(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0047637
(43) 공개일자 2009년05월13일

(51) Int. Cl.
A61K 31/12 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-0113574
(22) 출원일자 2007년11월08일
심사청구일자 2007년11월08일

(71) 출원인
재단법인서울대학교산학협력재단
서울특별시 관악구 봉천7동 산4의 2번지
고려대학교 산학협력단
서울 성북구 안암동5가1 고려대학교 내
(72) 발명자
오석배
서울시 강남구 개포동 시영아파트 3동 106호
정승준
서울시 서초구 반포2동 대우아파트 102동 408호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

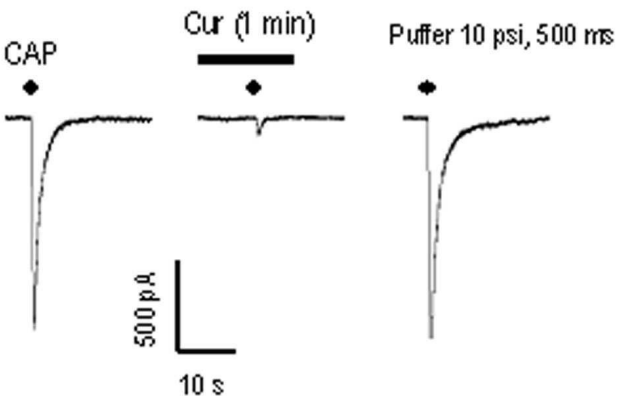
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물

(57) 요 약

본 발명은 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 통증 예방 및 치료용 조성물은 온도, 캡사이신 및 산을 포함하는 다양한 자극 물질들에 의한 치통 및 염증을 포함하는 모든 통증들을 유발하는 TRPV1의 활성을 유의적으로 저해시켜 이에 의해 유발되는 통증을 효과적으로 저해할 수 있으며 천연물로부터 생산되기 때문에 생물학적 안정성이 높으므로 진통제, 통증 예방 및 개선용 기능성 치약, 기능성 식품 및 식품첨가제 등 통증 치료 및 완화용 제품에 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도2



(72) 발명자

김성아

서울시 강남구 삼성동 상아아파트 3동 912호

안동국

대구시 수성구 만촌동 656-15번지

김현정

서울시 성북구 돈암동 609-1한신아파트 110-501호

나홍식

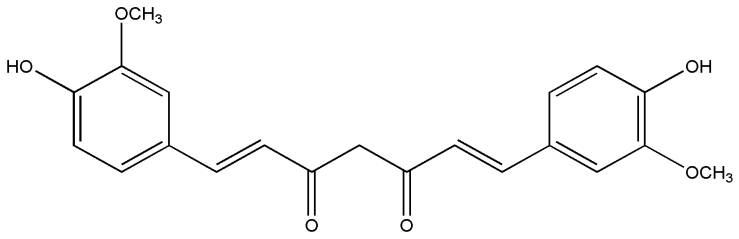
서울시 서초구 서초동 1682 서초래미안@ 111-1301

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물.

<화학식 1>



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 커큐민은 강황으로부터 분리 및 정제된 것을 특징으로 하는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 커큐민은 통증에 관여하는 바닐로이드(캡사이신) 수용체의 활성을 저해하는 것을 특징으로 하는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 커큐민은 통증에 관여하는 캡사이신 수용체 내에 포함되는 일시적 수용체 전위 채널의 바닐로이드 서브타입 1(TRPV1)에서 발생시키는 전기신호를 저해하는 것을 특징으로 하는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 통증은 급성 통증, 신경병증성 통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통 또는 치통인 것을 특징으로 하는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 커큐민은 조성물 총 중량에 대하여 0.1~50 중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물.

청구항 7

제1항의 화학식 1로 표시되는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 개선용 기능성 치약.

청구항 8

제1항의 화학식 1로 표시되는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 개선용 기능성 식품.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 기능성 식품은 음료, 껌, 비타민 복합제 또는 건강보조식품인 것을 특징으로 하는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 개선용 기능성 식품.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

<1> 본 발명은 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 통증(Pain)은 암, ADIS, 당뇨, 대상포진 등의 환자에게 있어서 본질적인 병의 치료 이상의 문제점이 되고 있다. 이는 만성적인 통증이 인간의 면역 능력을 감소시킬 뿐만 아니라 정신적으로도 살고자 하는 의욕도 저하시켜 이들 환자들의 실질 생존 시간을 단축시키는 것으로 연구 보고되어있다. 지금까지 이들 통증 치료는 경증의 통증에 대해서는 비마약성 진통제(예를 들면, 아스피린, 아세트아미노펜, NSAID계 약물 등) 또는 약한 마약성 진통제(예를 들면, 코데인(codeine))이 처방되며, 중증 통증에 대한 최종 선택은 강력한 마약성 진통제(예를 들면, 몰핀(morphin)류, 펜타닐 패치(fentanyl patch))를 사용하고 있다. 비마약성 진통제의 경우 대부분이 사이클로옥시게나아제 효소 저해를 통한 통증매개체의 합성억제 기전으로 내성이나 신체적 의존성은 없으나 한계효과(ceiling effect)에 의해 진통 효능이 한계가 있으며, 마약성 진통제들의 경우 한계효과는 없으나 내성(tolorance) 및 신체적 의존성(physical dependance) 그리고 호흡억제작용, 신장장해 등의 많은 부작용이 문제가 되고 있다. 이러한 통증문제를 해결하기 위해서는 강력하고 부작용이 없는 진통제의 개발이 절실히 요구되며 이를 위해서는 새로운 통증 억제 기전을 가진 신물질의 개발이 필요한 상황이다.

