



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. (11) 공개번호 10-2007-0056172
A61K 36/62 (2006.01) (43) 공개일자 2007년06월04일

(21) 출원번호 10-2005-0114469
(22) 출원일자 2005년11월29일
심사청구일자 2005년11월29일

(71) 출원인 부경대학교 산학협력단
부산 남구 용당동 산 100번지 부경대학교내

(72) 발명자 최재수
부산 해운대구 좌동 화목아파트 105-1502
정유정
부산 북구 화명동 310번지 코오롱아파트 105-206
임순성
강원 춘천시 퇴계동 916-1 현진아파트 102-805

(74) 대리인 신동인

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 연수 추출물 또는 이로부터 분리한 화합물들을 함유하는당뇨병성 합병증의 예방 및 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 연수 (*Nelumbo nucifera* stamen) 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물을 유효성분으로 함유하는 당뇨병성 합병증의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 연수 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물은 알도즈 환원효소에 대한 강력한 억제 활성을 나타내므로, 상기 조성물은 당뇨병성 합병증 예방 또는 치료용 약학조성물 및 건강기능식품으로 유용하게 이용될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

연수 (*Nelumbo nucifera* stamen) 추출물을 유효성분으로 포함하고, 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하는 당뇨병성 합병증의 예방 및 치료용 약학조성물.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 추출물은 조추출물인 약학 조성물.

청구항 3.

제 2항에 있어서, 상기 조추출물은 물, 에탄올, 메탄올, 부탄올과 같은 저급알콜 또는 이들의 혼합용매에 가용한 추출물인 약학 조성물.

청구항 4.

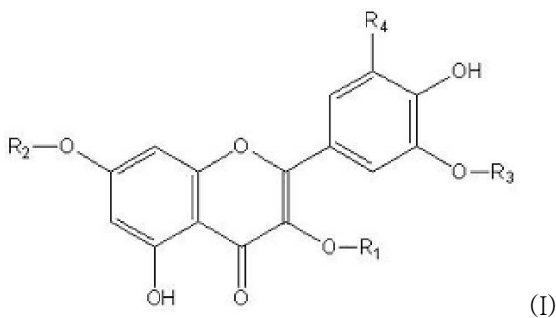
제 1항에 있어서, 상기 추출물은 비극성 용매 가용 추출물인 약학 조성물.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 상기 비극성용매 가용추출물은 디클로로메탄, 클로로포름 또는 에틸 아세테이트로부터 선택된 비극성용매에 가용한 추출물인 약학 조성물.

청구항 6.

연수 (*Nelumbo nucifera* stamen) 추출물로부터 분리된 하기 일반식 (I)로 표기되는 화합물을 유효성분으로 포함하고, 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하는 당뇨병성 합병증의 예방 및 치료용 약학조성물:



상기 식에서,

R_1 은 수소원자, 갈락토실기, 글루코실기, 글루쿠로닐기, 람노스-(1→6)-글루코실기, 람노스-(1→2)-글루쿠로닐기, 람노스-(1→2)-글루코실기 및 글루쿠론-메틸기로부터 선택된 기이고;

R_2 는 수소원자 또는 글루코실기이며;

R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소원자, -OH 또는 O-R'기이고, 여기에서 R'는 수소원자 또는 저급알킬기이다.

청구항 7.

제 6항에 있어서, 상기 일반식 (I) 화합물은 캄페롤, 캄페롤-3-O-β-D-갈락토피라노시드, 캄페롤-7-O-β-D-글루코피라노시드, 캄페롤-3-O-β-D-글루코피라노시드, 캄페롤-3-O-α-L-람노피라노실-(1→6)-β-D-글루코피라노시드, 캄페롤-3-O-α-L-람노피라노실-(1→2)-β-D-글루쿠로노피라노시드, 캄페롤-3-O-α-L-람노피라노실-(1→2)-β-D-글루코피라노시드, 캄페롤-3-O-β-D-글루쿠로노피라노시드, 캄페롤-3-O-β-D-글루쿠로노피라노실 메틸 에스테르, 미리세틴-3',5'-디메틸에테르-3-O-β-D-글루코피라노시드, 퀘르세틴-3-O-β-D-글루쿠로노피라노시드, 이소람네틴-3-O-β-D-글루코피라노시드 및 이소람네틴-3-O-α-L-람노피라노실-(1→6)-β-D-글루코피라노시드로부터 선택된 화합물인 약학조성물.

청구항 8.

제1항 또는 제6항에 있어서, 상기 당뇨병성 합병증은 당뇨병 백내장, 당뇨병 망막증, 당뇨병 각막증, 당뇨병 신경증 또는 당뇨병 신증인 약학조성물.

청구항 9.

제 1항의 연수 추출물 또는 제 6항의 화합물을 유효성분으로 함유하는 당뇨병성 합병증의 예방 및 개선용 건강기능식품.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 연수 추출물 또는 이로부터 분리된 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 함유하는, 당뇨병성 합병증의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

당뇨병은 대표적인 만성 성인병의 하나로, 우리나라의 당뇨병 환자는 전체 인구의 약 5 % 정도, 최소 250만 명으로 추정되고 있다. 선진국의 경우에 당뇨병 환자 수가 매년 격증하고 있으며, 우리나라도 생활수준의 향상과 더불어 생활양식이 서구화되면서 점차 환자의 수가 증가 될 것으로 생각된다. 당뇨병은 신체 세포들이 포도당을 정상적으로 사용할 수 있는 능력에 장애가 생겨 혈당치가 증가하여, 포도당이 혈액 속에 점점 많이 쌓이게 됨에 따라 과량의 당분이 소변으로 배설되는 대사성 질환이다. 당뇨병은 인슐린의 부족으로 인하며 인슐린의 부족은 인슐린의 절대량이 부족하거나, 인슐린 이외의 다른 호르몬이 많이 분비되어 상대적으로 부족되었을 때 발병한다. 폴리펩티드성 호르몬인 인슐린은 췌장에 있는 랑게르한스섬의 베타세포에서 만들어지며, 췌장 호르몬인 인슐린이 뇌하수체, 부신, 갑상선 등에서 분비되는 인슐린에 대한 작용을 하는 호르몬과 체내에서 균형이 이루어졌을 때 당조절 기능이 정상으로 유지된다.

당뇨병환자의 약 10 %가 인슐린 의존형 당뇨병 (Type I. Insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)에 해당하며 대개 20세 이하의 어린 연령층에 발병하므로 유전성인 것으로 분류하며, 일명 소아당뇨병 (juvenile onset diabetes)이라고도 한다. 급성형태가 많고 여아에게 발생빈도가 높으나, 인슐린 투여로 치료가 가능한 질병으로, 특정한 인간 림프구 항원 (human lymphocyte antigen, HLA)과 바이러스 감염 등으로 랑게르한스섬의 세포가 파괴되어 인슐린의 분비가 되지 않아 발병하며, 일반적으로 체중이 감소되고 케톤증 (Ketonacidosis)이 되기 쉽다.

인슐린 비의존형 당뇨병 (Type II. Noninsulin dependent diabetes mellitus NIDDM)은 40세 이후에 발병하는 성인형 당뇨병 (adult onset diabetes)이라고도 하며, 운동부족과 비만, 과식, 스트레스 등으로 인하여 근육이나 지방조직 등 말초조직에서 인슐린에 대한 감수성이 둔화되어 당대사 장애가 4-5년의 오랜 세월을 두고 발병된다. 제 2형 당뇨병은 식사요법과 운동요법으로 체중을 줄이면 50-80%는 치유가 되며 인슐린을 투여하지 않아도 생명에는 지장이 없을 정도이므로 인슐린 비의존형 당뇨병이라고 한다.

영양실조 관련 당뇨병 (제 3형 당뇨병)은 소위 제 3세계, 특히 열대지방에서 발병률이 높은 청년 당뇨병으로 어린시절의 영양실조의 병력을 가지는, 앞선 두 형태의 당뇨병과 약간 다른 모습을 보여, 세계보건기구는 이를 독립된 형으로 분리하였다.

