



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0035730
(43) 공개일자 2015년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/12 (2006.01) A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/685 (2006.01)
A61K 36/9066 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7036049

(22) 출원일자(국제) 2013년05월22일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2014년12월22일

(86) 국제출원번호 PCT/NZ2013/000086

(87) 국제공개번호 WO 2013/176555

국제공개일자 2013년11월28일

(30) 우선권주장

600146 2012년05월22일 뉴질랜드(NZ)

(71) 출원인

케이브, 해럴드 고든

뉴질랜드 3204 해밀턴 프라이빗 백 3140 알렉산드라 스트리트 85 케이피엠쥐 센터 레벨 12 씨/-

(72) 발명자

케이브, 해럴드 고든

뉴질랜드 3204 해밀턴 프라이빗 백 3140 알렉산드라 스트리트 85 케이피엠쥐 센터 레벨 12 씨/-

(74) 대리인

특허법인아주양현

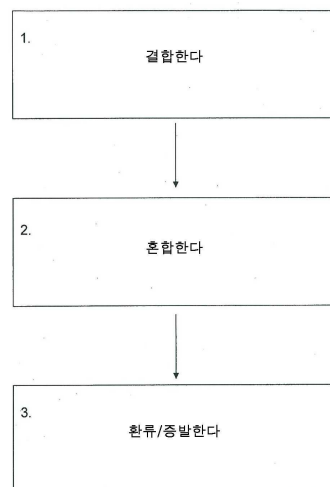
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 커큐민을 함유하는 개선된 복합체 및 조성물

(57) 요약

본 발명은 복합체에 관한 것으로서, 상기 복합체는 인지질 및 커큐민을 포함하고, 상기 인지질이 해양동물 오일로부터 공급됨을 특징으로 한다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

인지질 및 커큐민을 포함하되, 상기 인지질이 해양동물 오일(marine oil)로부터 공급됨을 특징으로 하는 복합체.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 해양동물 오일이 홍합 오일인 복합체.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 인지질이 DHA 및/또는 EPA를 포함하는 복합체.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체 중의 상기 인지질 중의 적어도 일부가 포스파티딜콜린인 복합체.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체가 1 내지 15% w/w 커큐민을 포함하는 복합체.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체가 약 2 내지 8% w/w 커큐민을 포함하는 복합체.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체 중의 커큐민 대 다중불포화 지방산의 몰 비가 약 1:2 내지 20:1의 범위내인 복합체.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체 중의 커큐민 대 다중불포화 지방산의 몰 비가 약 1:2 내지 5:1의 범위내인 복합체.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체 중의 커큐민 대 인지질의 비가 약 1:100 내지 1:5인 복합체.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체 중의 커큐민 대 인지질의 비가 약 1:5 내지 1:20인 복합체.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 해양동물 오일이 20% w/w 초과인 인지질을 함유하는 복합체.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 상기 해양동물 오일이 약 40% w/w 인지질을 함유하는 복합체.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체 중의 인지질의 양이 레시틴으로부터 공급되는 복합체.

청구항 14

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체가 피페린 및/또는 케르세틴을 또한 포함하는 복합체.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 따른 복합체를 포함하는 조성물.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 조성물이 해양동물 오일을 포함하는 조성물.

청구항 17

청구항 15 또는 16에 있어서, 상기 조성물이 레시틴을 포함하는 조성물.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 조성물 중의 레시틴 대 해양동물 오일의 비가 1:3 내지 3:1인 조성물.

청구항 19

청구항 17에 있어서, 상기 조성물 중의 레시틴 대 해양동물 오일의 비가 약 2:1인 조성물.

청구항 20

청구항 17 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 레시틴이 식물성 오일인 조성물.

청구항 21

청구항 15 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 희석제를 포함하는 조성물.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 희석제:레시틴:혼합 오일의 비가 약 1:1:1인 조성물.

청구항 23

청구항 21 또는 22에 있어서, 상기 희석제가 올레산인 조성물.

청구항 24

청구항 15 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 점도가 스핀들 21 상에서 35℃에서 1.5rpm에서 측정될 때 5000cPs 이하인 조성물.

청구항 25

청구항 15 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 다중불포화 지방산 DHA 및/또는 EPA의 추가 공급원을 포함하는 조성물.

청구항 26

청구항 15 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 보조제를 포함하는 조성물.

청구항 27

청구항 15 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 케르세틴을 포함하는 조성물.

청구항 28

청구항 15 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 피페린을 포함하는 조성물.

청구항 29

청구항 15 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 연질 겔 캡슐 중의 액체 형태로 제공되는 조성물.

청구항 30

청구항 15 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 고체 투여 정제 형태로 제공되는 조성물.

청구항 31

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 따른 복합체의 제조 방법으로서,

- a) 커큐민의 양을 용매에 용해시켜 제1 용액을 형성하는 단계;
- b) 상기 제1 용액을 해상동식물 오일로부터 공급된 인지질의 양과 혼합하여 제2 용액을 형성하는 단계;
- c) 상기 제2 용액을 처리하여 복합체를 형성하는 단계; 및
- d) 상기 복합체를 상기 용매로부터 분리하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 용매가 양성자성 용매인 방법.

청구항 33

청구항 31에 있어서, 상기 용매가 에탄올인 방법.

청구항 34

청구항 31 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, 단계 a)가 약 40 내지 50용적부의 용매를 약 1부의 커큐민에 혼합하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 35

청구항 31 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, 단계 a)가 케르세틴 및/또는 피페린을 첨가하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 36

청구항 31 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 단계 b)가 레시틴을 첨가하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 37

청구항 31 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 단계 b)가 희석제를 첨가하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 38

청구항 31 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 단계 a), b) 및/또는 c)가 용매를 환류시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 39

청구항 31 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 단계 c)가 약 40 내지 50℃에서 1 내지 2시간 동안 느린 진공에 있어서, 모든 상기 용매가 상기 용액으로부터 비등 제거될 때까지 완전한 진공을 적용하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 40

본원에서 기술되고 최선의 양식 단락 중의 실시예 1 및 2를 참조로 설명된 바와 같은 복합체 및/또는 조성물.

청구항 41

본원에서 기술되고 최선의 양식 단락 중의 실시예 1 및 2를 참조로 설명된 바와 같은 복합체 및/또는 조성물의

제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 커큐민의 생체이용성의 개선 및 생체이용성과 관련된 개선 및 커큐민의 개선된 생체이용성을 제공하는 복합체 및 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 커큐민은 향신료 강황에 존재하는 화합물이다. 커큐민은 많은 연구에서 산화방지성, 소염성, 항증식성 및 항혈관 신생 활성과 같은 약물학적 효과를 갖는 것으로 나타났다. 그 자체로서, 커큐민은 암, 심장병, 당뇨병, 크론병 및 각종 신경학적 질환과 같은 질환과 싸우기 위한 표적을 나타낸다. 이러한 이유로, 과거 20-30년 동안 커큐민에 대한 상당한 연구가 있었다.

[0003] 커큐민의 중요한 이점은 카레와 같은 음식물에 향신료로서 수세기 동안 사용된 천연 화합물임에 기인하는 이의 광범위한 수용이다. 추가의 이점은 고용량에서도 부작용이 거의 없거나 전혀 없다는 점이다. 이는 또한 공급하기에 비교적 저렴하고, 실온에서 잘 저장할 수 있다.

[0004] 이러한 이점에도 불구하고, 아직 해결해야 할 최우선 문제는 커큐민의 익히 공지된 문제인 동물에서의 낮은 생체이용성이다. 이는 불량한 용해도 및 따라서 시스템 및/또는 빠른 대사로부터 불량한 흡수, 제거를 포함하는 요인의 조합에 기인하는 것으로 간주된다.

