



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년05월08일
(11) 등록번호 10-1517843
(24) 등록일자 2015년04월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/9066 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0115995
(22) 출원일자 2013년09월30일
심사청구일자 2013년09월30일
(65) 공개번호 10-2015-0036936
(43) 공개일자 2015년04월08일
(56) 선행기술조사문헌
WO2013004740 A1
KR1020120059208 A
KR1020120119160 A
KR1020110075477 A

(73) 특허권자
한국인스팜(주)
전라남도 화순군 동면 동농공길 17
재단법인 전남생물산업진흥원
전남 나주시 동수농공단지길 30-5, (동수동)
(72) 발명자
이동욱
전남 장흥군 장흥읍 북부로 39, 203호 (수창아트 빌아파트)
김선오
광주 북구 양일로 52, 201동 1003호 (연제동, 연제2차대주피오레)
(74) 대리인
신동인

전체 청구항 수 : 총 2 항

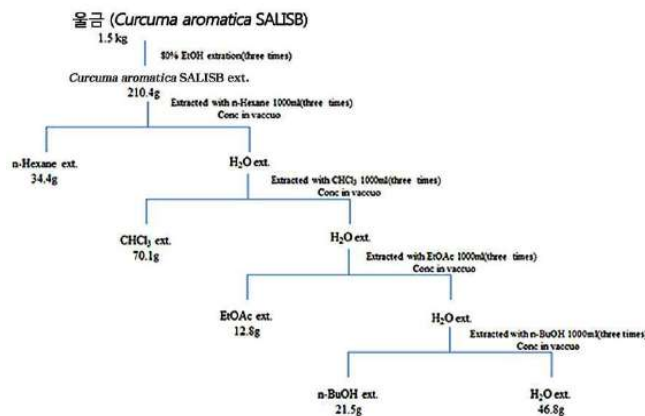
심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론을 유효성분으로 함유하는 스트레스관련 질환의 치료 및 예방을 위한 조성물

(57) 요약

본 발명은 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)을 함유하는 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)들을 대상으로 한 SD 랫트의 대뇌피질을 이용한 세포 독성 실험 및 대뇌피질 세포에서 정신적 스트레스로 인해 분비되는 스트레스호르몬인 코르티코스테론에 의한 신경세포 손상에 대한 신경세포 손상보호 효과를 확인한 실험 결과, 강력한 신경세포 손상보호 효과활성을 나타냄을 확인함으로써, 상기 조성물을 스트레스관련 질환의 예방 및 치료용 약학조성물 또는 건강기능식품으로 유용함을 확인하였다.

대표도 - 도1



Fractionation procedure of Curcuma aromatica SALISB

(72) 발명자

오교녀

광주 서구 월드컵4강로28번길 50-18, APT 101동 403호 (화정동, 광명아파트)

최은진

광주 남구 방림로 31, 108동 605호 (방림동, 방림 휴먼시아)

이정민

경기 용인시 기흥구 흥덕중앙로105번길 24, 1009동 401호 (영덕동, 흥덕마을10 단지동원로얄듀크아파트)

김용재

광주 남구 효사랑길 14, 107동 907호 (봉선동, 포스코더샵아파트)

전우진

광주 북구 설죽로 595, 106동 1703호 (일곡동, 롯데아파트)

황권택

광주 광산구 신창로161번길 34, 319동 605호 (신창동, 신창3차부영사랑으로아파트)

이유현

서울 강남구 언주로 203, 1005호 (도곡동, 매봉아파트)

백흠영

전남 화순군 동면 동농공길 17,

이기행

전남 화순군 동면 동농공길 17,

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	20114007
부처명	농림수산식품부
연구관리전문기관	농림수산식품기술기획평가원
연구사업명	기술사업화지원사업
연구과제명	난대성 특화작물 산업화 연구단
기여율	1/1
주관기관	한국인스팜주식회사
연구기간	2011.11.03 ~ 2014.11.02

명세서

청구범위

청구항 1

건조된 울금(Curcuma aromatica SALISB)을 세절 후 60~90% 에탄올을 수회 섞은 다음에 50℃ 내지 100℃의 온도에서 1시간 내지 12시간 동안 초음파 추출법을 2 내지 10회 반복 수행하여 얻은 추출액을 여과, 감압 농축, 및 건조하여 조추출물을 얻는 제 1단계; 상기 60 내지 90% 에탄올 조추출물 중량의 0.05 내지 0.5배 부피(v/w%)의 물을 가한 후, n-헥산, 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트 및 부탄올을 이용한 통상적인 분획과정을 수행하는 제 2단계 공정을 통하여 헥산에 가용한 헥산가용 추출물을 유효성분으로 함유하는 우울증, 또는 불면증의 치료 및 예방용 약학조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

건조된 울금(Curcuma aromatica SALISB)을 세절 후 60~90% 에탄올을 수회 섞은 다음에 50℃ 내지 100℃의 온도에서 1시간 내지 12시간 동안 초음파 추출법을 2 내지 10회 반복 수행하여 얻은 추출액을 여과, 감압 농축, 및 건조하여 조추출물을 얻는 제 1단계; 상기 60 내지 90% 에탄올 조추출물 중량의 0.05 내지 0.5배 부피(v/w%)의 물을 가한 후, n-헥산, 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트 및 부탄올을 이용한 통상적인 분획과정을 수행하는 제 2단계 공정을 통하여 헥산에 가용한 헥산 가용 추출물을 유효성분으로 함유하는 우울증, 또는 불면증의 개선 및 예방용 건강기능식품.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론을 유효성분으로 함유하는 스트레스관련 질환의 치료 및 예방을 위한 조성물에 관한 발명이다.