당뇨병은 그 자체보다 합병증에 대한 큰 위험 덕분에, 오늘날 그 치료에 있어서 최대 목표 중의 하나는 당뇨병성 합병증의 유발이나 진전을 억제하는 데 있다. 당뇨병성 합병증은 당뇨병이 오래 지속되어 나타나는 현상으로 보통 당뇨 발병 후 10~ 15년을 경과하여 생기는 만성 합병증이 주이며, 그 대표적인 질환은 당뇨병 망막증, 당뇨병 신증, 당뇨병 신경증 등이다.

당뇨성 신경증은 당뇨병으로 인해 신경계에 장애가 오는 것으로 말초신경의 장애, 건반사의 소실, 운동신경의 마비, 자율신경 장애 등으로 발바닥이 저릿저릿하고, 화끈거리고, 통증이 심하고, 성기능의 장애가 오고, 뇨나 대변을 가리지 못하는 증상을 가져오기도 한다.

당뇨성 신증은 미세혈관 합병증의 하나로 신사구체 모세혈관의 경화성 병변에 의해 일어나는 것으로 특별한 증상이 없어도 소변검사를 통해 단백질이 나타나면 신증이 있음을 예측할 수 있다. 혈압의 상승은 당뇨성 신증을 악화시키는 요인으로 작용하는데 보통 10 ~ 15년 이상 당뇨병을 앓은 사람들의 약 5 % 정도에게 당뇨성 신증이 온다.

당뇨성 망막증은 미세혈관의 합병증 중의 하나로 당뇨병 환자에게 실명을 가져오는 심각한 합병증이다.

최근 당뇨병 조절과 합병증과의 관계연구에 의하면 강화된 인슐린 치료로 혈당을 정상화 시키면 당뇨병 합병증 발생을 크게 감소시킬 수 있었다 (Seaquist E. R. *et al.*, *New Eng. J. Haematol*, 320, pp1161-1165, 1989).

당뇨의 증상인 고혈당이 당뇨병성 합병증을 유발시키는 기전으로 폴리올 경로 (polyol pathway)의 이상 (Sato Y. and Rifkin D. B., *J. Cell. Biol.*, 109, pp309-315, 1989), 산화적 스트레스 (Williamson J. R. *et al.*, *Diabetes*, 42, pp801-813, 1993), 미오이노시톨 (myoinositol)의 감소와 Na^+ , K^+ -ATPase활성의 감소 (Greene D. A. *et al.*, *New Eng. J. Med.*, 316, pp599-606, 1987) 등이 알려져있다. 그중 폴리올 경로 (Polyol pathway)는 글루코오스 (glucose) 대사경로의 하나로, 이는 글루코오스가 소르비톨 (sorbitol)을 거쳐 과당 (fructose)으로 변환되는 2개의 반응계로 구성되며, 2종의 효소가 관여한다 (Gabbay K. H. and O'Sullivan J. B., *Diabetes*, 17, pp239, 1968 ; Dvornik D. *et al.*, *Science*, 182, pp1146, 1973). 글루코오스는 에너지원으로서 중요한 물질로 정상시에는 세포내에 흡수된 후에 대부분이 헥소키나아제 (hexokinase)에 의하여 글루코오스-6-인산염 (glucose-6-phosphate)으로 되어 해당계 (glycolysis pathway)에서 대사되고, 폴리올 경로를 거쳐 대사되는 것은 불과 수 %에 지나지 않는다 (Collins J. G. and Corder C. N., *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 16, pp242, 1977). 그러나 세포 내로의 글루코오스의 흡수가 인슐린에 의존하지 않는 조직에서의 글루코오스의 세포막 투과는 세포외의 글루코오스 농도에 의존하므로 당뇨병에서 고혈당상태가 되면 수정체, 망막, 각막, 말초신경, 혈관, 신사구체, 적혈구 등의 인슐린 비의존성조직의 세포내 글루코오스 농도는 상승하고, 이들 조직의 세포내에 특히 다량 존재하는 폴리올 경로의 필수효소인 알도즈 환원효소 (aldose reductase)에 의하여 글루코오스 대사가 항진되어 소르비톨은 과잉생성 되고 (Collins J. G. and Corder C. N., *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 16, pp242, 1977 ; Dvornik D. *et al.*, *Science*, 182, pp1146, 1973), 그 결과 소르비톨이 축적되는 부위의 발병증상에 따라서 당뇨성 백내장, 당뇨성 망막증, 당뇨성 각막증, 당뇨성 신경증, 당뇨성 신증 등의 당뇨병 합병증을 일으키게 된다 (Heath H. and Hamlett Y. C., *Diabetologia*, 12, pp43, 1976). 알도즈 환원효소가 촉매하는 글루코오스에서 소르비톨로의 환원반응은 그 평형에서 역반응을 일으키지 않는다. 더욱이, 소르비톨 탈수소효소 (sorbitol dehydrogenase)의 활성이 알도즈 환원효소의 활성보다 낮기 때문에 소르비톨에서 과당으로의 변환량은 약간이며, 결과적으로 폴리올 경로의 항진은 소르비톨을 축적시킨다 (Collins J. G. and Corder C. N., *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 16, pp242, 1977). 또, 다당 알콜인 소르비톨은 극성이 높아 세포막 외로 확산이 어려워 이것도 소르비톨의 세포내 축적의 원인이 된다. 즉, 당뇨병에 의하여 수정체 내의 글루코오스 농도가 상승하면 알도즈 환원효소에 의하여 소르비톨의 생성이 항진되고, 소르비톨의 축적은 세포내 삼투압을 상승시키며, 수정체 내로의 수분유입을 촉진하여 세포의 팽화를 일으킨다 (Gabbay K. H. and O'Sullivan J. B., *Diabetes*, 17, pp239, 1968 ; Dvornik D. *et al.*, *Science*, 182, pp1146, 1973). 이 팽화는 수정체 섬유세포의 투과성을 항진하고, 나트륨 (Na^+) 및 염소 (Cl^-) 이온의 유입과 칼륨 이온(K^+), 아미노산, 펩티드, 아데노신삼인산 (ATP), 미오이노시톨 (myo-inositol) 등의 유출을 일으킨다. 나트륨 이온이나 칼륨 이온 등의 전해질 평형파괴는 삼투압을 더욱 상승시키고, 세포의 팽화를 한층 촉진하여 세포막은 정상을 유지할 수 없게 된다. 그와 동시에 세포내 단백질 변성이 진행되어 수정체가 혼탁하게 되는데 이와 같이 수정체가 혼탁하여져서 나타나는 백내장 증상을 당뇨성 진행과정의 한 지표로 사용한다. 따라서 소르비톨의 생성을 억제하는 물질이 당뇨성 백내장의 발증을 저지하며, 이론적으로는 소르비톨을 생성하는 효소 알도즈 환원효소를 저해함으로써 가능하게 된다는 것이다. 실제로, 많은 보고들에 의하여, 시험관 내 (*in vitro*) 실험에 있어서 알도즈 환원효소를 억제하는 물질이 실험적 당뇨성 백내장의 병태 모델인 갈락토오스 혈증 랫트 (galactosemic rat)에서 백내장의 형성을 억제함이 밝혀져 있다. 오쿠다 등 (Okuda J. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, pp2990, 1985)은 알도즈 환원효소에 대한 억제 활성을 가지는 1-[(파라-브로모-페닐)-술포닐]히단토인 (1-[(p-bromo-phenyl)-sulfonyl]hydantoin)이 갈락토오스 혈증 랫트에서 백내장 형성을 억제함을 보고하였고, 알도즈 환원효소 억제활성을 가지는 플라보노이드와 당뇨성 백내장 억제와의 관련성을 제시한 보고도 있다 (Varma S. D. and Kinoshit J. H., *Biochem. Pharmacol.*, 25, pp2505, 1976 ; Parmar N. S. and Ghosh M. N., *Exp. Eye. Res.*, 29, pp229, 1979). 또, 신 등 (Shin K. H. *et al.*, *Kor. J. Pharmacogn.*, 25, pp41, 1994)은 흰쥐의 수정체로부터 추출한 알도즈 환원효소를 이용한 실험에서 황금에 함유된 플라보노이드 성분이 알도즈 환원효소의 활성을 억제하며 동시에 갈락토오스 혈증 랫트의 백내장 형성을 억제함을 보고하였다. 아이다 등 (Aida K. *et al.*, *Planta Med.*, 53, pp121, 1987)은 오랫동안 일본에서 당뇨성 신경증 치

료에 사용되었던 한방약에 대하여 이들 추출물이 시험관 내 (*in vitro*) 실험에서 알도즈 환원효소 활성을 억제함을 보고하였고, 그 성분으로서 이소-리퀴리티게닌 (iso-liquiritigenin)이 알도즈 환원효소에 대한 강력한 억제활성을 가짐을 보고하였다 (Aida K. *et al.*, *Planta Med.*, 56, pp254, 1989).

