



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0029002  
(43) 공개일자 2020년03월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
  - A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/05 (2006.01)
  - A61K 31/12 (2006.01) A61K 36/185 (2006.01)
  - A61K 36/324 (2006.01) A61K 38/48 (2006.01)
  - A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/26 (2017.01)
  - A61K 9/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
  - A61P 3/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
  - A61K 9/1075 (2013.01)
  - A61K 31/05 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7004082
- (22) 출원일자(국제) 2018년07월11일  
  - 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년02월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/068731
- (87) 국제공개번호 WO 2019/011955  
  - 국제공개일자 2019년01월17일
- (30) 우선권주장  
  - PCT/EP2017/067382 2017년07월11일
  - 유럽특허청(EPO)(EP)
  - (뒷면에 계속)
- (71) 출원인  
  - 아쿠아노바 아게
  - 독일연방공화국, 64295 다름슈타트, 비르켄베크 8-10
- (72) 발명자  
  - 베남, 다리우쉬
  - 독일 64380 로스도르프 슈탈베르크 9
- (74) 대리인  
  - 박장원

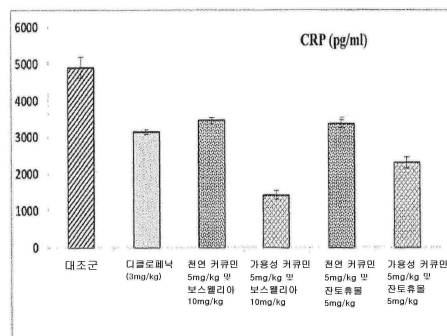
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 **커큐민 및 선택적으로 적어도 1종의 다른 활성 물질을 갖는 가용화물**

(57) 요약

인간 또는 동물 생명체에게 커큐민의 건강-촉진 및 치유 특성을, 적어도 1종의 추가 활성 물질과 조합하여 이용 가능하도록 하기 위해, 본 발명은 10 중량% 이하, 좋기로는 7.5 중량% 이하, 가장 좋기로는 6 중량%의 커큐민 함량, 및 HLB 값이 18 미만, 좋기로는 13 내지 18인 적어도 1종의 유효제, 즉 폴리소르베이트 80 또는 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80과의 혼합물로 이루어지거나 이들을 함유하는 가용화물을 제공하되, 상기 가용화물에서 커큐민-로딩된 미셀의 평균 직경은 5 nm 내지 40 nm, 좋기로는 6 nm 내지 20 nm, 가장 좋기로는 7 nm 내지 10 nm이고, 상기 가용화물은 특히 염증, 암 관련 질환 및 기타 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품 및/또는 식이 보조제로서 사용되기 위한 것인 가용화물을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 31/12* (2013.01)  
*A61K 36/185* (2013.01)  
*A61K 36/324* (2013.01)  
*A61K 38/482* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61K 47/26* (2013.01)  
*A61K 9/0095* (2013.01)  
*A61P 29/00* (2018.01)  
*A61P 3/00* (2018.01)

(30) 우선권주장

PCT/EP2017/067381 2017년07월11일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
10 2017 115 496.5 2017년07월11일 독일(DE)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

10 중량% 이하, 좋기로는 7.5 중량% 이하, 가장 좋기로는 6 중량% 함량의 커큐민; 및,

HLB 값이 18 미만, 좋기로는 13 내지 18 범위인 적어도 1종의 유화제, 즉, 폴리소르베이트 80 또는 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80의 혼합물

를 함유하거나, 특히 이들로 이루어지는 가용화물로서,

여기서 커큐민-로딩된 미셀의 평균 직경은 5 nm 내지 40 nm, 좋기로는 6 nm 내지 20 nm, 가장 좋기로는 7 nm 내지 10 nm이고,

염증, 암, 알츠하이머병, 파킨슨병, 비만, 고콜레스테롤증, 혈당 증가, 당뇨병, 대사증후군, 및/또는 자가면역 질환, 다발성경화증 (MS)와 관련된 질병의 치료 및/또는 예방, 내장 지방 감소, 열 발생, 콜레스테롤 감소, 특히 LDL 콜레스테롤 감소, 및/또는 혈중 글루코스(혈당) 감소 및/또는 혈중 트리글리세라이드 감소, 황반 색소 밀도 개선, 산화 스트레스 감소 및/또는 간세포에서의 지방 축적 감소, 특히 지방간 질환, 프리드리히 운동실조증, 리소좀 질환, 특히 테이-삭스병(Tay-Sachs disease), 동맥경화, 심장 질환, 관절염의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품으로서 사용하기 위한 것인 가용화물.

#### 청구항 2

10 중량% 이하, 좋기로는 8 중량% 이하, 가장 좋기로는 3 중량% 내지 7 중량% 함량의 커큐민; 및

적어도 1종의 추가 활성 물질; 및

HLB 값이 18 미만, 좋기로는 13 내지 18 범위인 적어도 1종의 유화제, 즉, 폴리소르베이트 80 또는 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80의 혼합물

을 함유하거나 특히 이들로 이루어지는 가용화물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서,

적어도 1종의 추가 활성 물질은

2차 피토케미컬, 특히 플라보노이드, 천연 페놀, 특히 잔토휴몰과 같은 칼콘, 특히 프랑킨센스 나무, 감초로부터의 식물 추출물, 칸나비노이드, 효소, 특히 세라뎀나제, 코엔자임 Q<sub>10</sub>, α-리포산, 레스베라트롤

로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 물질을 포함하는 것인 가용화물.

#### 청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

염증, 암, 알츠하이머병, 파킨슨병, 비만, 고콜레스테롤증, 혈당 증가, 당뇨병, 대사증후군, 및/또는 자가면역 질환, 다발성경화증 (MS)와 관련된 질병의 치료 및/또는 예방, 내장 지방 감소, 열 발생, 콜레스테롤 감소, 특히 LDL 콜레스테롤 감소, 및/또는 혈중 글루코스(혈당) 감소 및/또는 혈중 트리글리세라이드 감소, 황반 색소 밀도 개선, 산화 스트레스 감소 및/또는 간세포에서의 지방 축적 감소를 위한 의약품, 특히 지방간 질환, 프리드리히 운동실조증, 리소좀 질환, 특히 테이-삭스병(Tay-Sachs disease), 동맥경화, 심장 질환, 관절염의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품으로서 사용되기 위한 것인 가용화물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서,

소염 약물로서 및/또는 항생제로서 및/또는 암, 알츠하이머병, 파킨슨병, 비만, 고콜레스테롤증, 혈당 증가, 당뇨병, 대사증후군, 및/또는 자가면역 질환, 다발성경화증 (MS), 내장 지방 감소, 열 발생, 콜레스테롤 감소, 특히 LDL 콜레스테롤 감소용 의약품으로서, 및/또는 혈중 글루코스(혈당) 감소 효과 및/또는 혈중 트리글리세라이드 감소 효과, 황반 색소 밀도 개선 효과, 산화 스트레스 감소 효과 및/또는 간세포에서의 지방 축적 감소 효과가 있는 의약품으로서, 특히 지방간 질환, 프리드리히 운동실조증, 리소좀 질환, 특히 테이-삭스병(Tay-Sachs disease), 동맥경화, 심장 질환, 관절염에 대한 효과가 있는 의약품으로서 사용되기 위한 것인 가용화물.

**청구항 6**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 기재된 가용화물의 형태로 500 mg의 커큐민을 경구 투여한지 1시간 후 측정된 인간 혈장 중의 총 커큐미노이드 농도는 혈장 mL 당 약 500 ng 커큐미노이드 ± 혈장 mL 당 100 ng 커큐미노이드인 가용화물.

**청구항 7**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 24시간에 걸쳐 총 커큐민 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적(AUC)으로서 측정된 인간 혈장 중 총 커큐미노이드 농도는 약 9,500 내지 약 10,000 nmol · h/L 범위인 가용화물.

**청구항 8**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 가용화물을 커큐민 5 mg/kg 체중의 용량으로 1회 투여한 후 관절염 래트의 혈청에서 C-반응성 단백질(CRP)의 농도로서 측정되는 소염 활성은 약 2100 pg/mL 내지 약 2500 pg/mL 범위인 가용화물.

**청구항 9**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 가용화물을 커큐민 10 mg/kg 체중의 용량으로 1회 투여한 후 관절염 래트의 혈청에서 C-반응성 단백질(CRP)의 농도로서 측정되는 소염 활성은 약 약 1400 pg/mL 내지 약 1800 pg/mL의 범위인 가용화물.

**청구항 10**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 가용화물을 커큐민 5 mg/kg 체중의 용량으로 1회 투여한 후 관절염 래트의 혈청에서 미엘로퍼옥시다제(MPO)의 농도로서 측정되는 소염 효과는 약 800 mU/mL 내지 약 900 mU/mL의 범위인 가용화물.

**청구항 11**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서,

농업, 어류 양식 및/또는 원예 및/또는 식품 위생 분야에서의 사용 및/또는 소독제로서의 사용 및/또는 포장, 좋기로는 쇠고기, 가금류 또는 생선의 포장 및/또는 소독제로서의 사용을 위해 제공되는 가용화물.