배경 기술

[0002] [문헌 1] Morgane et al., Theoretical view of REM sleep function: maintenance of catecholamine systems in the central nervous system 1974 Behav Biol. 11(1):1-32, Schmidt et al., 2000 J. Neurosci. 20(17); 6640-6647

[0003] [문헌 2] Dijk et al., Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity 2002 J Appl Physiol 92; 852-862

- [0004] [문헌 3] Kennaway et al., Free-running rhythms of melatonin, cortisol, electrolytes, and sleep in humans in Antarctica 1991 Am. J. Physiol. 260; R1137-R1144
- [0005] [문헌 4] Dugovic et al., High corticosterone levels in prenatally stressed rats predict persistent paradoxical sleep alterations 1999 J. Neurosci. 19(19); 8656-8664
- [0006] [문헌 5] Zeitzer J.M. et al., Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression 2000 J physiol. 528;695-702
- [0007] [문헌 6] 대한민국 특허등록 10-0012695호
- [0008] [문헌 7] 대한민국 특허등록 10-0008675
- [0009] [문헌 8] Ryuat al.. Applied chemistry, 9: 57-60 (2005)
- [0010] [문헌 9] 김창렬. 식품의약품안전처, pp 1-98 (2006)
- [0011] [문헌 10] Chatterjee, S. et al, Food Research International. 32.487-490. 1999.
- [0012] [문헌 11] 동의신경정신과 학회지 제18권 2호, 45-55, 2007
- [0013] [문헌 12] *Biochemical systematics and ecology* 2011, 864-867
- [0014] [문헌 13] Lin Xiao et al, Mol Endocrinol, 2010, 24(3) : 497-510
- [0015] [문헌 14] Urcan E, et, al., (2010) Biomaterials. 31:2010-4.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0016] 본 발명은 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론을 유효성분으로 함유하는 스트레스관련 질환의 치료 및 예방을 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0017] 스트레스는 예로부터 만병의 근원으로 일컬어지고 있으며, 특히 현대사회에서는 학업, 업무, 결혼, 육아 등의 사회적 요인, 날씨, 교통 등의 주변환경적 요인 등 다양한 원인으로 인하여 남녀노소를 불문하고 과도하게 발생하고 있기 때문에 매우 중요한 사회적 문제로 인식되고 있다.
- [0018] 스트레스는 교감신경계인 뇌하수체-부신계의 기능을 항진시켜 호르몬 분비를 유발하여 부신의 기능항진으로 인한 무게 증가와 비장의 기능 저하로 인한 무게 감소를 일으키는 등 다양한 증상이 나타나는 것으로 알려져 있다. 시상하부-뇌하수체-부신피질 축(hypothalamus-pituitary-adrenal gland ; HPA axis)에 의해 조절되며, 스트레스가 주어지면 시상하부에서 부신피질 자극 호르몬 방출호르몬(Corticotropin releasing hormon, CRH)이 생성되어 뇌하수체전엽을 자극, 부신피질자극호르몬(adrenocorticotropic hormon, ACTH)을 방출하고, 이는 부신피질에 분비되어 부신의 cortisol 등 glucocorticoid의 혈액 증오로의 분비를 증가시켜, 신체 각 기관으로 전달된다. Cortisol은 근육을 긴장시키고, 감각기관을 예민하게 만드는 등 스트레스에 대응할 수 있도록 한다. 하지만 cortisol이 만성스트레스에 의하여 혈중농도가 높아지고, 장기간 노출되면 기억과 학습을 담당하는 해마의 위축 및 손상이 야기되며, 이로 인해 다양한 정신적 질병(불안증, 우울증, 정신장애 및 수면장애) 또한 발생할 수 있다.
- [0019] 수면은 조직, 특히 중추신경계의 항상성 회복, 에너지 저장, 체온조절, 감각 과부하된 뇌로부터 부적절한 기억의 제거 등의 기능을 수행하는 생리현상이다(Morgane et al., Theoretical view of REM sleep function: maintenance of catecholamine systems in the central nervous system 1974 Behav Biol. 11(1):1-32, Schmidt et al., 2000 J. Neurosci. 20(17); 6640-6647). 즉 수면이란 상대적인 정적 상태가 유지되고 각성상태에 비해 외부자극에 대한 반응역치가 증가되는 것으로 특징지어지는 유기체의 규칙적이고 반복적이며 가역적인 상태를 의미한다. 수면이 박탈되면, 정신병적 증상인 자아해체, 환각, 망상 등을 경험하게 되며(Dijk et al., 2002 J Appl Physiol 92; 852-862., Kennaway et al., 1991 Am. J. Physiol. 260; R1137-R1144.), 쥐에 대한 수면박탈 실험 결과 전신쇠약, 피부병, 체중감소, 에너지 소비 증가 및 체온하강 등의 현상이 나타났으며,

심하게는 사망에 이르는 것으로 보고되었다(Dugovic et al., 1999 High corticosterone levels in prenatally stressed rats predict persistent paradoxical sleep alterations J. Neurosci. 19(19); 8656-8664).

[0020] 스트레스와 우울증과 같은 정신적 질환은 서로 많은 연관성을 가지고 있으며, 최근 별개로 연구되고 있던 HPA axis과 세로토닌은 만성스트레스 상태에서 상호작용한다는 새로운 관점이 제시되고 있다. 각 시스템의 중추적 부위인 실방핵(paraventricular nucleus)과 해마(hippocampus)는 뇌의 변연계에 해당하며, 이는 각성, 수면, 식욕, 감정뿐만 아니라 기억 및 인지능력과 관련이 있다.

[0021] 정상적인 수면은 건강한 삶에 필수불가결한 요소이나 현대인들은 업무과다, 스트레스, 노화, 생활환경 및 질환 등 다양한 요인으로 인하여 성인 중 10% 이상이 수면장애를 호소하며, 전체 성인의 약 1/3 정도는 일생동안 어떤 형태로든 수면장애를 경험할 수 있다고 한다(Zeitzer J.M. et al., (2000) J physiol. 528;695-702).

[0022] 수면장애는 미국 정신의학회가 발행한 정신장애 진단 및 통계편람 제4판(DSM-IV)에 따르면, 원발성(일차성) 수면장애, 다른 정신장애와 관련된 수면장애, 기타 수면장애로 분류하고 있다. 원발성 수면장애는 다시 수면이상(불면증, 과다수면, 기면증 및 호흡관련 수면장애, 일주기 리듬 수면장애)과 수면 수반증(악몽, 야경증, 몽유증)으로 구분되며 기타 수면장애는 일반적으로 의학적 상태 또는 물질 유발성 수면장애이다.