<3> 바닐로이드 수용체(Transient Rceptor Potential Vanilloid(TRPV) 또는 Vanilloid Receptor(VR))는 진통제 개발을 위한 유망한 표적 대상으로 고추의 매운 성분인 캡사이신(capsaicin)과 같은 자극적인 화합물에 의해 활성화되는 신경막(neuronal membrane)상의 수용체로서 캡사이신 수용체라고도 알려져 있다. 상기 수용체는 신경성장인자(nerve growth factor)에 의해 발현(expression)이 조절되는 감각세포(sensory neurones)의 일부분에 존재하는 것으로 알려져 있다. 상기 수용체는 양이온 채널로서 특히 칼슘(Ca^{2+})을 선택적으로 유입하는 것으로 알려져 있으며 최근에 Julius등에 의해 TRPV1(또는 VR1)이란 수용체가 클로닝(cloning)되어 그 존재가 확실해졌는데 이 수용체는 캡사이신류(바닐로이드) 뿐만 아니라 수소이온, 열 자극(> 43 ℃) 등 다양한 유해자극도 전도함이 밝혀졌다[Tominaga et al., 1998, Neuron 21, pp531-543]. 이로부터 바닐로이드 수용체는 다양한 유해자극에 대한 통합적 조절자로서의 역할을 가져 통증 및 유해자극 전달에 핵심적인 기능을 수행할 것으로 판단되고 있다. 최근에는 바닐로이드 수용체의 유전자가 제거된 녹아웃 마우스가 제조되었는데[Caterina et al., 2000, Science 288, pp306-313; Davis et al., 2000, Nature 405, pp183-187], 일반행동에 있어서는 정상 마우스와 차이가 없고 열자극, 열성 통각 과민에 대해선 그 반응이 현저히 감약된 것으로 나타나 유해감각 전달에서의 이 수용체의 중요성을 재확인시켜 주었다. 따라서 상기 바닐로이드(캡사이신) 수용체의 활성을 억제하면 통증을 치료 또는 완화시킬 수 있어 많은 곳에서 상기 바닐로이드 수용체의 길항제에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.

<4> 종래 알려진 바닐로이드 수용체의 길항제로는 캡사제핀(capsazepine)을 시작으로 벤즈아미드 유도체(대한민국 공개특허 제2006-0058769호), 4-(메틸설포닐아미노)페닐 동족체(대한민국 공개특허 제2005-0004006호), 히드록시테트라히드로-타프탈레닐우레아 유도체(대한민국 공개특허 제2004-0108784호), 아마이드계 화합물(대한민국 공개특허 2004-0048393호), 우레아 화합물(대한민국 공개특허 제2004-0041610호), 엔-하이드록시, 우레아 및 아미드계 화합물(대한민국 공개특허 제2004-0034804호), 티오카르밤산 유도체(대한민국 공개특허 제2002-0030020), 티오우레아 유도체(대한민국 공개특허 제2002-0030009) 등이 있다.

<5> 그러나 이러한 바닐로이드(캡사이신) 수용체 길항제들은 유기합성에 의해 생성된 것이 대부분이며, 자연에 존재하는 식물 성분으로 생물학적 안정성을 가진 물질 중에는 보고된 바가 거의 없다.

<6> 또한, 바닐로이드 수용체의 길항제로 알려져 있는 화합물인 캡사제핀(capsazepine)도 in vitro 상의 길항 효과에도 불구하고 실질적으로 생체 내에서 진통효과가 거의 없는 것으로 알려졌다. 최근의 실험 결과에 의하면 이는 캡사제핀이 난용성 물질로 수용액 상으로 제조가 매우 어렵다는 점과 또한 투여 후에도 대사적으로 매우 불안하여 생체 내에서 바로 소멸되는 문제점에 의해 수용체 활성 저해 기전에도 진통 효과를 나타내고 있지 않은 것으로 알려졌다.

<7> 한편, 카레(강황)의 주성분인 커큐민은 바닐로이드 고리를 가지로 있는 천연물로서 항암효과[Mosley CA, Liotta

DC, Snyder JP, Adv. Exp. Med. Biol. 2007; 595; 77-103], 항염증 작용 및 치매치료효과[Yang F at al., J. Biol. Chem. 2005 Feb 18, 280(7), 5892-5901; 대한민국 공개특허 제2002-0073847호], 위산 분비 조절[Kim DC at al., Biol. Pharm. Bull. 2005 Dec; 28(12); 2220~2224], 당뇨병 증상 완화[Sharma S at al., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2006 Oct; 33(10); 940-945], 주름개선효과[대한민국 공개특허 제2005-0010093호] 등이 있다고 보고된 바 있으나, 진통제로서의 효능에 대하여는 보고된 바 없다.

<8> 이에 본 발명자들은 천연물 중에서 상기 바닐로이드(캡사이신) 수용체에 대하여 선택적으로 길항할 수 있는 새로운 물질을 찾기 위하여 예의 연구한 결과, 커큐민이 바닐로이드(캡사이신) 수용체의 활성을 저해하여 캡사이신의 작용이 저해되는 것을 확인하고 이에 의해 커큐민이 진통제에 사용될 수 있음을 알아내고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<9> 본 발명의 목적은 커큐민 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물을 제공하는 데 있다.

<10> 본 발명의 다른 목적은 상기 커큐민 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 데 있다.

<11> 본 발명의 또다른 목적은 상기 커큐민 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 또는 개선용 기능성 치약을 제공하는 데 있다.

과제 해결수단

<12> 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 커큐민 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.

<13> 또한, 본 발명은 상기 커큐민 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

<14> 나아가, 본 발명은 상기 커큐민 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 또는 개선용 기능성 치약을 제공한다.

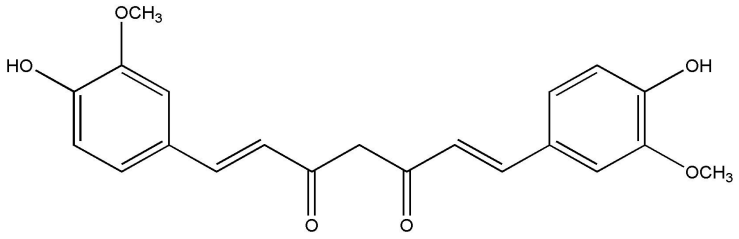
효 과

<15> 본 발명에 따른 화학식 1의 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물은 온도, 캡사이신 및 산을 포함하는 다양한 자극 물질들에 의한 치통 및 염증을 포함하는 모든 통증들을 유발하는 TRPV1의 활성을 유의적으로 저해시켜 이에 의해 유발되는 통증을 효과적으로 저해할 수 있으며 천연물로부터 생산되기 때문에 생물학적 안정성이 높으므로 진통제, 통증 예방 및 개선용 기능성 치약, 기능성 식품 및 식품첨가제 등 통증 치료 및 완화용 제품에 유용하게 사용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<16> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.