**청구항 12**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 유화제 함량, 특히 폴리소르베이트 함량은 적어도 70 중량%, 좋기로는 75 중량% 내지 95 중량% 범위, 가장 좋기로는 79 중량% 내지 88 중량% 범위인 가용화물.

**청구항 13**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 가용화물은 최대 20 중량%, 좋기로는 최대 15 중량%의 에탄올을 함유하는 것인 가용화물.

**청구항 14**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 가용화물은 최대 25 중량%, 좋기로는 12 중량% 내지 20 중량%, 가장 좋기로는 최대 10 중량%의 글리세롤을 함유하는 것인 가용화물.

**청구항 15**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 가용화물은 최대 10 중량%, 종기로는 최대 7 중량%의 물을 부가적으로 함유하는 것인 가용화물.

**청구항 16**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 생리 조건(pH 1.1 및 37°C) 하, 증류수에 의해 1:500의 비율로 희석된 가용화물 회석물 중 미셀의 직경 분포는 약  $d_{10} = 6 \text{ nm}$  내지 약  $d_{90} = 20 \text{ nm}$ 인 가용화물.

**청구항 17**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 가용화물의 혼탁도는 생리적 조건(pH 1.1 및 37°C) 하, 1:50 또는 1:500의 비율로 물로 희석된 가용화물의 회석물에 대해 ISO 7027 표준 사양에 따라 적외선을 이용한 광산란 측정에 의해 측정시, 25 FNU 미만, 종기로는 3 FNU 미만인 것인 가용화물.

**청구항 18**

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 기재된 가용화물로 충전된 캡슐로서, 상기 캡슐은 연질 젤라틴 캡슐 또는 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 젤라틴-무함유 캡슐 또는 경질 젤라틴-무함유 캡슐, 예컨대 셀룰로스 캡슐의 형태인 캡슐.

**청구항 19**

제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 기재된 가용화물을 함유하는 유체로서, 상기 유체는 식품, 식이 보조제, 음료, 화장품 및 의약품으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 유체.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 유체는 가용화물의 수성 회석액을 포함하는 것인 유체.

**청구항 21**

염증, 압, 알츠하이머병, 파킨슨병, 비만, 고콜레스테롤증, 혈당 증가, 당뇨병, 대사증후군, 및/또는 자가면역 질환, 다발성경화증 (MS)와 관련된 질병의 치료 및/또는 예방, 내장 지방 감소, 열 발생, 콜레스테롤 감소, 특히 LDL 콜레스테롤 감소, 및/또는 혈중 글루코스(혈당) 감소 및/또는 혈중 트리글리세라이드 감소, 황반 색소 밀도 개선, 산화 스트레스 감소 및/또는 간세포에서의 지방 축적 감소, 특히 지방간 질환, 프리드리히 운동실조증, 리소좀 질환, 특히 테이-삭스병(Tay-Sachs disease), 동맥경화, 심장 질환, 관절염의 치료 및/또는 예방을 위한 방법으로서, 상기 방법은

식이 보조제 소비자 또는 환자에게 제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 기재된 가용화물, 특히 제18항에 기재된 캡슐 또는 제19항 또는 제20항 중 어느 하나의 항에 기재된 유체를 특히 경구 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 식이 보조제 소비자 또는 환자에게 커큐민 0.5 mg/kg 체중 내지 1 mg/kg 체중의 용량 범위, 종기로는 0.81 mg/kg 체중의 용량으로 가용화물을 투여하되, 특히 1일 1회 투여하는 방법.

**청구항 23**

제21항 또는 제22항에 있어서, 식이 보조제 소비자 또는 환자에게 보스웰리아 1 mg/kg 체중 내지 2 mg/kg 체중의 용량, 종기로는 1.62 mg/kg 체중의 용량으로 가용화물을 투여하되, 특히 1일 1회 투여하는 방법.

**청구항 24**

제21항 및/또는 제22항 및/또는 제23항에 있어서, 식이 보조제 소비자 또는 환자에게 잔도휴물 0.5 mg/kg 체중 내지 1 mg/kg 체중의 용량, 종기로는 0.81 mg/kg 체중의 용량으로 가용화물을 투여하는 방법.

**청구항 25**

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 기재된 가용화물을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은

(d) 폴리소르베이트 80 및/또는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80과의 혼합물을 제공하는 단계;

(e) 적어도 1종의 추가 활성 물질, 특히 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 추출물 및/또는 잔토휴물을 첨가하는 단계;

(f) 커큐민 분말을 첨가하는 단계;

를 포함하되, 단계 (a)는 온도를 40℃ 내지 62℃의 온도 범위, 증기로는 45℃ 내지 57℃의 온도 범위, 가장 좋기로는 48℃ 내지 52℃의 온도 범위로 가열하는 것을 포함하고; 및

단계 (b)는 온도를 단계 a)에 비해 변하지 않게 유지하거나, 또는 60℃ 내지 75℃의 온도 범위, 증기로는 61℃ 내지 70℃의 온도 범위, 가장 좋기로는 63℃ 내지 67℃의 온도 범위로 가열하는 것을 포함하며; 및

단계 (c)는 82℃ 내지 97℃의 온도 범위, 증기로는 83℃ 내지 92℃의 온도 범위, 가장 좋기로는 85℃ 내지 89℃의 온도 범위로 가열하는 것을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 단계 (b)에 앞서, 40℃ 내지 62℃의 온도 범위, 증기로는 45℃ 내지 57℃의 온도 범위, 가장 좋기로는 내지 52℃의 온도 범위의 물을 첨가하는 단계 (b1)을 수행하는 것인 방법.

#### 청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 단계 (b1)은 40℃ 내지 62℃의 온도 범위, 증기로는 45℃ 내지 57℃의 온도 범위, 가장 좋기로는 48℃ 내지 52℃의 온도 범위의 에탄올을 첨가하는 것을 더 포함하는 방법.

#### 청구항 28

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 기재된 가용화물의 제조방법으로서,

(a) 폴리소르베이트 80 및/또는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80과의 혼합물 및 적어도 하나의 제1 활성 물질, 특히, α-리포산을 제공함으로써 제1 조제물을 제조하는 단계;

(b) 물 및 적어도 1종의 추가 활성 물질, 특히 세라렙타제를 제공함으로써 제2 조제물을 제조하는 단계;

(c) 적어도 1종의 추가 활성 물질, 특히 잔토휴물 및/또는 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 추출물 및/또는 글라보노이드 및/또는 레스베라트롤 및/또는 코엔자임 Q<sub>10</sub>, 을 첨가하고 커큐민 분말을 단계 (b)로부터의 제2 조제물에 첨가하는 단계;

(d) 단계 (a)로부터의 제1 조제물 및 단계 c)로부터의 제2 조제물을 조합하는 단계로서, 단계 (a) 내지 (d)가 실시되는 동안 온도는 18℃ 내지 22℃ 범위인 단계;

(e) 80℃ 내지 97℃의 온도 범위, 증기로는 83℃ 내지 92℃의 온도 범위, 가장 좋기로는 85℃ 내지 89℃의 온도 범위로 가열하는 단계

를 포함하는 방법.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 단계 (c)는 에탄올 및/또는 글리세롤 및/또는 MCT 오일 및/또는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 80 및/또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80과의 혼합물을 첨가하는 것을 더 포함하는 방법.

#### 청구항 30

제2항 내지 제17항에 기재된 가용화물의 제조방법으로서,

(b) 폴리소르베이트 80 및/또는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80과의 혼합물 및 글리세롤의 혼합물 및 에탄올의 혼합물을 제공하는 단계;

(b) 적어도 1종의 추가 활성 물질, 특히 홉으로부터의 경질 수지의 에탄올 추출물, 특히 Xantho-Flav Pure 분말을 첨가하는 단계로서

상기 단계 (a)는 40℃ 내지 62℃의 온도 범위, 종기로는 45℃ 내지 57℃의 온도 범위, 가장 종기로는 48℃ 내지 52℃의 온도 범위로 가열하는 것을 포함하고;

상기 단계 (b)는 60℃ 내지 75℃의 온도 범위, 종기로는 61℃ 내지 70℃의 온도 범위, 가장 종기로는 63℃ 내지 67℃의 온도 범위로 가열하는 것을 포함하는 것인 단계; 및

(c) 70℃ 내지 92℃의 온도 범위, 종기로는 75℃ 내지 87℃의 온도 범위, 가장 종기로는 78℃ 내지 82℃의 온도 범위에서 커큐민 분말을 첨가하는 단계;

(d) 80℃ 내지 97℃의 온도 범위, 종기로는 83℃ 내지 92℃의 온도 범위, 가장 종기로는 85℃ 내지 89℃의 온도 범위로 가열하면서 글라보노이드를 첨가하는 단계

를 포함하는 방법.

### 청구항 31

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 기재된 가용화물의 제조방법으로서, 커큐민 가용화물과 적어도 1종의 추가 활성 물질의 가용화물을 혼합하되 특히 이들 개별 가용화물을 1:1의 정량적인 비율로 혼합하는 것인 방법.