[0005] 과거에, 이러한 불량한 용해도는 적어도 시험관내 연구에서 커큐민의 용해도를 증가시키는 것을 돕는 담체, 예를 들면, DMSO 또는 트윈(Tween) 80을 첨가함으로써 해결했다. 그러나, 이러한 담체를 치료 약물에 첨가하는 것은 적당한 이유가 아닌데, 이는 주로 담체, 예를 들면, DMSO가 불쾌한 맛을 유도하고, 이는 제조 비용 및 공정에 추가하고, 커큐민이 (소비자가 원하는) 천연 생성물이라는 이점을 손상시키기 때문이다.

[0006] 커큐민을 오일과 결합시키면 커큐민의 전신 시스템에의 흡수를 향상시킬 수 있다. 그러나, 커큐민이 오일과 결합하지 않기 때문에, 이는 혼합 후 현탁액으로부터 떨어진다. 커큐민과 오일 혼합물을 격렬하게 진탕시키면 가용화되는 작은 비율에 기인하여 약간 향상된 생성물을 제공할 수 있다. 그러나, 커큐민이 경시적으로 침강을 경험하기 때문에, 저장 기간은 제한된다. 커큐민과 오일 혼합물을 얼마나 격렬하게 혼합하는지와는 무관하게, 생성물을 원심분리하면 대부분의 커큐민 및 오일을 효과적으로 분리할 것이다.

[0007] 불량한 흡수/안정성 문제를 해결하고 커큐민의 유리한 효과를 최대화하는 것을 시도하기 위해, 다수의 접근법이 과거 수십년간 조사되어 왔다. 이들은 리포솜 또는 인지질 구조물, 나노입자 및 구조적 유사체의 제조를 포함한다. 문헌[참조: Anand *et al.*, Mol. Pharmaceutics, 2007, 4 (6), 807-818]은 이러한 상이한 접근법의 우수한 검토를 제공한다.

[0008] 예를 들면, WO 제2007/101551호는 식물성 또는 합성 기원으로부터의 지질을 사용하는 커큐민을 포함하는 인지질 복합체를 기술한다. 생성되는 복합체 중 약 16.9% 커큐민을 갖는 커큐민 대 지질의 높은 물 비가 제공되었다. 그러나, 생성되는 생성물은 점성 왁스였다. 이것은 그것을 캡슐화하는 것을 실질적으로 불가능하게 하고, 따라서 생성물은 거의 확실히 정제 형태로 제공될 것이다. 정제가 복합체의 전달에 적합한 형태이지만, 제조 관점에서, 캡슐화가 특히 오일계 제형에 더욱 매력적인 옵션일 수 있다. 캡슐화는 생성되는 복합체 용액이 너무 점성이지 않으면 종종 단지 용이하게 달성가능하다.

[0009] 많은 연구 그룹을 탐구하는 상이한 방법은 커큐민을 보조제와 결합하는 것이다. 피페린, 케르세틴 또는 오메가-3 다중불포화 지방산, 예를 들면, 도코사헥산엔산(DHA) 및/또는 에이스코사펜타엔산(EPA)과 같은 화합물은, 정확한 작용 방식은 여전히 불확실하지만, 커큐민과 병용 사용될 경우 상승적 치료 효과를 생성하는 것으로 최근에 나타났다. 이러한 접근법은 또한 문헌[참조: Anand *et al.*, 2007]에 개설되었다.

[0010] 또한, 커큐민의 상승 작용은 DHA 및 EPA를 포함하는 다중불포화 지방산의 비교적 작은 서브세트(약 8)로 제한되는데, 이러한 지방산이 20 이상의 탄소쇄 길이를 갖기 때문인 것으로 간주된다. 이는 신체가 용이하게 그들을 흡수하게 한다. 이는 기타 지방산, 예를 들면, 탄소쇄 길이 18의 리놀레산에 필적한다.

- [0011] 예를 들면, 문헌[참조: Altenburg *et al.*, BMC Cancer 2011, 11:149]은 다수의 유방암 세포주를 억제하는데 있어서 DHA와 커큐민의 상승 작용을 기술한다. 여기에, DHA 대 커큐민의 최적의 비는 억제되는 유방암 세포주의 유형에 따라 약 2:1 내지 1:1이었다고 기록되어 있었다.
- [0012] 추가의 연구에서, 문헌[참조: Swamy *et al.*, Nutrition and Cancer 2008, 60: S1, 81-89]은 약 2.5:1(DHA 대 커큐민)의 비가 체장암 세포의 형태인 BxPC-3 세포의 아포토시스에 가장 큰 효과를 나타냈다고 기록되어 있다.
- [0013] 따라서, 제형업자를 커큐민 대 보조제, 예를 들면, DHA의 최적비로 가이드하는 적당한 정보가 존재하지만, 또한 커큐민의 불안정성, 불용해성 및 불량한 흡수뿐만 아니라 바람직한 점도 요건과 같은 조성물의 기타 인자에 대한 문제를 조절하기 위해 시도하면서 (목적하는 정확한 치료 효과에 따라 상이할 수 있는) 목적하는 비를 유지하는 조성물을 제형화하는 것이 종종 어려울 수 있다.
- [0014] 예를 들면, DHA와 커큐민 사이의 목적하는 물 비 (및 농도)를 달성하기 위한 시도에서, 이는 캡슐화를 제조하기 어려운 옵션으로 유사하게 만들 수 있는 더 높은 점도를 유도할 수 있다.
- [0015] 따라서, 특별한 진전에도 불구하고, 커큐민의 생체이용성 및 치료 효과, 커큐민의 부하량을 증가시키는 능력, 생성되는 조성물의 안정성뿐만 아니라 편리한 투여 형태로 약물을 제조하는 용이함/비용을 향상시키기 위해 상당한 필요가 여전히 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0016] 본 발명의 목적은 상기한 문제 중의 하나 이상을 해결하거나 대중에게 유용한 선택을 적어도 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0017] 본 명세서에서 인용된 임의의 특허 또는 특허 출원을 포함하는 모든 참조문헌은 이로써 참조로 인용된다. 임의의 참조문헌이 종래 기술을 구성한다는 어떤 승인도 행해지지 않는다. 참조문헌에 대한 논의는 그들의 저자가 주장하는 바를 명확히 제시하고, 출원인은 인용된 문서들의 정확성 및 적절성에 이의를 제기할 권리를 보유한다. 다수의 종래 기술 공보가 본원에서 언급되지만, 이 참조문헌은 임의의 이들 문서들이 뉴질랜드 또는 임의의 기타 국가에서 당해 기술 분야의 통상적인 일반 지식의 일부를 형성한다는 승인을 구성하지 않는다고 명확하게 이해될 것이다.
- [0018] 이 명세서 전반에 걸쳐, 단어 "들을 포함하다" 또는 이의 변형, 예를 들면, "을 포함하다" 또는 "포함하는"은 기술된 요소, 정수 또는 단계 또는 요소들, 정수들 또는 단계들의 그룹의 포함하지만, 임의의 기타 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소들, 정수들 또는 단계들의 그룹을 배제하지 않는 것을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0019] 본 발명의 추가의 측면 및 이점은 단지 예로써 제시된 다음 설명으로부터 자명해질 것이다.

