및 단기간의 급속한 체중 증가를 가진 모든 NAFLD 환자는 체중 조절 및 허리 둘레를 줄이기 위해 라이프스타일을 변화시킬 필요가 있다. 6개월간의 기초 치료, 혈중 지질, 혈당, 혈압 및 2 개를 넘는 다른 이상 징후와 함께 체중 감소 <math>< 0.45 \text{ kg/월}</math>, 또는 체질량 지수 (BMI) > 27 kg/m^2 인 경우, 시부트라민(sibutramine) 또는 올리스타트(orlistat) 및 다른 비만 약물을 추가하는 것을 고려할 수 있고, 주당 체중 감소는 1.2kg을 초과하지 않아야 한다 (어린이는 주당 0.5kg을 초과하지 않아야 함). 수면 무호흡 증후군 및 다른 비만 관련 질환과 함께 BMI > 40 kg/m^2 또는 BMI > 35 kg/m^2 인 경우, 근위부 위 우회술로 체중 감소를 고려할 수 있다 (II-1, II-2, II-3, III).
- [0013] 5. 인슐린 감작제: 제2형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 및 내장 비만과 함께 인슐린 저항성과 혈당 조절을 개선하기 위해 메트포민과 티아졸리딘디온의 사용을 고려할 수 있다 (II-1, II-2, II-3).
- [0014] 6. 고지혈증 치료제: 기초 치료 및(또는) 3-6 개월 이상 체중 감소 및 혈당강하제를 사용하는 이상 지질혈증은 여전히 2개를 넘는 위험 요소를 동반한 고지혈증 또는 고지혈증과 혼합되고, 피브레이트(fibrates), 스타틴 또는 프로부콜 및 기타 저지혈증 약물 (II-1, II-2, II-3)의 추가를 고려해야 한다.
- [0015] 7. 간장애 약물: 간 기능 장애, 대사 증후군과 관련된 NAFLD, 기초 치료 후 3-6 개월은 효과적이지 못하며, 간 생검 결과 NASH와 질병의 만성 진행을 나타내고, 간장애에 대한 약물 보조 치료에 비타민 E, 실리마린, 우르소 데옥시콜린산과 같은, 항산화제, 항염증제, 항섬유증 및 관련 약물 (II-1, II-2, II-3, III)를 사용할 수 있지만, 이들은 약물 성능, 질병 활성도 및 질병의 단계에 따라 합리적으로 선택되어야 하며, 다중 약물을 동시에 사용해서는 안 된다.
- [0016] 8. 간 이식: 주로 NASH 관련 말기 간장애 및 일부 특발성 J 간경변증에 사용되며, 간 이식 전에 대사 상태 (III)를 스크리닝해야 한다. BMI > 40 kg/m^2 는 간 이식 (III) 금기이다.
- [0017] 상기 치료는 저혈당 및 간병증 약물의 조합 또는 지질 저하 및 간장애 약물의 조합과 같이, 함께 혼합되어 사용되지 않았다. 일반적으로, 차와 약물을 함께 복용하는 것은 허용되지 않는다. 우리의 연구에서, 실리빈-인지질 복합체 제제가 푸얼차 용액과 함께 투여될 수 있고, 이 두가지 성분의 병용은 비알코올성 지방간 질환에 대해 상승 효과를 가져온다는 것이 밝혀졌다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0018] 본 발명은 약학 조성물을 제공한다. 또한 본 발명은 약학 조성물의 용도를 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0019] 본 발명은 하기 기술적 해결 수단에 의해 달성된다:
- [0020] 약학 조성물은 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차를 포함한다.
- [0021] 약학 조성물에서, 실리빈-인지질 복합체는 약학 제제로 제조될 수 있고, 푸얼차는 차 제품으로 제조될 수 있으며; 이들은 또한 화합물 약학 조성물로 함께 제조될 수 있다.
- [0022] 바람직하게는, 본 발명의 약학 조성물에서, 실리빈-인지질 복합체는 약학 제제로 제조되고, 푸얼차는 푸얼차 제품으로 제조되고, 약학 제제 및 푸얼차 제품은 단위 용량에 따라 별도로 포장된 후에 동일한 큰 포장에 넣고, 사용전에 각각의 용량에 따라 조합하여 투여된다.