### 청구항 32

특히 제31항에 기재된 방법에 사용하기 위한, 잔토휴물 가용화물의 제조방법으로서,

(a) 홉으로부터의 경질 수지의 에탄올 추출물, 특히 Xantho-Flav Pure 분말을 제공하는 단계;

(b) 폴리소르베이트 80 및/또는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80과의 혼합물을 첨가하는 단계를 포함하되,

여기서 단계 (b)는 80℃ 내지 95℃의 온도 범위, 종기로는 81℃ 내지 90℃의 온도 범위, 가장 종기로는 83℃ 내지 87℃의 온도 범위로 가열하는 것을 포함하는 방법.

### 청구항 33

제32항에 있어서, 단계 (b)에 앞서서, 하기 (b1) 단계, 즉

(b1) 홉으로부터의 경질 수지의 에탄올 추출물, 특히 Xantho-Flav Pure 분말을, 40℃ 내지 62℃의 온도 범위, 종기로는 45℃ 내지 57℃의 온도 범위, 가장 종기로는 48℃ 내지 52℃의 온도 범위로 가열하면서 에탄올에 용해시키는 것을 포함하는 단계를 수행하는 방법.

### 청구항 34

특히 제31항에 기재된 방법에 사용하기 위한, 효소 가용화물, 특히 세라펩타제 가용화물의 제조방법으로서, 상기 방법은

(a) 물 및 효소, 특히 세라펩타제를 제공하는 단계;

(b) MCT 오일을 첨가하는 단계;

(c) adding 폴리소르베이트 80 및/또는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80과의 혼합물을 첨가하는 단계

를 포함하되,

단계(a)를 수행하는 동안의 온도는 18℃ 내지 22℃ 범위이고;

단계 (b)는 77℃ 내지 93℃의 온도 범위, 종기로는 80℃ 내지 90℃의 온도 범위, 가장 종기로는 83℃ 내지 87℃의 온도 범위로 가열하는 것을 포함하는 것인 방법.

### 발명의 설명

**기술 분야**

- [0001] 본 발명은 커큐민 및 선택적으로 적어도 1종의 추가 활성 물질을 포함하는, 제1항에 기재된 용도에 사용하기 위한 가용화물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 가용화물을 함유하는 유체(fluid), 이러한 가용화물 또는 유체로 충전된 캡슐, 및 이러한 가용화물을 함유하는 식이 보조제 및/또는 의약품에 관한 것이다.
- [0002] 커큐민은 다양한 잠재적인 약리학적 특징에 기초한 활성 물질로서 논의되고 있다. 예를 들어, 커큐민은 항산화제로서의 용도와 함께 암에 대해서 뿐만 아니라 바이러스와 세균에 대한 효능은 물론 소염 효과도 갖는 것으로 나타나고 있다. 따라서, 커큐민의 용도로서 예를 들어, 파킨슨병, 알츠하이머병, 당뇨병, 대장 종양, 췌장암, 및 간 장애에 대한 것을 들 수 있다.

**배경 기술**

- [0003] 경구 섭취 후 활성 물질이 혈류로 유입되기 위해서는, 활성 물질이 소장외 혈관 장벽을 통과하고, 이어서 간에서 대사되어 생체이용가능한 분획으로서 간 정맥에 유입되어야 한다. 섭취되어 체내로 방출된 총 활성 물질의 나머지는 장에서 미생물에 의해 분해되거나 대변 또는 담즙으로 제거된다.
- [0004] 본 발명자는 이미 천연 커큐민에 비해 생체이용률을 상당히 증가시킨 커큐민 가용화물을 이미 만들어낸 바 있다. 이 가용화물은 국제특허출원 WO 2014094921 A1에 기재되어 있다. 놀랍게도, 몇몇 연구에서, 그의 높은 생체이용률에 더하여, 특정 제형의 이 커큐민 가용화물은 특히 염증 또는 암과 관련된 질병 증상의 감소에 예상치 못한 더 큰 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.
- [0005] 천연 형태와 비교하여 이 발명에 따른 활성 물질의 미셀화(micellization)로 인한 독성은 세포 생존능에 대한 MTT 분석에 대한 연구에 기초하여 배제될 수 있다. MTT 분석에 의한 세포 생존능의 검증은 황색 수용성 염료인 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT)의 청자색의 비수용성 포르마잔으로의 환원에 기초한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0006] 본 발명자들은 따라서 적어도 1종의 추가 활성 물질과의 조합을 고려하여 인간 또는 동물 생명체에 이용가능한 커큐민의 건강-촉진 또는 치료 특성을 제공하는 제제를 제공하는 목표를 자체 설정하였다. 특히, 본 발명의 목적은 적어도 1종의 추가 활성 물질과 조합된 커큐민의 가능한 가장 높은 생체이용률을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0007] 이러한 목적은 제1항에 따른 가용화물을 사용하여 놀랍도록 간단한 방식으로 달성된다. 이 가용화물은 10 중량% 이하, 좋기로는 7.5 중량% 이하, 가장 좋기로는 6 중량% 함량의 커큐민 및, HLB 값이 13 내지 18 범위인 적어도 1종의 유화제, 즉, 폴리소르베이트 80 또는 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80의 혼합물로 구성되거나 또는 이들을 함유하되, 여기서 커큐민-로딩된 미셀의 평균 직경은 5 nm 내지 40 nm, 좋기로는 6 nm 내지 20 nm, 가장 좋기로는 7 nm 내지 10 nm이고, 특히, 염증, 암, 알츠하이머병, 파킨슨병, 비만, 고콜레스테롤증, 혈당 증가, 당뇨병, 대사증후군, 및/또는 자가면역 질환, 다발성경화증 (MS)와 관련된 질병의 치료 및/또는 예방, 내장 지방 감소, 열 발생, 콜레스테롤 감소, 특히 LDL 콜레스테롤 감소, 및/또는 혈중 글루코스(혈당) 감소 및/또는 혈중 트리글리세라이드 감소, 황반 색소 밀도 개선, 산화 스트레스 감소 및/또는 간 세포에서의 지방 축적 감소를 위한 의약품, 특히 지방간 질환, 프리드리히 운동실조증, 리소좀 질환, 특히 테이-삭스병(Tay-Sachs disease), 동맥경화, 심장 질환, 관절염의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품으로서 사용하기 위한 것이다.
- [0008] 본 발명자는 또한 치유 과정 또는 건강 유지에 대한 커큐민의 긍정적인 효과가 놀랍게도, 적어도 부분적으로 다른 활성 물질과의 조합에 의해 상승적으로 이용될 수 있음을 발견하였다. 유리한 일 구체예에서, 본 발명은 10 중량% 이하, 좋기로는 8 중량% 이하, 가장 좋기로는 3 중량% 내지 7 중량% 함량의 커큐민; 및, HLB 값이 18 미만, 좋기로는 13 내지 18 범위인 적어도 1종의 유화제, 특히, 폴리소르베이트 80 또는 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80의 혼합물로 이루어지거나 또는 이들을 함유하는 가용화물을 제공한다.
- [0009] 유리한 일 구체예에서, 가용화물은 경구 투여가능한 형태로, 특히 1일 0.5mg/kg 체중 내지 1 mg/kg 체중 범위의

커큐민 용량, 종기로는 0.81 mg/kg 체중의 용량으로 제공된다.