발명의 설명

- [0021] 본 발명의 제1 측면에 따라서, 인지질 및 커큐민을 포함하고 상기 인지질이 해양동물 오일(marine oil)로부터 공급됨을 특징으로 하는 복합체가 제공된다.
- [0022] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 인지질 및 커큐민을 포함하고, 상기 인지질이 해양동물 오일 및 레시틴으로부터 공급됨을 특징으로 하는 복합체가 제공된다.
- [0023] 본 발명의 추가의 측면에 따라서, 인지질 및 커큐민을 포함하는 복합체를 포함하고, 복합체 중의 인지질이 해양동물 오일로부터 공급됨을 특징으로 하는 조성물이 제공된다.
- [0024] 본 발명의 추가의 측면에 따라서, 본원에서 상기한 바와 같은 복합체 또는 조성물을 제조하는 방법이 실질적으로 제공되고, 상기 방법은,
- [0025] a) 커큐민의 양을 용매에 용해시켜 제1 용액을 형성하는 단계;

- [0026] b) 제1 용액을 해상동물 오일로부터 공급된 인지질의 양과 혼합하여 추가의 용액을 형성하는 단계;
- [0027] c) 추가의 용액을 처리하여 복합체를 형성하는 단계;
- [0028] d) 복합체를 용매로부터 분리하는 단계를 포함한다.
- [0029] 본 발명의 추가의 측면에 따라서, 본원에서 상기한 바와 같은 조성물을 사용하는 치료 방법이 실질적으로 제공되고, 여기서 상기 조성물은 다음 상태 중의 하나를 치료하거나 예방하고, 또는 적어도 보충 치료 또는 예방을 제공하기 위해 사용된다:
- [0030] · 암,
- [0031] · 심장병,
- [0032] · 당뇨병,
- [0033] · 크론병 및
- [0034] · 각종 신경학적 질환.
- [0035] 본 발명은 고함량의 인지질을 갖고, 다중불포화 지방산, 예를 들면, DHA 및 EPA가 천연적으로 풍부한 해상동물 오일로부터 인지질의 영리한 사용으로부터 놀랍고 유리하게 이점을 얻는다. 간략하게, 본 발명은,
- [0036] - 해상동물 오일로부터 인지질을 사용하여 안정한 복합체의 형성을 허용하고, 안정한 복합체를 형성함으로써, 성분의 분리를 예방하고 (따라서 본 발명은 커큐민의 효과적인 흡수를 보장한다),
- [0037] - 높은 수준의 인지질, 및 결국 높은 수준의 다중불포화 지방산, 예를 들면, DHA 및 EPA(해상동물 오일 인지질의 테일에서와 같이 본래 존재하는)를 제공한다. 이러한 증가된 수준의 지방산은 따라서 커큐민 대 지방산의 목적하는 몰 비를 달성하는 것을 돕고, 이는 결국 이러한 지방산과 커큐민 사이에서 나타나는 상승 효과를 제공하는데 유리하다.
- [0038] 본 명세서 전반에 걸쳐, 용어 해상동물 오일(marine oil)은 해상 유기체, 예를 들면, 생선 및 조개류로부터 공급되는 임의의 오일을 의미하는 것으로 간주되어야 하고, 여기서 오일은 인지질 또는 적어도 한 유형의 다중 불포화 지방산을 함유하는 인지질을 포함한다.
- [0039] 이러한 해상동물 오일의 일부 특정 예는 홍합 오일, 크릴 오일, 연어 오일, 오징어 오일 등을 포함한다. 해상동물 오일의 또 다른 예는 어란(roe), 다시 아마도 생선 또는 조개류로부터의 오일일 수 있다.
- [0040] 상기 예시된 이들과 같은 해상동물 오일은 유리하게는 비교적 높은 인지질 함량을 갖는다. 따라서, 이들은 이하 추가로 논의되는 바와 같이, 커큐민 대 인지질 및 지방산의 바람직한 몰 비를 달성하는 것을 돕기 위해 본 발명에 유리하게 사용될 수 있다. 상기 예시된 것들과 같은 해상동물 오일을 사용함으로써, 복합체는 또한 해상동물 오일 공급된 지질에 존재하는 커큐민과 함께 오메가-3 지방산, 예를 들면, DHA 또는 EPA에 의해 제공된 상승적 치료 효과를 유리하게 제공한다.
- [0041] 인지질이 처음에 해상동물 오일로부터(예를 들면, 아세톤 침전을 통해) 추출된 다음, 커큐민(해상동물 오일의 나머지 성분 제외)에 후속적으로 첨가하여 복합체를 형성하는 것이 가능하다고 이해되어야 한다. 이러한 경우에, 왁스상 물질은 인지질의 침전 후에 생성될 수 있고, 이는 이어서 커큐민과 복합체 형성하기 전에 회석제로 회석될 수 있다.
- [0042] 바람직하게는, 조성물은 해상동물 오일을 포함한다. 이는, 이 해상동물 오일 성분의 다수가 커큐민의 치료 효과 또는 안정성을 개선시킬 수 있는 것이 가능하기 때문에 바람직한 옵션이다. 예를 들면, 홍합 오일은 약 91개의 상이한 유형의 지방산을 갖는다.
- [0043] 지방산 DHA 및/또는 EPA와 커큐민 사이의 이러한 상승 작용이 상당 시간 동안 공지되었지만, 업계에서 아무도 커큐민과 해상동물 오일 공급된 인지질로 실제로 복합체 형성하는 본 발명에 아직 도달하지 않았다. 지금까지, 연구원들은 단지 DHA/오메가 3와 커큐민의 결합을 입증하였지만, 이러한 성분이 풍부한 인지질과 커큐민을 실제로 복합체 형성시키고, 이에 의해 단일 성분에 의한 두 개의 유리한 효과(즉, 지방산 사이의 상승작용으로부터 이익을 얻고, 또한 인지질과 복합체를 형성하고)를 달성하려고 생각하지 않았다.
- [0044] 한편, 연구원들은 커큐민을 복합체 형성시키기 위해 식물성 오일, 예를 들면, 대두 레시틴 오일을 사용하는 것으로 주로 바꾸었다. 콩 인지질은 그들이 인간에 고도로 흡수되는 것으로 공지되어 있고, 생체내에서 높은 용

량에서도 동물에 대한 임의의 만성 효과를 나타내지 않기 때문에 이 커큐민 복합체 형성을 위한 주력이었다고 간주된다. 또한, 대두유에 존재하는 리놀레산과 같은 다중불포화 지방산의 다량은 그것을 심장병과 같은 질환의 위험을 감소시키기 위한 매력적인 옵션으로 만들었다. 그러나, 주요 단점은 식물성 오일 중의 단쇄 지방산(리놀레산과 같은) 및 커큐민에 의한 보고된 상승 작용이 없다는 것이다.

[0045] 본 명세서 전반에 걸쳐, 용어 인지질은 소수성 테일 및 친수성 헤드를 포함하는 임의 형태의 지질을 의미하는 것으로 간주되어야 한다. 본 발명의 맥락에서, 인지질은 커큐민을 보호하기 위한 미셀 복합체를 형성하기 위해 사용된다.

[0046] 바람직하게는, 해양동물 오일은 20% w/w 초과인 인지질을 함유한다. 해양동물 오일, 예를 들면, 연어 오일, 홍합 오일, 크릴 오일 및 오징어 오일은 모두 20% 이상의 인지질 함량을 갖는 것으로 공지되었다. 높은 수준의 인지질을 갖는 하나의 특히 바람직한 해양동물 오일은 약 65% w/w 인지질의 수준으로, 홍합 오일이다.

[0047] 가장 바람직하게는, 해양동물 오일은 약 40% w/w 인지질을 함유한다.