화학식 1

<17> 

<18> 본 발명에 따른 화학식 1의 커큐민은 화학식이 $C_{21}H_{20}O_6$이고 분자량은 368.38인 노란색 화합물로서 바닐로이드 고

리를 갖는 천연물질이다. 상기 화학식 1의 커큐민은 강황(카레)의 주성분으로서 본 발명의 기술분야에서 널리 알려진 방법에 의하여 강황에서 추출된 것, 또는 상업적으로 구입한 것을 사용할 수 있다.

<19> 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물을 모두 포함한다.

<20> 본 발명의 화학식 1의 커큐민은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

<21> 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 커큐민을 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다.

<22> 동량의 화학식 1의 커큐민 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고, 이어서 이 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.

<23> 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

<24> 본 발명에 따른 화학식 1의 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 조성물은 급성 통증, 신경병증성 통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통, 치통, 열 통증 등의 통증의 예방 및 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다. 바람직하게는 열에 의한 통증의 예방 및 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

<25> 상기 화학식 1의 커큐민은 통증에 관여하는 캡사이신 수용체 내에 포함되는 일시적 수용체 전위 채널의 바닐로이드 서브타입 1(TRPV1)에서 발생시키는 전기신호를 저해한다.

<26> 본 발명에 따른 화학식 1의 커큐민을 캡사이신 이온통로가 발현된 HEK 293 세포 또는 삼차신경절 신경세포에 투여한 결과 캡사이신에 의해 발생된 전류가 커큐민에 의해 유의적으로 차단되는 결과를 나타내었으며(**도 1~4** 참조), 커큐민의 투여량에 따라 저해율은 비례하여 증가하는 것을 나타내었다(**도 5** 참조). 또한 흰 쥐의 열통증에 의한 안면 회피 실험 결과, 캡사이신에 의해 발생된 열통증 반응은 커큐민 투여시 통증이 완화되어 열에 의한 안면 회피 시간이 길어지는 결과를 나타내었다(**도 7** 참조). 이로부터 본 발명에 따른 조성물은 열에 의한 통증의 예방 및 치료에 특히 유용하게 사용될 수 있다.

<27> 본 발명에 따른 화학식 1의 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 조성물은 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다.

<28> 즉, 본 발명의 커큐민은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 또한, 제제화할 경우에는 유효성분인 커큐민 이외에 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함하여 제조할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 덱스트로즈 용액, 말토 덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다.

<29> 경구투여를 위한 고형 제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함될 수 있으며, 이러한 고형 제제는 커큐민에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

<30> 또한, 경구투여를 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, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

<31> 나아가, 본 발명의 약학적 조성물은 비경구로 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사 또는 근육내 주사에 의한다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위해서는 상기 커큐민을 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고 이를 앰플 또는 바이알의 단위 투여형으로 제제한다.

<32> 본 발명에 따른 커큐민은 조성물 총 중량에 대하여 0.1~50 중량%로 포함되는 것이 바람직하다. 그러나 상기와 같은 조성은 반드시 이에 한정되는 것은 아니고, 환자의 상태, 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 변할 수 있다.

<33> 본 발명에 따른 커큐민의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 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. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

<34> 나아가, 본 발명은 통증의 예방 및 개선 효과를 나타내는 커큐민 및 식품학적으로 허용 가능한 식품보조 첨가제를 포함하는 통증의 예방 및 개선용 식품 조성물을 제공한다.

<35> 본 발명의 식품 조성물은 통증 예방 및 치료를 목적으로 건강식품에 첨가될 수 있다. 본 발명의 커큐민을 첨가물로 사용할 경우, 상기 커큐민을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합양은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에는 본 발명의 커큐민은 원료에 대하여 1~20 중량%, 바람직하게는 5~10 중량%의 양으로 첨가된다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

<36> 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 음료, 껌, 비타민 복합제 또는 건강보조식품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

<37> 본 발명의 음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스와 같은 디사카라이드, 및 덱스트린, 사이클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ㎖당 일반적으로 약 0.01~0.04 g, 바람직하게는 약 0.02~0.03 g 이다.

<38> 그 외, 본 발명의 조성물은 여러가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 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 조성물은 천연 과일쥬스, 과일쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01~0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

<39> 또한, 본 발명은 통증의 예방 및 개선 효과를 나타내는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 기능성 치약을 제공한다.

<40> 커큐민은 열에 의해 통증이 상승되는 치통을 효과적으로 감소시킬 수 있으므로, 본 발명에 따른 커큐민을 유효

성분으로 함유하는 조성물은 기능성 치약 등의 구성성분으로서 폭넓게 적용될 수 있다. 이때 조성물은 성질상 실질적으로 고체 또는 페이스트, 예컨대 치마분, 치과용 정체, 연치마(toothpaste ; 치약), 겔 또는 크림제일 수 있다. 이러한 고체 또는 페이스트 구강제제의 담체는 일반적으로 연마물질을 함유한다. 연마물질의 예로는 불수용성 메타인산나트륨, 메타인산칼륨, 인산삼칼슘, 이수화인산칼슘, 무수인산이칼슘, 피로인산칼슘, 오프토인산 마그네슘, 인산삼마그네슘, 탄산칼슘, 규산알루미늄, 규산지르코늄, 실리카, 벤토나이트 및 그 혼합물들을 사용할 수 있다.

<41> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.

<42> 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<43> **<실시예 1> 커큐민이 TRPV1 활성화에 미치는 효과 측정**

<44> (1) TRPV1이 발현된 HEK293에서 커큐민이 TRPV1 활성화에 미치는 효과

<45> 인간배아신장세포 HEK293(American Type Culture Collection, Manassas, VA)을 12-웰 플레이트에 종균(seed)하고, 다음날 0.5~ 2 ㎍/웰 TRPV 1의 pcDNA 구조물 및 TRPV 1 돌연변이체를 리포펙타민 2000 형질이입 시약(인비트로젠(Invitrogen)사 제품)을 사용하여 형질전환하였다. 18~24 시간이 경과한 후에 형질전환된 세포를 트립신 처리하고 전체 세포 기록실험에 사용하였다.

