



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년07월29일
 (11) 등록번호 10-1644001
 (24) 등록일자 2016년07월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/258 (2006.01) *A23L 1/30* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 36/258 (2013.01)
A23L 1/3002 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-0038670(분할)
- (22) 출원일자 2015년03월20일
 심사청구일자 2015년03월20일
- (65) 공개번호 10-2015-0041773
- (43) 공개일자 2015년04월17일
- (62) 원출원 특허 10-2013-0086134
 원출원일자 2013년07월22일
 심사청구일자 2013년07월22일
- (56) 선행기술조사문헌
 제18차 대한이비인후과학회 학술대회, 포스터 초록(2012.10.19-20)
 J. Ginesng Res. 33(2), 155-159(2009.)

- (73) 특허권자
 아주대학교산학협력단
 경기도 수원시 영통구 월드컵로 206 (원천동)
- (72) 발명자
 정연훈
 서울특별시 송파구 올림픽로 435, 226동 804호 (신천동, 파크리오)
- (74) 대리인
 김순웅

전체 청구항 수 : 총 8 항

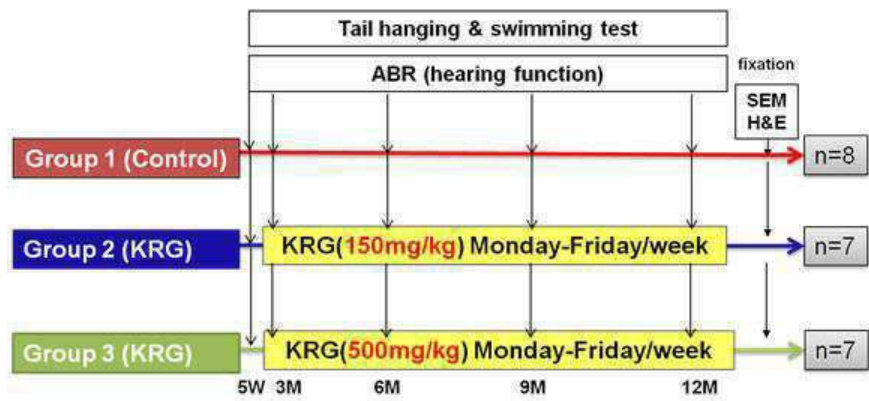
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 홍삼 추출물은 청력 및 전정(평형) 기능의 저하를 예방 및 지연시키고, 청각세포, 측벽의 섬유세포(fibrocyte), 나선신경절 세포(spiral ganglion cell)의 손상을 지연 및 예방시키며, 내이에서의 BCL-XL(B-cell lymphoma-extra large)를 과발현시켜 사이토크롬 C(cytochrom c)의 발현을 억제함으로써 조직 내의 아포토시스(apoptosis)에 대한 지연 및 예방에 탁월한 효능을 가지고 있으므로, 노인성 난청의 청력 저하를 지연 및 예방시킬 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 홍삼 추출물은 노인성 난청 또는 어지럼증의 치료, 예방 및 개선에 유용하게 이용될 수 있다.

대표도 - 도1



공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는, 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 홍삼은 천삼, 지삼 및 양삼으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종 이상인 것을 특징으로 하는, 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 홍삼은 고려홍삼인 것을 특징으로 하는, 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 홍삼 추출물은 홍삼을 물, C1-C4의 알콜, 물과 C1-C4의 알콜과의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 추출용매로 추출하여 수득된 것을 특징으로 하는, 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는, 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 홍삼은 천삼, 지삼 및 양삼으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종 이상인 것을 특징으로 하는, 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 7

제 5항에 있어서, 상기 홍삼은 고려홍삼인 것을 특징으로 하는, 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 8

제 5항에 있어서, 상기 홍삼 추출물은 홍삼을 물, C1-C4의 알콜, 물과 C1-C4의 알콜과의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 추출용매로 추출하여 수득된 것을 특징으로 하는, 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현대 의학의 발달로 평균 수명이 증가됨에 따라 65세 이상의 노인 인구의 비율이 늘어나게 되어 다양한 노인성 질환이 증가하고 있다. 또한 경제 생활의 향상에 따라 삶의 질을 중요시 여기게 되면서 연령의 증가에 따른 노인성 난청 및 어지럼증은 중요한 문제로 대두되었다.

[0003] 노인성 난청은 연령의 증가에 따른 신체의 퇴행성 변화에 의한 청력감소를 말하며, 발생 연령과 진행정도는 유

전적 요인 및 환경적 요인에 의해 결정된다고 알려져 있다. 실제 청력의 감소는 30대부터 시작되나 1000Hz 부위의 회화영역에 청력감소가 생겨 실제로 잘 안들린다고 느끼는 때는 40-60세 정도가 되어서 나타난다.

[0004] 노인성 난청의 유병율은 65-75세 인구의 25-40%, 75세 이상의 인구의 38-70% 라고 보고되고 있다. 노인성 난청의 경우 이독성 난청과 같이 여러 가지 약물이나 화학 물질에 의해 내이 기능의 저하가 유발되어 단기간에 발생하는 것이 아니라 장기간 서서히 진행된다. 노인성 난청의 원인 인자에 관해서 현재까지 연구된 기전으로는 와우 기저막의 경화, 나선인대의 위축 등의 기계적 성질의 변화, 청력 관여 중추의 퇴화, 그 외에도 소음 노출, 난청 가족력의 유전인자, 고령에 따른 유전자의 돌연변이와 결손에 따른 세포 분열 이상 등이 있다. 또한 활성산소(ROS: reactive oxygen species)가 미토콘드리아 결손 변이를 일으키는 것으로 추정되고 있지만, 아직 정확한 기전은 알려진 바가 없다.

[0005] 이미 진행된 노인성 난청을 치료하는 방법으로는 아직까지 밝혀진 약물이나, 치료법이 존재하지 않는다. 현재까지 밝혀진 치료 방법으로는 노인성 난청 환자를 조기에 발견하여, 가능하다면 보청기를 이용한 청각 재활을 통해 일상 생활에 잘 적응하도록 하는 방법이 최선의 방법이며, 보청기에 효과가 없는 양측 고도 난청 환자의 경우는 인공와우와 같은 수술적 치료를 고려할 수도 있다.