[0048] 더욱 바람직하게는, 인지질은 포스파티딜콜린(PC), 포스파티드산(PA), 포스파티딜에탄올아민(PE), 포스파티딜세린(PS), 포스파티딜이노시톨(PI), 포스파티딜이노시톨 포스페이트(PIP), 포스파티딜이노시톨 바이포스페이트(PIP2) 및 포스파티딜이노시톨 트라이포스페이트(PIP3)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

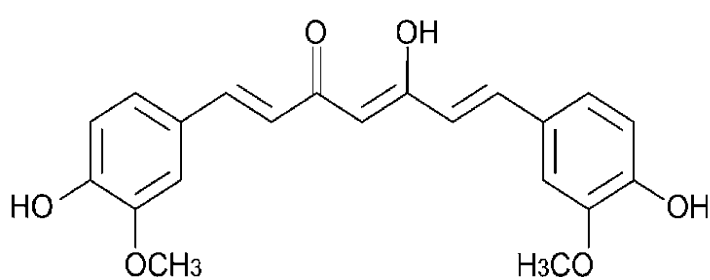
[0049] 가장 바람직하게는, 복합체 중의 인지질의 적어도 일부는 포스파티딜콜린(PC)이다. 이는, PC가 통상적으로 사용되는 인지질이고, 업계에서 충분히 이해되기 때문이다. 그러나, 잠재적으로 임의의 하나 또는 인지질의 조합이 본 발명에 사용될 수 있다.

[0050] 또한, PC 및 PI를 모두 갖는 양호한 해양동물 오일의 예는 홍합 오일, 크릴 오일 및 연어 오일을 포함한다.

[0051] 대안적으로, 인지질은 광범위한 부류의 포스포스핑고리피드로부터 선택된다.

[0052] 이 대안적인 구현예에서, 인지질은 세라미드 포스포릴콜린 또는 세라미드 포스포릴에탄올아민(각각 스펡고미엘린, SPH 또는 Cer-PE) 및 세라미드 포스포릴리피드로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0053] 본 명세서 전반에 걸쳐, 용어 커큐민은 임의의 커큐미노이드를 의미하는 것으로 간주되어야 한다. 커큐미노이드는 간단히 이하 구조로 제시된 커큐민일 수 있거나, 화합물의 개선된 안정성 또는 기타 약물학적 특성을 제공하는 변화된 화학적 그룹을 갖는 커큐민의 유도체일 수 있다.



[0054]

[0055] 커큐민은 강황과 같은 천연 공급원으로부터 분리될 수 있거나, 이는 다양한 기술을 통해 합성적으로 제조될 수 있다.

[0056] 가장 바람직하게는, 데메톡시커큐민이 사용된다. 문헌(참조: Cuomo *et al*, J. Nat. Prod. 2011, 74 664-669)에서, 인지질 제형이 커큐민보다 훨씬 더 데메톡실화 커큐미노이드의 흡수를 증가시키고, 따라서 이를 본 발명에 사용하기에 특히 적절할 수 있다는 것을 보여주었다. 추가의 통상적으로 사용되는 대안적인 커큐민은 비스데메톡시커큐민이다.

[0057] 그러나, 현재 공지되어 있거나 미래에 개발될 임의의 기타 형태의 커큐민이 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않고 본 발명의 일부로서 사용될 수 있다.

[0058] 바람직하게는, 복합체는 1% w/w 이상의 커큐민을 포함한다.

[0059] 바람직하게는, 복합체는 1 내지 15% w/w 커큐민을 포함한다.

[0060] 이미 논의된 바와 같이, 커큐민의 보다 높은 농도 및 부하량은 커큐민의 신체로의 보다 큰 흡수의 궁극적인 목

적을 향상시키기 위한 하나의 전략이다.

[0061] 더욱 바람직하게는, 복합체는 대략적으로 2 내지 8% w/w 커큐민을 포함한다. 이는 확실히 본 발명의 복합체 내의 커큐민의 수준을 8% 이상으로 증가시킬 수 있는 것이 확실할 것이다. 이는 명세서에서 추가로 논의된다.

[0062] 복합체 내의 물 비의 바람직한 예

[0063] 가장 바람직하게는, 복합체 중의 커큐민 대 다중불포화 지방산의 물 비는 약 1:2 내지 20:1의 범위 내이다.

[0064] 가장 바람직하게는, 복합체 중의 커큐민 대 다중불포화 지방산의 물 비는 약 1:2 내지 5:1의 범위 내이다.

[0065] 문헌(참조: Altenburg and Swamy)을 참조하여 이미 논의된 바와 같이, 연구된 암 세포주에 최대 상승작용 효과를 제공하는 가장 바람직한 물 비가 약 2.5:1(DHA 대 커큐민)이었음을 나타내는 보고가 있다. 그러나, 20:1(DHA 및/또는 기타 지방산, 예를 들면, EPA 대 커큐민) 이상의 보다 높은 비가 또한 더 낮은 정도로 상승작용을 나타낸다는 것이 명백하다. 특별한 치료 용도(예를 들면, 표적화되는 암 세포의 종류)에 따라, 강화된 상승 작용을 제공하는 물 비가 변할 수 있다는 것이 매우 가능하다.

[0066] 가장 바람직하게는, 커큐민 대 해상동물 오일로부터 공급된 인지질의 비는 대략 1:5 내지 1:20이다.

[0067] 이러한 바람직한 비는, 그들이 본 발명자들에 의해 수행된 실험 실시예로 효과적으로 작동하는 것으로 나타나고, 커큐민과 인지질의 적합한 복합체 형성을 제공하기 위해 충분히 문서화되기 때문에 유익하다. 예를 들면, WO 제2007/101551호는 실시예 4에서 커큐민 대 인지질의 비가 1:4 만큼 높을 때, 16% w/w 이하의 커큐민이 안정한 복합체에서 달성될 수 있다는 것을 보여준다. 명백하게, 인지질의 양이 이 비로 증가되면, 안정한 복합체를 달성할 수 있다.

[0068] 커큐민 대 인지질의 특히 바람직한 1:10 비의 예가 이하 제공된다.

[0069] 홍합 오일은 대략적으로 65% w/w 인지질을 갖고, 또한 약 24% w/w EPA 및 13% DHA를 함유하고, 주로 인지질에 결합되어 있는 합계 약 37-38% 다중불포화 지방산이었다. 따라서, 100kg(약 100 L)의 홍합 오일에 4kg의 커큐민을 첨가하였다면, 약 1:16(커큐민 대 인지질)의 비가 생성되는 복합체에서 달성될 수 있고, 복합체 중 약 40g/L(또는 4% w/w) 커큐민을 제공할 수 있다.

[0070] 연구는, 신체에서 커큐민의 치료 효과(시험관내 실험으로 제시됨)는 단지 약 10 μ M(3mg/L 커큐민)이라는 것을 보여준다. 따라서, 이 조성물은 상당한 과량의 커큐민을 제공할 수 있고, 아직 이중 다량이 이미 논의된 바와 같이 생체내에 흡수되지 않을 수 있다. 이는, 본 발명자에 의해 수행된 연구에 기초하여, 첨가되는 100%에 가까운 커큐민이 인지질과 복합체를 형성할 수 있다는 것을 가정한다.

[0071] 유사하게, 이 실시예는 약 11:1 지방산(즉, 결합되는 DHA 및 EPA) 대 커큐민의 물 비를 제공한다. DHA 대 커큐민의 특별한 물 비는 약 4:1이고, EPA 대 커큐민의 경우 8:1일 것이다. 상기 주어진 바와 같이, 이는 상승 효과를 제공하는 것으로 나타난 DHA 대 커큐민의 예시된 바람직한 물 비 내이다. 그러나, 이러한 물 비를, 예를 들면, 가장 효과적인 상승 작용을 갖는 것으로 나타난 약 2.5:1 DHA 대 커큐민으로 증가시키는 것이 바람직할 것이다.