<46> 이후 막전압 고정법을 이용하여 세포막전압을 일반적인 안정막전압인 -60 mV로 고정시킨 후 캡사이신과 커큐민의 투여에 의해 발생하는 전류를 관찰하였다.

<47> 상기 막전압 고정법이란 세포에 기록전극을 삽입하여 전기적으로 세포 안을 조작할 수 있게 한 후 인위적으로 막전압을 고정하는 방법이다. 정상적으로 세포는 세포막을 중심으로 전위차를 가지게 된다. 이때 세포막은 안정시 막전압을 가지며 이를 안정막전압이라 하며 일반적으로 세포의 안정막전압은 -60~-70 mV이고 이때 세포막을 기준으로 전류가 거의 없는 상태이다. 이번 연구에서 이용된 막전압 고정법에서 세포를 자극할 수 있는 약물은 세포의 전기신호를 발생하는데 이때 전기신호가 전류로 기록된다.

<48> 전체 세포전류는 EPC 10 증폭기(HEKA)를 이용하여 증폭시켰다. 기록전극은 보로실리케이트 유리로 만들었고 표준 세포내 용액으로 채웠을 때 3~5 MΩ의 저항을 가지도록 준비하였다. 전체 세포실험에서 140 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM 포도당 및 10 mM N-[2-하이드록시에틸]피페라진-N'-[2-에탄 술포닉산](N-[2-hydroxyethyl]piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]; HEPES) 조성을 가지고 외부배지를 사용하였으며, pH는 NaOH를 사용하여 7.4로 조절하였다. 또한, 기록전극 용액은 140 mM $CsCl_2$, 10 mM HEPES, 5 mM EGTA 및 3 mM MgATP의 조성을 가지며, pH는 CsOH를 사용하여 7.3으로 조절하였다. 모든 약품용액은 국소관류법(local perfusion)에 의해 관찰 대상인 세포 주변에 위치하게 한 모세관 튜브(1.1 mm 내부 직경)를 통하여 세포에 적용하였다. 용액의 흐름은 중력에 의하여 1~5 ㎖/min의 속도로 유도되었다. 이외에 다른 약물 투여방법으로는 압력전달장치(Picopump, WPI)를 이용하여 소량의 약물을 세포 근처에 직접 투여하는 방법을 사용하였다. 투여 후, 전류 5 kHz(-3 dB, 4-pole Bessel)에서 여과되었고, PULSE 소프트웨어(HEKA)가 장착된 개인 컴퓨터를 이용하여 분석하였다. 실링(sealing) 과정 동안에 모든 세포에 사용된 기록전극과 세포외 용액 사이에서 계산된 접합전위는 4mV(pipette negative, using PULSE software)였다. 결합 전위에는 어떠한 보정도 가하지 않았고, 실험은 실온(18~22 ℃)에서 수행하였다.

<49> 상기 실험 결과를 **도 1**에 나타내었다.

<50> **도 1**에 나타낸 바와 같이, TRPV1이 발현된 HEK293 세포에서 캡사이신에 의해 발생된 전류 반응을 보면 -60 mV로 막전압을 고정시킨 후 3초간 200 nM의 CAP를 투여시 전류가 발생함을 알 수 있으며, 2분간 5 μM 커큐민의 전처리 후 캡사이신을 커큐민과 동시에 투여하면 캡사이신으로 유발된 전류가 감소하는 것을 알 수 있다. 이러한 캡사이신 유발전류는 커큐민의 제거 10 분 후 다시 회복되는 것을 알 수 있다.

<51> **도 2**는 캡사이신을 아주 짧은 시간(0.5초) 동안 투여시 전류의 크기를 나타내는 그래프이다. **도 2**에서도 **도 1**에 나타낸 바와 같이 캡사이신의 매우 짧은 시간의 투여로 발생한 캡사이신 유발 전류는 커큐민과 캡사이신을 동시에 투여하면 커큐민에 의해 유발 전류의 크기가 차단되며, 세포외 용액으로 커큐민을 세척하면 다시 초기의 캡사이신 유발 전류 크기로 회복됨을 알 수 있다. 따라서 커큐민은 캡사이신에 의해 유발되는 통증 저해제로 작용함이 확인되었다.

<52> (2) TRPV1이 존재하는 삼차신경절 신경세포에서 커큐민이 TRPV1 활성화에 미치는 효과

<53> 신생쥐로부터 삼차신경절(trigerminal ganglion; 이하,"TG"라고 약칭함) 신경세포를 무균 상태에서 빠르게 제거하고 HBSS 용액(기브코사 제품)에 보관하였다. 이로부터 얻은 TG는 0.1% 콜라게나제와 1% 콜라게나아제/디스파아제(베링거 만하임사 제품)를 사용하여 37 ℃의 HBSS 용액에서 10분 동안 각각 소화시키고, 0.25% 트립신(시그마사 제품)에 10분 동안 반응시켰다. 이와 같이 처리한 TG는 DMEM 배지(기브코사 제품)에서 3번 세척하고 10% FBS(기브코사 제품)와 1% 페니실린/스트렙토마이신(시그마사 제품)을 사용하여 F12 배지에서 재현탁시켰다. 다음으로 TG는 불로 살균시킨 글라스 피펫으로 분절하여 원심분리하였고, F12 배지에서 재현탁하여 폴리오리틴(polyorithine; 시그마사 제품)과 라미닌(laminin; 시그마사 제품)으로 코팅된 글라스 커버 슬립에 플레이팅하였다. 이로부터 얻은 세포는 37 ℃, 5% CO_2 항온배양기에서 배양하였다[Oh, S. B. et al. , Chemokines and glycoprotein120 produce pain hypersensitivity by directly exciting primary nociceptive neurons. J. Neurosci., 21: 5027-35, 2001].

<54> 이후 상기 삼차신경절 신경세포에 캡사이신 단독, 캡사이신과 커큐민을 동시에 투여하여 발생되는 전류를 측정하고, 이후 커큐민을 제거한 후 전류를 측정하여 **도 3**에 나타내었다. 이후, 캡사이신을 지속적으로 투여하면서 중간 중간에 커큐민을 투여하면서 누적된 전류의 크기를 측정하여 도 4에 나타내었다.