[0023] 종래의 기술로 대한민국 특허등록 10-0008014호에서는 시상하부-뇌하수체-부신 축의 기본 활성을 감소시켜 수면 및 수면-관련 거동에 영향을 주는 방법에 관해 개시하여 수면과 스트레스의 주요 대사산물인 코르티솔과의 관계를 확인하였다. 또한, 대한민국 특허등록 10-0012695호에서는 노근추출물을 함유하는 스트레스 완화, 피로회복 또는 운동수행능력 증강용 식품조성물에 관하여 개시하였고, 대한민국 특허등록 10-0008675호에서는 노근, 모과 및 미강 추출물을 함유하는 피로회복 또는 스트레스 억제용 식품 조성물에 관하여 개시하였으나, 천연식물자원을 이용하여 수면부족 및 스트레스와 관련된 기술 및 연구는 미미하다.

[0024] 울금(Curcuma aromatica SALISB)은 생강과에 속하는 다년생 초목으로서 원산지는 인도, 중국 및 일본 등이고, 고온다습한 남부 아시아, 아프리카 및 중남미에서 자생하고 있으며 동인도 지방에서 재배가 시작되었다고 알려져 있다 (Ryuat al., Applied chemistry, 9: 57-60 (2005)). 울금은 한약재, 향신료 및 식용으로, 열대지방의 남아시아와 동남아시아에서 오랜 기간 동안 사용되어 왔는데, 울금의 가루나 추출액은 "본초강목"과 "동의보감"등의 고서나 기타 동물 실험에서 이담작용, 위액 분비 촉진 작용, 이뇨 작용, 해독 기능, 항암 작용, 항염 작용 및 항산화 작용 등이 알려져 있다 (김창렬. 식품의약품안전처, pp 1-98 (2006)). 또한, 울금의 뿌리, 줄기의 성분은 항산화와 세포보호 역할을 수행하는데, 주성분은 커큐민 (curcumin)과 커큐민(curcumin) 유도체 및 아로마틱 튜메론 (Aromatic turmerone)으로 알려져 있다(Chatterjee, S. et al, Food Research International. 32.487-490. 1999.).

[0025] 또한 울금을 80% 메탄올로 추출하여 얻은 80% 메탄올 추출물을 대상으로 하여 우울증 및 불안증 등에 대한 치료 효과를 보고한 바가 있다(동의신경정신과 학회지 제18권 2호, 45-55, 2007).

[0026] 그러나, 상기 문헌의 어디에도 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)을 유효성분으로 함유하는 스트레스관련 질환에 대한 억제활성에 대하여 개시되거나 교시된 바가 없다.

[0027] 이에 따라, 본 발명자들은 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)을 대상으로 SD 랫트의 대뇌피질을 이용한 세포 독성 실험 및 대뇌피질 세포에서 정신적 스트레스로 인해 분비되는 스트레스호르몬인 코르티코스테론에 의한 신경세포 손상에 대한 신경세포 손상보호 효과를 확인한 실험 결과, 강력한 신경세포 손상보호 효과활성을 나타냄을 확인함으로써, 상기 조성물을 스트레스관련 질환의 예방 및 치료용 약학조성물 또는 건강기능식품으로 유용함을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0028] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)을 유효성분으로 함유하는 스트레스관련 질환의 치료 및 예방용 약학조성물을 제공한다.

[0029] 또한, 본 발명은 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)을 유효성

본으로 함유하는 스트레스관련 질환의 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공한다.

- [0030] 본원에서 정의되는 올금 비극성용매 가용 추출물은 올금 조추출물로부터 극성용매 가용 추출물을 제거한 정제된 헥산, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 또는 에틸아세테이트, 바람직하게는 헥산, 또는 클로로포름 용매, 보다 바람직하게는 헥산 비극성용매에 가용한 추출물임을 특징으로 한다.
- [0031] 본원에서 정의되는 조추출물은 정제수를 포함한 물, 메탄올, 에탄올, 부탄올 등의 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합용매로부터 선택된 용매, 바람직하게는 물 및 에탄올 혼합용매, 보다 바람직하게는 60~100% 에탄올에 가용한 추출물임을 특징으로 한다.
- [0032] 본원에서 정의되는 극성용매 가용 추출물은 물, 메탄올, 부탄올 또는 이들의 혼합용매로부터 선택되어진 용매, 바람직하게는 물 또는 부탄올, 보다 바람직하게는 부탄올에 가용한 추출물을 포함한다.
- [0033] 본원에서 정의되는 비극성용매 가용 추출물은 헥산, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 또는 에틸아세테이트, 바람직하게는 헥산, 또는 클로로포름 용매, 보다 바람직하게는 헥산에 가용한 추출물을 포함한다.
- [0034] 본원에서 정의되는 상기 스트레스관련 질환은 정신적 스트레스로 기인한 질환을 통칭하며, 구체적으로는 우울증, 불면증, 과다수면증, 기면증, 호흡곤란 수면장애, 일주기 리듬 수면장애, 악몽, 야경증, 몽유증 등의 수면장애, 보다 구체적으로는 우울증, 또는 불면증을 포함한다.
- [0035] 본 발명의 화합물은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물로 제조될 수 있다.
- [0036] 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.
- [0037] 이 때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 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.
- [0038] 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, 금속염으로서 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.
- [0039] 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, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄설포네이트(메실레이트) 및 *p*-톨루엔설포네이트(토실레이트) 염이 있으며, 당업계에서 알려진 염의 제조 방법이나 제조과정을 통하여 제조될 수 있다.
- [0040] 이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.
- [0041] 본 발명의 추출물 및 화합물들은 하기와 같은 제조방법으로 수득될 수 있다.
- [0042] 예를 들어, 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0043] 본 발명의 비극성 용매 가용 추출물은 하기와 같이 제조될 수 있다. 건조된 올금을 세절 후 정제수를 포함하