당뇨성 합병증의 병태는 다양하며, 직접 고혈당에 기인하는 것으로서 말초신경장애, 망막증, 신증, 백내장, 각막증 등이 있으며, 그 발증기전의 하나로 폴리올 경로의 이상을 들 수 있다. 그리하여 백내장 등의 당뇨병성 합병증 예방 및 치료제로서 알도즈 환원효소 억제제가 주목을 받고 있으며, 몇몇 알도즈 환원효소 억제제가 동물실험 및 임상시험에서 당뇨병성 합병증을 개선함이 보고되는 등 합성물질 뿐 아니라 천연물질로부터 알도즈 환원효소 억제성분을 규명하려는 활발한 연구가 이루어지고 있으며, 플라보노이드, 탄닌, 쿠마린, 정유 성분 등이 소, 흰쥐 또는 사람의 여러 조직으로부터 추출된 알도즈 환원효소 활성에 대한 억제 효과가 있음이 보고되었다.

연 (*Nelumbo nucifera* Gaertner)은 수련과에 속하는 다년생 수생식물로써, 전 세계에 널리 분포하며, 관상용, 식용 및 약용으로 사용하여왔으며, 잎, 꽃, 연자육, 연근 등 거의 모든 부분을 식용으로 사용하고 있다 (Luo X. *et al.*, *Analytica Chimica Acta*, 538, pp129-133, 2005). 전통적으로 잎은 하엽이라 하여 해열, 해독작용에 사용하여 왔으며, 종자와 과육은 강장, 지혈약, 야노증, 부인병에 사용하여 왔으며, 뿌리는 해열독, 소어혈, 일체혈증, 요혈, 장출혈 및 지혈에 사용하여 왔다 (김영배, 한약(생약)규격집(KHP), pp500, 2000 ; 김창민, 중약대사전, pp5956-5959, 1998).

연수 (*Nelumbo nucifera* stamen)는 연꽃 (*Nelumbo nucifera*)의 수술로서, 여름에 만개시 채취하여 건조한 것을 말한다.

연의 각 부위별 성분으로 알려진 것은, 종자 배아에서는 리엔시닌 (lienesine), 이소리엔시닌 (isoliensinine), 로투스인 (lotusine), 네페린 (neferine), 프로누시페린 (pronuciferine) 등과 같은 알카로이드 성분이 분리되었으며, 잎에서는 아노나인 (anonaine), 프로누시페린 (pronuciferine), 엔-노르누시페린 (*N*-nornuciferine), 릴리오덴인 (liriodenine), 디-메틸코쿠라우린 (D-methylcoclaurine), 로에머린 (roemerine), 누시페린 (nuciferine), 오-놀누시페린 (O-nornuciferine), 디엘-아메파빈 (*dl*-armepavine), 알-코쿠라우린 (*R*-coclaurine), 에스-놀코쿠라우린 (*S*-norcoclaurine)과 같은 알카로이드성분과 퀘르세틴 배당체 (quercetin glycosides)와 같은 플라보노이드 화합물들이 동정되었으며, 연근에서는 트립토판 (tryptophan)이, 연수에서는 캄페페롤 배당체 (kaemperol glycosides), 미리세틴 배당체 (myricetin glycosides)등의 플라보노이드 화합물 등이 알려져있다. 생리활성으로는 연자육의 간보호효과와 항산화활성 (Sohn DH *et al.*, *Phytomedicine*, 10, pp165-169, 2003), 연근의 약리학적 활성으로는 항균활성과 항설사활성, 정신약리학적 활성, 항해열활성, 항균활성, 항진균활성, 항염증활성, 항당뇨활성, 항산화활성 (Mukherjee PK *et al.*, *Phytotherapy Research*, 9, pp522-524, 1995; Mukherjee PK *et al.*, *Journal of Ethnopharmacology*, 54, pp63-67, 1996; Mukherjee PK *et al.*, *Indian Journal of Experimental Biology*, 82, pp274-276, 1996; Mukherjee PK *et al.*, *Indian Journal of Pharmacology*, 27, pp262-364, 1995; Mukherjee PK *et al.*, *Indian Drugs*, 32, pp274-276, 1995; Mukherjee PK *et al.*, *Planta Med.*, 63, pp367-370, 1995; Lee MW *et al.*, *Natural Product Sciences*, 7, 107-109, 2001; Hu M and Skibsted LH, *Food Chemistry*, 76, pp327-333, 2002)을 들 수 있으며, 연잎은 항산화 활성, 항에이즈 활성 (Cho EJ *et al.*, *Phytomedicine*, 10, pp544-551, 2003 ; Wu MJ *et al.*, *The American Journal of Chinese Medicine*, 31, pp687-698, 2003; Kashiwada Y *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 13, pp443-448, 2005)을, 연수는 항산화 활성 (Jung HA *et al.*, *Arch. Pharm. Res.*, 26, pp279-285, 2003 ; 한국특허등록 제0514916호, 2005) 등을 가지는 것으로 알려져 있다.

그러나 지금까지 연수추출물 및 이로부터 분리된 화합물의 알도즈 환원효소 억제효과는 보고된 바 없으며, 또한 이에 의한 당뇨병 및 그 합병증에 대한 개선효과는 보고된 바가 없다. 따라서 본 발명자는 연수에서 알도즈 환원효소를 억제하여, 당뇨병성 합병증을 예방 및 치료하는 추출물 및 화합물을 분리, 동정한 후 알도즈 환원효소에 대한 억제 효과를 확인하여 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

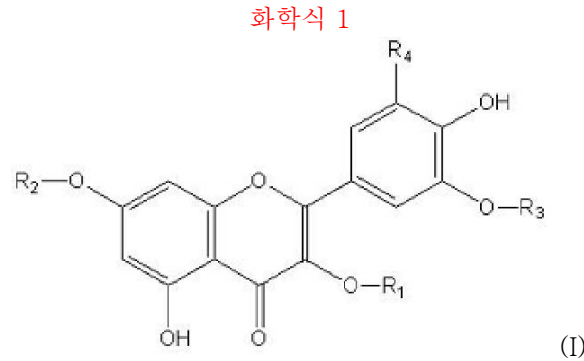
본 발명의 목적은 탁월한 알도즈 환원효소 억제 활성을 갖는 연수 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물을 유효성분으로 함유하는 당뇨병성 합병증의 예방 및 치료에 유용한 조성물을 제공하는데 있다.

발명의 구성

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 연수 (*Nelumbo nucifera* stamen) 추출물을 유효성분으로 포함하고, 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하는 당뇨병성 합병증의 예방 및 치료용 약학조성물을 제공한다.

상기 추출물은 조추출물 또는 비극성용매 가용 추출물로서, 조추출물은 물, 에탄올, 메탄올, 부탄올과 같은 저급알콜 또는 이들의 혼합용매, 바람직하게는 메탄올에 가용한 추출물을 포함하며, 비극성용매 가용추출물은 디클로로메탄, 클로로포름 또는 에틸 아세테이트로부터 선택된 비극성용매로, 바람직하게는 에틸 아세테이트에 가용한 추출물을 포함한다.

본 발명은 연수 (*Nelumbo nucifera* stamen) 추출물 또는 이로부터 분리된 하기 일반식 (I)의 구조를 갖는 화합물을 유효 성분으로 포함하고, 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하는 당뇨병성 합병증의 예방 및 치료용 약학조성물을 제공한다.



상기 식에서,

R₁은 수소원자, 갈락토실기, 글루코실기, 글루쿠로닐기, 람노스-(1→6)-글루코실기, 람노스-(1→2)-글루쿠로닐기, 람노스-(1→2)-글루코실기 및 글루쿠론-메틸기로부터 선택된 치환기이고;

R₂는 수소원자 또는 글루코실기이며;

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소원자, -OH 또는 O-R'기이고, R'는 수소원자

또는 저급알킬기이다.