- [0023] 본 발명에서, 실리빈-인지질 복합체 약학 제제 및 푸얼차/푸얼차 제품을 조합하여 투여할 때, 투여하는 실리빈-인지질 복합체 대 투여하는 푸얼차/푸얼차 제품의 중량비는 (0.5-2.5):(0.3-10), 바람직하게는 (1-2):(0.6-5)이고, 더욱 바람직하게는, (1-1.3):1이다.
- [0024] 본 발명의 약학 조성물에서, 실리빈-인지질 복합체 제제는 조합하여 투여될 수 있는 단위 용량의 약학 제제이고, 활성 약학 성분으로서 실리빈-인지질 복합체를 이용하여 제조된다. 바람직하게는, 이는 점적 환제, 캡슐제, 연질 캡슐제, 과립제 및 정제 중 하나이고, 가장 바람직하게는 캡슐제이다. 바람직하게는, 실리빈-인지질 복합체 캡슐제는 특허(공보 번호 CN100594898호)에 따라 제조된다.
- [0025] 전술한 중량비는 약학 제제의 활성 성분의 중량비, 즉 푸얼차/푸얼차 제품의 중량에 대한 실리빈-인지질 복합체의 중량비이다.
- [0026] 제제로서, 실리빈-인지질 복합체는 실리빈-인지질 복합체 제제의 총 중량의 10-60%, 바람직하게는 30-50%, 더욱 바람직하게는 40%로 포함된다. 실리빈-인지질 복합체는 실리빈 대 인지질의 중량비 1:1-4, 바람직하게는 7:13으로 이루어진다.
- [0027] 본 발명의 약학 조성물에서, 실리빈-인지질 복합체, 실리빈 및 인지질 양자는 선행 기술에 속하며, 시중에서 입수할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 효능을 보다 잘 발휘시키기 위해서는, 본 발명의 실리빈은 바람직하게는 실리마린을 80% 에탄올에 용해시키고, 여과하고, 침전물을 95% 에탄올로 3회 세척하여 침전물을 수집함으로써 제조된다. 침전물을 무수 에탄올에 용해시키고, 여과하고, 여액에 일정량의 물을 첨가하여 침전물을 분리하고, 침전물을 여과하여 수집하고, 감압하에 건조시키고, 분쇄하고, 혼합한다.
- [0029] 인지질은 인지질 또는 레시틴, 바람직하게는, 대두 인지질이며, 이는 주로 포스파티딜콜린으로 이루어진다.
- [0030] 본 발명의 약학 조성물에서, 푸얼차는 주로 푸얼차 제품, 예를 들어 푸얼차 에센스, 푸얼차 잎, 푸얼차 추출물, 푸얼차 크림, 푸얼차 음료, 및 푸얼차 티백, 바람직하게는 푸얼차 에센스 또는 푸얼차 추출물이다. 푸얼차 에센스, 푸얼차 잎, 푸얼차 추출물, 푸얼차 크림, 푸얼차 음료 및 푸얼차 티백 제제는 모두 선행 기술의 통상적인 방법에 따라 제조된다. 상기 푸얼차 에센스는, 생태학적 농장 및 바이오테크놀러지의 완벽한 조합에 의해 제조되는, 나노스케일의 순수한 천연의 그리고 강력한 푸얼차 에센스이고, 이 푸얼차 에센스에는 차 폴리페놀, 차 색소, 차 다당류 및 카페인에 의한 정확한 배분에 의해 형성된 푸얼 인자(Pu'er factors)가 풍부하다. 푸얼차 에센스는 시판 중이며, 바람직하게는, DEEPURE(등록상표) 푸얼차 에센스이다. 이는 공보(CN101961061A, CN101961061B, CN101961425A, CN101961425B, CN101961060A, CN101961059A, CN101961059B)에 기재된 방법에 따라 제조되는 것이 바람직하다. .
- [0031] 예를 들면, 푸얼차 에센스는 다음과 같이 제조된다:
- [0032] 단계 1: 푸얼차 잎은 2-4번, 매번 0.5-2시간 동안 6-12배량의 물로 달이고; 추출액을 여과하고, 여액을, 찻잎의 중량:농축물의 체적=1:2-1:3이 될 때까지 70℃ 이하의 온도에서 감압 농축함
- [0033] 단계 2: 농축물을 원심 분리기로 원심 분리하고, 그 원심 분리물을 45-65℃에서 1.1-1.25의 밀도로 감압 농축하고, 농축 크림을 분무 건조 또는 마이크로파 건조하여, 최종 생성물을 얻음.
- [0034] 바람직하게는, 상기 단계는 다음과 같다:
- [0035] 단계 1: 푸얼차 잎은 3번, 매번 0.5-2시간 동안 6-12배량의 물로 달이고; 추출액을 여과하고, 여액을, 찻잎의 중량:농축물의 체적=1:2-1:3이 될 때까지 70℃ 이하의 온도에서 감압 농축함
- [0036] 단계 2: 농축물을 삼각 펜들럼형 배치 원심 분리기로 원심 분리하고, 삼각 펜들럼을 관상 볼 원심 분리기로 원심 분리하고, 그 농축물을, 45-65℃에서 1.1-1.25의 밀도까지 감압 농축하고, 농축 크림을 분무 건조 또는 마이크로파 건조하여, 최종 제품을 얻는 단계, 여기서, 관상 볼 원심 분리 조건은 원심 분리 속도: 15000-19000 rpm/분이고; 분무 건조 조건은 입구 온도: 140-190℃, 출구 온도: 75-95℃이다.
- [0037] 가장 바람직하게는, 상기 단계는 다음과 같다:
- [0038] 푸얼차 잎을 펄펄 끓는 물로 3회 달이고(여기서, 첫번째는 10배량의 물을 가해서 1.5시간동안 달이고, 두번째는 8배량의 물을 가해서 1.5시간동안 달이고, 세번째는 8배량의 물을 가해서 1시간동안 달인다), 추출액을 여과하고, 그 여액을, 찻잎의 중량:농축물의 체적=1:2-1:3이 될 때까지 70℃ 이하의 온도에서 감압 농축하고, 그 농축