<55> **도 3** 및 **도 4**에 나타낸 바와 같이, TRPV1이 존재하는 삼차 신경절 세포에서도 커큐민이 캡사이신에 의한 전류를 차단하는 것을 알 수 있다.

<56> 또한, 커큐민의 농도에 따른 TRPV1의 저해 효과를 알아보기 위하여 커큐민의 농도를 1 nM ~ 10 μM까지 변화시키면서 캡사이신의 유발 전류크기를 측정하여 **도 5**에 나타내었다.

<57> **도 5**에 나타낸 바와 같이, 투여된 커큐민의 농도가 1 nM의 낮은 농도일 때에는 캡사이신에 의해 유발된 전류의 저해율이 10% 정도로 캡사이신 유발전류를 거의 차단하지 못하였으나, 투여하는 커큐민의 농도를 점진적으로 상승시키면 캡사이신 유발전류의 저해율이 높아지다가 일정 수준으로 지속되는 것을 확인하였다. 50%의 차단효과를 보이는 농도는 11 nM이었으며 최대 차단효과는 1 μM과 5 μM에서 관찰되었으며 이 때 캡사이신의 최대 저해 정도는 67%였다.

<58> 이와 같이 커큐민은 진통을 유발시키는 캡사이신 수용체(TRPV1)에 캡사이신이 반응하는 것을 차단하여 TRPV1의 활성을 저하시켜 이에 의한 통증을 완화시킬 수 있으므로 본 발명에 따른 화학식 1의 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 조성물은 진통제에 유용하게 사용될 수 있다.

<59> **<실시예 2> 캡사이신에 의한 TRPV1 활성화로 유발된 열통증 반응에 미치는 커큐민의 효과 측정**

<60> 250~300 g의 수컷 Sprague-Dawley종의 흰쥐를 이용하여 행동과학적 실험을 수행하였다.

<61> 구체적으로 흰쥐 6마리를 실린더 모양의 쥐 결박장치(높이 40~60 mm, 길이 70~120 mm)에 넣고 열과감작 통증을 검사하였다. 열자극을 가할 수 있도록 실린더의 위쪽 부분에 구멍을 낸 후 23 ℃의 항온을 유지하면서 12시간을 교대로 조명조절을 하여 상기 결박장치에 각 개체가 습관화 되도록 실험 30분 전부터 훈련시켰다. 이후, 0.1, 1, 5 ㎍의 캡사이신 30 ㎕를 쥐의 왼쪽 얼굴 부위에 피하주사한 후 적외선 열자극기를 통해 복사열을 상기 왼쪽 얼굴 중간부위로부터 10 cm 떨어진 곳에서 9초동안 열자극을 가하였으며 이와 같은 방법으로 수 분의 간격을 가지고 2회 시행하면서 열자극에 따른 회피지연시간을 측정하여 **도 6**에 나타내었다. 회피지연시간은 Hargreaves 방법에 따라 결정하였다.

<62> **도 6**에 나타낸 바와 같이, 0.1, 1, 5 mg의 캡사이신을 피하주사하면 열자극에 대한 지연시간이 농도 의존적으로 감소함을 알 수 있으며($F(3,20)=13.485$, $p<0.001$), 투여한 캡사이신이 5 mg일 때 열자극이 최고로 일어나는 것을 알 수 있다.

<63> 다음으로 커큐민을 상기 쥐의 복강내에 각각 5, 25, 50 mg/kg 투여하고 캡사이신 5 mg을 상기 쥐의 왼쪽 얼굴 부위에 피하주사하였다. 또한 비교군으로 TRPV1 수용체 차단제인 5'-Iodoresiniferatoxin (IRTX) 50, 100 ㎍/kg을 투여하였다. 이때 CAP은 10% 에탄올, 10% TWEEN 80과 80% 생리식염수에 녹였으며, Cur은 70% DMSO과 30% 생리식염수로, IRTX는 1 % 에탄올과 3% TWEEN 80, 96 % 생리식염수에 녹였다.

<64> 그 결과를 **도 7** 및 **도 8**에 나타내었다.

<65> **도 7**은 쥐의 복강내로 Cur을 5, 25, 50 mg/kg의 농도별로 전처리한 후 5 mg의 CAP을 피하주사에 따른 열자극에 대한 회피지연시간을 나타내는 그래프이다.

<66> **도 7**에 나타낸 바와 같이, 커큐민의 투여량이 클수록 회피반사지연시간이 증가되는 것을 알 수 있다

(F(3,20)=13.485, p<0.001). 이는 **도 8**의 종래 사용되는 TRPV1 수용체 차단제를 투여할 때와 같은 양상을 보임을 알 수 있다.

<67> 따라서, 커큐민은 캡사이신에 의한 열자극 통증을 완화시켜 진통제 특히 열에 의해 통증이 심해지는 치통의 완화에 유용하게 사용될 수 있다.

<68> **<제제예 1> 산제의 제조**

<69> 커큐민 20 mg

<70> 유당 100 mg

<71> 탈크 10 mg

<72> 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조한다.

<73> **<제제예 2> 정제의 제조**

<74> 커큐민 10 mg

<75> 옥수수전분 100 mg

<76> 유당 100 mg

<77> 스테아린산 마그네슘 2 mg

<78> 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

<79> **<제제예 3> 캡슐제의 제조**

<80> 커큐민 10 mg

<81> 결정성 셀룰로오스 3 mg

<82> 락토오스 14.8 mg

<83> 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg

<84> 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

<85> **<제제예 4> 주사제의 제조**

<86> 커큐민 10 mg

<87> 만니톨 180 mg

<88> 주사용 멸균 증류수 2974 mg

<89> $Na_2HPO_4,12H_2O$ 26 mg

<90> 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2㎖) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

<91> **<제제예 5> 액제의 제조**

<92> 커큐민 20 mg

<93> 이성화당 10 g

<94> 만니톨 5 g

<95> 정제수 적량

<96> 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100㎖로 조절한 후 갈색병에 충진하여 멸균시켜 액제를 제조한다.