[0072] 예를 들면, 이러한 가장 바람직한 물 비는 단순히 복합체 중의 커큐민의 양을 약 12% w/w로 증가시킴으로써(즉, DHA에 대한 비를 2.5:1에 근접하게 초래함으로써) 달성될 수 있다. 이는, 안정한 복합체를 달성하기 위해 필요한 커큐민 대 인지질(홍합 오일에 의해 제공됨)의 바람직한 비 내에 "이동 공간(room to move)"이 존재하는 한 달성가능하다. 그러나, 그렇게 할 때, 조성물은 홍합 오일 공급된 인지질 중의 다량의 지방산에 기인하여 매우 점성 또는 왁스상으로 될 수 있다. 이는 오일계 액체를 갖는 캡슐 형태로 제공하는 것이 어려울 수 있지만, 이를 고점도에 기인하여 정제 형태로 제공할 수 있다.

[0073] 레시틴을 포함하는 복합체의 바람직한 구현예

[0074] 커큐민 대 지방산의 목적인 물 비를 달성하고/하거나 유지시키는 것을 돕기 위해, 또한 지방산의 결과로서 일어날 수 있는 증가된 점도를 갖는 문제를 피하는 것을 돕기 위해, 발명자는 특히 바람직하고 발명적인 개념에 도달했다. 이는 복합체 및/또는 본 발명의 복합체를 함유하는 저점도 오일계 액체의 캡슐화에 특히 바람직한 개념이다.

- [0075] 바람직하게는, 복합체는 레시틴의 양을 포함한다.
- [0076] 본 명세서 전반에 걸쳐, 용어 레시틴은 인산, 콜린, 지방산, 글리세롤, 당지질 및/또는 트라이글리세라이드와 같은 기타 성분과 함께 인지질을 포함하는 동물 또는 식물 조직으로부터의 물질의 임의의 혼합물을 의미하는 것으로 간주되어야 한다. 본 명세서 전반에 걸쳐 용어 레시틴은 그것이 본 발명의 해양동물 오일에 대한 상이한 물질이고, 인지질의 공급원을 제공하지만 오메가-3 지방산, 예를 들면, DHA 및 EPA가 결여된 것이 유사하게 이해되어야 한다.
- [0077] 이러한 양태에서, 인지질의 총량은 동일하게(예: 바람직하게는 1:100 내지 1:5 커큐민 대 인지질) 유지할 수 있고, 여기서 레시틴은 커큐민에 대한 이러한 바람직한 비에 대해 인지질의 일부를 제공한다는 것으로 이해되어야 한다.
- [0078] 발명자는, 레시틴을 도입할 때, 인지질 및 커큐민의 복합체의 안정성이, 커큐민 대 인지질의 물 비가 지나치게 변하지 않기 때문에, 제한되지 않았다는 것을 밝혀냈다.
- [0079] 유사하게, 커큐민의 양은 레시틴 및 해양동물 오일 인지질로부터의 인지질에 의해 유지된 복합체 및 조성물에서 증가시킬 수 있다.
- [0080] 그 결과로서, 이는 커큐민 대 지방산(해양동물 오일 인지질로부터)의 물 비가, 지방산의 양이 복합체에서 증가되지 않기 때문에, 복합체 내에서 증가되도록 한다. 이는 제형업자가 커큐민 대 지방산의 물 비를 증가시키도록 할 뿐만 아니라 지방산에 기인하는 점도의 해로운 증가를 피하도록 한다.
- [0081] 따라서, 레시틴의 포함은 추가의 오메가 3 지방산을 첨가하는 단점(즉, 증가된 점도) 없이 복합체의 안정성 및 커큐민의 보호에 필요한 인지질의 공급원을 교묘하게 제공한다. 따라서, 레시틴 첨가 결과는 복합체 및/또는 조성물의 점도에 과도하게 영향을 미치지 않고 커큐민 대 지방산의 물 비를 목적하는 수준으로 유리하게 증가시킬 수 있다는 것이다.
- [0082] 바람직하게는, 조성물 중의 레시틴 대 해양동물 오일의 비는 1:3 내지 3:1이다. 가장 바람직하게는, 조성물 중의 레시틴 대 해양동물 오일의 비는 약 2:1이다.
- [0083] 바람직한 구현예에서, 레시틴은 식물성 레시틴 오일이다. 예를 들면, 식물성 레시틴 오일은 발명자에 의해 본 발명에 특별히 적용할 수 있는 것으로 간주되는 대두 레시틴 오일 또는 해바라기 레시틴 오일일 수 있다. 이는, 해바라기 레시틴 오일 및 대두 레시틴 오일 모두가 뇌 기능 건강 보조 식품으로 콜린을 제공하기 때문이다.
- [0084] 그러나, 레시틴의 기타 공급원도 또한 본 발명의 범위 내이다.
- [0085] 본 발명자는 레시틴이 점도를 불리하고 불필요하게 증가시키는 것을 피하기 위해 분말 형태와 대비되는 액체 형태로 가장 잘 제공된다고 예지한다.
- [0086] 바람직하게는, 조성물은 희석제를 포함한다.
- [0087] 본 발명자는 해양동물 오일 및 레시틴에 의해 제공된 인지질의 양이 WO 제2007/101551호에서 문서화된 바와 같이 5% w/w 이하 및 잠재적으로 더 높은 커큐민의 농도를 갖는 안정한 복합체를 유지하기에 충분하다고 예지한다. 그러나, 약 5% w/w 이상의 커큐민의 이러한 고농도에서, 심지어 해양동물 오일 인지질의 일부 대신에 조성물에 첨가된 레시틴으로도 복합체의 점도를 캡슐화하기에 실용적인 것 이상으로 증가시킬 수 있다.
- [0088] 바람직하게는, 조성물은 희석제를 포함한다. 이는 점도를 캡슐화에 실용적인 수준으로 유지시키고, 또한 커큐민 대 지방산의 목적하는 물 비를 유익하게 달성하면서 복합체 중의 커큐민의 농도를 WO 제2007/101551호에서 논의된 농도로 용이하게 증가시킬 수 있기 때문에 레시틴 첨가 이상의 특히 유리한 특성이다. 이 숙련된 접근법은 커큐민 대 인지질의 비를 1:5 이상으로 추진하는 능력 때문에, 인지질 양은 혼합 오일 또는 레시틴에 의해 용이하게 제공될 수 있다는 지식 및 본 발명자에 의해 수행된 예비 시험에 의존한다. 따라서, 레시틴의 양(예를 들면, 1부 레시틴)을 희석제로 대체시킴으로써, 조성물의 전체 점도는 저하될 수 있지만, 복합체는 여전히 안정하게 유지시킬 수 있다.
- [0089] 예를 들면, 1:1:1(희석제:레시틴:혼합 오일)의 대략적인 비가 발명자에 의해 예상된다. 그러나, 희석제 대 레시틴 및 혼합 오일의 대안적인 비 또는 양은 제형업자가 커큐민을 복합체 내에서 안정하게 유지시키는 한, 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 이는 간단한 실험을 통해 확인하는 것이 간단할 것이고, 따라서 본 발명

의 범위를 벗어나는 것으로 간주되어서는 안된다.