물을 삼각 펜들럼형 배치 원심 분리기로 원심 분리하고, 그 삼각 펜들럼을 관상 볼 원심 분리기로 원심 분리하고, 그 농축물을, 45-65℃에서 1.1-1.25의 밀도까지 감압 농축하고, 농축 크럼을 분무 건조 또는 마이크로파 건조하여, 최종 제품을 얻는다(여기서, 관상 볼 원심 분리 조건은 원심 분리 속도: 15000-19000 rpm/분이고; 분무 건조 조건은 입구 온도: 140-190℃, 출구 온도: 75-95℃이다).

[0039] 본 발명의 약학 조성물을 함께 사용하면, 실리빈-인지질 복합체 또는 실리빈-인지질 복합체 제제와 푸얼차 용액을 투여하는, 이하의 방법을 사용할 수 있다.

[0040] 본 발명의 약학 조성물을 이하의 방법에 의해 투여한다: 적량의 물을 함유한 조성물 중에 푸얼차 에센스, 푸얼차 찻잎, 푸얼차 크럼, 푸얼차 음료 및 푸얼차 티백 중 어느 하나를 담그거나 용해시키고, 환자에게 실리빈-인지질 복합체 제제와 함께 푸얼차 용액을 투여한다.

[0041] 본 발명의 투여 방법은, 찻물과 약물이 함께 투여될 수 없거나 약물의 치료 효과를 감소시킨다는 선행 기술의 기술적인 결점을 극복한다. 본 발명은 상기 기술적인 결점을 극복할 뿐만 아니라, 찻물과 약물을 함께 투여하는 것에 의해 보다 양호한 치료 효과를 달성할 수 있다는 점을 발견하였다.

발명의 효과

[0042] 푸얼차는, 실리빈의 강력한 프리 라디칼 소거 및 항산화 스트레스 능력과 결합되어, 인슐린 저항을 개선하고, 혈중 지질 및 렙틴 수준 및 다른 효과를 조절하고, 인슐린 저항에 의해 유발된 간 실질 세포의 지방 축적을 어느 정도 차단할 수 있다. 이 두 성분은 바람직한 항-NAFLD(비알코올성 지방간) 효과를 가진다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 이하, 본 발명의 병용의 유리한 효과를 실험 데이터에 의해 설명한다.

[0044] 실험예

[0045] 1 실험 동물

[0046] SPF 등급의 6주령 수컷 C57 BL/6J 렙틴-결핍 (ob/ob) 마우스 60마리, SPF 등급의 6주령 수컷 C57 BL/6J (ob/m) 마우스 10마리. 이들 마우스는 Beijing Huafukang Bioscience Co., Inc.에 의해 공급되고, Tasly Institute of 약리독물학 연구 센터의 배리어 에니멜 룸(20-25℃의 온도, 60%의 상대 습도, 각 케이지 당 마우스 5마리, 12 시간의 조명 시간, 시기 적절한 정량적인 사료)에서 길러졌는데, ob/ob 마우스에는 고지방 식이(HFD, D12492)가 공급되었고, C57 BL/6J 마우스에는 정상 식이가 공급되었으며(둘 다 Beijing Huafukang Bioscience Co., Inc. 사제), 물은 자유로이 마실 수 있었으며, 매일 패딩(padding)을 교체하였다.

[0047] 2 시험 성분

[0048] Tasly Pharmaceutical Co., Ltd.에 의해 공급된 실리빈-인지질 복합체, 로트 번호 500902031 (본 발명의 실시 형태 1에 따라 제조됨); Tasly Pharmaceutical Co., Ltd.에 의해 공급된 푸얼차 추출물, 황갈색 분말, 로트 번호 Z001 PE (2014) C06 (H); 약리학 연구소 시험실의 샘플 캐비닛에 보관하여 실온에서 빛으로부터 보호됨.