상기 일반식 (I) 화합물의 바람직한 화합물들로는 하기와 같은 화합물들을 포함한다.

캄페롤 (1), 캄페롤-3-O-β-D-갈락토피라노시드 (2), 캄페롤-7-O-β-D-글루코피라노시드 (3), 캄페롤-3-O-β-D-글루코피라노시드 (4), 캄페롤-3-O-α-L-람노피라노실-(1→6)-β-D-글루코피라노시드 (5), 캄페롤-3-O-α-L-람노피라노실-(1→2)-β-D-글루쿠로노피라노시드 (6), 캄페롤-3-O-α-L-람노피라노실-(1→2)-β-D-글루코피라노시드 (7), 캄페롤-3-O-β-D-글루쿠로노피라노시드 (8), 캄페롤-3-O-β-D-글루쿠로노피라노실 메틸 에스테르 (9), 미리세틴-3',5'-디메틸에테르-3-O-β-D-글루코피라노시드 (10), 케르세틴-3-O-β-D-글루쿠로노피라노시드 (11), 이소람네틴-3-O-β-D-글루코피라노시드 (12), 이소람네틴-3-O-α-L-람노피라노실-(1→6)-β-D-글루코피라노시드 (13).

본원에서 정의되는 당뇨병성 합병증은 당뇨병 백내장, 당뇨병 망막증, 당뇨병 각막증, 당뇨병 신경증 또는 당뇨병 신증을 포함한다.

본 발명의 연수 추출물 및 이로부터 분리된 화합물을 함유하는 당뇨병성 합병증의 치료 및 예방을 위한 약학조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 추출물 또는 화합물을 0.1 내지 50 중량 % 포함한다.

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명의 연수 조추출물, 비극성용매 가용추출물 및 이로부터 분리된 화합물은 하기와 같이 수득될 수 있다.

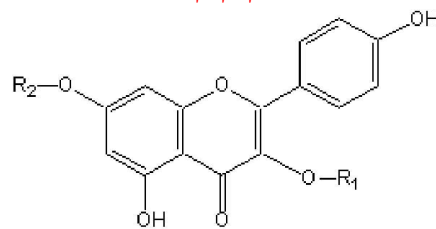
본 발명의 연수 조추출물은 연수를 동결건조 후 마쇄하여 분말화 한 후, 연수 건조 중량의 약 3 내지 20배, 바람직하게는 약 3 내지 5배에 달하는 부피의 물, 메탄올, 에탄올 및 부탄올과 같은 저급 알콜 또는 이들의 약 1:0.1 내지 1:10의 혼합비

를 갖는 혼합용매로, 바람직하게는 메탄올로 20 내지 100 ℃, 바람직하게는 20 내지 70 ℃의 추출 온도에서 약 0.5시간 내지 2일, 바람직하게는 1시간 내지 1일 동안 열수 추출, 냉침 추출, 환류 냉각 추출 또는 초음파 추출 등의 추출방법으로 1 회 내지 5회, 바람직하게는 3회 연속 추출하여 수득한 후, 감압여과하고 여액을 진공회전농축기로 20 내지 100 ℃, 바람직하게는 40 내지 70 ℃에서 감압 농축하여 물, 저급 알콜 또는 이들의 혼합용매에 가용한 연수 조추출물을 수득할 수 있다.

상기 연수 조추출물을 물에 현탁한 후, 디클로로메탄, 에틸아세테이트, *n*-부탄올 순으로 용매를 이용하여 추출하여 본 발명의 연수 비극성용매 가용추출물, 바람직하게는 에틸아세테이트 가용성 분획물을 수득할 수 있고, 더욱 구체적으로는 연수 조추출물 즉, 연수 메탄올 추출물에 디클로로메탄:물:메탄올을 일정 비율, 바람직하게는 10:9:1로 혼합하여 디클로로메탄 분획물 및 수가용성 분획물을 수득할 수 있고, 다시 상기 수가용성 분획물에 에틸아세테이트를 가하여 에틸아세테이트 가용성 분획물 및 수가용성 분획물을 수득할 수 있고, 마지막으로 상기 수가용성 분획물을 부탄올로 추출하여 부탄올 가용성 분획물과 수가용성 분획물을 수득할 수 있다.

상기 비극성 용매 가용성 분획물에 대하여, 바람직하게는 에틸아세테이트 가용성 분획물을 세파덱스 LH-20 칼럼 크로마토그래피 (Sephadex LH-20 column chromatography)에 적용할 수 있으며, 메탄올로 시간당 일정용량, 바람직하게는 시간당 1,000 ml의 속도로 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 F1부터 F5까지 5개의 분획물을 수득할 수 있으며, 이 중 F2 분획물은 세파덱스 LH-20 칼럼 크로마토그래피 (Sephadex LH-20 column chromatography)에 적용하여 메탄올을 사용하여 분획물을 수득하여 각각 상기 (5), (6), (7), (8), (11)의 화합물들을 수득할 수 있으며, 상기 F3 분획물은 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Silica gel column chromatography)에 적용하여 에틸 아세테이트: 메탄올= 10: 1의 혼합용매로 분획물을 수득하여 각각 상기 (2), (3), (4)의 화합물들을 수득할 수 있으며, 상기 F4 및 F5 분획물은 재결정화 하여 상기 (1), (9), (10), (12), (13)의 화합물을 분리 및 동정할 수 있다.

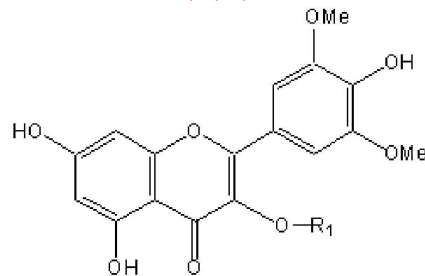
화합식 2



- (1) 캠프페롤 (Kaempferol) : $R_1=H$, $R_2=H$
- (2) 캠프페롤-3-*O*-β-D-갈락토피라노사이드 (Kaempferol 3-*O*-β-D-galactopyranoside) : $R_1=Gal$, $R_2=H$
- (3) 캠프페롤-7-*O*-β-D-글루코피라노사이드 (Kaempferol 7-*O*-β-D-glucopyranoside) : $R_1=H$, $R_2=Glc$
- (4) 캠프페롤-3-*O*-β-D-글루코피라노사이드 (Kaempferol 3-*O*-β-D-glucopyranoside) : $R_1=Glc$, $R_2=H$
- (5) 캠프페롤-3-*O*-α-L-람노피라노실-(1→6)-β-D-글루코피라노사이드 (Kaempferol 3-*O*-α-L-rhamnopyranosyl - (1→6)-β-D-glucopyranoside)
: $R_1=Rha-(1→6)-Glc$, $R_2=H$
- (6) 캠프페롤-3-*O*-α-L-람노실-(1→2)-β-D-글루쿠로노피라노사이드 (Kaempferol 3-*O*-α-L- rhamnopyranosyl - (1→2)-β-D-glucuronopyranoside) : $R_1=Rha-(1→2)-Gln$, $R_2=H$
- (7) 캠프페롤-3-*O*-α-L-람노피라노실-(1→2)-β-D-글루코피라노사이드 (Kaempferol 3-*O*-α-L- rhamnopyranosyl - (1→2)-β-D-glucopyranoside)
: $R_1=Rha-(1→2)-Glc$, $R_2=H$
- (8) 캠프페롤-3-*O*-β-D-글루쿠로노피라노사이드 (Kaempferol 3-*O*-β-D-glucuronopyranoside) : $R_1=Gln$, $R_2=H$

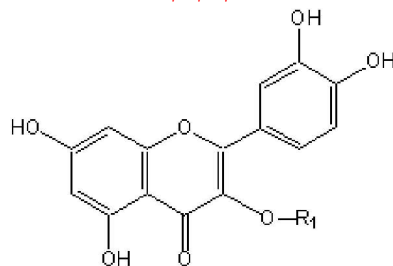
(9) 캠프페롤-3-*O*-β-D-글루쿠로노피라노실 메틸 에스테르 (Kaempferol 3-*O*-β-D-glucuronopyranosyl methyl ester) : R₁=Gln-Me, R₂=H