물, 메탄올, 에탄올, 부탄올 등의 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합용매로부터 선택된 용매, 바람직하게는 물 및 에탄올 혼합용매, 보다 바람직하게는 60~100% 에탄올을 수회 섞은 다음에 30℃ 내지 150℃, 바람직하게는 50℃ 내지 100℃의 온도에서 30분 내지 48시간, 바람직하게는 1시간 내지 12시간 동안 초음파 추출법, 열수 추출법, 상온 추출법 또는 환류추출법, 바람직하게는 초음파 추출법을 약 1 내지 20회, 바람직하게는 2 내지 10회 반복 수행하여 얻은 추출액을 여과, 감압 농축, 및 건조하여 조추출물을 얻는 제 1단계; 상기 조추출물, 바람직하게는 60 내지 90% 에탄올 조추출물 중량의 약 0.0005 내지 5배, 바람직하게는 0.05 내지 0.5 배 부피 (v/w%)의 물을 가한 후, n-헥산, 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트 및 부탄올을 이용한 통상적인 분획과정을 수행하는 제 2단계 공정을 통하여 n-헥산, 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트 등의 비극성 용매에 가용한 비극성 용매 가용 추출물을 수득할 수 있다.

[0044] 상기에서 수득한 n-헥산, 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트 등의 비극성 용매에 가용한 비극성 용매 가용 추출 분획물, 바람직하게는 헥산 가용분획물을 헥산 및 메틸렌클로라이드 혼합용매를 극성을 증가시키는 방법을 이용하여 플래쉬 컬럼크로마토그래피, RP C18 컬럼크로마토그래피 또는 실리카겔 오픈 컬럼크로마토그래피 등의 크로마토그래피를 이용한 정제방법을 선택적으로 수회 반복 수행하여 본 발명의 화합물인 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)을 각각 정제 및 수득할 수 있다.

[0045] 본 발명자들은 상기 제조방법으로 수득되는 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)들을 대상으로 한 SD 랫트의 대뇌피질을 이용한 세포 독성 실험 및 대뇌피질 세포에서 정신적 스트레스로 인해 분비되는 스트레스호르몬인 코르티코스테론에 의한 신경세포 손상에 대한 신경세포 손상보호 효과를 확인한 실험 결과, 강력한 신경세포 손상보호 효과활성을 나타냄을 확인함으로써, 상기 조성물을 스트레스관련 질환의 예방 및 치료용 약학조성물 또는 건강기능식품으로 유용함을 확인하였다.

[0046] 따라서, 본 발명은 상기 제조방법으로 수득된 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)을 유효성분으로 함유하는 스트레스관련 질환의 예방 및 치료용 약학조성물을 제공한다.

[0047] 본 발명의 조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 생약 추출물 또는 화합물을 0.01 내지 99% 중량으로 포함한다.

[0048] 그러나 상기와 같은 조성은 반드시 이에 한정되는 것은 아니고, 환자의 상태 및 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 변할 수 있다.

[0049] 본 발명의 추출물 또는 화합물을 포함하는 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0050] 본 발명에 따른 추출물 또는 화합물을 포함하는 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 이에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물 또는 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 적어도 면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트 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, 동결건조제, 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 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0051] 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, 추출물 또는

화합물은 1일 0.01 mg/kg 내지 10 g/kg으로, 바람직하게는 1 mg/kg 내지 1 g/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.

[0052] 본 발명의 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 및 직장 또는 정맥등의 방법을 통하여 투여할 수 있다.

[0053] 또한 본 발명은 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)을 유효성분으로 함유하는 스트레스관련 질환의 개선 및 예방을 위한 건강기능식품을 제공한다.

[0054] 본 발명의 추출물 또는 화합물을 포함하는 건강기능식품은 스트레스 관련 질환의 개선 및 예방을 위한 약제, 식품 및 음료 등에 다양하게 이용될 수 있다. 본 발명의 추출물 또는 화합물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 침출차, 건강보조 식품류 등이 있고, 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료인 형태로 사용할 수 있다.

[0055] 따라서 또한, 본 발명은 스트레스 관련 질환의 개선 및 예방 효과를 갖는 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)을 유효성분으로 함유하는 식품 또는 식품첨가제를 제공한다.

[0056] 본 발명의 추출물 또는 화합물을 첨가 가능한 식품형태는 캔디류의 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제 또는 건강보조 식품인 식품 등을 포함한다.

[0057] 본 발명의 추출물 또는 화합물은 스트레스 억제 및 예방을 목적으로 식품 또는 음료에 첨가될 수 있다. 이 때, 식품 또는 음료 중의 상기 추출물의 양은 일반적으로 본 발명의 건강식품 조성물은 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100 ml를 기준으로 0.02 내지 10 g, 바람직하게는 0.3 내지 1 g의 비율로 가할 수 있다.

[0058] 본 발명의 건강 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 추출물 또는 화합물의 혼합물을 함유하는 것 외에 액체성분에는 특별한 제한점은 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 등의 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등의 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등)) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

[0059] 상기 외에 본 발명의 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, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 조성물들은 천연 과일 주스 및 과일 주스 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.

발명의 효과

[0060] 본 발명의 울금 비극성용매 가용 추출물 또는 이로부터 분리된 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)들을 대상으로 한 SD 랫트의 대뇌피질을 이용한 세포 독성 실험 및 대뇌피질 세포에서 정신적 스트레스로 인해 분비되는 스트레스호르몬인 코르티코스테론에 의한 신경세포 손상에 대한 신경세포 손상보호 효과를 확인한 실험 결과, 강력한 신경세포 손상보호 효과활성을 나타냄을 확인함으로써, 상기 조성물을 스트레스관련 질환의 예방 및 치료용 약화조성물 또는 건강기능식품으로 유용함을 확인하였다.