<97> **<제제예 6> 건강 식품의 제조**

<98> 커큐민 1000 mg

<99>	비타민 혼합물	적량
<100>	비타민 A 아세테이트	70 ㎍
<101>	비타민 E	1.0 ㎎
<102>	비타민 B1	0.13 ㎎
<103>	비타민 B2	0.15 ㎎
<104>	비타민 B6	0.5 ㎎
<105>	비타민 B12	0.2 ㎍
<106>	비타민 C	10 ㎎
<107>	비오틴	10 ㎍
<108>	니코틴산아미드	1.7 ㎎
<109>	엽산	50 ㎍
<110>	판토텐산 칼슘	0.5 ㎎
<111>	무기질 혼합물	적량
<112>	황산제1철	1.75 ㎎
<113>	산화아연	0.82 ㎎
<114>	탄산마그네슘	25.3 ㎎
<115>	제1인산칼륨	15 ㎎
<116>	제2인산칼슘	55 ㎎
<117>	구연산칼륨	90 ㎎
<118>	탄산칼슘	100 ㎎
<119>	염화마그네슘	24.8 ㎎

<120> 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.

<121> **<제제예 7> 건강 음료의 제조**

<122>	커큐민	1000 ㎎
<123>	구연산	1000 ㎎
<124>	올리고당	100 g
<125>	매실농축액	2 g
<126>	타우린	1 g
<127>	정제수	전체 900 ㎖

<128> 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.

<129> 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

<130> **<제제예 8> 기능성 치약의 제조**

<131> 탈이온수 37.578부

<132> 글리세린 25부

<133> 이산화규소 21.5부

<134> 헥사포스(HMP) 6.0부

<135> 합성실리카 3.0부

<136> 라우릴 황산나트륨 1.2부

<137> 향료 1.0부

<138> 커큐민 1.0부

<139> 수산화나트륨(50% 용액) 1.0부

<140> 크산탄고무 1.0부

<141> 벤조산나트륨 0.5부

<142> 이산화티탄 0.5부

<143> 사카린나트륨 0.3부

<144> 불화나트류 0.242부

<145> 상기 조성물을 통상의 방법으로 혼합하여 치약용 페이스트를 제조하고 용기에 넣어 기능성 치약을 제조한다.

도면의 간단한 설명

<146> **도 1**은 본 발명의 일실시예에 따른 커큐민에 의해 캡사이신 유발 전류가 차단됨을 나타내는 전류 그래프이다.

<147> **도 2**는 본 발명의 일실시예에 따른 커큐민에 의해 매우 짧은 시간 투여된 캡사이신 유발 전류가 차단됨을 나타내는 전류 그래프이다.

<148> **도 3**은 본 발명의 다른 일실시예에 따른 커큐민에 의해 캡사이신 유발 전류가 차단됨을 나타내는 전류 그래프이다.

<149> **도 4**는 본 발명의 다른 일실시예에 따른 커큐민에 의해 캡사이신 유발 전류가 차단됨을 나타내는 전류 그래프이다.

<150> **도 5**는 본 발명의 일실시예에 따른 커큐민의 농도에 대한 캡사이신 저해율을 나타내는 그래프이다.

<151> **도 6**은 본 발명의 일실시예에 따른 캡사이신의 투여 농도에 대한 쥐의 열감작 회피지연시간을 나타내는 그래프이다.

<152> **도 7**은 본 발명의 일실시예에 따른 커큐민의 농도에 대한 쥐의 열감작 회피지연시간을 나타내는 그래프이다.

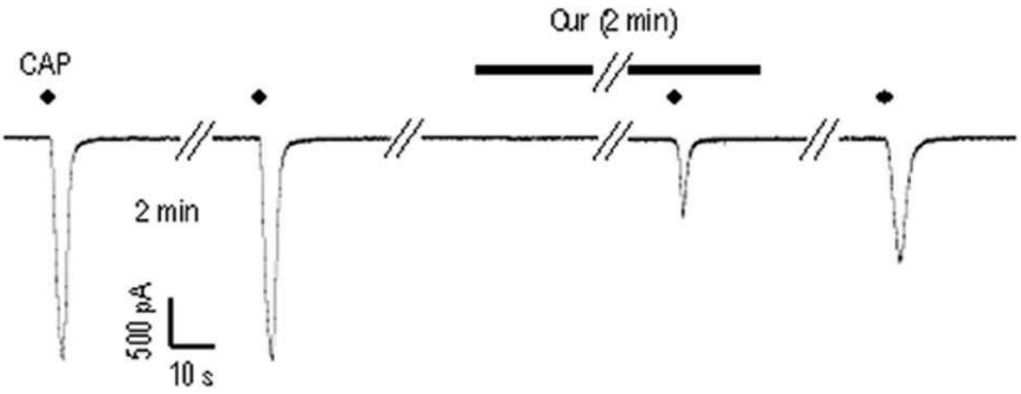
<153> **도 8**은 본 발명의 일비교예에 따른 종래 TRPV1 저해제의 농도에 대한 쥐의 열감작 회피지연시간을 나타내는 그래프이다.