[0006] 노인성 어지럼증은 나이가 들어감에 따라 증가하는데 70세 이상의 남자에서는 47%, 여자에서는 61% 정도의 유병률이 보고되고 있으며, 어지럼증은 노년기의 가장 흔한 증상 중 하나로 알려져 있다.

[0007] 노인성 어지럼증은 노인에서 일어나는 쓰러짐(falling)의 원인 중 하나이며, 이러한 낙상으로 인해 노인 연령층에서 높은 질병 이환율과 사망률을 가져온다. 노인성 어지럼증의 원인 중에는 양성 돌발성 발작성 현훈이 가장 많은 것으로 보고되고 있으며 이렇게 특정 원인 질환이 있는 경우는 이에 대한 치료를 할 수 있다. 하지만 원인이 밝혀지지 않은 노인성 어지럼증도 많이 존재하며 이는 뚜렷한 치료 방법이나 약제가 없다. 현재까지는 전정 재활 운동이 도움이 된다는 보고가 있을 뿐이다.

[0008] 한편, '홍삼(red ginseng)'은 껍질을 벗기지 않은 수삼(raw ginseng)을 썰서 말린 붉은 색을 띠는 인삼을 지칭한다. 일반적으로 홍삼은 수삼을 껍질째 세삼 후 증숙, 건조 가공 공정 등을 거쳐 제조되고, 제조과정 중 갈색화 반응이 촉진되어 농다갈색의 색상을 띄게 된다. 홍삼의 중요 성분으로는 배당체(glycosides), 인삼향성분(panacene), 폴리아세틸렌계 화합물, 함질소성분, 플라보노이드, 비타민(B군), 미량원소, 효소, 향산화물질과 유기산 및 아미노산 등이 함유되어 있다. 현재 의학계에서 실험을 통해 알려진 홍삼의 효능으로는 숙취제거, 노화방지, 항피로 및 항스트레스 효과, 혈액순환 개선, 면역기능 개선, 골다공증 예방, 빈혈치료, 남성불임치료 효과, 고혈압 및 당뇨병 개선 등이 있다.

[0009] 상기한 바와 같이, 홍삼의 다양한 약리효과에 대해서 알려져 있지만, 아직까지 홍삼이 노인성 난청 및 어지럼증에 관여한다는 사실은 밝혀진 바가 없고, 이에 대한 연구도 전무한 상태이다.

[0010] 이에 본 발명자는 노인성 난청 및 어지럼증의 치료제를 개발하기 위해 홍삼에 대해 연구하던 중, 홍삼 추출물이 항산화 작용을 통해, 노화에 의한 청각손상 및 전정기능 저하에 의한, 난청 및 어지럼증의 예방, 치료 또는 개선에 현저한 효과를 나타냄을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 상기 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0014] 또한, 본 발명은 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0015] 본 발명에 따른 홍삼 추출물은 청력 기능과 전정(평형) 기능의 저하를 예방 및 지연시키고, 청각세포, 측벽의 섬유세포(fibrocyte), 나선신경절 세포(spiral ganglion cell)의 손상을 지연 및 예방시키며, 내이에서의 BCL-XL(B-cell lymphoma-extra large)를 과발현시켜 사이토크롬 C(cytochrom c)의 발현을 억제함으로써 조직 내의 아폽토시스(apoptosis)에 대한 지연 및 예방에 탁월한 효능을 가지고 있으므로, 노인성 난청의 청력 저하를 지연 및 예방시킬 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 홍삼 추출물은 노인성 난청 또는 어지럼증의 치료, 예방 및 개선에 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 본 발명의 홍삼 추출물은 고려홍삼이 노인성 난청과 어지럼증 예방에 미치는 효과를 노화 동물 모델(aging animal model)의 in vivo 시험을 통해서 확인하기 위한 실험 설계를 모식적으로 나타낸 도이다[그룹 1 = 대조군(Control): 무처리군, 그룹 2 = 적정 농도의 고려홍삼 추출물 섭취군(Korean red ginseng; KRG): 12개월까지 주 5일 동안 150mg/kg 섭취) 그룹 3 = 고농도의 고려홍삼 섭취군(Korean red ginseng; KRG) : 12개월까지 주 5일 동안 500mg/kg 섭취).

도 2는 노인성 난청에 대한 고려홍삼 추출물의 예방 효과의 기능 분석을 나타낸 도이다.

도 3은 본 발명의 홍삼 추출물을 섭취시킨 노화 동물 모델에서의 평형 기능의 측정을 나타낸 도이다. [(A) 꼬리 매달기 시험(tail hanging test)에서 평형 반응을 측정, (B) 수영 검사(swimming test)에서, 수영 지속 시간을 측정]

도 4는 본 발명의 홍삼 추출물을 노화 동물 모델에 처리한 후, 달팽이관(cochleas) 내의 기저 회전(32 kHz) 및 중간 회전(16 kHz) 부위의 코티스(Cortis) 기관 내의 외유모세포의 수 및 모양을 주사전자현미경(scanning electron microscope;SEM)으로 찍은 사진 및 도이다.

도 5는 본 발명의 홍삼 추출물을 노화 동물 모델에 처리한 후, 나선신경절 세포(spiral ganglion cell; SGC)에서의 H&E(Hematoxylin and Eosin) 염색을 관찰한 도이다.

도 6는 본 발명의 홍삼 추출물을 노화 동물 모델에 처리한 후 측벽에서의 H&E(Hematoxylin and Eosin) 염색을 나타낸 도이다.

도 7은 난형낭(utricle) 및 구형낭(sacculle)에서의 유모세포(hair cell; HC)를 측정 결과를 분석한 도이다.