- [0090] 바람직하게는, 회석제는 올레산이다. 회석제, 예를 들면, 올레산의 이점은 그것이 조성물의 나머지와 동일한 오일 기제를 제공하는 것이지만, 유리하게는 인지질이 결핍되고, 따라서 다른 성분보다 저점도이다. 물론, 다른 유형의 회석제가 가능할 수 있지만, 본 발명자는 이들이 심장병과 결부되기 때문에, 오메가 6이 풍부한 것들을 포함하지 않는 것들을 선호한다.
- [0091] 바람직하게는, 조성물의 점도는 1.5rpm에서 스핀들 21 상에서 35℃에서 측정된 5000cP 이하이다.
- [0092] 바람직하게는, 추가의 성분을 조성물에 도입할 수 있다. 이러한 성분들은 반드시 복합체에 결합하지는 않지만, 안정성을 향상시키는 것을 도울 수 있고, 또는 예를 들면, 조성물의 치료 효과를 향상시키기 위해 보조제로서 첨가될 수 있다.
- [0093] 바람직하게는, 조성물은 오메가 3 지방산의 추가의 공급원을 포함한다. 예를 들면, DHA를 조성물에 별도로 첨가할 수 있다. 암의 치료 또는 예방을 위한 다양한 과학적 연구에서, DHA는 커큐민과 상승적으로 작용하는 것으로 나타났다. 이 상승 작용이 또한 커큐민의 다른 치료 용도에서 일어나는 것이 가능하다.
- [0094] 바람직하게는, 조성물은 케르세틴을 포함한다.
- [0095] 바람직하게는, 조성물은 피페린을 포함한다.
- [0096] 케르세틴 및 피페린은 모두, 예를 들면, 향상된 치료 효과를 위해 커큐민의 흡수성 또는 효능을 증가시키기 위한 커큐민의 보조제인 것으로 공지되어 있다.
- [0097] 바람직하게는, 보조제의 일부 또는 모두가 인지질과 동시에 복합체를 형성한다. 이하 논의되는 바와 같이, 케르세틴 및 피페린은 바람직하게는 용매에 용해시키기 전 및 해상동물 오일 (및 일부 구현예에서 바람직하게는 레시틴/회석제)로부터 공급된 인지질의 첨가 전에 커큐민과 함께 첨가된다. 이러한 방식으로, 케르세틴은 커큐민과 동일한 방식으로 인지질과 복합체를 형성할 수 있는 것으로 간주된다.

[0098] 제조 방법

- [0099] 본 발명의 추가의 측면에 따라서, 본원에서 상기한 바와 같은 조성물을 제조하는 방법이 실질적으로 제공되며, 상기 방법은,
- [0100] a) 커큐민의 양을 용매에 용해시켜 제1 용액을 형성하는 단계;
- [0101] b) 제1 용액을 해상동물 오일로부터 공급된 인지질의 양과 혼합하여 제2 용액을 형성하는 단계;
- [0102] c) 제2 용액을 처리하여 복합체를 형성하는 단계; 및
- [0103] d) 복합체를 용매로부터 분리하는 단계를 포함한다.
- [0104] 본 발명에 사용된 용매(들)는 사용된 커큐민의 유형 또는 양, 및 인지질 및/또는 조성물 또는 복합체를 위해 의도된 기타 성분의 유형 또는 양에 따라 변할 수 있다. 따라서, 용매의 정확한 조성은 제한되는 것으로 보이지 않아야 한다.
- [0105] 제1 성분이 천연 식물 또는 동물계 추출물인 바람직한 구현예는 다음 목록으로부터 하나 이상의 용매를 사용할 수 있고, 그러나 이 목록은 완전하지 않고, 따라서 제한되는 것으로 보이지 않아야 한다고 이해되어야 한다.
- [0106] · 헥산
- [0107] · 벤젠
- [0108] · 톨루엔
- [0109] · 디에틸 에테르
- [0110] · 클로로폼
- [0111] · 아세트산
- [0112] · 부탄올

- [0113] · 아이소프로판올
- [0114] · 프로판올
- [0115] · 에탄올
- [0116] · 메탄올
- [0117] · 폼산(formic acid)
- [0118] · 다이메틸 설펝사이드
- [0119] · 아세톤.
- [0120] 바람직하게는, 용매는 양성자성 용매이다. 이 명세서 전반에 걸쳐, 용어 양성자성 용매는 산소(즉, 하이드록실기) 또는 질소(즉, 아민기)에 결합된 수소원자를 갖는 임의의 용매를 의미하는 것으로 간주되어야 한다. 상기 목록으로부터, 양성자성 용매는 아세트산, 부탄올, 아이소프로판올, 에탄올, 메탄올 및 폼산을 포함한다.
- [0121] 가장 바람직하게는, 용매는 에탄올이다.
- [0122] 바람직하게, 단계 a)는 약 1부의 커큐민에 약 40 내지 50용적부의 용매를 혼합함을 포함한다.
- [0123] 이 비는 커큐민이 적절하게 용해되고 혼합 공정 동안 침전을 예방한다는 것을 보장하는 것을 돕는다. 이 방법은 또한 용해 단계를 따뜻한 온도에서 수행함으로써 도움을 받을 수 있다.
- [0124] 용매, 예를 들면, 에탄올은 이와 같은 처리 기술을 위해 시판되는 식품 등급 품질 에탄올을 사용할 때 유리할 수 있다.
- [0125] 제2 용액을 처리하여 복합체를 형성하는 단계는 다수의 방식을 통해 달성될 수 있다. 예를 들면, WO 제 2007/101551호에서 문서화된 바와 같이, 인지질 및 약물 또는 화합물을 사용하여 미셀 복합체를 형성하는 많은 공지된 기술들이 존재한다. 그러나, 복합체를 형성하지 않으면, 커큐민 및 인지질은 불안정하고, 신속하게 분리된다. 이는 저장 수명 안정성 문제일 뿐만 아니라 이는 배경 기술에서 언급한 바와 같이 커큐민의 생체이용성을 낮춘다. 흡수성을 향상시키기 위해, 복합체를 형성함을 포함하는 기술은 신체에서 개선된 흡수를 위해 인지질에 결합된 커큐민을 유지시키는 것을 돕는다.
- [0126] 바람직하게는, 단계 c)는 증발에 의한 분리 단계를 포함한다.
- [0127] 바람직하게는, 단계 c)는 제2 용액의 온도를 용매의 비점보다 높지만, 제2 용액 중의 나머지 성분보다 낮게 상승시키기 위해 제2 용액을 가열하는 단계를 포함한다.
- [0128] 바람직하게는, 단계 c)는 압력 용기에서 제2 용액을 가열하는 단계를 포함한다.
- [0129] 가장 바람직하게는, 제2 용액은 대기압 이하로 가열한다. 이는 용매 및 유체의 비점을 감소시키고, 저온에서 효율적인 증발을 허용한다.
- [0130] 일부 구현예에서, 압력 용기에서 압력은 실온에서 용매의 증발을 충분히 촉진시키기 위해 감소시킬 수 있고, 이에 의해 가열에 대한 필요성을 제거할 수 있다.
- [0131] 일부 구현예에서, 압력 용기에서 압력은 용매 및 유체의 비점을 증가시키기 위해 상승시킬 수 있고, 이에 의해 용매를 증발시키기 위한 보다 높은 수준의 가열을 필요로 할 수 있다.
- [0132] 또한, 단계 a) 내지 단계 c)가 환류 기간, 예를 들면, 30분 동안을 포함하는 것이 유리할 수 있다. 환류는 용매에 커큐민을 용해시키는 공정 동안, 이어서 인지질이 용액에 첨가된 후에 일어날 수 있다. 이러한 단계 동안, 에탄올은 여전히 압력 용기에 함유시키면서 "계속 비등시켜" 증발된 에탄올이 이 시간 동안 주기적인 방식으로 용액에 다시 되돌아오도록 한다. 이 환류는 복합체의 형성에 도움이 된다.
- [0133] 제조 방법의 특히 바람직한 구현예에서, 상기 방법은,
- [0134] a) 커큐민의 양을 에탄올에 용해시켜 제1 용액을 형성하는 단계;
- [0135] b) 제1 용액을 인지질을 함유하는 해상동식물 오일의 양과 혼합하여 제2 용액을 형성하는 단계; 및
- [0136] c) 제2 용액으로부터 에탄올을 비등 제거하여 인지질 및 커큐민의 복합체를 생성하는 단계를 포함한다.
- [0137] 일부 구현예에서, 단계 a) 및 b)는 커큐민, 에탄올 및 해상동식물 오일로부터 공급된 인지질을 함께 결합시키고

혼합하여 동시에 수행하여 상기 제2 용액을 형성한다.