- [0010] 본 출원의 목적상, "활성 물질"이라는 용어는 약학적 유효 농도로 제공되고 종기로는 약학적 효과를 목적으로 첨가되는 물질을 지칭한다. 여기서, 각각의 활성 물질의 명칭은 체내에서 활성 물질로 및/또는 그의 생물학적 활성 형태로 전환되는 물질을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0011] 본 출원의 목적상, 이러한 "활성 물질"은 식물에 의해 에너지 대사도 또는 동화 대사나 이화 대사에 있어서도 아닌 식물에 의해 화합물로서 생성되는 2차 피토케미컬(phytochemicals)을 포함한다. 본 출원의 의미상 2차 피토케미컬 및 따라서 활성 물질의 한 가지 그룹은 플라보노이드이다. 본 출원의 의미상 활성 물질은 또한 레스베라트롤(resveratrol)과 같은 천연 폴리페놀 또는 감초의 폴리페놀 및 천연 페놀, 특히 잔토휴몰(xanthohumol)과 같은 칼콘을 포함하고, 추출제(extractant)를 이용하여 식물 또는 식물의 일부로부터 추출된 물질인, 식물 추출물도 포함한다. 여기에는 홉 또는 감초 식물의 뿌리 물질에서 추출한 추출물이 포함된다. 활성 물질은 추출제 내에 여전히 용해되어 있어도 "추출물"로 지칭된다.
- [0012] 본 출원의 의미상 활성 물질은 효소도 포함한다. 본 출원에서 활성 물질로서 효소의 일례는 세라펩타제(serrapeptase)이다. 그러나, 본 출원이 이 효소에 한정되는 것은 아니다.
- [0013] 프랑킨센스 나무의 수지 추출물, 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 추출물은 몇몇 펜타사이클계 트리테르펜을 함유하는데 이들은 합쳐서 총 보스웰산(total boswellic acids ("총 BAs"))이라고 종종 칭해진다. "보스웰산(보스웰산)"이라는 용어는 전술한 프랑킨센스 나무의 수지에서 자연발생하는 일군의 화학적 화합물을 가리킨다. 2 가지 기본 구조는  $\alpha$ -보스웰산과  $\beta$ -보스웰산이다. 또한, 보스웰산의 일부 유도체들, 특히 11 위치에 케토기를 가지거나 및/또는 3 위치가 아세틸화된 화합물이 알려져 있다. 현재 특히 약리학적 효과 측면에서 유의하다고 여겨지는 보스웰산에는  $\alpha$ -보스웰산 ( $\alpha$ BA) 및  $\beta$ -보스웰산 ( $\beta$ BA) 그리고 이들의 유도체인 11-케토- $\beta$ -보스웰산 (KBA); CAS 17019-92-0) 및 3-O-아세틸-11-케토- $\beta$ -보스웰산 (AKBA); CAS 67416-16-9), 및 3-O-아세틸- $\alpha$ -보스웰산 (A $\alpha$ BA), 및 3-O-아세틸- $\beta$ -보스웰산(A $\beta$ BA)이 포함된다. 특히 유도체 AKBA는 소염 효과를 갖는 것으로 여겨지고 있다.
- [0014] 본 출원의 문맥 상, 특히 "보스웰리아 가용화물"이라는 용어에서 "보스웰리아"라는 용어는 상기 "보스웰리아"라는 용어가 프랑킨센스 나무의 수지로부터 유래한 활성 물질, 즉, 적어도 1종의 보스웰산 및/또는 보스웰산의 적어도 1종의 유도체를 가리킨다. "보스웰산 가용화물"이라는 용어는 적어도 1종의 보스웰산의 미셀 제형을 가리키는 것으로 이것은 또한 적어도 1종의 보스웰산 유도체 역시도 함유할 수 있다.
- [0015] 잔토휴몰(잔토휴몰)은 홉에서 자연발생하는 플라보노이드이다. 이것은 칼콘에 할당되어 지금까지 홉에서만 확인된 프레닐화된 식물성 폴리페놀이다. 쓴맛의 홉 품종은 아로마 품종보다 잔토휴몰의 함량이 훨씬 높다. 테스트에서, 잔토휴몰은 암 세포의 출현 및 발달에 대해 효과적인 것으로 밝혀졌다. 실험실 실험에서, 잔토휴몰은 뇌의 신경 세포를 보호할 수 있어 알츠하이머 또는 파킨슨병과 같은 질병의 진행을 늦추는데 도움이 될 수 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0016] 중쇄 트리글리세라이드의 소수성 감초 폴리페놀로 구성된 감초 플라보노이드 오일(LFO)은 체지방 감소와 관련된 체중 감소 효과가 있다. 또한, 항산화 특성은 감초의 에탄올 추출물에 기인한다. 글라브리딘 농도가 3%인 감초 플라보노이드 오일의 브랜드 명칭은 "KANEKA 글라보노이드™"이다. 이하에서는 이를 "글라보노이드(glavonoid)"라고도 칭한다.
- [0017] 레스베라트롤은 폴리페놀에 속하는, 항산화 특성을 갖는 피토알렉신이다. 이 물질은 포도, 예를 들어 적포도 껍질에서 비교적 많은 양으로도 발견되지만 라스베리, 뽕나무, 자두, 땅콩 및 호장근(Japanese Knotweed)에서도 발견된다. 레스베라트롤은 또한 포도나무 자체에서 분리될 수도 있다. 온라인 백과사전 Wikipedia의 항목에 따르면, 시험관내 연구 결과 잠재적인 항암 활성 및 죽상동맥 경화증, 심장 질환, 알츠하이머병, 관절염 및 일부 자가면역 질환과 같은 질병에서 유리한 효과의 증거를 보여주었다.
- [0018] 세라티아 펩타다제 또는 세라펩타제는 누에의 장에 사는 세균인 세라티아(Serratia)에 의해 생성된 단백질 분해 효소이다. 세라펩타제는 유기체에 의한 통증, 염증, 외상성 부종 및 과도한 점액 분비를 완화시키는데 유리한 효과를 갖는 것으로 알려져 있다. 이것은 아세틸살리실산, 이부프로펜 또는 기타 비스테로이드성 진통제와 유사한 소염 및 진통제처럼 효과적이라고 한다. 이것은 또한 조직에서 섬유소 용해성 소염 및 항부종 작용을 유발한다고 한다. 모든 효소와 마찬가지로, 세라펩타제는 위장에 의해 생성된 산에 민감하다. 따라서, 위장 통과를 허용하는 제형을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

- [0019] 본 발명에 따른 가용화물은 1종 이상의 보스웰산 및/또는 1종 이상의 보스웰산 유도체를 10 중량% 이하, 좋기로는 8 중량% 이하, 가장 좋기로는 4.7 중량% 내지 6.6 중량%의 함량으로 함유할 수 있다.
- [0020] 높은 보스웰리아 비율로 인해, 본 발명은 그의 유리한 일 구체예에서, 1종 이상의 보스웰산 및/또는 1종 이상의 보스웰산 유도체의 공급원으로서, 에틸 아세테이트를 이용한 추출에 의한 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 수지로부터 얻은 추출물을 함유하되, 여기서 보스웰산은 추출물 중 적어도 85 중량%의 농도로 함유되는 것인 가용화물을 상정한다.
- [0021] 본 발명에 따른 가용화물은 잔토희몰을 10 중량% 이하의 양, 좋기로는 5 중량% 이하의 양, 가장 좋기로는 1 중량% 내지 3 중량%의 양으로 함유할 수 있다.
- [0022] 잔토희몰의 높은 비율로 인해, 본 발명은, 그의 유리한 일 구체예에서, 잔토희몰의 공급원으로서 홉으로부터의 경질 수지의 에탄올 추출물을 함유하되, 상기 추출물 중 잔토희몰의 농도가 65 중량% 내지 95 중량% 범위, 좋기로는 80 중량% 내지 92 중량%의 농도 범위인 가용화물을 상정한다. 특히 이하에서 보다 상세하게 논의될 "Xantho-Flav Pure" 또는 "Xantho-Flav"가 본 발명의 잔토희몰 공급원으로서 사용될 수 있다.
- [0023] 본 발명에 따른 가용화물은 감초 뿌리 추출물, 특히 감초 뿌리 추출물의 소수성 용액을 함유하는 유체, 좋기로는 글라보노이드, 및/또는 글라브리딘을, 35 중량% 이하, 좋기로는 20 중량% 이하, 가장 좋기로는 0.3 중량% 내지 17 중량%의 양으로 함유할 수 있다.
- [0024] 본 발명에 따른 가용화물은 레스베라트롤을 1 중량% 내지 15 중량% 범위, 가장 좋기로는 5 중량% 내지 10 중량%의 범위로 함유할 수 있다.
- [0025] 본 발명에 따른 가용화물은 세라페타제를 최대 3 중량%, 좋기로는 0.1 중량% 내지 2 중량%의 범위, 가장 좋기로는 0.18 중량% 내지 0.35 중량%의 범위로 함유할 수 있다.
- [0026] 본 발명에 따른 가용화물은 코엔자임 Q<sub>10</sub>을 최대 10 중량%, 좋기로는 0.1 중량% 내지 5 중량%의 범위, 가장 좋기로는 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 범위로 함유할 수 있다.
- [0027] 본 발명에 따른 가용화물은 α-리폰산(α-liponic acid)을 최대 10 중량%, 좋기로는 0.1 중량% 내지 5 중량%의 범위, 가장 좋기로는 0.8 중량% 내지 2.5 중량%의 범위로 함유할 수 있다.
- [0028] 커큐민 및 적어도 1종의 추가 활성 물질로 이루어지거나 또는 이들을 함유하는 가용화물은 또한 본 발명의 문맥상, 항생제로서 및/또는 염증, 암, 알츠하이머병, 파킨슨병, 비만, 고콜레스테롤증, 혈당 증가, 당뇨병, 대사증후군, 및/또는 자가면역 질환, 다발성경화증 (MS)와 관련된 질병의 치료 및/또는 예방, 내장 지방 감소, 열 발생, 콜레스테롤 감소, 특히 LDL 콜레스테롤 감소, 및/또는 혈중 글루코스(혈당) 감소 및/또는 혈중 트리글리세라이드 감소, 황반 색소 밀도 개선, 산화 스트레스 감소 및/또는 간세포에서의 지방 축적 감소를 위한 의약품, 특히 지방간 질환, 프리드리히 운동실조증, 리소좀 질환, 특히 테이-삭스병(Tay-Sachs disease), 동맥경화, 심장 질환, 관절염의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품으로서의 용도를 위해 유리하게 제공되거나 사용될 수 있다.
- [0029] 특히, 본 발명은 전술한 가용화물을 소염 약물로서 및/또는 항생제로서 및/또는 암, 알츠하이머병, 파킨슨병, 비만, 고콜레스테롤증, 혈당 증가, 당뇨병, 대사증후군, 및/또는 자가면역 질환, 다발성경화증 (MS), 내장 지방 감소, 열 발생, 콜레스테롤 감소, 특히 LDL 콜레스테롤 감소용 의약품으로서, 및/또는 혈중 글루코스(혈당) 감소 효과 및/또는 혈중 트리글리세라이드 감소 효과, 황반 색소 밀도 개선 효과, 산화 스트레스 감소 효과 및/또는 간세포에서의 지방 축적 감소 효과가 있는 의약품으로서, 특히 지방간, 프리드리히 운동실조증, 리소좀 질환, 특히 테이-삭스병(Tay-Sachs disease), 동맥경화, 심장 질환, 관절염에 대한 효과가 있는 의약품으로서 사용되도록 제공한다.
- [0030] 이러한 문맥상 본 발명에 따른 가용화물은 또한, 전술한 가용화물의 형태로 500 mg의 커큐민을 경구 투여한지 1 시간 후 측정된 인간 혈장 중의 총 커큐미노이드 농도가 혈장 mL 당 약 500 ng 커큐미노이드 ± 혈장 mL 당 100 ng 커큐미노이드인 것이 유리한 것으로 입증되었다. 24시간에 걸쳐 총 커큐민 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적 (AUC)으로서 측정된 인간 혈장 중 총 커큐미노이드 농도는 약 9,500 내지 약 10,000 nmol · h/L 범위이다. 따라서, 가용화물은 심지어 경구 투여 후에도 체내에서 대량 이용가능하다.
- [0031] 본 발명은 소염 특성이 매우 우수한 가용화물을 제공하므로 유리하다. 본 발명에 따른 가용화물을 커큐민 5 mg/kg 체중의 용량으로 1회 경구 투여한 후 관절염 래트의 혈청에서 C-반응성 단백질(C-reactive protein: CR