도 8은 본 발명의 홍삼 추출물을 노화 동물 모델에 처리한 후, 팽대부릉(crista ampullaris)에서 전정 감각 유모세포(vestibular sensory hair cell)의 노인성 손상을 관찰한 도이다.

도 9는 12월령의 마우스 내이에서 본 발명의 홍삼 추출물을 처리한 후, BCL-XL(B-cell lymphoma-extra large) (녹색) 및 사이토크롬 C(cytochrom c)(녹색)의 발현을 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명은 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

[0018] 상기 조성물은 약학적 조성물 또는 식품 조성물을 포함한다.

[0019] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0020] 본 발명의 조성물에서 유효성분인 '홍삼 추출물'은 인삼을 찌서 말리는 통상의 홍삼 제조 방식으로 제조된 홍삼을 물, C1-C4의 알콜, 및 물과 C1-C4의 알콜과의 혼합용매로 이루어진 균으로부터 선택된 추출용매로 추출하여 얻어질 수 있다.

[0021] 상기 추출공정은 홍삼의 무게에 대하여 약 1배 내지 20배, 바람직하게는 약 3배 내지 10배의 추출용매, 바람직하게는 물로 추출함으로써 수행할 수 있고, 상기 추출은 온도에 크게 영향을 받지 아니하므로, 다양한 온도범위(예를 들어, 실온을 포함한 20℃ 내지 100℃ 등)에서 냉침, 열수 추출, 초음파 추출, 환류 냉각 추출 등의 방법으로 수행될 수 있다. 또한, 추출시간은 추출방법에 따라 상이하지만, 약 1시간 내지 10시간의 범위에서 단회 또는 복수회로 수행될 수 있다. 바람직하게는 상기 추출은 상기한 추출용매로 실온에서 약 2시간 1-5회 추출함

으로써 수행될 수 있다. 상기 추출을 수행하여 얻어진 추출물은 통상의 방법에 따라 여과하여 불순물을 제거한 액상 형태로 얻거나, 얻어진 액상 형태의 추출물을 통상의 방법에 따라 감압농축 및/또는 건조하여 분말 형태로 얻을 수 있다.

[0022] 상기 홍삼 추출물 제조에 사용되는 홍삼으로는 다양한 홍삼을 사용할 수 있으며, 예를 들어 천삼(heaven grade ginseng), 지삼(earth grade ginseng) 또는 양삼(good grade ginseng) 등을 사용할 수 있으나, 이에 한하지 않는다.

[0023] 본 발명에서, 홍삼은 고려홍삼이 바람직하나, 이에 한하는 것은 아니다. 본 발명의 '고려홍삼(Korean red ginseng)'은 한국에서 생산되는 인삼을 일컫으며, 대표적인 약용식물로서 떡잎식물 사형화목 두릅나무과 여러해살이풀을 의미하고, 바람직하게는, 본 발명에서 고려홍삼은 고려인삼학회에서 수득한 고려홍삼을 의미하나, 이에 한하지 않는다. 또한, 고려홍삼은 수삼과 홍삼, 백삼으로 분류되는 것을 모두 포함한다. 고려홍삼의 원형이 그대로 유지된 것을 본삼류라하고, 가공 처리하여 원형이 그대로 유지되지 않는 인삼은 가공제품이라고 한다. 고려홍삼의 분류는 제조방법과 외관에 따라 차이가 있는데 수삼을 증숙처리한 후 건조한 것을 홍삼, 수삼을 그대로 건조한 것을 백삼, 이들을 원료로 하여 가공한 제품을 각각 홍삼제품 및 백삼제품으로 분류하고, 본 발명의 고려홍삼은 이들 모두를 포함하나, 이에 한하지 않는다.

[0024] 본 발명에 따른 홍삼 추출물은 청력 기능 및 전정(평형) 기능의 저하를 예방 및 지연시키고, 청각세포, 측벽의 섬유세포(fibrocyte), 나선신경절 세포(spiral ganglion cell)의 손상을 지연 및 예방시키며, 내이에서의 BCL-XL(B-cell lymphoma-extra large)를 과발현시켜 사이토크롬 C(cytochrom c)의 발현을 억제함으로써 조직 내의 아폽토시스(apoptosis)에 대한 지연 및 예방에 탁월한 효능을 가지고 있으므로, 노인성 난청의 청력 저하를 지연 및 예방시킬 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 홍삼은 노인성 난청 또는 어지럼증의 치료, 예방 및 개선에 유용하게 이용될 수 있다.

[0025] 상기 '노인성 난청(presbycusis)'은 노화에 따른 청각기관의 노쇠화 현상 때문에 점진적으로 나타나는 청력감소를 의미하나, 이에 한하지 않는다. 왜냐하면 40 내지 50세에 이미 청력이 상당히 악화된 사람이 있는 반면 70 내지 80세에도 난청상태에 이르지 않은 사람도 있기 때문이다. 청력의 악화는 중이(中耳)·내이·청신경·청중추 등 청각계 전반에 걸쳐 기능저하 증세가 복잡하게 얽혀 일어나는 것이지만, 그 주체가 되는 것은 와우모세포와 청신경세포의 퇴행변성인 것으로 알려져 있다. 따라서, 본 발명에서의 '노인성 난청'은 감각신경성 난청(sensorineural hearing loss)에 포함되는 난청의 일종을 의미하나, 이에 한하지 않고 청력 약화로 인한 난청을 모두 포함할 수 있다.

[0026] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있으며, 통상의 방법에 따라 액제, 현탁액, 에멀전, 로션제, 연고제 등의 경피투여용 제형으로 제제화될 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 담체는 인산 완충 식염수(phosphate buffered saline), 정제수, 멸균수 등의 수성 희석제 혹은 용제를 포함하며, 프로필렌글리콜(propylene glycol), 올리브 오일 등의 비수성 희석제 혹은 용제를 포함한다. 또한, 필요에 따라 습윤제, 방향제, 보존제 등을 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물에 함유되는 홍삼은 개체의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들면, 상기 홍삼의 일일 투여량은 1일 0.01~1000mg/kg, 바람직하게는 0.1~1000mg/kg으로 투여할 수 있으며, 상기 투여는 하루에 한번 또는 수회 나누어 투여할 수도 있다.