도면의 간단한 설명

[0061] 도 1은 울금 분획물을 분리하는 과정을 나타낸 도이며;

- 도 2는 울금 핵산 분획물로부터 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)을 분리하는 과정을 나타낸 도이며;
- 도 3는 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)의 ¹H-NMR 스펙트럼 결과를 나타낸 도이며;
- 도 4는 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)의 ¹³C-NMR 스펙트럼 결과를 나타낸 도이며;
- 도 5는 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)의 화학구조를 나타낸 도이며;
- 도 6은 핵산분획물의 세포독성을 나타낸 도이며;
- 도 7은 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)의 세포독성을 나타낸 도이며;
- 도 8은 울금 핵산분획물의 신경 세포 보호 효과를 나타낸 도이며(데이터는 Data are expressed as 평균(mean) ± S.D.으로표시하고 별표는(*) 대조군 대비 유의적으로 상이함, *p*<0.05.);
- 도 9은 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)의 신경 세포 보호 효과를 나타낸 도이다(데이터는 Data are expressed as 평균(mean) ± S.D.으로표시하고 별표는(*) 대조군 대비 유의적으로 상이함, *p*<0.05.).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0062] 이하, 본 발명을 하기 참고예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.
- [0063] 단, 하기 참고예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 참고예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0064] 비교예 1. 울금추출물 제조

- [0065] 기존문헌((동의신경정신과 학회지 제18권 2호, 45-55, 2007)에 기재된 시료를 제조하여 본 발명의 시료와 비교하기 위하여, 울금(산야초마을, 대표자 김승연) 1.5kg을 80% 메탄올 5L 로 초음파 추출법으로 45℃에서 3시간 동안 추출하고 감압 농축하여 울금 80% 에탄올 추출물 210.4g을 수득하였다.(이하, CM이라 함)

[0066] 실시예 1. 울금추출물로부터 유기용매 분획물 분리

- [0067] 울금(산야초마을, 대표자 김승연) 1.5kg을 80% EtOH 5 L로 초음파 추출법으로 45℃에서 3시간 동안 추출하고 감압 농축하여 이 농축물을 물 1L 로 충분히 현탁하여 2배 부피의 n-헥산(hexane)으로 1차 용매이행을 3회 수행하여 물 층과 n-헥산 층(hexane ext.; 34.4g이하, CH라 함)로 분리하였고 남은 물층을 다시 2배 부피의 클로로포름(chloroform)으로 2차 용매 이행을 3회 수행하여 클로로포름층(CHCl₃ ext.; 70.1g, 이하, CC라 함)을 분리하였고, 다시 남은 물층을 다시 2배 부피의 에틸아세테이트(ethylacetate)로 3차 용매이행을 3회 수행하여 에틸아세테이트층(EtOAc ext.; 12.8g이하, CE라 함)를 수득하였고 마지막으로 n-부탄올(butanol)로 4차 용매이행을 3회 수행하여 n-부탄올층(BuOH ext. ; 21.5g이하, CB라 함) 및 물층 (H₂O ext.; 46.8g이하, CW라 함)를 수득하였다 (도 1).

[0068] 실시예 2. 아로매틱 튜메론 함유 분획 정제물의 제조

- [0069] 상기 실시예 1에서 수득한 n-헥산 층 34.4g을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (silica gel column chromatography; 6×70 cm)를 이용하여 전개용매(n-Hexane : Acetone= 100:0 ~ 1:1= v/v)로 극성을 단계적으로 극성을 높여가면서 오픈 컬럼크로마토그래피(open column chromatography)를 실시하였고 TLC로 모니터링 (monitoring)하면서 11개의 소분획 얻었으며, 얻어진 소분획 중 2번째 소분획 900mg (sub-fraction)에서 TLC (PLC silica-gel60 F₂₅₄, 1mm, Merck)와 GC-MS (GCMS-QP2010, Dongil-shimadzu)를 이용하여 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)을 확인하였고, 2차 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(silica gel column chromatography)를 실시하여 용매시스템(n-Hexane → n-Hexane : Acetone) 순으로 단계적으로 극성을 높여가면서 오픈 컬럼 크로마토그래피(open column chromatography)를 수행하여 진행하여 (도 2) 하기한 물성치를 갖는 아로매틱-튜메론 (ar-turmerone)이하, AT라 함) 10mg을 얻었고 이를 문헌치와 비교하여 구조를 동정하였다 (도 3 내지 5,

Biochemical systematics and ecology 2011, 864-867).

- [0070] EI-MS (m/z) : 216(M)⁺
- [0071] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.20 (3H, d, J=7Hz), 1.84 (3H, d, J=2Hz), 2.03 (3H, d, J=2Hz), 2.25 (3H, s), 2.63 (2H, d, J=2Hz), 3.22 (1H, m), 6.10 (1H,m), 7.06 (4H, s):
- [0072] ¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 20.8, 21.0, 22.6, 27.6, 37.0, 53.5, 125.1, 127.7, 130.0, 136.6, 144.6, 157.0, 202.5.

[0073] **참고예 1. 뇌신경세포 분리 및 배양**

- [0074] 임신한 SD 랫트(샘타코 Co.)로부터 E18 쥐 태아를 꺼내 대뇌피질을 적출한다. 차갑게 해놓은 슈크로스/글루코스/히피스(HEPES)가 포함된 솔루션(solution, Gibco, 14170-112)에 적출된 대뇌피질을 넣었다. 분리한 대뇌피질을 0.25% 트립신/이디티에이 (Trypsine/EDTA Gibco, 25200056)에 넣고 37℃에서 15분간 녹인 후 HBSS 버퍼(Gibco, 14170)로 옮겨 단일 세포(single cell)을 얻었다. 수득한 단일 세포를 원심분리(vision scientific.CO.LTD, VS-5000N, rpm 1000)에서 5분간 원심분리한 후에 상층액은 버리고 2% B27이 포함된 신경세포 배양 배지(Gibco, 21103049)로 single cell로 분리한다. poly-L-lysine이 코팅된 48웰 플레이트에 대뇌피질 세포수가 2 x 10⁵ cell/ml가 되도록 분주하여 일주일 동안 배양하였다.