[0049] 3 실험 방법

[0050] 3.1 실험 용량 설계 및 군의 분류

[0051] 기본 제품(NAFLMED basic)의 인간 1일량은, 실리빈-인지질 복합체 3g (실리빈 420mg 및 대두 인지질 504mg 함유)+푸얼차 에센스 1.2g이다. 실리빈-인지질 복합체의 용량은 3g이고, 환산시, 마우스의 용량은 3g/60*12.3=0.62g/kg이고; 푸얼차 에센스의 인간 용량은 1.2g이고, 고용량군은 추가로 2.4g으로 설정되고; 환산시, 마우스의 용량은 1.2g/60*12.3=0.25g/kg 및 2.4g/60*12.3=0.50g/kg이다. 실험군의 분류 및 투여량의 설계를 표 1에 나타낸다.

표 1

실험군의 분류 및 투여량

군	투여량 (g/kg)		시험 동물	동물수	비고
	실리빈-인지질 복합체	푸얼차 에센스			
정상	--	--	C57 BL/6J	10	
모델	--	--	ob/ob	10	
실리빈-인지질 복합체	0.62	--	ob/ob	10	
저 푸얼차 추출물	--	0.25	ob/ob	10	
고 푸얼차 추출물	--	0.50	ob/ob	10	
실리빈-인지질 복합체+저 푸얼차 추출물	0.62	0.25	ob/ob	10	함께 투여
실리빈-인지질 복합체+고 푸얼차 추출물	0.62	0.50	ob/ob	10	함께 투여

[0052]

[0053]

3.2 시험 성분의 투여

[0054]

1주간의 적응 식이 투여 후, 60마리의 6주령 ob/ob 마우스를 무작위로 각 군당 10마리씩 6개의 군에 할당한다. 또다른 10마리의 6주령 C57BL/6J 마우스는 정상군이다(표 1). 정상군 마우스에게 정상적인 식이를 공급하고, 모델군 및 투여군에는 고지방 식이를 공급한다(HFD, D12492). 또한, 상이한 약물 개입군의 마우스에게는 위장내 투여에 의한 상응하는 용량의 약물을 투여하고(표 1), 정상군 및 모델군에는 동일한 양의 증류수를 제공하고, 6주간 연속적인 위장내 투여를 실시한다.

[0055]

마우스는 실험 기간 동안 자유로이 먹고 마시고, 매주 체중을 측정하고, 체중에 따라 용량을 조정한다. 마지막 투여 후 12시간 동안 금식하지만 물은 공급한다. 체중을 측정하고 쥐의 안구를 적출하여 혈액을 수집한 다음 목을 부러뜨려 치사시켜 재빨리 간을 회수하고, 생리 식염수로 헹구고, 필터지 블로팅을 하고, 칭량 후, -20℃ 냉장고에 보관한다.

[0056]

3.3 검출 지표 및 검출 방법

[0057]

3.3.1 일반적인 관찰

[0058]

실험 중 각 군의 마우스의 체중은 매주 측정한다.

[0059]

3.3.2 간 지수의 계산 및 간의 일반적인 형태의 관찰

[0060]

실험 종료 후 간을 칭량하고, 간 지수(%)=간 습식 중량/체중 * 100%에 의해 간 지수를 계산한다.

[0061]

3.3.3 혈청 생화학 지표의 측정

[0062]

쥐의 안구를 적출해서 모든 쥐의 혈액을 수집하고, 3000r/분으로 15분간 원심 분리하고, 혈청을 분리하여 EP 튜브에 모으고 나중에 사용하기 위해 -20℃의 냉장고에 보관한다. 혈청내 글루타민산 옥살로초산 트랜스아미네이스(AST), 글루타민산파이루빈산트랜스아미네이스(ALT), 트리글리세라이드(TG), 총 콜레스테롤(TC), 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C), 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 및 글루코스(GLU)의 함량은 7020 자동 생화학 측정기로 측정한다.

[0063]

3.3.4 인슐린 저항 지수

[0064]

혈청 FINS는 Elisa 키트를 사용하여 검출되며, 인슐린 저항 지수는 다음과 같이 계산된다.

$$\text{Home-IR} = \frac{\text{FBG} \times \text{FINS}}{22.5}$$

[0065]

[0066]

3.3.5 간 조직 병리 검사

[0067]

냉동편은 냉동 간조직으로부터 준비하고, 간 지방증의 정도는 오일 레드 O 염색법에 의해 관찰한다. 오일 레드 O 염색 작업 단계: 동결 절편→증류수로 충분히 세정→암소에서 오일 레드 O 회석액으로 10-15분간 염색→오일 레드 O 포화액 6ml를 취하고, 증류수 4ml를 첨가하고, 5-10분간 방치하여, 나중에 사용하기 위해 여과→60% 에탄올로 거울 하에서 투명한 간질액으로 분화 →물로 세정→헤마톡실린으로 핵 카운터 염색→물로 세정→중성 검으로 밀봉→현미경 관찰.

[0068]

3.4 데이터 처리

[0069]

SPSS 15.0 통계 소프트웨어를 분석에 사용하고, 데이터를 평균±표준편차로 표시하고, t 테스트를 사용하여 치료 전후에 두 군간에 차이가 있는지 여부를 분석하고, P <0.05에서 그 차이는 통계적으로 유의미하다.