[0027] 본 발명의 약학적 조성물은 그 목적 투여 경로에 적합하도록 제제화되어야 한다. 투여 경로는 경구, 귀, 눈, 코, 또는 비경구, 예를 들면 정맥내, 피부내, 흡입, 경피(국소), 경점막, 및 직장 투여를 포함한다. 비경구, 피부내, 또는 피하 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음의 성분들을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대 주사용 물, 염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌글리콜, 글리세린, 프로필렌글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이팅제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 장력조절제 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스, pH는 산이나 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조정될 수 있다.

[0028] 경구 또는 비경구 투여에 유용한 용액은 제약 분야에 공지된 임의의 방법을 통해 제조될 수 있으며, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, (Gennaro, A., ed.), Mack Pub., (1990)]에 기술된 것을 참조한다. 비경구 투여용 제제는 또한 구강 투여용 글리코콜레이트, 직장 투여용 메톡시살리실레이트, 또는 질 투여용 시트르산을 포함할 수 있다. 비경구 조제물은 앰플, 1회용 시린지 또는 유리나 플라스틱으로 제조된 복수 용량 바이알에 동봉될 수 있다. 직장 투여용 좌제는 또한 약물을 비자극성 부형제 예컨대 코코아 버터, 다른 글리세리드, 또는 실온에서는 고체이고 체온에서는 액체인 다른 조성물과 혼합하여 제조될 수 있다. 제제는 또

한 예를 들면 폴리알킬렌글리콜 예컨대 폴리에틸렌글리콜, 식물성 오일, 및 수소화 나프탈렌을 포함할 수 있다. 직접 투여용 제제는 글리세롤 및 다른 고점도 조성물을 포함할 수 있다. 이러한 약물에 유용할 수 있는 다른 비경구 담체에는 에틸렌비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투압 펌프, 이식성 주입계, 및 리포솜이 포함된다. 흡입 투여용 제제는 부형제로서, 예를 들면 락토스를 함유할 수 있거나, 또는 예를 들면 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 글리코콜레이트 및 데옥시콜레이트를 함유하는 수용액, 또는 점비액 형태로 투여되는 유성액, 또는 코내에 적용되는 겔일 수 있다. 직장 전달을 위해 정제 관장이 또한 사용될 수 있다.

[0029] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 각각 사전결정된 약물의 양을 함유하는, 개별 단위 예컨대 캡슐, 젤라틴 캡슐, 사세, 정제, 트로키, 또는 로젠지; 분말 또는 과립 조성물; 수성액 또는 비수성액 중 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 에멀션 또는 유중수 에멀션 형태일 수 있다. 약물은 또한 볼러스, 연약 또는 페이스트 형태로 투여될 수 있다. 정제는 경우에 따라 1 이상의 보조 성분과 함께 약물을 압착 또는 몰딩시켜 제조될 수 있다. 압착 정제는 적절한 기계에서, 경우에 따라 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 표면 활성 또는 분산제와 혼합된, 자유 유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립 형태의 약물을 압착시켜 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 적절한 기계에서, 불활성 액체 희석제로 습윤시킨 적절한 담체 및 분말화 약물의 혼합물을 몰딩시켜 제조될 수 있다.

[0030] 경구 조성물은 대체로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 경구 치료 투여 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 도입될 수 있다. 구강정결제로서 사용하기 위한 유체 담체를 이용해 제조된 경구 조성물은 유체 담체 중 화합물을 포함하고 경구에 적용되어 획소리를 내고 뱉어내거나 또는 삼켜지게 된다. 약학적으로 적합한 결합제, 및/또는 보강제 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 임의의 이하 성분, 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스; 붕해제 예컨대 알긴산, 프리모겔, 또는 옥수수전분; 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스; 유동화제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 풍미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 유기 풍미제.

[0031] 주사용으로 적합한 약학 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적절한 담체는 생리적 염수, 정제균성 물, Cremophor ELTM(BASF, Parsippany, NJ) 또는 인산 완충 염수(PBS)를 포함한다. 제조 및 보관 조건 하에서 안정해야 하고 미생물 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌글리콜, 및 액상 폴리에틸렌글리콜), 및 이의 적절한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들면, 코팅 예컨대 레시틴을 사용하는 것에 의해, 분산물의 경우에는 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지된다. 많은 경우, 등장화제, 예컨대 당, 다가알콜 예컨대 만니톨, 솔비톨 또는 염화나트륨이 조성물에 포함되는 것이 바람직하다. 주사용 조성물의 장기간 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 활성제, 예를 들면 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 첨가시킴으로써 이루어질 수 있다.

[0032] 멸균 주사용액은 상기 열거된 성분 중 1 또는 그 조합과 적절한 용매 중 필요량의 활성 화합물을 도입하고, 필요한 경우 여과 멸균을 후속하여 제조될 수 있다. 대체로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 성분 중에서 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 활성 화합물을 도입하여 제조된다. 멸균 주사용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 이전에 멸균여과된 그 용액으로부터 임의의 추가적인 목적 성분이 더해진 활성 성분의 분말이 생성되는 진공 건조법 및 냉동 건조법을 포함한다.

[0033] 관절내 투여에 적합한 제제는 미세결정형, 예를 들면 수성 미세결정 현탁액 형태일 수 있는 약물의 멸균 수성 조제물 형태일 수 있다. 리포솜 제제 또는 생분해성 중합체 시스템이 또한 관절 내 및 눈 투여 둘 모두를 위한 약물을 준비하는데 사용될 수 있다.