[0075] **실험예 1. 세포 독성 실험**

- [0076] 실시예에서 얻은 시료들의 세포 독성을 보고자 Rochem 등의 방법을 변형하여 하기와 같이 측정하였다.(Lin Xiao et al, Mol Endocrinol, 2010, 24(3) : 497-510).
- [0077] 상기 실시예에서 얻은 시료의 전자 공여 전달 능력을 측정하기 위해 48 wells plate에 2 × 10⁵ cells/well의 대뇌피질세포 (cerebral cortex cell)를 분주한 후에 일주일 동안 배지(Neurobasal Medium, GIBCO, 21103-049)를 이용하였다.
- [0078] 상기에서 1차 배양을 마친 배지를 제거하고 대상 시료가 용해된 B27 solution이 2% 함유된 배지(Neurobasal Medium, GIBCO, 21103-049) 1 ml를 분주하고 24시간 동안 배양하였다. 24시간 후에 각 웰(well)에 0.25 ml의 XTT-PMS 용액(1 mg XTT, XTT Sodium Cell Culture Test, Sigma사, X4626) 및 10 g PMS(phenazine methosulfate, Sigma 제조사, P9625)/mL (Neurobasal Medium)을 첨가하고 다시 2시간 배양하였다. 세포에 대한 세포독성도는 포르마잔(formazan)의 형성 정도를 마이크로 플레이트 리더(microplate reader; BIO-TEK, 1010-1)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 기기(BIO-TEK, 1010-1)를 이용하여 측정하였다.
- [0079] 본 실험 결과, n-핵산층 분획물의 세포독성을 평가한 결과 1 ug/ml 까지 독성이 나타나지 않았고 또한 아로마틱 튜메론의 세포독성을 평가한 결과 10ug/ml 까지 농도에서 세포독성이 나타나지 않았다(도 6 및 7).

[0080] **실험예 2. 신경세포 손상보호 효과**

- [0081] 상기 실시예에서 얻은 시료를 이용하여 대뇌피질 세포에서 정신적 스트레스로 인해 분비되는 스트레스호르몬인 코르티코스테론에 의한 신경세포 손상에 대한 신경세포 손상보호 효과를 확인하기 위하여 XTT assay 방법을 하기와 같이 측정하였다. (Urcan E, et, al., (2010) Biomaterials. 31:2010-4)
- [0082] 스트레스 유도 물질인 코르티코스테론 (corticosterone, CORT)에 의한 세포사(cell death)에 대한 신경세포 손상보호 효과를 보기 위해 일주일동안 배양된 대뇌피질세포에 코르티코스테론 (Tocris구입, 3685) 1mM을 처리하고 동시에 아로마틱 튜메론을 농도별로 처리한 후 XTT assay를 수행하였다.

- [0083] 본 실험 결과, 대뇌피질 세포에서 정신적 스트레스로 인해 분비되는 스트레스호르몬인 코르티코스테론에 의한 신경세포 손상에 대한 n-헥산층 분획물의 신경 세포 보호 효과를 가한 결과는 도 8에 제시하였다.
- [0084] 코르티코스테론에 의한 세포독성이 n-헥산층 300ng/ml 까지 농도에서 항스트레스 효과인 세포손상 억제 활성이 나타났으며, 최대 50% 저해율을 보였다.
- [0085] 또한, 아로마틱 튜메론의 신경 세포 보호 효과를 평가한 결과는 도 9에 제시하였다.
- [0086] 코르티코스테론에 의한 세포독성이 아로마틱 튜메론에서 항스트레스 효과인 세포손상 억제 활성이 나타났으며 최대 40%의 저해율을 보였다.
- [0087] 하기에 본 발명의 추출물을 포함하는 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0088] **제제예 1. 산제의 제조**

- [0089] CH ----- 200 mg
- [0090] 유당 ----- 100 mg
- [0091] 탈크 ----- 10 mg
- [0092] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

[0093] **제제예 2. 정제의 제조**

- [0094] CC ----- 200 mg
- [0095] 옥수수전분 ----- 100 mg
- [0096] 유당 ----- 100 mg
- [0097] 스테아린산 마그네슘 ----- 2 mg
- [0098] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0099] **제제예 3. 캡셀제의 제조**

- [0100] AT ----- 200 mg
- [0101] 결정성 셀룰로오스 ----- 3 mg
- [0102] 락토오스 ----- 14.8 mg
- [0103] 마그네슘 스테아레이트 ----- 0.2 mg
- [0104] 통상의 캡셀제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡셀제를 제조한다.

[0105] **제제예 4. 주사제의 제조**

- [0106] CH ----- 200 mg
- [0107] 만니톨 ----- 180 mg
- [0108] 주사용 멸균 증류수 ----- 2974 mg
- [0109] Na₂HPO₄·12H₂O ----- 26 mg

[0110] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당 (2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0111] **제제예 5. 액제의 제조**

[0112] AT ----- 200 mg

[0113] 이성화당 ----- 10 g

[0114] 만니톨 ----- 5 g

[0115] 정제수 ----- 적량

[0116] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.