[0070]

4 실험 결과

[0071]

4.1 각 시험 성분의 체중에 대한 영향

[0072]

각 군의 마우스의 체중을 실험 중 매주 측정하고, 비알코올성 지방간 마우스의 체중에 대한 각 시험 성분의 영향을 조사한다. 표 2에서 나타낸 바와 같이, 정상군 마우스의 체중이 천천히 증가하고, 모델군 마우스의 체중이 더 빠르게 증가한다. 6주간 투여한 후, 실리빈-인지질 복합체군을 제외한 다른 군들은 마우스의 체중 증가를 다른 정도로 억제할 수 있었고 (P <0.01), 각 군들 사이에 유의한 차이는 없다.

표 2

각 시험 성분의 마우스 체중에 대한 영향 (g, n=10, $\bar{x} \pm s$)

군	투여 전	2주간 투여	4주간 투여	6주간 투여
정상	21.15±0.79	22.59±1.15	24.39±1.48	26.48±1.73
모델	44.41±1.76	53.18±1.52	61.20±1.53	65.98±1.69
실리빈-인지질 복합체	44.42±2.58	54.22±1.45	61.75±2.01	66.84±2.01
저 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물	44.43±2.87	51.13±2.36*	55.62±2.40**	58.02±2.53**
고 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물	44.40±2.00	48.88±2.25**	55.40±2.26**	58.05±2.99**

* 모델군에 비해 P <0.05; ** 모델군에 비해 P <0.01

[0073]

[0074]

4.2 각 시험 성분의 간 지수에 대한 영향

[0075]

표 3에 나타낸 바와 같이, 모델군에서의 마우스의 체중, 간 습식 중량 및 간 지수는 정상군과 비교해서 유의하게 증가하고 (P <0.01), 각 시험 성분은 마우스의 습식 중량 및 간 지수를 유의하게 감소시킬 수 있다 (P <0.01).

표 3

각 시험 성분의 마우스 간 지수에 대한 영향

군	체중(g)	간 습식 중량 (g)	간 지수 %
정상	26.14±1.65	1.18±0.12	4.50±0.25
모델	68.69±2.31	4.50±0.45	6.54±0.56
실리빈-인지질 복합체	70.35±2.7	3.87±0.23**	5.51±0.39**
저 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물	59.00±2.89**	2.70±0.41**	4.57±0.56**
고 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물	62.80±3.60**	2.87±0.45**	4.55±0.58**

* 모델군에 비해 P <0.05; ** 모델군에 비해 P <0.01;

[0076]

[0077]

4.3 각 시험 성분의 혈당에 대한 영향

[0078]

실험 기간 중, 각 군에서 비알코올성 지방간 질환을 가진 마우스의 혈당에 대한 약물의 효과를 매주 측정한다. 표 4에 나타내는 바와 같이, 투여 기간 중에, 모델군에서의 마우스의 혈당은 정상군에 비해 명백하게 높다 (p <0.01). 6주간의 투여 후, 실리빈-인지질 복합체군을 제외한 다른 투여군 모두는 마우스의 혈당을 다른 정도로 저하시킬 수 있다 (p<0.01). 이들 군간에 유의한 차이는 없다.

표 4

각 시험 성분의 마우스의 혈당에 대한 영향 (mmol/L, n=10, $\bar{X} \pm s$)

군	투여 전	1 주간의 투여	2 주간의 투여	3 주간의 투여	4 주간의 투여	5 주간의 투여	6 주간의 투여
정상	7.87±1.15	9.31±1.07	8.78±1.21	7.87±0.71	7.96±0.75	7.33±0.33	8.24±3.56
모델	23.95±8.47	17.75±4.17	16.06±4.54	14.16±3.75	12.68±2.75	12.97±2.49	17.33±6.13
실리빈-인지질 복합체	23.14±5.93	17.18±3.25	17.71±4.25	16.43±4.15	13.07±3.98	12.29±1.36	17.64±8.71
저 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물	24.05±2.81	13.03±3.53*	11.40±2.85*	12.95±3.10	11.81±5.17	11.61±2.81	8.29±1.28**
고 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물	20.14±3.42	15.36±3.72	13.23±6.12	19.04±2.36	17.65±7.67	20.75±8.19	11.54±3.19*

* 모델군에 비해 P <0.05; ** 모델군에 비해 P <0.01

[0079]

[0080]

4.4 각 시험 성분의 혈당 지질 및 간 기능 지수에 대한 영향

[0081]

표 5에서 보는 바와 같이, 비알코올 지방간 모델 마우스에서는 혈청의 TC, LDL, ALT 및 AST가 정상군에 비해 유의하게 증가하고 (P <0.05); 저용량 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물군은, 비정상적으로 상승된 지수에서 유의한 개선을 보이지 않고 (P> 0.05); 고용량 푸얼차 추출물군은 TC 및 LDL-C를 감소시킬 수 있지만(P <0.05), ALT 및 AST에서는 유의한 개선을 보이지 않고 (P> 0.05); 고용량 및 저용량의 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물군은 둘다 TC, LDL-C, ALT를 유의하게 감소시키고(P <0.05), 그 효과는 두가지를 단독으로 사용한 것보다 우수하다.