[0034] 눈 치료를 포함하여, 국소 투여에 적합한 제제는 액체 또는 반액체 조제물 예컨대 도찰제, 로션, 겔, 도포제, 수중유 또는 유중수 에멀션 예컨대 크림, 연고 또는 페이스트; 또는 용액 또는 현탁액 예컨대 점적액을 포함한다. 피부 표면에 국소 투여를 위한 제제는 약물을 피부학적으로 허용되는 담체 예컨대 로션, 크림, 연고 또는 비누로 분산시켜 제조된다. 국소 도포하고 제거를 억제하기 위해 피부 상에 막이나 층을 형성할 수 있는 담체가 특히 유용하다. 내부 조직 표면에 국소 도포를 위해, 활성제는 액체 조직 접착제 또는 조직 표면에 접착을 강화시키는 것으로 알려진 다른 물질에 분산될 수 있다. 예를 들면, 히드록시프로필셀룰로스 또는 피브리노젠/트롬빈 용액을 사용하는 것이 유리하다. 대안적으로, 조직 코팅 용액, 예컨대 펙틴-함유 제제가 사용될 수 있다.

[0035] 흡입 치료를 위해, 스프레이로 분배되는 분말 흡입(자가추진 또는 스프레이 제제)은 네블라이저이거나 또는 오토마이저가 사용될 수 있다. 이러한 제제는 분말 흡입 장치 또는 자가 추진 분말-분배 제제로부터 폐 투여를 위

한 미분 형태일 수 있다. 자가 추진 용액 및 스프레이 제제의 경우, 원하는 스프레이 특징(즉, 원하는 입자 크기를 갖는 스프레이를 생성할 수 있는 특징)을 갖는 밸브의 선택에 의해 또는 제어된 입자 크기의 현탁 분말로서 활성 성분을 유입시켜서 그 효과를 달성할 수 있다. 흡입 투여를 위해, 화합물은 또한 적절한 추진제, 예를 들면 가스 예컨대 이산화탄소를 함유하는 가압 용기 또는 분배기, 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이 형태로 전달될 수 있다.

[0036] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의해 이루어질 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 투과하려는 장벽에 적합한 침투제가 제제에 사용된다. 그러한 침투제는 대체로 당분야에 공지이며, 예를 들면, 경점막 투여를 위해, 세제 및 담즙산염이 포함된다. 경점막 투여는 코 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 수행될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물은 대체로 당분야에서 공지된 바와 같이 연고, 젤, 크림 또는 스킨로제 제제화된다.

[0037] 본 발명의 식품 조성물에 포함되는 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 본 발명의 홍삼을 유효성분으로 포함하는, 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 개선용 식품 조성물에 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함하는 낙농제품, 각종 수프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0038] 상기 식품 조성물은 건강 음료 조성물을 포함할 수 있고, 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스, 수크로오스와 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나 사카린, 아스파르트마과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 상기 홍삼 100g당 일반적으로 0.01 내지 0.04g, 바람직하게는 약 0.02 내지 0.03g이다.

[0039] 이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 보다 구체적으로 설명한다. 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0040] [제조예 1] 본 발명의 홍삼 추출물의 제조

[0041] 고려 홍삼을 물로 깨끗이 세척하여 이물질을 제거하고 그늘에서 건조하였다. 건조된 홍삼을 세절한 후, 세절한 홍삼 1kg을 증류수 10L에 넣고 24시간 동안 침지시키고 여과하여 여과액을 얻었다. 여과액을 감압 증류수에 농축시키고 동결건조 하에 분말 형태의 홍삼 추출물을 얻었다. 본 연구에서는 상기 고려 홍삼 시료의 100% 분말 형태, 6년근(담배인삼공사 제공)을 사용하였다. 상기 고려 홍삼 시료의 성분을 표 1에 나타내었다.

표 1

[0042]

홍삼 성분	Rg1	Re	Rf	Rh1	Rg2(s)	Rg2(r)	Rb1	Rc	Rb2	Rd	Rg3(s)	Rg3(r)	총계
함량 (mg/g)	2.89	2.16	0.93	0.13	0.37	0.21	5.16	2.22	1.82	0.47	0.14	0.08	16.58

[0043] [실험예 1] 본 발명의 고려홍삼 추출물의 난청 및 어지럼증에 대한 예방 및 치료 효과 검증을 위한 In vivo 동물 실험

[0044] 노화 동물 모델(aging animal model)로 알려진 수컷 C57BL/6J 마우스(6월령에 난청이 조기에 유발되는 것으로 알려진 마우스, Park et al.)를 이용하였다. 5주령의 수컷 C57BL/6J 마우스를 3개의 군으로 분류하여 실험을 수행하였다. 총 22마리의 마우스를 정상 대조군(8마리), 적정 농도의 홍삼 추출물 섭취군(NKRG, 150mg/kg, 7마리), 고농도의 홍삼 추출물 섭취군(HKRG, 500mg/kg, 7마리)의 세그룹으로 분류하였다. 실험에 앞서 청력을 평가하기 위해 5주령 마우스에 대해 청성뇌간반응(auditory brainstem response; ABR, 이하 ABR로 기재) 시험을 하였고, 전정(평형)기능을 평가하기 위해 꼬리매달기 및 수영 시험(Tail hanging & swimming test)을 수행하였다. 이후 3, 6, 9 및 12월령의 실험군과 대조군 마우스에 대해 동일한 시험을 진행하였다. 상기 실시예 1에서 제조한 고려 홍삼 추출물을 주 5일간 12개월까지 경구 투여하였다. 형태학적 분석을 위해 청각과 관련하여 12개월 후 주사전자현미경(scanning electron microscope; SEM)을 이용하여 유모세포(hair cell)의 형태학적 변화를

관찰하였고, H&E(Hematoxylin and Eosin) 염색을 통해 나선신경절 세포(spiral ganglion cell)와 측벽(lateral wall)의 세포관찰 및 분석을 수행하였다. 전정 기능과 관련된 형태학적 분석은 SEM을 이용하여 내이 구형낭(sacculle), 난형낭(utricle), 팽대부릉(crista ampullaris) 내의 유모세포를 분석하였다. 상기 실험 설계를 도 1에 나타내었다.