<154> CAP: 캡사이신

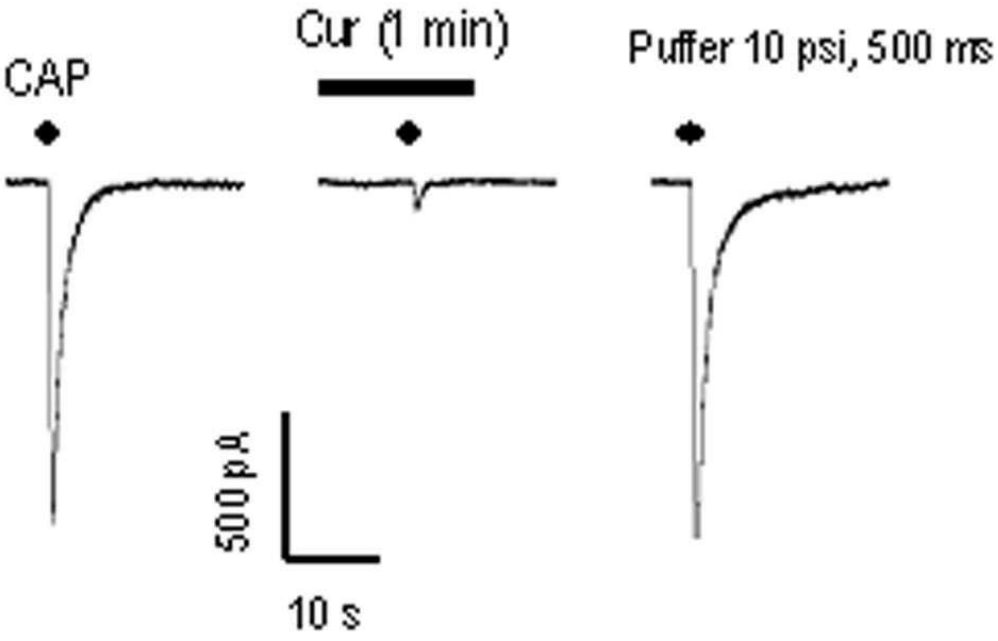
<155> Cur: 커큐민

도면

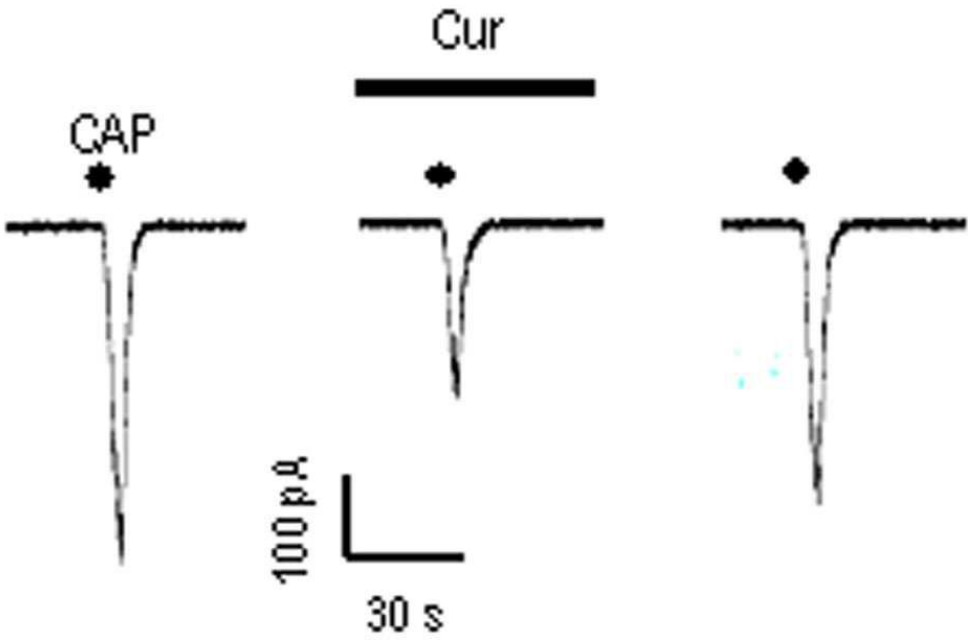
도면1


Qur (2 min)
CAP
2 min
500 pA
10 s

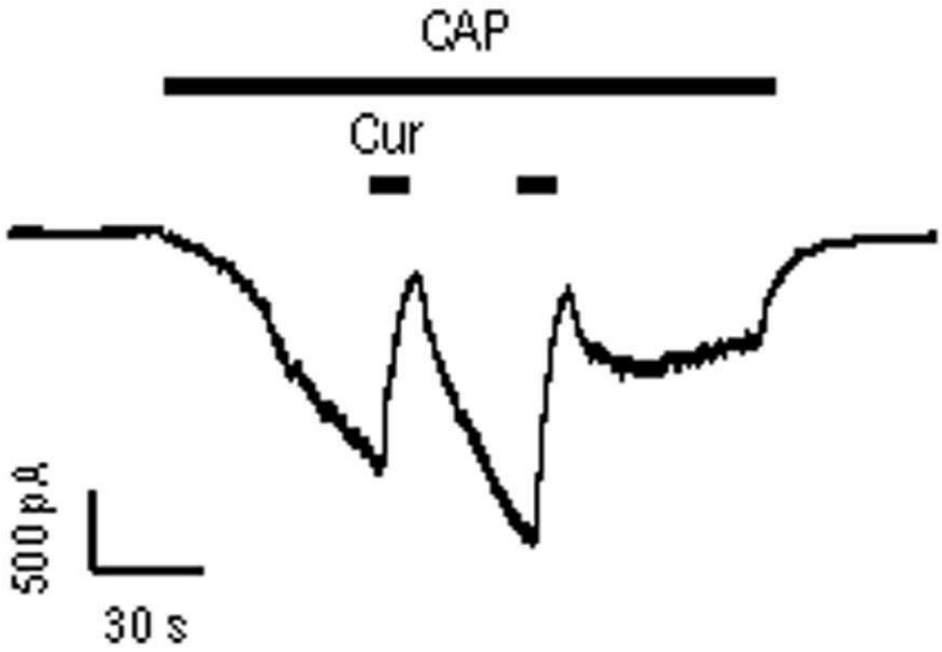
도면2


Cur (1 min)
Puffer 10 psi, 500 ms
CAP
500 pA
10 s

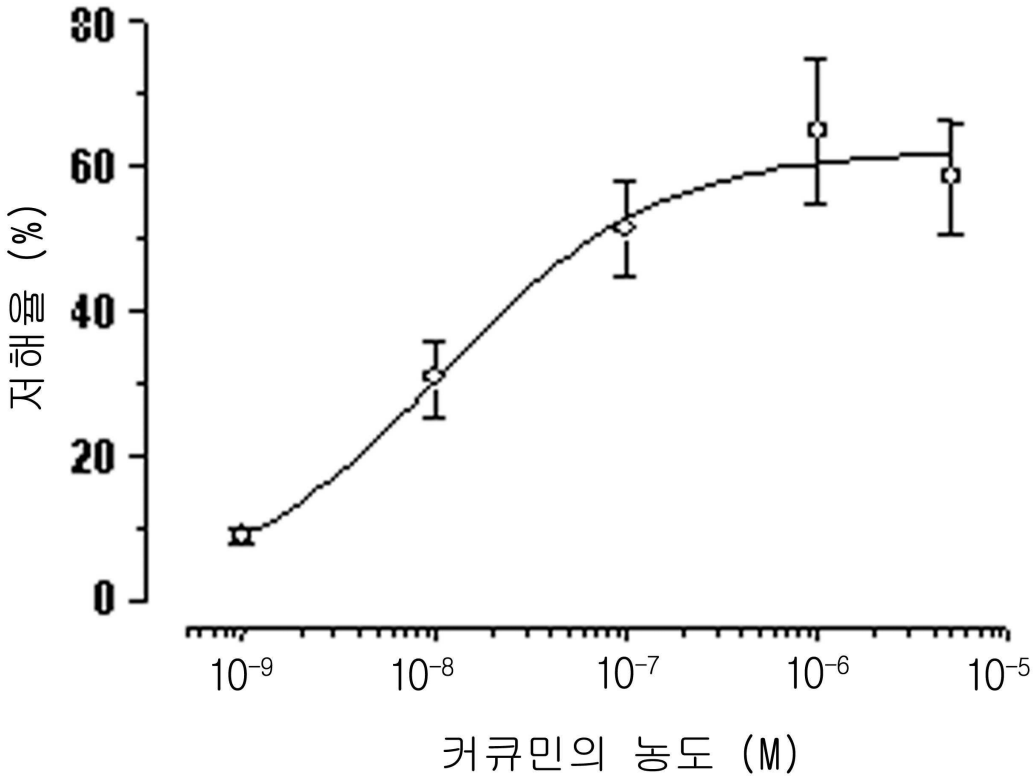
도면3



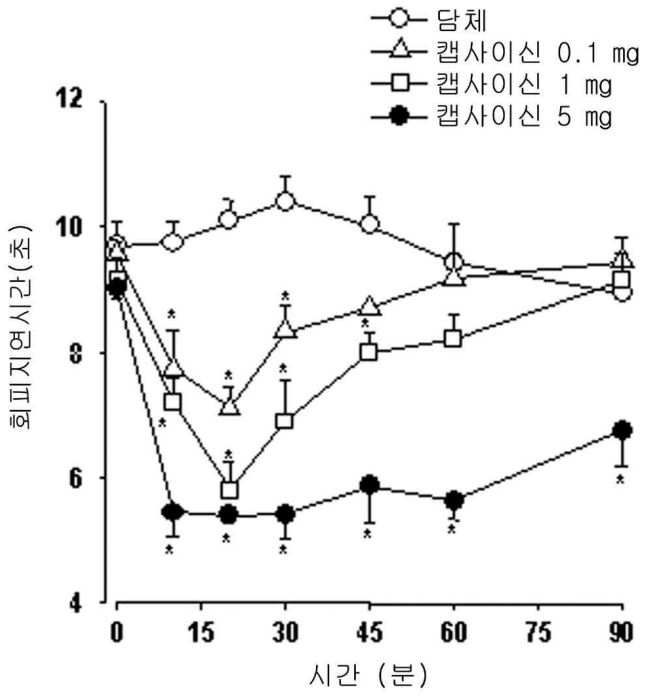
도면4



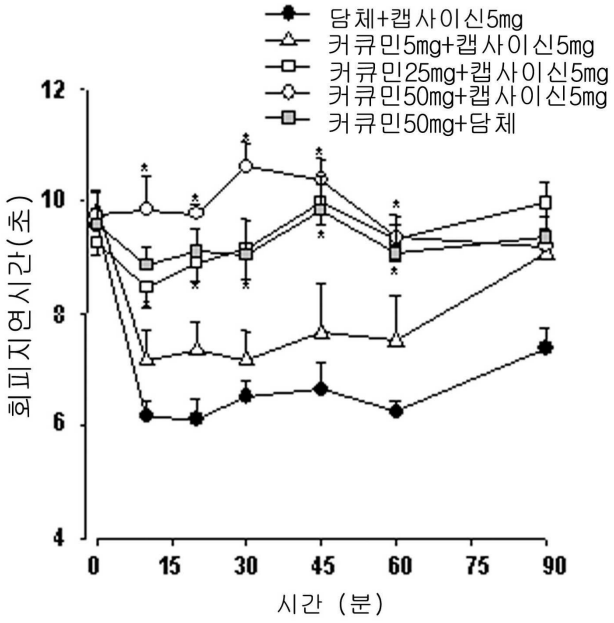
도면5


80
60
40
20
0
저해율 (%)