[0082]

혈액의 생화학적 결과는, 동물 모델 혈청의 TG 및 HDL-C의 변동 추세는 인간의 것과 불일치함을 보여주고, 후속 실험은 주로 혈청의 4가지 생화학 지수: TC, LDL, ALT 및 AST에 주목한다.

표 5

각 시험 성분의 마우스의 혈중 지질 및 간 기능 지수에 대한 영향

군	TC	TG	HDL-C	LDL-C	ALT
정상	3.08±0.21	0.78±0.32	2.03±0.17	0.35±0.07	30.89±7.66
모델	11.04±0.96	0.50±0.21	4.99±0.25	2.82±0.45	614.03±161.57
실리빈-인지질 복합체	11.24±0.92	0.49±0.19	5.07±0.15	2.95±0.63	695.54±433.13
저 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물	9.55±0.79*	0.18±0.04	5.44±0.12	2.32±0.511*	452.80±212.33*
고 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차	7.55±1.16**	0.28±0.16	5.08±0.42	1.93±0.43*	449.71±124.90*

* 모델군에 비해 P <0.05; ** 모델군에 비해 P <0.01

[0083]

[0084]

4.5 각 시험 성분의 마우스 간 병리에 대한 영향

[0085]

표 6에 나타내는 바와 같이, 비알코올성 지방간 질환을 가진 모델 마우스의 인슐린 저항 지수는, 정상군에 비해 명백하게 증가하고 (P <0.01); 인슐린 저항 지수는 실리빈-인지질 복합체를 단독으로 사용하는 동안에 명백하게 개선되지 않고 (P >0.05); 푸얼차 추출물 및 푸얼차 추출물 및 실리빈-인지질 복합체의 적합성군은 인슐린 저항 지수를 명백하게 감소시킬 수 있고 (P <0.05); 그 효과는 실리빈-인지질 복합체 단독 사용에 비해 우수하다.

표 6

각 시험 성분의 마우스의 인슐린 저항 지수에 대한 영향

군	인슐린 저항 지수
정상	0.57±0.12
모델	1.13±0.21
실리빈-인지질 복합체	0.99±0.37
저 푸얼차 추출물	0.92±0.26*
고 푸얼차 추출물	0.82±0.25**
저 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물	0.78±0.14**
고 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물	0.68±0.09**

* 모델군에 비해 P <0.05; ** 모델군에 비해 P <0.01

[0086]

[0087]

4.6 각 시험 성분의 마우스의 간 병리에 대한 영향

[0088]

오일 레드 O 염색법: 광학 현미경 하에서 오일 레드 O로 염색된 간 냉동편의 간세포에서 적색 과립의 크기와 개수에 따라, 경증, 중등도 및 중증 타입으로 분류한다. 경증(mild), 즉 광학 현미경 하에서 단위 면적당 1/3-2/3의 적색 과립이 관찰되면 1 점으로 분류하고; 중등도(moderate), 2/3를 넘는 간세포가 적색 과립을 함유하는 경우는 2점으로 분류하고; 중증(severe), 즉 거의 모든 간세포가 적색 과립을 함유하는 경우 3점으로 분류하고,

지방증이 관찰되지 않으면 0점으로 분류한다.

[0089] 표 7에서 보는 바와 같이, 지방증은 모델군의 간 조직의 거의 모든 간세포에서 나타나고, 병리학 점수는 정상군보다도 명백하게 높고($P < 0.01$); 간 병리학 점수는 실리빈-인지질 복합체 또는 푸얼차 추출물을 단독으로 사용하는 동안에는 명백하게 개선되지 않고($P > 0.05$); 이 두가지의 병용은 간 지방증을 명백하게 개선할 수 있고, 병리학 점수를 감소시키고($P < 0.05$), 그 효과는 두가지를 단독으로 사용하는 것보다 우수하다.