- [0138] 추가의 바람직한 구현예로서, 단계 b)는 레시틴의 양을 제1 용액에 첨가하는 단계를 포함한다. 이 구현예에서, 레시틴 대 해상동물 오일의 가장 바람직한 비는 약 2:1이다.
- [0139] 추가의 바람직한 구현예에서, 단계 b)는 회석제의 양을 제1 용액에 첨가하는 단계를 포함한다. 물론, 레시틴 및/또는 회석제의 첨가는 상이한 단계로 첨가될 수 있고, 본 발명의 결과에 유의한 결과를 야기시키지는 않는다.
- [0140] 일부 바람직한 구현예에서, 비등 단계는 대기압 이상에서 수행될 수 있고, 이에 의해 추가의 용액은 에탄올의 비점을 초과하기 위해 가열된다.
- [0141] 바람직한 구현예에서, 비등 제거된 에탄올은 증발기를 통해 수집하여 회수한다.
- [0142] 일부 바람직한 구현예에서, 비등 단계는 추가의 용액을 함유하는 용기에서 압력을 감소시킴으로써 수행될 수 있고, 감소된 압력은 에탄올의 효과적인 비점을 감소시킨다.
- [0143] 진공을 적용하여 증발 온도를 감소시키는 것은, 이것이 오일이 불쾌하게 되는 기회를 감소시키기 때문에, 유리하다. 오일은 열, 빛 및 산소에 노출에 민감하다. 진공의 사용은 오일의 변성에 대한 열의 기여 및 산소의 기여를 모두 감소시킨다.
- [0144] 바람직하게는, 단계 c)는 약 40 내지 50℃에서 1 내지 2시간 동안 느린 진공(slow vacuum)에 이어, 모든 에탄올이 비등 제거될 때까지 완전한 진공(full vacuum)을 적용함을 포함한다.
- [0145] 일부 구현예에서, 감압 및 추가의 용액의 가열의 조합을 사용하여 에탄올을 증발 제거할 수 있다.
- [0146] 진공을 적용하여 증발 온도를 감소시키는 것은, 이것이 오일이 불쾌하게 되는 기회를 감소시키기 때문에, 유리하다. 오일은 열, 빛 및 산소에 노출에 민감하다. 진공의 사용은 오일의 변성에 대한 열의 기여 및 산소의 기여를 모두 감소시킨다.
- [0147] 일부 구현예에서, 압력은 증가시킬 수 있고, 이에 의해 에탄올의 비점을 증가시키고, 이에 의해 에탄올을 증발시키기 위한 보다 큰 정도의 가열을 필요로 한다.
- [0148] 증발 속도는 추가의 용액이 함유되는 압력 용기 내에서 압력을 증가시키고 감소시킴으로써 제어될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0149] 바람직한 구현예에서, 압력 용기 중의 진공 압력은 1 내지 20torr의 범위내이다.

[0150] **본 발명의 이점:**

- [0151] - 커큐민과 해상동물 오일 인지질의 복합체 형성은 커큐민이 복합체에 의해 보호되기 때문에 생체이용성을 향상시킨다.
- [0152] - 인지질과의 복합체 형성은 커큐민이 간단히 오일과 함께 첨가될 때(복합체 형성 없이) 나타나는 분리를 예방한다.
- [0153] - 해상동물 오일로부터 인지질의 공급은 복합체 중의 커큐민 대 지질의 바람직한 물 비가 달성되도록 한다.
- [0154] - 해상동물 오일 공급된 인지질의 사용은 오메가 3 지방산과 커큐민 사이에 나타나는 상승 효과를 유리하게 유지시킨다. 오메가 3 지방산은 해상동물 오일 인지질에 존재한다.
- [0155] - 치료 조성물에 사용되는 해상동물 오일의 우수한 대중의 인정 및 신뢰가 존재한다.
- [0156] - 해상동물 오일 공급된 인지질의 일부 대신에 레시틴의 첨가는 해상동물 오일 공급된 인지질의 지방산에 기인하는 점도의 상응하는 증가 없이 커큐민 대 지방산의 물 비를 특히 바람직한 비(예를 들면, 2.5:1 DHA 대 커큐민)로 유리하게 증가시킨다. 이는 복합체 중의 커큐민의 농도를 약 2% w/w 이상 증가시키는데 특히 유리할 수 있고, 또한 캡슐로 제형화할 수 있다.
- [0157] - 해상동물 오일 및/또는 레시틴의 일부 대신에 추가의 회석제의 첨가는 제형업자가 레시틴의 농도를 8% 이상으로 추가로 증가시키지만, 여전히 캡슐화 방법에 유용한 점도를 유지시키는 것을 도울 수 있다.
- [0158] - 본 발명은 또한 약 20% 이하로 커큐민의 농도를 증가시킴으로써 안정한 복합체 및 커큐민 대 지방산의 높은

물 비의 공급을 제공한다. 그러나, 이러한 구현예에서, 가장 바람직한 옵션은 상기 조성물의 높은 점도에 기인하여 정체화될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0159] 본 발명의 추가의 측면은 다음 첨부되는 도면을 참조하여 단지 예로써 제시된 다음 설명으로부터 자명해질 것이다:

도 1은 본 발명에 따르는 조성물을 제조하는 하나의 바람직한 방법의 흐름도이고,

도 2는 본 발명에 따르는 조성물을 제조하는 하나의 바람직한 방법의 추가로 보다 상세한 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0160] 본 발명을 실시하기 위한 최선의 양식

[0161] 도 1은 본 발명에 따르는 특히 바람직한 조성물을 생성하는 전반적인 단계를 설명하는 흐름도이다. 도 1의 박스 1은 다양한 성분, 예를 들면, 커큐민, 에탄올, 해상동식물 오일 및 레시틴의 결합하는 단계를 묘사한다. 결합은 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않고 임의의 순서로 수행될 수 있다고 이해된다.

[0162] 도 1의 박스 2는 추가의 용액이 상이한 성분을 균일하게 분배하기 위해 혼합되는 혼합하는 단계를 묘사한다. 이 단계는 박스 1의 결합 단계 및/또는 단계 3의 환류/증발 단계와 결합될 수 있는 것으로 이해된다. 혼합 단계 2는 균일한 혼합을 보장하기 위해 환류/증발 단계 3 이전에 일정한 기간 동안 수행할 수 있다.