P)의 농도로서 측정되는 소염 활성은 약 2100 pg/mL 내지 약 2500 pg/mL 범위이고, 상기 가용화물을 커큐민 10 mg/kg 체중의 용량으로 1회 투여한 후의 CRP의 농도는 약 1400 pg/mL 내지 약 1800 pg/mL의 범위이다.

- [0032] 본 발명에 따른 가용화물을 커큐민 5 mg/kg 체중의 용량으로 1회 투여한 후 관절염 래트의 혈청에서 미엘로퍼옥시다제(MPO)의 농도로서 측정되는 소염 효과는 약 800 mU/mL 내지 약 900 mU/mL의 범위이다. 이러한 값들은 이하에서 자세히 설명되는 바와 같이, 천연 커큐민의 그것에 비해 훨씬 더 낮다.
- [0033] 본 발명에 따른 가용화물을 커큐민 5 mg/kg 체중 및 보스웰산 10 mg/kg 체중의 용량으로 1회 투여한 후 관절염 래트의 혈청에서 C-반응성 단백질(CRP)의 농도로서 측정되는, 커큐민 및 보스웰리아를 포함하는 본 발명의 가용화물의 소염 활성은, 천연 커큐민과 보스웰리아를 동일 용량으로 각각 투여한 후의 값이 약 3200 pg/mL 내지 약 3500 pg/mL인데 비해, 약 1200 pg/mL 내지 약 1500 pg/mL의 범위이다.
- [0034] 본 발명에 따른 가용화물을 커큐민 5 mg/kg 체중 및 보스웰산 10 mg/kg 체중의 용량으로 1회 투여한 후 관절염 래트의 혈청에서 미엘로퍼옥시다제(MPO)의 농도로서 측정되는, 커큐민 및 보스웰리아를 포함하는 본 발명의 가용화물의 소염 효과는 약 750 mU/mL 내지 약 815 mU/mL이므로, 따라서 이는 천연 커큐민과 보스웰리아를 동일 용량으로 각각 투여한 후의 값이 약 1150 mU/mL 내지 약 1250 mU/mL인데 비해 훨씬 낮은 것이다.
- [0035] 효소 단위(U)는 효소 활성을 가리키기 위해 카탈(kat)에 의해 대체되어 왔다. 카탈(katal)이 사용되는 경우 수치값이 변화하기 때문에, 효소 단위(U)는 의학 및 임상 화학에서 지속적으로 이용되고 있다. 1 효소 단위 U는 분당 1 마이크로-몰(micro-mole)의 기질 변환에 해당한다.
- [0036] 또한, 본 발명은 농업, 어류 양식 및/또는 원예 및/또는 식품 위생 분야에서의 사용 및/또는 소독제로서의 용도 및/또는 포장, 종기로는 쇠고기, 가금류 또는 생선의 포장 및/또는 소독제로서의 용도를 위해 제공될 수 있어 유리하다.
- [0037] 특히 커큐민을 유입한 활성 물질로서 포함하는 가용화물의 경우, 식품의 세균 오염 측면에서 본 발명에 따른 가용화물에 의한 처리는 미생물 부하의 현저한 감소를 초래한다는 것을 보여줄 수 있었다. 이 경우 커큐민은 감광제로서 효과적이다. 미생물에 의해 감염된 표면에 국소적으로 적용되어, 그 표면에 있는 미생물에 의해 흡수된 후, 표면이 광에 노출되어 감광제가 활성화되고, 이에 의해 미생물에서 반응성 산소종("산소 라디칼")이 생성되어 미생물이 이에 의해 사멸된다.
- [0038] 식품 분야, 예를 들어 항미생물 포장 분야에서, 육류와 같은 식품에 본 발명에 따른 가용화물의 수용액을 분무한 다음 PP, PE, PC 등으로 만들어진 투명 필름으로 포장한 후 광노출시켜, 이미 포장된 식품 표면을 무균적으로 유지할 수 있다. 다른 아이템의 무균 포장을 위한 대응하는 용례 역시도 본 발명의 범위에 포함된다. 이의 예로는, 외과수술용 기구 및 유사한 도구의 포장을 들 수 있다.
- [0039] 이러한 유형의 적용을 위한 본 발명에 따른 가용화물로서의 제형의 장점은 활성 물질, 특히 커큐민이 매우 높은 배수로 수성 희석하여 사용가능함에 따라, 처리된 표면의 색 부하(color load)를 실질적으로 완전히 배제시킬 수 있다는 것이다. 크기가 매우 작은 다수의 미셀로 인해, 심지어 높은 배수로 희석 처리한 경우에도, 표면 상에서 가용화물의 활성 물질의 균질하고도 충분한 분포가 달성된다. 이에 따라 예컨대 본 발명은 간단하고 매우 비용 효율적인 방식으로, 가능한 가장 무균적인 방식으로 포장 분야에 적용가능하다.
- [0040] 활성 물질의 안정한 미셀을 제공하기 위해, 유화제 함량, 특히 폴리소르베이트 함량은 가용화물에 함유되는 추가 성분들에 따라 달라지지만 본 발명의 관점에서 적어도 70 중량%, 종기로는 75 중량% 내지 95 중량% 범위, 가장 종기로는 79 중량% 내지 88 중량% 범위일 수 있다.
- [0041] 특정한 적용에 따라, 본 발명의 가용화물은 예컨대 최대 20 중량%, 종기로는 최대 15 중량%의 에탄올, 및/또는 최대 25 중량%, 종기로는 12 중량% 내지 20 중량%, 가장 종기로는 최대 10 중량%의 글리세롤, 및/또는 부가적으로 최대 10 중량%, 종기로는 최대 7 중량%의 물을 함유할 수 있다. 에탄올 첨가에 따라, 폴리소르베이트의 함량은 감소될 수 있으며, 이는 WHO에 의해 권장되는, 폴리소르베이트의 ADI값 (25 mg/kg 체중)의 관점에서 유리하다. 폴리소르베이트의 함량은 글리세롤의 첨가에 의해서도 감소될 수 있다.
- [0042] 본 발명의 가용화물은 심지어 위장 통과라는 생리 조건 하에서도, 적은 평균 입도의 좁은 입도 분포를 나타내는데; pH 1.1 및 37°C에서 증류수에 의해 1:500의 비율로 희석된 가용화물 희석물 중 미셀의 직경 분포는 약  $d_{10} = 6$  nm 내지 약  $d_{90} = 20$  nm이다. 이러한 값은 부피 분포(volume distribution)로부터 구해진 것이다. 가용화물의 미셀의 상세한 입도 분석에 대해서는 후술한다.