화학식 3



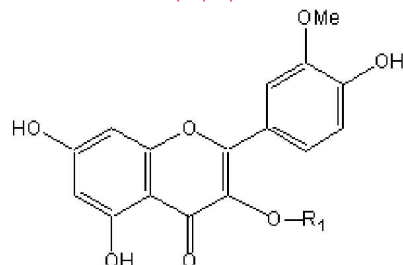
(10) 미리세틴-3',5'-디메틸에테르-3-*O*-β-D-글루코피라노사이드 (Myricetin 3',5'-dimethylether 3-*O*-β-D-glucopyranoside) : R₁= Glc

화학식 4



(11) 퀘르세틴-3-*O*-β-D-글루쿠로노피라노사이드 (Quercetin 3-*O*-β-D-glucuronopyranoside) : R₁=Gln

화학식 5



(12) 이소람네티-3-*O*-β-D-글루코피라노사이드 (Isorhamnetin 3-*O*-β-D-glucopyranoside) : R₁= Glc

(13) 이소람네티-3-*O*-α-L-람노피라노실-(1→6)-β-D-글루코피라노사이드 (Isorhamnetin 3-*O*-α-L-rhamnopyranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranoside) : R₁=Rha-(1→6)-Glc

본 발명은 연수로부터 조추출물, 비극성용매 가용추출물 및 이로부터 분리된 화합물을 분리, 정제하는 방법을 제공한다.

상기와 같은 공정으로 수득된 연수 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물의 당뇨병성 합병증에 대한 예방 및 치료효과를 조사한 결과, 알도즈 환원효소를 탁월하게 억제하였으므로, 당뇨병성 합병증의 예방 및 치료용 약학조성물로 유용하게 이용할 수 있음을 확인하였다.

따라서, 본 발명은 상기와 같은 방법으로 수득한 연수 추출물 및 이로부터 분리된 화합물을 유효성분으로 포함하고, 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하는 당뇨병성 합병증에 대한 예방 및 치료용 약학조성물을 제공한다.

본 발명의 연수 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물은 독성 및 부작용이 거의 없으므로 예방 목적으로 장기간 사용 시에도 안심하고 사용할 수 있다.

본 발명의 연수 추출물 및 이로부터 분리된 화합물을 포함하는 약학조성물의 적용량 및 적용방법은 제형 및 사용목적에 따라 다를 수 있다.

또한, 본 발명의 연수 추출물 및 이로부터 분리된 화합물을 포함하는 조성물은 약학조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.

본 발명의 연수 추출물 및 이로부터 분리된 화합물을 포함하는 조성물에 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, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

본 발명에 따른 연수 추출물 및 이로부터 분리된 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 있다. 제형화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제에는 상기 화합물은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제한다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용액, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수용액, 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, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

본 발명의 연수 추출물 및 이로부터 분리된 화합물의 사용량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으나, 0.1 내지 100 mg/kg의 양을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다. 또한 그 화합물의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

상기 약학조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

또한, 본 발명은 연수 추출물 및 이로부터 분리된 화합물을 유효성분으로 함유하는 당뇨병성 합병증의 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공한다.

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.

본 발명의 당뇨병성 합병증의 예방 및 개선을 위한 건강기능식품은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 추출물 또는 화합물을 0.01 내지 95 %, 바람직하게는 1 내지 80 % 중량백분율로 포함한다.

또한, 당뇨병성 합병증의 예방 및 개선을 위한 목적으로 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 환제, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 약학 투여형태 또는 건강음료 등의 형태인 건강기능식품으로 제조 및 가공이 가능하다.

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 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜

이다. 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 ml당 일반적으로 약 1~20 g, 바람직하게는 약 5~12 g이다.

상기 외에 본 발명의 조성물은 여러가지 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.

이하, 본 발명을 실시예, 제형예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

단, 하기 실시예, 제형예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예, 제형예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.

실시예 1. 연수 조추출물의 제조

본 발명에 사용한 연수는 부산의 약제사에서 구입하여 사용하였다. 연수는 동결건조 후 마쇄하여 얻은 분말 2 kg에 메탄올 10 l를 넣고 70 °C에서 일정시간 간격 (12h, 6h, 3h)으로 3회 반복하여 환류냉각추출한 후 여과지 (와트만사, 미국)를 사용하여 감압여과한 후 수득한 추출물을 진공회전농축기에 적용하여 40 °C에서 메탄올을 제거한 후 추출된 잔사로서 연수 조추출물 240 g을 수득하였으며, 이중 2 g을 취하여 알도즈 환원효소 억제활성 검색을 위한 시료로 사용하였다.

실시예 2. 연수 디클로로메탄 가용추출물의 제조

상기 실시예 1에서 얻은 조추출물을 물 2 l에 녹여 얻은 수가용부 2 l에 디클로로메탄 2 l를 가하여 혼합한 후 3~4차례 분획하여 수가용성 분획층 2 l 및 디클로로메탄 가용성 분획물 2 l를 얻은 후, 이 디클로로메탄 가용성 분획물을 건조하여 디클로로메탄 가용추출물 53 g을 수득하였으며, 이중 2 g을 취하여 알도즈 환원효소 억제활성 검색을 위한 시료로 사용하였다.

실시예 3. 연수 에틸아세테이트 가용추출물의 제조

상기 실시예 2에서 얻은 수가용성 분획층 2 l에 에틸아세테이트 2 l를 가하여 혼합한 후 3~4차례 분획하여 수가용성 분획물 2 l 및 에틸아세테이트 가용성 분획물 2 l를 얻은 후, 이 에틸아세테이트 분획물을 건조하여 에틸아세테이트 가용추출물 21 g을 수득하여 시료로 사용하였으며, 이중 2 g을 취하여 알도즈 환원효소 억제활성 검색을 위한 시료로 사용하였다.

실시예 4. 연수 부탄올 가용추출물의 제조

상기 실시예 3에서 얻은 수가용성 분획층 2 l에 부탄올 2 l를 가하여 혼합한 후 3~4차례 분획하여 수가용성 분획물 2 l 및 부탄올 가용성 분획물 2 l를 얻은 후, 수가용성 분획물 및 부탄올 가용성 분획물을 건조하여 수가용 추출물 및 부탄올 가용추출물 29 g을 수득하여 시료로 사용하였으며, 이중 2 g을 취하여 알도즈 환원효소 억제활성 검색을 위한 시료로 사용하였다.

실시예 5. 플라보노이드류 화합물의 분리

상기 실시예 4의 연수 에틸아세테이트 추출물 21 g을 세파덱스 LH-20 칼럼 크로마토그래피에 적용하였다. 이 때 전개용매로서 메탄올 용매를 사용하였고, 고정상으로는 친유성 세파덱스 LH-20 (Lipophilic Sephadex LH-20, 25-100 μ , Sigma Chem. Co., St. Louis, USA)을 사용하여 시간당 1,000 ml씩 분획을 수행하여 얻은 분획물 (F1-F5) 16,500 ml를 F1-F4는 분획별 3,000 ml 씩, F5는 3,300 ml씩을 농축하여 5개의 하부 분획물 각각 3.5 g, 5.7 g, 8.3 g, 1.5 g, 2.0 g 수득하였다.

그 중 F2 (5.7 g) 분획물을 다시 메탄올 용매 3,100 ml를 사용하여 세파덱스 LH-20 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 얻은 10개의 하부 분획물 (F2 I -F2 X) 중 하기 기재한 바와 같은 화합물인 5 (25 mg, F2III), 6 (15 mg, F2IV), 7 (20 mg,

F2VI), 8 (350 mg, F2VII), 11 (35 mg, F2IX)을 분리하였다. 또한, 상기 F3 (8.3 g) 분획물은 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 적용하였으며, 이 때 전개용매로서 에틸 아세테이트 : 메탄올 = 10 : 1의 혼합용매를 사용하였고, 고정상으로는 키에셀 겔 60 (Kiesel gel 60, 230-400 mesh, Merck, Germany)을 사용하여, 4,100 ml 혼합용매로 정제하여 얻은 8개의 하부 분획물(F3 I -F3VIII) 중 하기 기재한 바와 같은 화합물인 2 (200 mg, F3II), 3 (50 mg, F3III), 4 (280 mg, F3V)을 분리하였다. 또한, 상기 F4 (1.5 g, F4 I -F4VIII) 및 F5 (2.0 g, F5 I -F5IX) 분획물은 재결정화 하여 하기 기재한 바와 같은 화합물인 1 (260 mg, F4 I), 9 (20 mg, F4IV), 10 (45 mg, F5IV), 12 (10 mg, F5 V), 13 (5 mg, F5VIII)을 분리하였다. 각각의 화합물을 NMR 분석기기로 분석한 결과는 하기와 같다.