[0045] 1. 기능분석 (Functional study)

[0046] (1) 청력측정

[0047] TDT ABR 기기를 이용하여 16kHz, 32kHz의 톤버스트(tone burst)을 주어 웨이브(wave) V의 파형이 나오는 최소 자극음 크기(dB)를 청력 역치로 판정하며, 약물투여 전 1일(5주령), 투여 후 3, 6, 9 및 12개월째에 청력을 측정하였다. 상기 결과를 도 2에 나타내었다.

[0048] 도 2에 나타낸 바와 같이, 6월령 내지 12월령의 마우스의 청력 역치(Hearing threshold)값은 16kHz 및 32kHz에서 모두 증가되었지만, 150mg/kg의 고려홍삼 추출물 섭취군의 청력 역치값 변화는 지연되는 것을 관찰하였다($P < 0.05$).

[0049] ABR(auditory brainstem response)로 16KHz와 32KHz에서의 청력역치를 측정한 결과 6개월부터 고주파수의 청력 저하가 나타나기 시작하였다. 하지만 KRG(150mg/kg) 군에서 대조군에 비해 유의하게 청력 저하가 더디게 나타남을 확인하였다. 즉, KRG(150mg/kg)가 노화에 의한 청력감소효과를 방지한 것을 확인한 것이다.

[0050] 대조군인 수컷 C57BL/6J 마우스는 조기에 청력의 저하가 나타났다.

[0051] (2) 전정(평형)기능 측정

[0052] 꼬리매달기 시험(Tail hanging)을 이용하여 정상(0점), 중간 반응(1점), 심각한 반응(2점), 두부 회전(3점)으로 진단 지수(severity score)를 점수화하여 평가하였고, 수영 시험(swimming test)은 수영 지속 시간을 측정하여 분석하였다. 상기 결과를 도 3에 나타내었다.

[0053] A. 꼬리 매달기 시험(tail hanging test)

[0054] 도 3(A)에 나타낸 바와 같이, 꼬리 매달기 시험(tail hanging test)에서, 평형 반응을 측정하였고, 그 심각도 지수(severity score)는 12월령의 세 그룹에서 증가하였다. 그러나, 150mg/kg의 고려홍삼 추출물 섭취군에서는 다른 두 그룹에서 보다 더 낮았다.

[0055] 연령이 증가함에 따라 12개월 짜 세그룹 모두에서 심각도 지수의 점수가 증가되었으나 KRG(150mg/kg)군에서는 통계학적으로 유의하게 다른 두 개의 군보다 심각도 지수 점수가 낮게 관찰되어 고려홍삼 추출물(150mg/kg)의 농도가 노화에 의한 전정기능 저하 예방 및 심각도를 낮추는데 효과가 있다고 판단되었다.

[0056] B. 수영 시험(swimming test)

[0057] 도 3(B)에 나타낸 바와 같이, 수영 검사(swimming test)에서, 수영 지속 시간을 측정하였고, 12월령군에서 수영 시간이 연장되었다는 것을 확인하였다. 그러나, 평균 수영 시간은 다른 군의 수영시간보다 고려홍삼 추출물 섭취군(150mg/kg)에서 더 짧았다(* $p < 0.05$).

[0058] 12월령에서 세 그룹 모두 수영시간이 늘어나 전정기능의 손상이 있음을 확인할 수 있었으나, KRG(150mg/kg)군에서는 역시 다른 군에 비해 수영시간이 짧게 나타나, 노화에 의한 전정기능 저하를 예방하는 효과를 확인하였다.

[0059] 그러나, 대조군인 수컷 C57BL/6J 마우스는 조기에 전정기능의 저하가 나타났다.

[0060] 2. 형태분석 (Morphologic study)

[0061] (1) 와우(cochlea)의 형태 분석

[0062] 주사전자현미경(SEM), H & E 염색을 이용하여 기저 회전(32KHz), 중간 회전(16KHz) 부위의 청각세포 및 측벽의 섬유세포(fibrocyte), 나선신경절 세포(spiral ganglion cell)의 손상을 평가하였다. 상기 결과를 도 4 내지 도 6에 나타내었다.

[0063] 도 4에 나타낸 바와 같이, 대조군에서는 일반적인 부동섬모(stereocilla) 손상이 관찰되었다. 그러나 고려홍삼

추출물 섭취군(150mg/kg)에서는 벽 모양의 부동모의 손상이 관찰되었고, 상기 부동모가 대조군의 16kHz 및 32kHz에서 부동모의 수와 유의하게 차이가 있다는 것을 나타낸다[크기 막대 = 10 μ m (P < 0.05)].

[0064] 도 5에 나타난 바와 같이, 대조군에서는 나선신경절 세포의 손상이 발견되었다. 그러나 고려홍삼 추출물 섭취군(150mg/kg)에서는 유의하게 방지되었다[크기 막대 = 10 μ m].

[0065] 도 6에 나타난 바와 같이, 측벽에서의 H&E(Hematoxylin and Eosin) 염색을 나타낸 도이다. 대조군에서는 제 2형 섬유세포(type II fibrocyte)의 광범위한 손상이 발견되었다. 그러나, 홍삼 섭취군(150mg/kg)에서는 제 2형 섬유세포의 손상이 기저 회전 및 중간 회전에서 모두 유의하게 예방되었다(* p < 0.05 , 대조군과 비교).

[0066] 상기한 바와 같이, SEM과 H&E 염색결과 대조군에서는 12개월째 기저 회전과 중간 회전의 청각외유모세포 손상으로 전형적인 외유모세포의 손상을 관찰할 수 있었으나, KRG(150mg/kg)군에서는 통계적으로 유의하게 외유모세포가 보존됨을 확인하였다. 즉, 고려홍삼 추출물이 노화에 의한 청각세포 손상을 예방한 것을 확인한 것이다. 또한 대조군에서는 측벽의 섬유세포가 감소하였으나, KRG(150mg/kg)군에서 통계적으로 유의하게 제 2형 섬유세포가 보존되었다. 나선신경절 세포에서도 같은 결과를 확인할 수 있었다.