표 7

각 시험 성분의 마우스 간 병리에 대한 영향

군	오일 레드 O 염색 병리학 점수
정상	0.000±0.000
모델	2.800±0.447
실리빈-인지질 복합체	2.800±0.447
저 푸얼차 추출물	2.400±0.548
고 푸얼차 추출물	2.600±0.894
저 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물	1.800±0.447**
고 실리빈-인지질 복합체 및 푸얼차 추출물	1.600±0.894*

* 모델군에 비해 $P < 0.05$; ** 모델군에 비해 $P < 0.01$

[0090]

[0091] 5 실험적 결론

[0092] 상기 실험 결과는, 비알코올성 지방간 모델군의 마우스에서 체중, 간 지수, 혈중 지질, ALT, AST 및 인슐린 저항 지수가 블랭크군에서의 것과 비교해서 유의하게 증가하고, 간조직은 심한 지방증을 나타낸다. 푸얼차는 인슐린 저항성을 개선하고, 혈중 지질을 조절하며, 실리빈의 강력한 프리 라디칼 소거와 항산화 스트레스 능력과 결합하여 두 가지의 병용 요법이 간 지방증을 유의하게 개선하고, 그 효과는 그 둘을 단독으로 사용하는 경우에 비해 우수하며, 상승 효과를 가진다.

[0093] 이하, 본 발명의 장점 및 특징을 보다 명확하게 설명하기 위해 실시 형태 및 실험예를 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 이들 실시 형태는 단지 예시적인 것이며 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 당업자는 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 본 발명의 세부 사항 및 형태에 대해 다양한 변형 및 치환이 이루어질 수 있지만, 이러한 변형 및 치환은 본 발명의 범위에 포함된다. 본 발명은 하기의 특정 실시 형태에 의해 추가로 예시되지만, 이로써 본 발명이 제한되는 것은 아니다.

[0094] 실시 형태 1 실리빈-인지질 복합체의 제조

[0095] 420g의 실리빈 및 780g의 대두 인지질을 7200ml의 무수 에탄올에 첨가하고; 가열 환류에 의해 용액을 맑게 하고, 60℃에서 감압하에 농축시켜 두꺼운 형상으로 하여 실리빈-인지질 복합체를 얻는다.

[0096] 실시 형태 2 실리빈-인지질 복합체의 제조

[0097] 1050g의 실리빈 및 1050g의 대두 인지질을 10500ml의 무수 에탄올에 첨가하고; 가열 환류로 용액을 맑게 하고, 40℃에서 감압 농축하여 두꺼운 형상으로 하여 실리빈-인지질 복합체를 얻는다.

[0098] 실시 형태 3 실리빈-인지질 복합체의 제조

[0099] 3500g의 실리빈 및 14000g의 대두 인지질을 86100ml의 무수 에탄올에 첨가하고; 가열 환류로 용액을 맑게 하고, 80℃에서 감압 농축하여 두꺼운 형상으로 하여 실리빈-인지질 복합체를 얻는다.