(1) 화합물 1 : 캄프페롤 (Kaempferol)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: $C_{15}H_{10}O_6$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.19 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-6), 6.44 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-8), 6.92 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-3', 5'), 8.06 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-2', 6'), 12.47 (1H, brs, 5-OH)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.9 (C-4), 163.9 (C-7), 160.7 (C-5), 159.2 (C-4'), 156.2 (C-9), 146.8 (C-2), 135.7 (C-3), 129.5 (C-2', 6'), 121.7 (C-1'), 115.4 (C-3', 5'), 103.0 (C-10), 98.2 (C-6), 93.5 (C-8).

(2) 화합물 2 : 캄프페롤-3-O- β -D-갈락토피라노사이드 (Kaempferol 3-O- β -D-galactopyranoside)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: $C_{21}H_{20}O_{11}$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.41 (1H, d, J = 7.7 Hz, H-1''), 6.21 (1H, J = 2.0 Hz, H-6), 6.43 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-8), 6.86 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-3', 5'), 8.08 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-2', 6'), 12.63 (1H, brs, 5-OH)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.6 (C-4), 164.2 (C-7), 161.2 (C-5), 160.0 (C-4'), 156.4 (C-9), 156.4 (C-2), 133.2 (C-3), 131.0 (C-2', 6'), 120.9 (C-1'), 115.1 (C-3', 5'), 104.0 (C-10), 101.7 (C-1''), 98.7 (C-6), 93.7 (C-8), 75.8 (C-5''), 73.1 (C-3''), 71.2 (C-2''), 67.9 (C-4''), 60.2 (C-6'').

(3) 화합물 3 : 캄프페롤-7-O- β -D-글루코피라노사이드 (Kaempferol 7-O- β -D-glucopyranoside)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: $C_{21}H_{20}O_{11}$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.44 (1H, d, J = 7.7 Hz, H-1''), 6.81 (1H, d, J = 1.7 Hz, H-8), 8.10 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2', 6'), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3', 5'), 5.42 (1H, d, J = 7.2 Hz, H-1'')

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.1 (C-4), 162.7 (C-7), 160.4 (C-5), 159.4 (C-4'), 155.8 (C-9), 147.5 (C-2), 136.1 (C-3), 129.6 (C-2', 6'), 121.5 (C-1'), 115.5 (C-3', 5'), 104.7 (C-10), 99.9 (C-1''), 98.8 (C-6), 94.4 (C-8), 77.2 (C-5''), 76.4 (C-3''), 73.1 (C-2''), 69.69 (C-4''), 60.6 (C-6'').

(4) 화합물 4 : 캄프페롤-3-O- β -D-글루코피라노사이드 (Kaempferol 3-O- β -D-glucopyranoside)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: $C_{21}H_{20}O_{11}$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.47 (1H, d, J = 7.3 Hz, H-1''), 6.21 (1H, J = 2.0 Hz, H-6), 6.44 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-8), 6.88 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-3', 5'), 8.05 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-2', 6'), 12.62 (1H, brs, 5-OH)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.6 (C-4), 164.2 (C-7), 161.3 (C-5), 160.0 (C-4'), 156.5 (C-9), 156.4 (C-2), 133.3 (C-3), 131.0 (C-2', 6'), 121.0 (C-1'), 115.2 (C-3', 5'), 104.1 (C-10), 100.9 (C-1''), 98.8 (C-6), 93.7 (C-8), 77.6 (C-5''), 76.5 (C-3''), 74.3 (C-2''), 70.0 (C-4''), 60.9 (C-6'').

(5) 화합물 5 : 캄페롤-3- O - α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-글루코피라노시드 (Kaempferol 3- O - α -L-rhamnopyranosyl -(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranoside)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: $C_{27}H_{30}O_{15}$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.97 (3H, s, J = 6.2 Hz, CH₃), 4.38 (1H, s, H-1'''), 5.30 (1H, d, J = 7.4 Hz, H-1''), 6.23 (1H, J = 2.1 Hz, H-6), 6.45 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3', 5'), 7.97 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2', 6'), 10.22 (1H, brs, OH), 11.01 (1H, brs, OH), 12.55 (1H, brs, 5-OH)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.4 (C-4), 164.2 (C-7), 161.1 (C-5), 160.0 (C-4'), 156.8 (C-9), 156.4 (C-2), 133.2 (C-3), 130.8 (C-2', 6'), 120.8 (C-1'), 115.1 (C-3', 5'), 103.9 (C-10), 101.3 (C-1''), 100.7 (C-1'''), 98.7 (C-6), 93.7 (C-8), 75.1 (C-5''), 76.4 (C-3''), 74.1 (C-2''), 71.8 (C-4''), 70.6 (C-2'''), 70.3 (C-3'''), 69.9 (C-4'''), 68.2 (C-5'''), 66.9 (C-6'''), 17.7 (C-3''').

(6) 화합물 6 : 캄페롤-3- O - α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-글루쿠로노피라노시드 (Kaempferol 3- O - α -L-rhamnopyranosyl -(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucuronopyranoside)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: $C_{27}H_{28}O_{16}$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.51 (H, s, 5-OH), 7.98 (2H, d, J = 8.9Hz, H-2', 6'), 6.84 (2H, d, J = 8.9Hz, H-3', 5'), 6.21 (1H, d, J = 1.9Hz, H-8), 5.99 (1H, d, J = 1.9Hz, H-6), 5.73 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-1''), 3.70 (1H, m, H-3'''), 3.65 (1H, m, H-5'''), 3.42 (1H, m, H-2'''), 3.41 (1H, m, H-2''), 3.26 (1H, m, H-5''), 3.09 (1H, m, H-4'''), 0.71 (3H, d, J = 6.2 Hz, CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.3 (C-4), 172.2 (C-6''), 164.6 (C-7), 161.0 (C-5), 159.8 (C-4'), 156.2 (C-9), 155.9 (C-2), 132.5 (C-3), 130.8 (C-2', 6'), 121.1 (C-1'), 114.9 (C-3', 5'), 103.5 (C-10), 100.5 (C-1'''), 98.5 (C-6), 98.2 (C-1''), 93.7 (C-8), 77.4 (C-3''), 77.3 (C-2''), 73.8 (C-5''), 72.3 (C-4''), 71.8 (C-4'''), 70.6 (C-3'''), 70.5 (C-2'''), 68.3 (C-5'''), 17.2 (C-6''')

(7) 화합물 7 : 캄페롤-3- O - α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-글루코피라노시드 (Kaempferol 3- O - α -L-rhamnopyranosyl -(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopyranoside)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: $C_{27}H_{30}O_{15}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.64 (1H, s, 5-OH), 8.03 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$, H-2', 6'), 6.88 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$, H-3', 5'), 6.42 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$, H-8), 6.19 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$, H-6), 5.65 (1H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$, H-1''), 5.07 (1H, brs, H-1'''). 0.76 (3H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$, H-6''')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 177.3 (C-4), 164.2 (C-7), 161.2 (C-5), 159.9 (C-4'), 156.3 (C-9), 156.1 (C-2), 132.7 (C-3), 130.7 (C-2', 6'), 120.9 (C-1'), 115.1 (C-3', 5'), 103.9 (C-10), 98.3 (C-1''), 100.6 (C-1'''), 98.7 (C-6), 93.6 (C-8), 77.5 (C-2'', C-5''), 77.2 (C-3''), 71.8 (C-4'''), 70.6 (C-3'''), 70.5 (C-2'''), 70.2 (C-4''), 68.3 (C-5''), 60.8 (C-6''), 17.2 (C-6''')

(8) 화합물 8 : 캄프페롤-3-*O*- β -D-글루쿠로노피라노사이드 (Kaempferol 3-*O*- β -D-glucuronopyranoside)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{12}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.43 (1H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$, H-1''), 6.15 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$, H-6), 6.36 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$, H-8), 6.86 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$, H-3', 5'), 8.02 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$, H-2', 6'), 12.48 (1H, brs, 5-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 177.4 (C-4), 171.4 (C-6''), 164.5 (C-7), 161.1 (C-5), 160.1 (C-4'), 156.4 (C-9), 156.4 (C-2), 133.2 (C-3), 131.0 (C-2', 6'), 120.7 (C-1'), 115.1 (C-3', 5'), 103.8 (C-10), 101.3 (C-1''), 98.8 (C-6), 93.8 (C-8), 76.1 (C-5''), 75.2 (C-3''), 73.9 (C-2''), 71.8 (C-4'').