[0067] **(2) 전정기관의 형태 분석**

[0068] 주사전자현미경(SEM)을 이용하여 난형낭과 구형낭에서의 부동모(stereocillia)의 손상된 비정상적인 형태 및 팽대 능선내의 전정유모세포의 손상 정도를 평가하였다. 상기 결과를 도 7 및 도 8에 나타내었다.

[0069] 도 7에 나타난 바와 같이, 부동모(stereocilia)의 불균등한 분포 및 비정상적 외양(검정 화살표)이 모든 세 그룹의 12월령 마우스에서 관찰되었다. 정상 부동모(흰색 화살표)를 갖는 유모세포를 측정하였다. 고려홍삼 추출물 섭취군(150mg/kg)의 난형낭 및 구형낭은 더 많은 정상적인 모양의 부동모를 갖는 유모세포를 갖는다(*p < 0.05 , 크기 막대 = 10 μ m).

[0070] 도 8에 나타난 바와 같이, 세개의 군을 관찰하였지만, 150mg/kg 고려홍삼 추출물 섭취군에서 상대적으로 보존된 유모세포가 관찰되었다(크기 막대 = 10 μ m).

[0071] 상기한 바와 같이, SEM으로 구형낭과 난형낭을 측정하였을 때 전정유모세포의 부동모가 12개월의 노화된 마우스에서 많이 손상되었음을 세 그룹 모두에서 모두 확인할 수 있었으나, KRG(150mg/kg)군에서는 다른 군에 비해 더 많은 수의 정상 입체섬모를 유지하고 있음을 확인하였다. 팽대부릉 내의 전정 유모세포 또한 KRG(150mg/kg)군에서 상대적으로 잘 보존된 것을 확인할 수 있었다. 이는 앞에 기술한 기능적 분석과 잘 일치되는 결과이다.

[0072] **3. 아포토시스 마커를 이용한 내이 조직 내에서의 아포토시스(apoptosis) 확인**

[0073] 12월령의 마우스 내이에 상기 실시예 1의 고려홍삼 추출물을 처리한 후 IHC 염색(immunohistochemical staining)을 이용하여 아포토시스와 관련된 사이토크롬 C와 BCL-XL(B-cell lymphoma-extra large)의 발현을 측벽, 나선신경절 세포 부위에서 확인하였다. 상기 결과를 도 9에 나타내었다.

[0074] 도 9에 나타난 바와 같이, 150mg/kg 홍삼 섭취군에서는 과발현시킨 BCL-XL은 나선신경절 세포 뉴런(A) 및 측벽(C)에서 모두 발견되었다. 이와 상응하여, 대조군에서는 저발현된 BCL-XL은 나선신경절(B) 및 측벽(D)에서 상대적으로 더 높은 사이토크롬 C의 발현을 보여주었다[크기 막대 = 50 μ m].

[0075] KRG(150mg/kg)군에서 항아포토시스 마커인 BCL-XL의 발현이 나선신경절 뉴런과 측벽에서 대조군에 비해 증가됨을 확인하였다. 반면에 대조군에서 BCL-XL의 발현은 낮았고, 사이토크롬 C의 발현은 증가되어 있었다.

[0076] 따라서, 상기 실험결과들을 통해서 본 발명의 홍삼 추출물은 노인성 난청 또는 어지럼증의 예방 또는 치료 효과를 가지고 있음을 확인하였다.

[0077] 이하 본 발명의 약학적 조성물 및 식품 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명을 한정하고자함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0078] **제제예 1. 약학적 제제의 제조**

[0079] **1-1. 산제의 제조**

[0080]	홍삼 추출물	20mg
[0081]	유당	100mg
[0082]	탈크	10mg

[0083] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

[0084] **1-2. 정제의 제조**

[0085]	홍삼 추출물	10mg
[0086]	옥수수전분	100mg
[0087]	유당	100mg
[0088]	스테아린산 마그네슘	2mg

[0089] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0090] **1-3. 캡슐제의 제조**

[0091]	홍삼 추출물	10mg
[0092]	결정성 셀룰로오스	3mg
[0093]	락토오스	14.8mg
[0094]	마그네슘 스테아레이트	0.2mg

[0095] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0096] **1-4. 주사제의 제조**

[0097]	홍삼 추출물	10mg
[0098]	만니톨	180mg
[0099]	주사용 멸균 증류수	2,974mg
[0100]	Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O	26mg

[0101] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2mL) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0102] **1-5. 액제의 제조**

[0103]	홍삼 추출물	20mg
[0104]	이성화당	10g
[0105]	만니톨	5g
[0106]	정제수	적량

[0107] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100mL로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.

[0108] **제제예 2. 식품 제제의 제조**

[0109] **2-1. 건강식품의 제조**

[0110]	홍삼 추출물	100mg
[0111]	비타민 혼합물	적량
[0112]	비타민 A 아세테이트	70μg
[0113]	비타민 E	1.0mg
[0114]	비타민 B1	0.13mg
[0115]	비타민 B2	0.15mg

[0116]	비타민 B6	0.5mg
[0117]	비타민 B12	0.2 μ g
[0118]	비타민 C	10mg
[0119]	비오틴	10 μ g
[0120]	니코틴산아미드	1.7mg
[0121]	엽산	50 μ g
[0122]	판토텐산 칼슘	0.5mg
[0123]	무기질 혼합물	적량
[0124]	황산제1철	1.75mg
[0125]	산화아연	0.82mg
[0126]	탄산마그네슘	25.3mg
[0127]	제1인산칼륨	15mg
[0128]	제2인산칼슘	55mg
[0129]	구연산칼륨	90mg
[0130]	탄산칼슘	100mg
[0131]	염화마그네슘	24.8mg

[0132] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 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.