- [0100] 실시 형태 4 실리빈-인지질 복합체의 제조
- [0101] 350g의 실리빈 및 1400g의 대두 인지질을 20500ml의 무수 에탄올에 첨가하고; 가열 환류로 용액을 맑게 하고, 50℃에서 감압 농축하여 두꺼운 형상으로 하여 실리빈-인지질 복합체를 얻는다.
- [0102] 실시 형태 5 실리빈-인지질 복합체의 제조
- [0103] 350g의 실리빈 및 650g의 대두 인지질을 10500 ml의 무수 에탄올에 첨가하고; 가열 환류에 의해 용액을 맑게 하고, 60℃에서 감압하에 농축하여 두꺼운 형상으로 하고 실리빈-인지질 복합체를 얻는다.
- [0104] 실시 형태 6 실리빈-인지질 복합체의 제조
- [0105] 350g의 실리빈 및 650g의 대두 인지질을 6000 ml의 무수 에탄올에 첨가하고; 가열 환류에 의해 용액을 맑게 하고, 60℃에서 감압하에 농축시켜 두꺼운 형상으로 하고 실리빈-인지질 복합체를 얻는다.
- [0106] 실시 형태 7 실리빈-인지질 복합체 캡슐의 제조
- [0107] 실시 형태 1의 실리빈-인지질 복합체를 취하고, 락토오스 1200g, 활석 분말 450g 및 카르복시메틸 전분 나트륨 (CMS) 150g을 첨가하고, 65℃에서 분무 과립화, 건조 및 분쇄를 실시하여 캡슐 필터를 얻고, 이들을 000번 캡슐에 나누어 담아서 각각 0.75g을 함유한 4000개의 캡슐을 얻는다.
- [0108] 실시 형태 8 실리빈-인지질 복합체 캡슐의 제조
- [0109] 실시 형태 2 내지 6 중 어느 하나의 실리빈-인지질 복합체를 취하고, 70000g의 락토오스, 40000g의 활석 분말 및 65000g의 카르복시메틸 전분 나트륨 (CMS)을 첨가하고, 50℃에서 분무 과립화, 건조 및 분쇄를 실시하여 캡슐 필터를 얻는다.
- [0110] 실시 형태 9 실리빈-인지질 복합체 캡슐의 제조
- [0111] 실시 형태 1-6 중 어느 하나의 실리빈-인지질 복합체를 취하고, 락토오스 1000g, 활석 분말 375g 및 카르복시메틸 전분 나트륨 (CMS) 125g을 첨가하고, 75℃에서 분무 과립화, 건조 및 분쇄를 실시하여 캡슐 필터를 얻는다.
- [0112] 실시 형태 10 실리빈-인지질 복합체 정제의 제조
- [0113] 실시 형태 1의 실리빈-인지질 복합체를 취하고, 마이크로스타린 셀룰로오스 1050g, 전분 300g, 에어로졸 200g, 활석 분말 150g 및 스테아린산마그네슘 100g을 첨가한 후, 이 성분들을 균일하게 혼합하여 4000개의 정제로 타정한다.
- [0114] 실시 형태 11 실리빈-인지질 복합체 연질 캡슐의 제조
- [0115] 젤라틴 100g, 글리세린 30g 및 물 130g을 취하고, 젤라틴을 취하고, 적량의 물을 첨가하여 젤라틴을 액체 젤라틴으로 팽창시킨다. 실시 형태 1의 실리빈-인지질 복합체 600g을 취하고, 이를 식용 식물성 오일 2400g과 혼합하고, 충분히 교반하여 오일액을 얻고; 제조된 액체 젤라틴을, 온도 60℃로 조절된 액체 젤라틴 저장 탱크에 넣고, 오일액을 액체 약제 저장 탱크에 넣고, 바람직하게는 유동 과립된 온도는 10-17℃이다. 환제 점적을 시작하고, 건조하고, 환제를 닦고(pill wiping), 포장해서 연질 캡슐을 얻는다. 여기서, 실온은 10-20℃이고, 적합기의 온도는 40-50℃이다.
- [0116] 실시 형태 12 실리빈-인지질 복합체 점적 환제(drop pill)의 제조
- [0117] 실리빈-인지질 복합체 500g 및 폴리에틸렌글리콜 6000 4500g을 취하고, 매트릭스가 용융된 후 약제 미세 분말을 첨가하고, 균일하게 혼합하고; 온도 약 80℃에서 보존하고; 상기 혼합물을, 내경이 3.3mm이고 외경이 5.1mm 인 드립 튜브를 사용하여 60-70방울/분의 적하 속도로 메틸실리콘 오일에 점적하고; 점적 환제를 수집하고, 냉각액을 여과지로 흡입하여 점적 환제를 얻는다.
- [0118] 실시 형태 13 조합 제제
- [0119] 약 상자내에 실시 형태 7의 실리빈-인지질 복합체 캡슐 1.5g과 푸얼차 에센스 0.6g을 함께 넣고, 단위 용량을 제조한다.
- [0120] 실시 형태 14 조합 제제
- [0121] 약 상자내에 실시 형태 7의 실리빈-인지질 복합체 캡슐 1.5g과 푸얼차 에센스 0.9g을 함께 넣고, 단위 용량을 제조한다.

- [0122] 실시 형태 15 조합 제제
- [0123] 약 상자내에 실시 형태 7의 실리빈-인지질 복합체 캡슐 1.5g과 푸얼차 10g을 함께 넣고, 단위 용량을 제조한다.
- [0124] 실시 형태 16 조합 제제
- [0125] 약 상자내에 실시 형태 7의 실리빈-인지질 복합
- [0126] 캡슐 2.5g과 푸얼차 5g을 함께 넣고, 단위 용량을 제조한다.
- [0127] 실시 형태 17 조합 제제
- [0128] 약 상자내에 실시 형태 8의 실리빈-인지질 복합체 캡슐 1.5g과 푸얼차 에센스 0.6g을 함께 넣고, 단위 용량을 제조한다.
- [0129] 실시 형태 18 조합 제제
- [0130] 약 상자내에 실시 형태 8의 실리빈-인지질 복합체 캡슐 1.5g과 푸얼차 티백 5g을 함께 넣고, 단위 용량을 제조한다.
- [0131] 실시 형태 19 조합 제제
- [0132] 약 상자내에 실시 형태 9의 실리빈-인지질 복합체 캡슐 1.5g과 푸얼차 티백 5g을 함께 넣고, 단위 용량을 제조한다.
- [0133] 실시 형태 20 복합 제제
- [0134] 약 상자내에 실시 형태 11의 실리빈-인지질 복합체 캡슐 1.5g과 푸얼차 에센스 0.6g을 함께 넣고, 단위 용량을 제조한다.
- [0135] 실시 형태 21 조합 제제
- [0136] 약 상자내에 실시 형태 10의 실리빈-인지질 복합체 캡슐 1.5g과 푸얼차 에센스 0.6g을 함께 넣고, 단위 용량을 제조한다.
- [0137] 실시 형태 22 조합 제제
- [0138] 약 상자내에 실시 형태 12의 실리빈-인지질 복합체 점적 환제 1.5g과 푸얼차 추출물 0.6g을 함께 넣고, 단위 용량을 얻는다.