(9) 화합물 9 : 캄프페롤-3-*O*- β -D-글루쿠로노피라노실 메틸 에스테르 (Kaempferol 3-*O*- β -D-glucuronopyranosyl methyl ester)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.57 (1H, s, OMe), 5.47 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$, H-1''), 6.21 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$, H-6), 6.43 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$, H-8), 6.89 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$, H-3', 5'), 8.02 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$, H-2', 6'), 12.51 (1H, brs, 5-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 177.2 (C-4), 169.0 (C-6''), 164.3 (C-7), 161.2 (C-5), 160.2 (C-4'), 156.6 (C-9), 156.4 (C-2), 133.0 (C-3), 130.9 (C-2', 6'), 120.6 (C-1'), 115.1 (C-3', 5'), 104.0 (C-10), 101.4 (C-1''), 98.9 (C-6), 93.8 (C-8), 75.6 (C-5''), 75.5 (C-3''), 73.9 (C-2''), 71.5 (C-4''), 51.9 (OMe).

(10) 화합물 10 : 미리세틴-3',5'-디메틸에테르-3-*O*- β -D-글루코피라노사이드 (Myricetin 3',5'-dimethylether 3-*O*- β -D-glucopyranoside)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_{13}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.84 (6H, s, OCH_3), 5.59 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$, H-1''), 6.22 (1H, $J = 2.1\text{ Hz}$, H-6), 6.50 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$, H-8), 7.49 (2H, s, H-2', 6'), 9.17 (1H, brs, OH), 10.87 (1H, brs, OH), 12.60 (1H, brs, 5-OH)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.4 (C-4), 164.1 (C-7), 161.2 (C-5), 156.3 (C-9), 156.3 (C-2), 147.4 (C-3', 5'), 138.6 (C-4'), 133.1 (C-3), 119.8 (C-1'), 106.9 (C-2', 6'), 104.0 (C-10), 100.7 (C-1''), 98.7 (C-6), 93.8 (C-8), 77.4 (C-5''), 76.4 (C-3''), 74.3 (C-2''), 69.8 (C-4''), 60.5 (C-6''), 56.2 (OCH₃).

(11) 화합물 11 : 퀘르세틴-3-*O*- β -D-글루쿠로노피라노사이드 (Quercetin 3-*O*- β -D-glucuronopyranoside)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: C₂₁H₁₈O₁₃

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.30 (1H, s, 5-OH), 9.72 (1H, brs, H-3'), 8.10 (1H, s, H-2), 7.40 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz, H-6'), 6.82 (1H, d, J = 8.6 Hz, H-5'), 6.34 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-8), 6.15 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-6), 5.26 (1H, d, J = 6.5 Hz, H-1'')

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.4 (C-4), 172.6 (C-6''), 165.2 (C-7), 160.9 (C-5), 157.2 (C-9), 156.5 (C-2), 148.5 (C-4'), 144.8 (C-3'), 133.9 (C-3), 120.9 (C-1'), 120.5 (C-6'), 117.6 (C-5'), 115.4 (C-2'), 103.5 (C-10), 102.7 (C-1''), 99.0 (C-6), 93.8 (C-8), 76.5 (C-3''), 74.3 (C-5''), 74.0 (C-2''), 71.8 (C-4'').

(12) 화합물 12 : 이소람네티-3-*O*- β -D-글루코피라노사이드 (Isorhamnetin 3-*O*- β -D-glucopyranoside)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: C₂₂H₂₂O₁₂

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.62 (1H, s, OH), 7.93 (1H, d, J = 1.9 Hz, H-2'), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 8.6 Hz, H-6'), 6.93 (1H, d, J = 8.6 Hz, H-5'), 6.45 (1H, d, J = 1.9 Hz, H-8), 6.20 (1H, d, J = 1.9 Hz, H-6), 5.46 (1H, d, J = 7.2 Hz, H-1''), 3.85 (3H, s)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.1 (C-4), 164.6 (C-7), 161.2 (C-5), 149.5 (C-4'), 156.4 (C-9), 155.9 (C-2), 133.2 (C-3), 113.3 (C-2'), 122.3 (C-6'), 120.9 (C-1'), 146.9 (C-3'), 115.3 (C-5'), 104.0 (C-10), 100.5 (C-1''), 98.8 (C-6), 93.7 (C-8), 77.5 (C-5''), 76.4 (C-3''), 74.21 (C-2''), 69.9 (C-4''), 60.8 (C-6''), 55.6 (OCH₃)

(13) 화합물 13 : 이소람네티-3-*O*- α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-글루코피라노사이드 (Isorhamnetin 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranoside)

물질의 성상: 무정형 노란색 분말.

물질의 분자식: C₂₈H₃₂O₁₆

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.51 (1H, s, OH), 7.79 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-2'), 7.52 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz, H-6'), 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz, H-5'), 6.22 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-8), 6.01 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-6), 5.46 (1H, d, J = 7.3 Hz, H-1''), 3.83 (3H, s), 0.97 (3H, d, J = 6.2 Hz)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.1 (C-4), 164.6 (C-7), 161.2 (C-5), 149.5 (C-4'), 156.4 (C-9), 155.9 (C-2), 133.2 (C-3), 113.3 (C-2'), 122.3 (C-6'), 120.9 (C-1'), 146.9 (C-3'), 115.3 (C-5'), 104.0 (C-10), 101.3 (C-1''), 100.8 (C-1'''), 98.7 (C-6), 93.8 (C-8), 76.4 (C-3''), 75.8 (C-5''), 74.2 (C-2''), 71.8 (C-4'''), 70.6 (C-4''), 70.3 (C-3'''), 69.9 (C-2'''), 68.2 (C-5'''), 66.9 (C-6''), 55.6 (C-OCH₃), 17.7 (C-6''')

실험예 1. 연수 추출물의 알도즈 환원효소 억제 활성 실험

연수 조추출물 및 비극성 용매 가용 추출물의 알도즈 환원효소 억제 활성을 측정하기 위한 효소원의 조제는 헤이만과 키노시테 (Hayman S. and Kinoshite I. H., *J. Biol. Chem.*, **240**, pp877-882, 1965)가 사용한 방법을 수정하여 실시하였다.