[0163] 도 1의 박스 3은 환류/증발 단계를 묘사한다. 환류/증발은 다음을 포함하는 다수의 방식으로 달성될 수 있다:

[0164] · 혼합된 추가의 용액을 용매가 증발 제거될 때까지 주위 압력에서 비등시키고;

[0165] · 혼합된 추가의 용액을 주위 압력 이상에서 상승된 온도에서 비등시키고;

[0166] · 혼합된 추가의 용액을 주위 압력 이하에서 감소된 온도에서 비등시킴.

[0167] 추가의 용액을 비등시키는 것은 추가의 유체에 함유된 하나 이상의 유체를 비등시킴을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들면, 용매의 비점은, 그러한 온도/압력이 단지 용매가 비등 제거되도록 제어될 수 있기 때문에, 추가의 유체 중의 기타 유체보다 실질적으로 낮을 수 있다.

[0168] 증발 단계는 증발 속도를 제어하기 위해 수동으로 또는 제어 시스템으로 제어할 수 있다.

[0169] 도 2는 상기 기술된 방법의 보다 상세한 흐름도를 도시한다.

[0170] 전형적으로, 사용되는 커큐민은 초기에 분말로서 존재한다. 분말은 용매에 용해시킬 수 있고, 생성되는 용액은 적어도 하나 이상의 추가의 화합물에 첨가된다. 하나 이상의 추가의 화합물이 분말 화합물을 포함하면, 이들은 또한 기타 화합물과 결합하기 전에 용매에 용해시킬 수 있다. 용매는 또한 점성 유체가 보다 유동성하도록 하기 위해 특별히 점성인 유체와 결합할 수 있다.

[0171] 일부 구현예에서, 환류/증발 단계 동안 유체의 샘플을 취하고, 적어도 제1 성분과 적어도 하나의 추가의 성분의 적어도 하나 사이의 결합의 정도를 확인하기 위해 샘플을 원심분리시킴을 포함하는 추가의 단계가 포함될 수 있다. 결합이 일어나지 않은 경우에, 원심분리가 형성되는 제1 성분의 침강을 유도하는 것으로 이해된다. 강한 결합이 일어나는 경우, 원심분리 동안 침강은 약간 또는 전혀 형성되지 않는다.

[0172] 실시예

[0173] 본 발명은 다음 실시예를 참조로 추가로 기술된다. 그러나, 이러한 실시예들은 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0174] 실시예 1 - 제조 방법

[0175] 이 실시예에서, 첨가되는 각 성분의 양은 실시예 2에 예시된 바와 같이 "중량" 양을 기준으로 한다.

[0176] 단계 1: 진공 탱크에서, 40 내지 50부의 에탄올을 커큐민, 케르세틴 및 피페린의 양과 혼합한다.

- [0177] 단계 2: 혼합은 모든 성분이 용해될 때까지 약 40 내지 50℃의 온도에서 환류 하에 일어난다.
- [0178] 단계 3: 혼합 오일 및 레시틴의 양을 먼저 함께 예비혼합한 다음, 단계 2에 의해 형성된 용액에 첨가한다.
- [0179] 단계 4: 30분 환류 후에, 단계 3으로부터 혼합물을 약 40 내지 50℃에서 1 내지 2시간 동안 느린 진공 하에, 이어서, 모든 에탄올이 비등 제거될 때까지 완전한 진공 하에 추가로 혼합하고, 증발기로 수집하여 복합체로서 인지질에 결합된 커큐민을 남긴다.
- [0180] 실시예 2 - 본 발명의 예시적 조성물

표 1

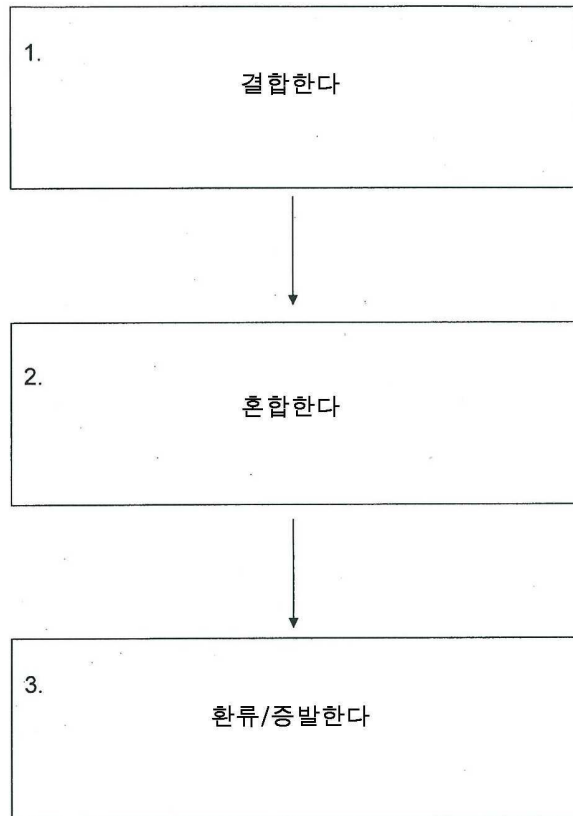
| | | |
|--------|------------|-----------|
| [0181] | 성분 | 상대적 양 |
| | 데메톡시커큐민 | 3.76% w/w |
| | 혼합 오일 | 31.9% w/w |
| | 식물성 오일 레시틴 | 63.9% w/w |
| | 피페린 | 0.04% w/w |
| | 케르세틴 | 0.2% w/w |
| | 총계 | 약 100% |

- [0182] 실시예 3
- [0183] 안정성에 대한 커큐민-인지질 복합체의 형성 효과를 설명하기 위해, 다음 연구가 수행되었다.
- [0184] 대조군 조성물은 4중량% 커큐민 분말을 블렌더로 500ml의 혼합 오일과 직접 혼합하여 생성하였다. 혼합물을 블렌더에서 20분 동안 격렬하게 혼합하였다.
- [0185] 이어서, 필적하는 실험 조성물(4% 커큐민)을 실시예 1(제조 방법) 및 2(실시예 조성물)에 개요된 방법에 따라 그리고 본 발명에 따라 생성하였다.
- [0186] 대조군 및 실험 조성물 둘 다를 IEC DPR6000 원심분리기에 위치시키고, 5,400G에 1시간 동안 적용하였다. 생성되는 침전을 대조군 혼합물 각각을 위해 칭량하였다.
- [0187] 결과는, 대조군 조성물이 가용성 커큐민으로서 단지 0.3중량%를 가진다는 것을 나타냈다. 이는 0.2 내지 0.5%w/w의 커큐민의 공지된 용해화 비율과 서로 관련이 있다. 대조적으로, 실험 조성물은 임의의 침전을 생성하지 않아 전체 4% w/w의 커큐민이 혼합 오일 또는 레시틴으로부터의 인지질에 결합되었다는 것을 나타낸다.

- [0188] 실시예 4
- [0189] 본 발명자들은 해상동식물 오일만을 갖는 조성물과 해상동식물 오일 및 레시틴을 모두 갖는 조성물을 비교한다. 커큐민의 농도는 두 조성물에 대해 4% w/w로 유지시켰다. 복합체의 안정성은 레시틴을 갖는 조성물에서 영향을 받지 않았다는 것이 밝혀졌다. 이는, 편리한 캡슐화 기술은 여전히 커큐민 부하량이 4% w/w를 초과하여 증가될 때에도 레시틴 함유 조성물에 대해 달성될 수 있다는 것을 의미한다.
- [0190] 본 발명의 측면은 단지 실시예로써 기술되었고, 변형 및 추가가 발명의 범위로부터 벗어나지 않고 여기에 수행될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

도면

도면1



도면2