[0133] **2-2. 건강음료의 제조**

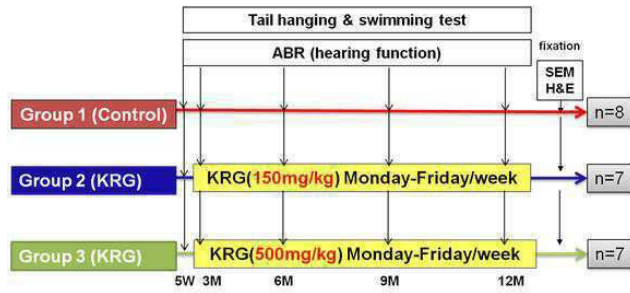
[0134]	홍삼 추출물	100mg
[0135]	비타민 C	15g
[0136]	비타민 E(분말)	100g
[0137]	젓산철	19.75g
[0138]	산화아연	3.5g
[0139]	니코틴산아미드	3.5g
[0140]	비타민 A	0.2g
[0141]	비타민 B1	0.25g
[0142]	비타민 B2	0.3g
[0143]	물	정량

[0144] 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.

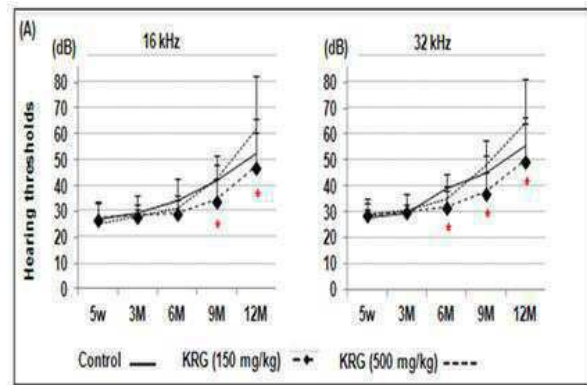
[0145] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

도면

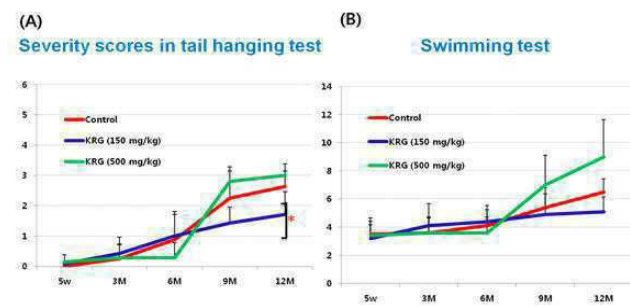
도면1



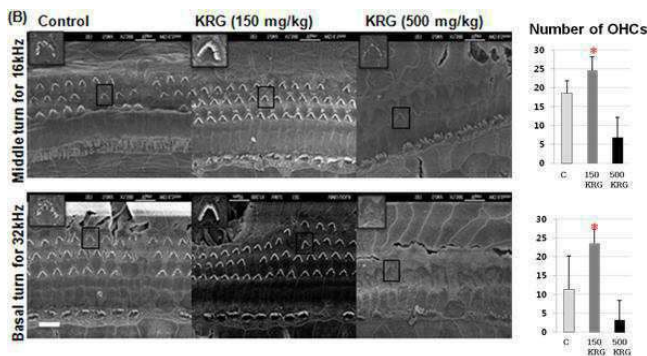
도면2



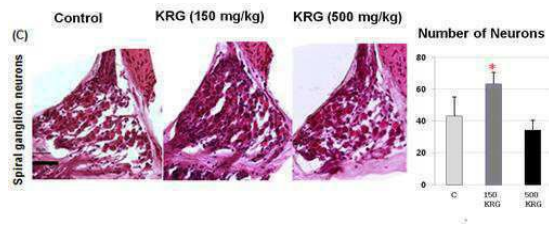
도면3



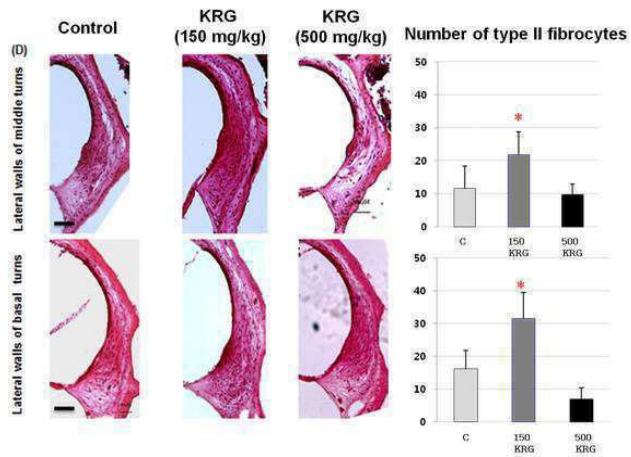
도면4



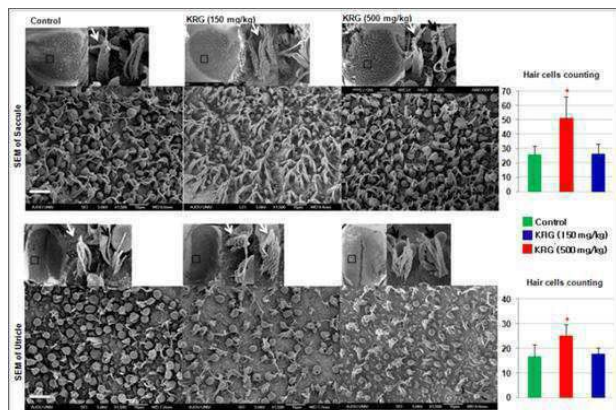
도면5



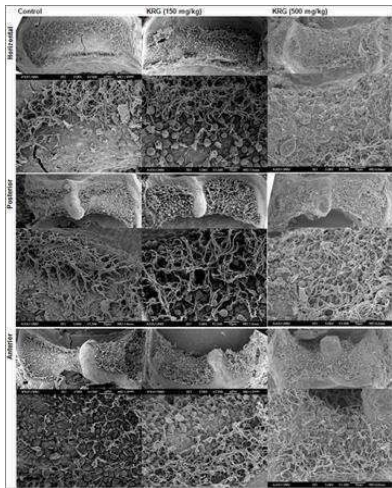
도면6



도면7



도면8



도면9