먼저 효소원의 제조를 위하여, 흰쥐 (Sprague Dawley, (주)샘타코, 대한민국)의 수정체를 적출하고 수정체 1개당 0.5 ml 정도의 인산염 완충액 (phosphate buffer, pH 6.2)를 가하여 균질화 (homogenization) 하였다. 이를 4 °C에서 10,000 rpm으로 20분간 원심 분리한 후 그 상등액을 취하여 황산암모늄 (ammonium sulfate)으로 40 %까지 포화시키고 원심 분리한 상등액을 취하여 다시 70 %가 되도록 황산암모늄 (ammonium sulfate)을 가하여 1시간가량 저어준 다음 원심 분리하여 얻어진 펠렛 (pellet)을 최소량의 인산염 완충액에 현탁하여 1일 정도 투석한 다음, 효소원으로 하였다. 반응 완충액인 인산칼륨 완충액 (potassium phosphate buffer, pH 7.0) 690 μ l, 효소원 (0.04 unit) 100 μ l, NADPH (1.6 mM ; Sigma, St. Louis, MO, USA) 100 μ l, 디메틸설폭시화물 (DMSO)에 녹인 각각의 연수 추출물 시료 10 μ l, 기질로는 100 μ l의 DL-글리세르알데히드 (DL-glyceraldehyde, 10 mM : Sigma, St. Louis, MO, USA) 순으로 큐비트 (cell)에 넣어 자외선 분광광도계 (U/V spectrophotometer; ultrospec 2100pro, Amersham Biosciences, Sweden)를 이용하여 340 nm에서 NADPH 흡광도의 감소율을 측정하였다. 맹검은 시료와 기질 대신에 반응 완충액을, 대조군은 시료 대신에 디메틸설폭시화물을 첨가하여 측정하고, 양성 대조군은 퀘르세틴 (Quercetin : Sigma, St. Louis, MO, USA)을 이용하여 농도별로 측정하였다. 알도즈 환원효소 억제활성 실험 % 는 하기의 수학적 식 1으로 구하였고, 선회귀방정식을 사용하여 통계처리하였다.

$$\% \text{ 저해율} = 1 - (\text{시료의 흡광도} - \text{대조군의 흡광도}) / \text{표준흡광도} \times 100$$

[표 1]

시료	적용 농도 (μ g/ml)	저해율 (%)	IC ₅₀ (μ g/ml)
연수 조추출물	50	60.90	
연수 디클로로메탄 가용성 분획물	50	55.51	
연수 에틸 아세테이트 가용성 분획물	50	97.24	10.14
	10	56.60	
	5	23.24	
연수 부탄올 가용성 분획물	50	54.73	
연수 수가용성 분획물	50	41.80	
대조군 (퀘르세틴)	10	82.53	1.37

상기 실험 결과, 표 1에 나타난 바와 같이 다른 연수 추출물과 비교하여 연수 에틸아세테이트 가용성 분획물의 알도즈 환원효소에 대한 IC₅₀ 값이 10.14 μ g/ml로 억제활성이 가장 탁월하였다.

실험예 2. 연수 에틸 아세테이트 가용성 분획에서 분리된 화합물들의 알도즈 환원효소 억제 활성 실험

상기 실시예 5에서 수득된 각 화합물들의 알도즈 환원효소에 대한 억제 활성을 상기 실험예 1과 같은 방법으로 실시하여, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

하기 표 2에 나타난 바와 같이, 연수 에틸아세테이트 가용성 분획에서 분리된 모든 화합물의 알도즈 환원효소에 대한 억제 활성은 전반적으로 좋으며, 상기 (5), (13), (4), (9), (3) 화합물은 알도즈 환원효소에 대한 IC₅₀ 값이 5.6, 9.4, 11, 11.6, 14 μ M로, 알도즈 환원효소 억제제로 잘 알려진 양성 대조군인 퀘르세틴 (IC₅₀ 16 μ M)보다 탁월한 억제활성을 나타냈다. 캄페롤이나 이소람네티와 같은 플라보놀 (flavonol)에 3-람노피라노실-(1→6)-글루코실기 (3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1→6)- β -D-glucopyranosyl)가 붙은 화합물들 (5, 13 : IC₅₀ 5.6, 9.4, 11, 11.6, 14 μ M)이 가장 강

한 억제 활성을 보였으며, 캠프페롤에 당이 1개 연결된 배당체인 화합물들 (**4**, **3**, **2** : IC₅₀ 11, 14, 18 μ M), 이소람네티네 당이 1개 연결된 배당체인 화합물 (**12** : IC₅₀ 19 μ M), 캠프페롤 (**1** : IC₅₀ 24 μ M)의 순으로 억제 활성이 나타났다. 또한, 캠프페롤-3-글루크루노피라노실 메틸 에스테르도 억제 활성이 매우 탁월하였다 (**9** : IC₅₀ 11.6 μ M).

[표 2]

연번	시료	농도 (μ g/ml)	저해율 (%)	IC ₅₀	
				(μ g/ml)	(μ M)
1	캠프페롤	10	66.43	6.94	24
		1	27.29		
		0.1	0.94		
2	캠프페롤-3-O- β -D-갈락토피라노시드	10	56.13	8.26	18
		5	40.12		
		1	2.04		
3	캠프페롤-7-O- β -D-글루코피라노시드	10	64.98	6.34	14
		5	51.88		
		1	17.52		
4	캠프페롤-3-O- β -D-글루코피라노시드	10	82.84	5.05	11
		1	27.74		
		0.5	15.08		
5	캠프페롤-3-O- α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-글루코피라노시드	5	67.99	3.32	5.6
		1	26.33		
		0.5	18.18		
6	캠프페롤-3-O- α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-글루쿠로노피라노시드	10	30.10		
7	캠프페롤-3-O- α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-글루코피라노시드	10	23.73		
8	캠프페롤-3-O- β -D-글루쿠로노피라노시드	10	51.89		

9	캠프페롤-3-O- β -D-글루쿠로노피라노실 메틸 에스테르	10	78.69	5.52	11.6
		1	24.53		
		0.5	14.27		
10	미리세틴-3-‘,5’-디메틸에테르-3-O- β -D-글루코피라노시드	10	40.27		
11	퀘르세틴-3-O- β -D-글루쿠로노피라노시드	10	47.53		
12	이소람네티네-3-O- β -D-글루코피라노시드	10	53.14	9.13	19
		5	30.97		
		1	3.31		
13	이소람네티네-3-O- α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-글루코피라노시드	10	72.02	5.86	9.4
		5	50.83		
		1	17.83		
대조군	퀘르세틴	10	75.62	5.49	16
		1	35.67		
		0.1	6.92		

하기에 상기 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

제제예 1. 산제의 제조

실시에 5의 캠프페롤-3-O- α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-글루코피라노시드

20 mg

유당 100 mg

탈크 10 mg

상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

제제예 2. 정제의 제조

실시에 5의 캄프페롤-3-*O*- α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-글루코피라노시드

10 mg

옥수수전분 100 mg

유당 100 mg

스테아린산 마그네슘 2 mg

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

제제예 3. 캡슐제의 제조

실시에 5의 캄프페롤-3-*O*- α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-글루코피라노시드

10 mg

결정성 셀룰로오스 3 mg

락토오스 14.8 mg

마그네슘 스테아레이트 0.2 mg

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

제제예 4. 주사제의 제조

실시에 5의 캄프페롤-3-*O*- α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-글루코피라노시드

10 mg

만니톨 180 mg

주사용 멸균 증류수 2974 mg

Na₂HPO₄·12H₂O 26 mg

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

제제예 5. 액제의 제조

실시에 5의 캠프페롤-3-*O*- α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-글루코피라노시드

20 mg

이성화당 10 g

만니톨 5 g

정제수 적량

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

제제예 6. 건강 식품의 제조

실시에 5의 캠프페롤-3-*O*- α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-글루코피라노시드

.....1000 mg

비타민 혼합물.....적량

비타민 A 아세테이트.....70 μ g

비타민 E.....1.0 mg

비타민 B1.....0.13 mg

비타민 B2.....0.15 mg

비타민 B6.....0.5 mg

비타민 B12.....0.2 μ g

비타민 C.....10 mg

비오틴.....10 μ g

니코틴산아미드.....1.7 mg

엽산.....50 μ g

판토텐산 칼슘.....0.5 mg

무기질 혼합물.....적량

황산제1철.....1.75 mg

산화아연.....0.82 mg

탄산마그네슘.....25.3 mg

제1인산칼륨.....15 mg

제2인산칼슘.....55 mg

구연산칼륨.....90 mg

탄산칼슘.....100 mg

염화마그네슘.....24.8 mg

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.

제제예 7. 건강 음료의 제조

실시에 5의 캄프페롤-3-*O*- α -L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-글루코피라노시드

.....1000 mg

구연산.....1000 mg

올리고당.....100 g

매실농축액.....2 g

타우린.....1 g

정제수를 가하여 전체.....900 ml

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

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

발명의 효과

본 발명의 연수 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물은 당뇨병성 합병증과 밀접한 관계가 있는 알도즈 환원효소에 대한 탁월한 억제 활성을 보이므로, 당뇨병성 합병증의 예방 및 치료를 위한 약학조성물 및 건강기능식품으로 사용할 수 있다.