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
커큐민의 농도 (M)

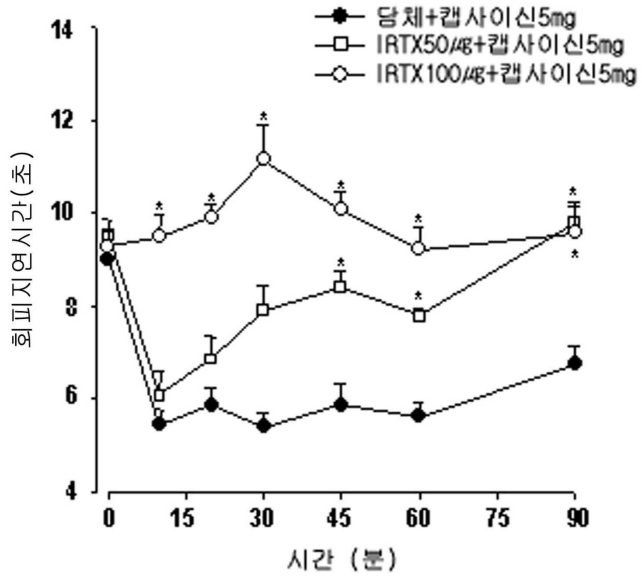
도면6


담체
캡사이신 0.1 mg
캡사이신 1 mg
캡사이신 5 mg
12
10
8
6
4
회피지연시간(초)
0
15
30
45
60
75
90
시간 (분)

도면7


담체+캡사이신5mg
커큐민5mg+캡사이신5mg
커큐민25mg+캡사이신5mg
커큐민50mg+캡사이신5mg
커큐민50mg+담체
회피지연시간(초)
12
10
8
6
4
0
15
30
45
60
75
90
시간 (분)

도면8


담체+캡사이신5mg
IRTX50㎍+캡사이신5mg
IRTX100㎍+캡사이신5mg
회피지연시간(초)
14
12
10
8
6
4
0
15
30
45
60
75
90
시간 (분)