- [0043] 본 발명에 따라 미셀화되지 않은 커큐민 및 적어도 1종의 추가 활성 물질의 조성물 또는 커큐민 조성물에 비해 (본원발명의 가용화물의) 생체이용률이 개선되었다는 증거는 훨씬 용이하게 접근가능한 측정 기법인 가용화물의 혼탁도(turbidity) 측정에 의해 얻을 수 있다. 본 발명에 따른 제형의 결과로서, 가용화물의 혼탁도는 생리적 조건(pH 1.1 및 37°C) 하에서 1:50 또는 1:500의 비율로 물로 희석한 가용화물 희석물에 대해 ISO 7027 표준 사양에 따라 적외선을 이용한 광산란 측정에 의해 측정시, 좋기로는 25 FNU 미만, 더욱 좋기로는 3 FNU 미만이다.
- [0044] 본 발명의 가용화물의 경구 적용을 소비자 또는 환자 입장에서 보다 단순하고 편리한 방식으로 용이하게 하기 위해, 본 발명은 또한 전술한 가용화물이 충전된 캡슐도 제공하며, 여기서 상기 캡슐은 연질 젤라틴 캡슐 또는 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 젤라틴-무함유 캡슐 또는 경질 젤라틴-무함유 캡슐, 예컨대 셀룰로스 캡슐의 형태이다.
- [0045] 또한, 본 발명의 관점에서, 본 발명에 따른 가용화물은 다른 유체, 특히 액체로 통합될 수 있다. 활성 물질로 채워진 작은 미셀은 이 경우에도 유지된다. 따라서, 본 발명은 또한 전술한 바와 같은 가용화물을 함유하는 유체 역시도 제공하며, 여기서 상기 유체는 식품, 식이 보조제, 음료, 화장품 및 의약품으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 맥락에서, 유체는 특히 가용화물의 수성 희석액을 포함할 수 있다.
- [0046] 본 발명은 또한 염증, 암, 알츠하이머병, 파킨슨병, 비만, 고콜레스테롤증, 혈당 증가, 당뇨병, 대사증후군, 및/또는 자가면역 질환, 다발성경화증 (MS)와 관련된 질병의 치료 및/또는 예방, 내장 지방 감소, 열 발생, 콜레스테롤 감소, 특히 LDL 콜레스테롤 감소, 및/또는 혈중 글루코스(혈당) 감소 및/또는 혈중 트리글리세라이드 감소, 황반 색소 밀도 개선, 산화 스트레스 감소 및/또는 간세포에서의 지방 축적 감소를 위한 의약품, 특히 지방간 질환, 프리드리히 운동실조증, 리소좀 질환, 특히 테이-삭스병(Tay-Sachs disease), 동맥경화, 심장 질환, 관절염, 황반 색소 밀도 개선과 관련된 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 목적으로도 제공되며, 여기서 상기 방법은 식이 보조제 소비자 또는 환자에게 본 발명에 따른 가용화물을 특히 캡슐이나 유체로서, 특히 경구 경로로, 특히 1일 1회 투여하는 것을 포함한다.
- [0047] 본 발명의 방법의 바람직한 일 구체예에서, 가용화물은 식이 보조제 소비자 또는 환자에게 커큐민을 0.5 mg/kg 체중 내지 1 mg/kg 체중의 용량 범위, 좋기로는 0.81 mg/kg 체중의 용량으로 투여한다.
- [0048] 본 발명의 방법의 바람직한 일 구체예에서, 가용화물은 식이 보조제 소비자 또는 환자에게 보스웰리아를 1 mg/kg 체중 내지 2 mg/kg 체중의 용량 범위, 좋기로는 1.62 mg/kg 체중의 용량으로 투여한다.
- [0049] 본 발명의 방법의 바람직한 일 구체예에서, 가용화물은 식이 보조제 소비자 또는 환자에게 잔토희물을 0.5 mg/kg 체중 내지 1 mg/kg 체중의 용량 범위, 좋기로는 0.81 mg/kg 체중의 용량으로 투여한다.
- [0050] 커큐민 및 적어도 1종의 추가 활성 물질을 포함하는 본 발명에 따른 가용화물의 제조를 위해, 제조된 가용화물들을 개별적으로 한데 혼합하거나 또는 커큐민과 적어도 1종의 추가 활성 물질을 함유하는 가용화물을 직접 제조할 수 있다.
- [0051] 본 발명은 또한 전술한 가용화물의 제조 방법을 제공한다. 커큐민 및 적어도 1종의 추가 활성 물질의 공동-미셀화가 요망될 경우, 본 발명은 다음 단계들, 즉:
- [0052] (a) 폴리소르베이트 80 및/또는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 20와 폴리소르베이트 80의 혼합물을 제공하는 단계;
- [0053] (b) 적어도 1종의 추가 활성 물질, 특히 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 추출물 및/또는 잔토희물을 첨가하는 단계;
- [0054] (c) 커큐민 분말을 첨가하는 단계;
- [0055] 를 포함하는, 제1 변형 제조방법을 제공하되,
- [0056] 여기서 상기 단계 (a)는 온도를 40°C 내지 62°C의 온도 범위, 좋기로는 45°C 내지 57°C의 온도 범위, 가장 좋기로는 48°C 내지 52°C의 온도 범위로 가열하는 것을 포함하고; 및
- [0057] 상기 단계 (b)는 온도를 단계 a)에 비해 변하지 않게 유지하거나, 또는 60°C 내지 75°C의 온도 범위, 좋기로는 61°C 내지 70°C의 온도 범위, 가장 좋기로는 63°C 내지 67°C의 온도 범위로 가열하는 것을 포함하며; 및
- [0058] 상기 단계 (c)는 82°C 내지 97°C의 온도 범위, 좋기로는 83°C 내지 92°C의 온도 범위, 가장 좋기로는 85°C 내지 89°C의 온도 범위로 가열하는 것을 포함한다.

- [0059] 이러한 제조 방법에 의해 수성 희석액 중 커큐민 및 적어도 1종의 추가 활성 물질이 로딩된 미셀을 형성할 수 있는 가용화물을 제조할 수 있다. 이 목적을 위해, 적절히 채택된 온도 조절 하에 적어도 2종의 활성 물질을 상호 혼합한 다음 이들을 혼합물로서, 조합된 형태로 첨가할 수 있다.
- [0060] 구체적으로 단계 b)에 앞서서, 40°C 내지 62°C의 온도 범위, 종기로는 45°C 내지 57°C의 온도 범위, 가장 종기로는 내지 52°C의 온도 범위의 물을 첨가하는 단계 b1)을 수행할 수 있다.
- [0061] 부가적으로 또는 대안적으로, 단계 b1)은 40°C 내지 62°C의 온도 범위, 종기로는 45°C 내지 57°C의 온도 범위, 가장 종기로는 48°C 내지 52°C의 온도 범위의 에탄올을 첨가하는 것을 포함할 수 있다.
- [0062] 커큐민 및 적어도 1종의 추가 활성 물질의 공동-미셀화(co-micellization)가 관여하는 제조 방법에 대한 또 다른 옵션은 다음 단계, 즉:
- [0063] (a) 폴리소르베이트 80 및/또는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80과의 혼합물 및 적어도 하나의 제1 활성 물질, 특히,  $\alpha$ -리포산( $\alpha$ -lipoic acid)을 제공함으로써 제1 조제물을 제조하는 단계;
- [0064] (b) 물 및 적어도 1종의 추가 활성 물질, 특히 세라펩타제를 제공함으로써 제2 조제물을 제조하는 단계;
- [0065] (c) 적어도 1종의 추가 활성 물질, 특히 잔토휴몰 및/또는 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 추출물 및/또는 글라보노이드 및/또는 레스베라트롤 및/또는 코엔자임 Q<sub>10</sub>,을 첨가하고 및 커큐민 분말을 단계 (b)로부터의 제2 조제물에 첨가하는 단계;
- [0066] (d) 단계 (a)로부터의 제1 조제물 및 단계 c)로부터의 제2 조제물을 조합하는 단계로서, 단계 (a) 내지 (d)가 실시되는 동안 온도는 18°C 내지 22°C인 단계;
- [0067] (e) 80°C 내지 97°C의 온도 범위, 종기로는 83°C 내지 92°C의 온도 범위, 가장 종기로는 85°C 내지 89°C의 온도 범위로 가열하는 단계
- [0068] 를 포함하는 방법에 의한 본 발명의 제2 변형 방법에 의해 제공된다.
- [0069] 단계 c)는 에탄올 및/또는 글리세롤 및/또는 MCT 오일 및/또는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 80 및/또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80과의 혼합물을 첨가하는 것을 더 포함할 수 있다.
- [0070] 커큐민 및 적어도 1종의 추가 활성 물질의 공동-미셀화가 관여하는 제조 방법의 또 다른 옵션은 다음 단계, 즉:
- [0071] (a) 폴리소르베이트 80 및/또는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 80과의 혼합물 및 글리세롤의 혼합물 및 에탄올의 혼합물을 제공하는 단계;
- [0072] (b) 적어도 1종의 추가 활성 물질, 특히 홉으로부터의 경질 수지의 에탄올 추출물, 특히 Xantho-Flav Pure 분말을 첨가하는 단계로서
- [0073] 상기 단계 (a)는 40°C 내지 62°C의 온도 범위, 종기로는 45°C 내지 57°C의 온도 범위, 가장 종기로는 48°C 내지 52°C의 온도 범위로 가열하는 것을 포함하고;
- [0074] 상기 단계 (b)는 60°C 내지 75°C의 온도 범위, 종기로는 61°C 내지 70°C의 온도 범위, 가장 종기로는 63°C 내지 67°C의 온도 범위로 가열하는 것을 포함하는 것인 단계; 및
- [0075] (c) 70°C 내지 92°C의 온도 범위, 종기로는 75°C 내지 87°C의 온도 범위, 가장 종기로는 78°C 내지 82°C의 온도 범위에서 커큐민 분말을 첨가하는 단계;
- [0076] (d) 80°C 내지 97°C의 온도 범위, 종기로는 83°C 내지 92°C의 온도 범위, 가장 종기로는 85°C 내지 89°C의 온도 범위로 가열하면서 글라보노이드를 첨가하는 단계
- [0077] 를 포함하는 방법에 의한 본 발명의 제3 변형 방법에 의해 제공된다.
- [0078] 본 발명은 또한 적어도 그의 제조 직후, 커큐민 단독 또는 달리 또 다른 활성 물질 단독이 로딩된 수성 희석액에서 미셀을 나타내는 가용화물에 관한 것이기도 하다. 따라서, 본 발명은 또한 커큐민 가용화물 및 1종의 추가 활성 물질의 가용화물을, 특히 1:1의 개별 가용화물의 정량 비율로 혼합함으로써, 전술한 바와 같은 가용화물을 제조하는 방법도 제공한다.
- [0079] 이하에 구체예를 들어 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 다음 성분들이 사용되었다:

- [0080] **커큐민**
- [0081] 그린 리프 익스트랙션 피브티 리미티드(Green Leaf Extraction Pvt Ltd., 인도 케랄라) 사의 상품 코드가 EP-5001인 상품명 "투메릭 올레오레신 커큐민 분말 95%(Turmeric Oleoresin Curcumin Powder 95%)"을 커큐민으로서 사용하였다. 이 커큐민 분말은 CAS Number 458-37-7을 갖는다. 이것은 쿠르쿠마 롱가(*Curcuma Longa*)의 뿌리 줄기(rhizomes)를 용제 추출하여 얻은 천연 제품이다. 이 분말 커큐민 함량은 제조업체 사양에 따라 적어도 95%이다. 이 커큐민 함량은 ASTA 방법 18.0에 의해 구하였다.
- [0082] 진술한 그린 리프 익스트랙션 피브티 리미티드사의 "올레오레신 투메릭 95%" 커큐민 분말의 대체물의 예로서, 후술하는 예시적인 구체예에서 커큐민으로서 사용된, 닐람 피토-익스트랙츠(인도, 뭄바이)의 95% 커큐민 추출물, 또는 유로켵 게엠베하(독일, 그르벤젤)의 커큐민 BCM-95-SG 또는 커큐민 BCM-95-CG, 또는 헨리 라모테 오일스(독일 브레넨)의 쿠르쿠마 올레오레신 95%(Curcuma Oleoresin 95%)를 들 수 있다.
- [0083] **보스웰리아**
- [0084] 본 발명의 문맥상, 용어 "보스웰리아"는 특히 프랑킨센스 식물의 수지로부터 유래하는 추출물을 가리킨다. 구체적으로, 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 종의 추출물이 사용되었는데, 이것은 에틸 아세테이트 추출에 의해 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*)라는 학명의 식물의 수지로부터 수득된 추출물로서, 프루타롬 벨지움 엔.브이.(Frutarom Belgium N.V., 벨기에 룬데르젤)의 상품 코드 "HC22519"이다. 이 추출물을 함유하는 가용화물은 또한 그의 보스웰산 함량으로 인해 "보스웰산 가용화물"이라고도 칭해진다.
- [0085] 프랑킨센스 식물의 수지로부터의 추출물 이외에도, 본 발명에 따른 가용화물의 목적상 보스웰산 및/또는 보스웰산의 유도체를 사용할 수도 있다. 특히, 다음을 고려할 수 있다; 알파-보스웰산 (CAS 넘버 471-66-9), 베타-보스웰산 (CAS 넘버 631-69-6) 및 이들의 유도체, 3-O-아세틸-알파-보스웰산 (CAS 넘버 89913-60-0), 3-O-아세틸-베타-보스웰산 (CAS 넘버 5968-70-7), 11-케토-베타-보스웰산 (KBA, CAS 넘버 17019-92-0), 및 3-O-아세틸-11-케토-베타-보스웰산 (AKBA, CAS 넘버 67416-61-9).
- [0086] **잔토휴물**
- [0087] 사이먼 에이치. 스타이너, 호펜, 게엠베하 (Simon H. Steiner, Hopfen, GmbH, 독일 마인부르크)의 "홉스타이너 (Hopsteiner)" 브랜드의 제품인 "Xantho-Flav" 또는 "Xantho-Flav Pure"를 잔토휴물의 공급원으로서 사용하였다. 이들 두 가지 모두는 홉으로부터 생산된 천연 제품이다. 활성 물질은 홉의 폴리페놀인 잔토휴물이다. 이들은 제조업체 사양서에 따르면, "Xantho-Flav"의 경우 잔토휴물 함량이 65% 및 85%이고, "Xantho-Flav Pure"의 경우 적어도 85%인 황색 분말이다.
- [0088] "Xantho-Flav Pure" 내의 잔토휴물 및 이소잔토휴물의 농도는 외부 보정 표준 순수 XN (370nm) 또는 IX (290nm)를 사용하여 UV 분광광도 분석 또는 HPLC EBC 7.8에 따라 제조업체에 의해 정량화된다. "Xantho-Flav Pure"는 프레닐화된 플라보노이드 잔토휴물을 매우 높은 농도로 함유한다. 본 출원의 맥락상 예시적인 구체예에 있어, बै치 번호 9432의 "Xantho-Flav Pure"가 사용되었다.
- [0089] **글라보노이드/글라브리딘**
- [0090] "글라보노이드"는 활성 물질로서 글라브리딘을 함유하는, 카네카 코퍼레이션(Kaneka Corporation, 일본 오사카)의 조성물의 상품명이다. 글라브리딘은 감초 식물(*Glycyrrhiza glabra*)의 플라보노이드이다. 제품 "카네카 글라보노이드(Kaneka Glavonoid)"는 제조업체에 의하면 30%의 감초 추출물 및 70%의 식용 오일을 함유한다. "카네카 글라보노이드"는 제조업체에 따르면, 감초 식물의 폴리페놀의 주성분인 글라브리딘 3%로 표준화된 것이다. 글라브리딘의 CAS 넘버는 59870-68-7이다.
- [0091] **레스베라트롤**
- [0092] 상품명 "이브레스베라트롤(eveResveratrol)"이 레스베라트롤로서 사용되었다. 이것은 발효에 의해 수득되는 트랜스레스베라트롤이다. 이 제품은 첨가제 없이 백색 분말로서 제공된다. 트랜스레스베라트롤의 함량은 적어도 98 중량%이고 나머지는 물이다. 이 제품의 CAS 넘버는 501-36-0이고 제품 코드는 RSXOL 9800이다.
- [0093] **세라핍타제**
- [0094] 산시 파이오니아 바이오테크 컴퍼니 리미티드(Shaanxi Pioneer Biotech Co. Ltd)의 상품명 세라티오펩티다제(Serratiopeptidase) ( बै치 넘버 PBD 20170708)를 세라핍타제로서 사용하였다. 이것은 회백색 내지 담갈색의 분

말이다.

[0095] **코엔자임 Q<sub>10</sub>**

[0096] 코엔자임 Q<sub>10</sub>은 시아멘 킹덤웨이 그룹 컴퍼니(Xiamen Kingdomway 그룹 Company)로부터 구입하였다. 이것은 미생물 발효에 의해 제조된 것으로서 제조업체의 사양서에 따르면, 시스 이성질체를 0.5% 미만으로 함유한다.

[0097] **α-리폰산(알파-리폰산)**

[0098] 알파-리폰산은 지양수 토호프 파마슈티컬스 컴퍼니, 리미티드(Jiangsu Tohope Pharmaceutical Co. Ltd., 중국)로부터 구입하였다.

[0099] **폴리소르베이트 80**

[0100] 폴리소르베이트 80의 공급원은 에보닉 뉴트리션 & 케어 게엠베하(Evonik Nutrition & Care GmbH, 독일 에센)의 사양서 코드 "K04 EU-FOOD"인 "TEGO SMO 80 V FOOD" 물질이었다. 이 제품은 식품 첨가물 E 433에 대한 EU 요구 사항을 만족한다. 후술되는 예시적인 구체예에서 폴리소르베이트 80으로서 전술한 에보닉사의 TEGO SMO 80 V에 대한 대체물로서, 인코파 게엠베하(InCoPA GmbH, 독일 일러티센)의 TEGO SMO 80 V, 또는 크로다 게엠베하(CRODA GmbH, 독일 네테탈)의 Crillet 4/Tween 80-LQ-(SG), 또는 유니바(Univar) 또는 콜브 디스트리뷰션 아게(Kolb Distributions AG, 스위스 하이딩겐)의 라메소르브 SMO 20(Lamesorb SMO 20) 및 코틸렌-0/1 VL(Kotilen-0/1 VL)을 사용할 수 있다.

[0101] **폴리소르베이트 20**

[0102] 폴리소르베이트 20의 공급원은 에보닉 뉴트리션 & 케어 게엠베하(Evonik Nutrition & Care GmbH, 독일 에센)의 사양서 코드 "K09 EU-FOOD"인 "TEGO SML 20 V FOOD" 물질이었다. 이 제품은 식품 첨가물 E 433에 대한 EU 요구 사항을 만족한다. 본 발명의 문맥 상 폴리소르베이트 20으로서, 전술한 에보닉사의 TEGO SML 20의 대체물로서, 크로다 게엠베하(CRODA GmbH, 독일 네테탈)의 Crillet 1/Tween 20-LQ-(SG)을 사용할 수 있다.