[0117] **제제예 6. 건강 식품의 제조**

[0118] CH ----- 1000 mg

[0119] 비타민 혼합물 ----- 적량

[0120] 비타민 A 아세테이트 ----- 70 μ g

[0121] 비타민 E ----- 1.0 mg

[0122] 비타민 B₁ ----- 0.13 mg

[0123] 비타민 B₂ ----- 0.15 mg

[0124] 비타민 B₆ ----- 0.5 mg

[0125] 비타민 B₁₂ ----- 0.2 μ g

[0126] 비타민 C ----- 10 mg

[0127] 비오틴 ----- 10 μ g

[0128] 니코틴산아미드 ----- 1.7 mg

[0129] 엽산 ----- 50 μ g

[0130] 판토텐산 칼슘 ----- 0.5 mg

[0131] 무기질 혼합물 ----- 적량

[0132] 황산제1철 ----- 1.75 mg

[0133] 산화아연 ----- 0.82 mg

[0134] 탄산마그네슘 ----- 25.3 mg

[0135] 제1인산칼륨 ----- 15 mg

[0136] 제2인산칼슘 ----- 55 mg

[0137] 구연산칼륨 ----- 90 mg

[0138] 탄산칼슘 ----- 100 mg

[0139] 염화마그네슘 ----- 24.8 mg

[0140] 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 혼합

한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

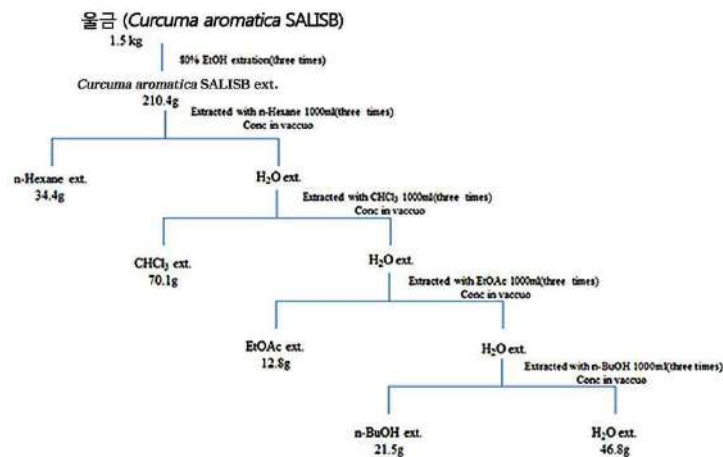
- [0141] **제제예 7. 건강 음료의 제조**
- [0142] CC ----- 1000 mg
- [0143] 구연산 ----- 1000 mg
- [0144] 올리고당 ----- 100 g
- [0145] 해당화농축액 ----- 2 g
- [0146] 타우린 ----- 1 g
- [0147] 정제수를 가하여 ----- 전체 900 ml

[0148] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 l 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

[0149] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

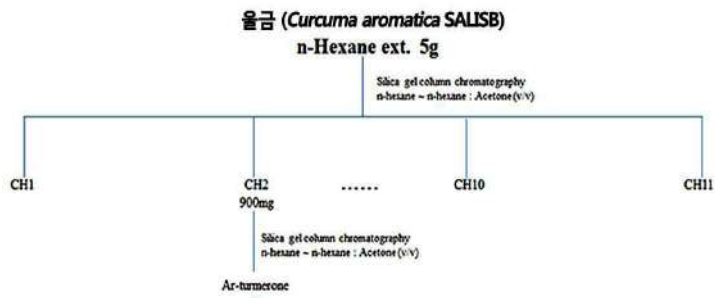
도면

도면1



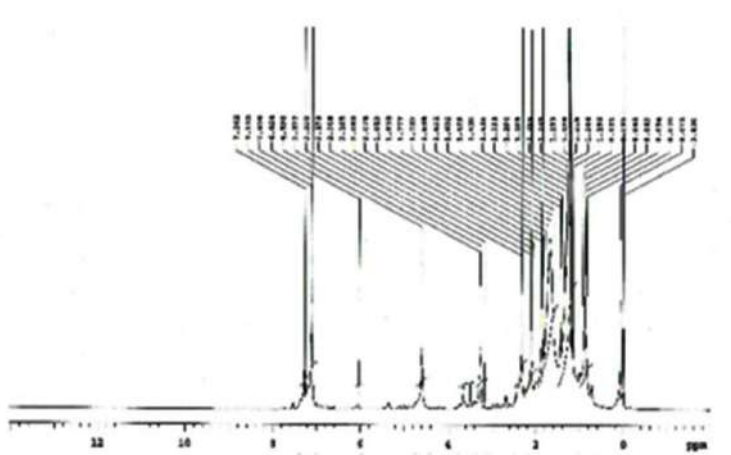
Fractionation procedure of *Curcuma aromatica* SALISB

도면2



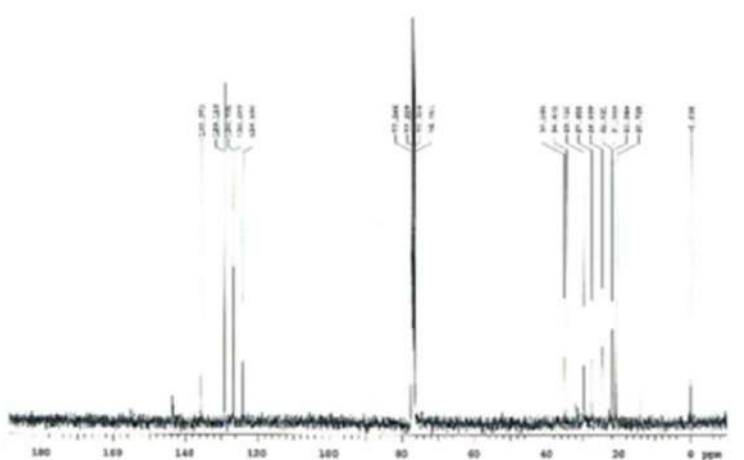
Isolation of turmerone from the Hexane ext. of *Curcuma aromatica* SALISB

도면3



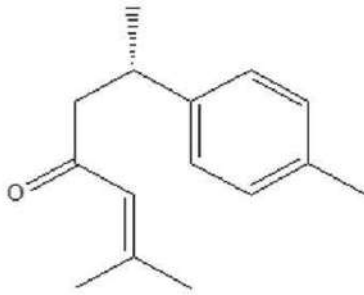
¹H-NMR spectrum of ar-turmerone

도면4



¹³C-NMR spectrum of ar-turmerone

도면5

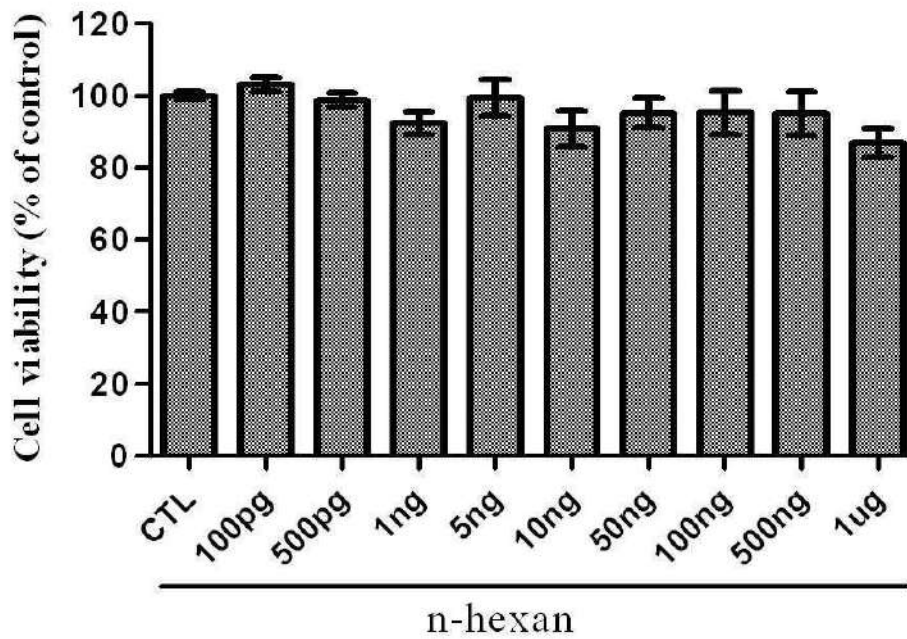


Turmerone

$C_{15}H_{20}O$
 Exact Mass: 216.15
 Mol. Wt.: 216.32
 m/e: 216.15 (100.0%), 217.15 (16.2%), 218.16 (1.5%)
 C, 83.28; H, 9.32; O, 7.40

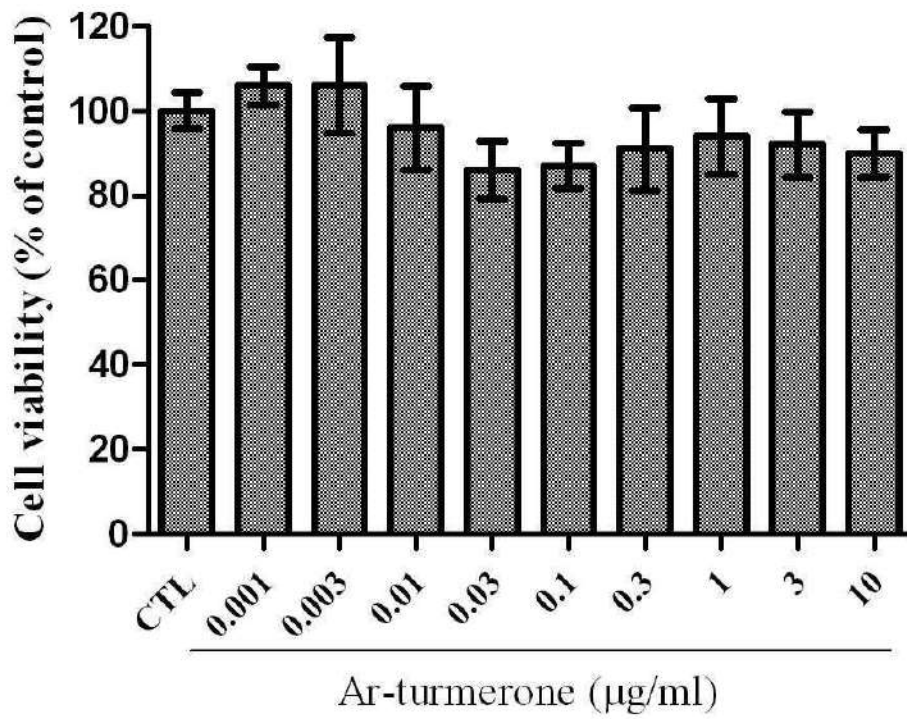
The chemical structure of ar-turmerone

도면6



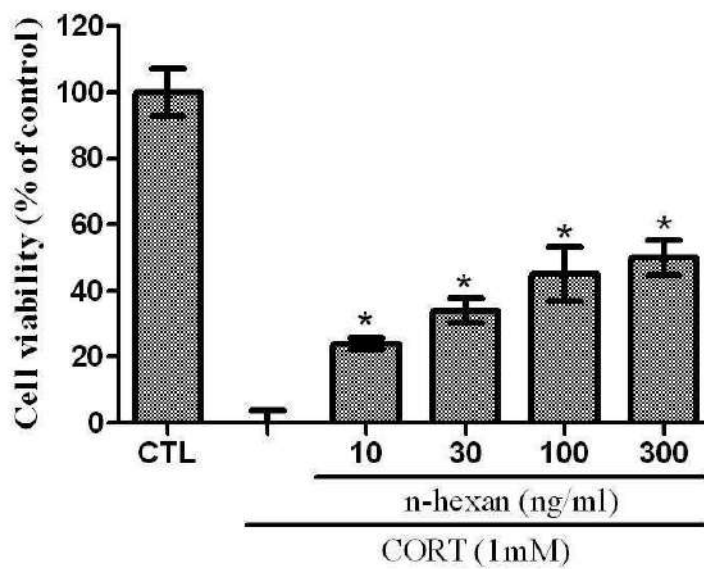
Cytotoxicity of n-hexan fraction

도면7



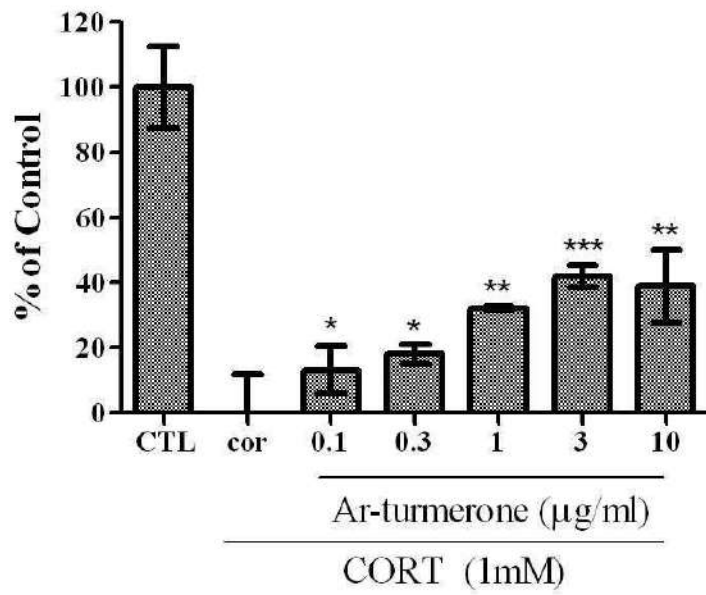
Cytotoxicity of aromatic turmerone

도면8



Protection effects of n-hexan fraction against CORT

도면9



Protection effects of ar-turmerone against CORT