[0103] **에탄올**

[0104] 본 발명의 문맥상, 에탄올은 베르켈 팔지슈 슈프리트파브릭 게엠베하 운트 컴파니 카게(Berkel Pfalzische Spritfabrik GmbH & Co. KG)로부터 구입하였다. 사양서에 의하면, "비변성 중성 알코올 1411U 과세품"의 경우, 이 제품의 에탄올 함량은 약 92.6 내지 95.2 중량%이다.

[0105] **글리세롤**

[0106] 본 발명의 문맥상 글리세롤로서 사용된 제품은 "글리카메드 99.7%" (Glycamed 99.7%)였다. 제조업체의 사양서에 의하면 이 제품의 글리세롤 함량은 적어도 99.5%이다.

[0107] **중쇄 트리글리세라이드**

[0108] 중쇄 트리글리세라이드(MCT)는 중쇄 지방산을 함유하는 트리글리세라이드이다. 중쇄 지방산에는 카프로산, 카프릴산, 카프르산 및 라우르산이 포함된다. 이들은 에켄대 코코넛 오일 및 팜 커넬 오일과 같은 열대 채소 지방에서 자연발생하는 포화 지방산이다. 이들은 유지방에도 적은 정도로 함유되어 있다. 그러나 자연에는 순수한 MCT 오일이 존재하지 않으며, 순수한 MCT 오일은 합성적으로 수득할 수 있다. 개별적인 MCT 또는 상이한 MCT들의 혼합물이 본 발명 범위 내에서 중쇄 트리글리세라이드로서 이용가능하다. 중쇄 트리글리세라이드는 MCT 오일 Delios VK Kosher(Cognis GmbH 제품, 독일 몬하임) 형태로, 또는 MCT 오일 (70/30) (Rofetan GTCC 70/30)(DHW Deutsche Hydrierwerke Rodleben GmbH 제품, 독일 테사우-로스라우, CAS 넘버 73-398-61-5)의 형태로 이용되었다.

[0109] 또한, 중쇄 트리글리세라이드는 제품 ROFETAN DTCC 70/30 (Ph. Eur.)의 형태로 사용될 수 있다. 이것은 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드로서 CAS 넘버는 73398-61-5이다. 이 제품은 출원일 당시 유효한 유럽 약전의 모노그래프 "중쇄 트리글리세라이드"에 상응한다. 제조업체는 에코그린 올레오케미컬스 디에이치더블유(Ecogreen Oleochemicals DHW, Deutsche Hydrierwerke GmbH, 독일 로드레벤)이다.

[0110] **혼합 토크페롤**

[0111] 예를 들어 혼합 토크페롤로서, 바이탄내츨러얼스(VitaeNaturals)가 제조한 식물성 오일 Vitapherole T-70 Non GMO, 중 70% 혼합된 토크페롤을 이용할 수 있다 (E306, CAS 넘버스 59-02-9, 16698-35-4, 54-28-4, 및 119-13-

1).

- [0112] 가용화물 제조시 물이 첨가될 경우, 증류수가 사용된다.
- [0113] 카이로 대학교 약학 대학의 Dr. Ing. M.T. Khayyal 교수는 커큐민, 커큐민과 보스웰리아의 조합 또는 커큐민과 잔토휴몰과의 조합의 소염 효과에 대해 연구하였는데 각 경우 천연 형태 및 본 발명에 대한 가용화된 형태에 대해 연구하였다.
- [0114] 소염 마커 및 항산화제로서의 효능을 구하였다. 체중이 150 내지 200 g인 암컷 위스타 래트를 Pearson et al. (1956)에 따라 아췌반트 유도된 관절염에 노출시켰다. 제0일에, 동물의 우측 뒷발바닥에 프로인드 아췌반트 (FCA) 0.1 ml를 서브플랜타(subplantar) 주사에 의해 투여하였다. 동물들을 8마리씩 12개 그룹으로 무작위로 나누었다.
- [0115] 그룹 1은 대조군이였다.
- [0116] 그룹 2에게는 참조 약물로서 디클로페낙을 3 mg/kg 체중의 용량으로 투여하였다.
- [0117] 그룹 3에게는 천연 커큐민을 5 mg/kg 체중의 용량으로 투여하였다.
- [0118] 그룹 4에게는 본 발명에 따라 가용화된 커큐민을 5 mg/kg 체중의 용량으로 투여하였다.
- [0119] 그룹 5에게는 천연 커큐민을 10 mg/kg 체중의 용량으로 투여하고,
- [0120] 그룹 6에게는 가용화된 커큐민을 동일한 용량으로 투여하였다.
- [0121] 그룹 7에게는 천연 잔토휴몰을 5 mg/kg 체중의 용량으로 투여하고,
- [0122] 그룹 8에게는 가용화된 잔토휴몰을 동일한 용량으로 투여하였다.
- [0123] 그룹 9에게는 5 mg/kg 체중 용량의 천연 커큐민과 10 mg/kg 체중 용량의 천연 보스웰리아 추출물의 혼합물을 투여하였다.
- [0124] 그룹 10에게는 각각 동일 용량의 가용화된 커큐민과 가용화된 보스웰리아의 혼합물을 투여하였다.
- [0125] 그룹 11에게는 5 mg/kg 체중 용량의 천연 커큐민과 5 mg/kg 체중 용량의 천연 잔토휴몰의 혼합물을 투여하고,
- [0126] 그룹 12에게는 각각 동일 용량의 가용화된 커큐민과 가용화된 잔토휴몰의 혼합물을 투여하였다.
- [0127] 아췌반트를 이용한 백신접종 후 제0일부터 제21일까지 1일 1회 모든 추출물 또는 가용화물을 경구 투여하였다. 21일 후, 동물들을 살해하여 혈청 샘플을 준비하고 이를 -80°C에서 보관하였다. 미엘로퍼옥시다제(MPO), C-반응성 단백질(CRP), 총 항산화제 효능(TAC), 및 티오바르비투라트산 반응성 물질 (thiobarbituratic acid reactive substances: TBARS)에 대해 측정하였다.

**도면의 간단한 설명**

- [0128] 첨부된 도면을 참조로 실험 결과를 이하에 설명한다:  
 도 1a는 천연 및 가용화 형태의 커큐민 및 디클로페낙의 혈청 CRP 수준 (pg/L)에 미치는 효과를 설명한 도면이고;  
 도 1b는 보스웰리아와 함께 또는 잔토휴몰과 함께 투여된 경우 천연 및 가용화 형태의 커큐민(5 mg/mL)의 혈청 CRP 수준 (pg/L)에 미치는 효과를 디클로페낙의 효과와 비교한 도면이며;  
 도 2는 혈청 MPO 수준 (mU/mL)에 미치는 천연 및 가용화 형태의 커큐민 및 디클로페낙의 효과를 설명한 도면이고;  
 도 3은 보스웰리아와 함께 또는 잔토휴몰과 함께 투여된 경우 천연 및 가용화 형태의 커큐민의 혈청 MPO 수준 (mU/mL)에 미치는 효과를 디클로페낙의 효과와 비교한 도면이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0129] 먼저, C-반응성 단백질(CRP)에 대한 효과를 연구하였다. C-반응성 단백질은 소염 활성을 위한 특이적인 마커이다. 커큐민의 천연 및 가용화 형태 양자 모두 투여량-의존 방식으로 래트의 혈청 CRP 수준을 억제하였으나, 선택된 용량에서 가용화된 형태가 천연 형태에 비해 2배 더 효과적이었고 디클로페낙에 비해 훨씬 더 효과적이었

다 (도 1a).

- [0130] 천연 형태의 커큐민을 보스웰리아와 함께 투여한 경우, 혈청 CRP에 미치는 억제 효과는 유의하게 변하지 않았다 (도 1b). 그러나, 커큐민과 보스웰리아를 가용화된 형태로 함께 그리고 적절한 용량으로 투여하자 소염 효과가 증강되었다. 이 경우, 보스웰리아는 고려된 용량에서 커큐민의 효과를 잔토히몰보다 더 우세하게 증강시켰다.
- [0131] 혈장 내 미엘로퍼옥시다제(MPO)는 류마티스 관절염에서 전염증 매개체로서 중심적인 역할을 하며, 영향을 받는 조직 내로의 호중구 과립구의 침입 지표이다. 이의 농도는 류마티스 관절염 환자에서 높아지고 산화 스트레스를 일으킨다. 연구 결과, MPO 농도는 고려된 두 가지 투여량 모두에서 동일한 방식으로, 가용화된 커큐민에 의해 효과적으로 감소되었으나 디클로페낙과 유의한 차이는 없었다. 그러나, 천연 커큐민은 MPO 수준에 아무 효과도 나타내지 않았다 (도 2). 천연 및 가용화된 형태 양자 모두의 커큐민과 보스웰리아를 함께 투여한 경우 MPO 수준을 저하시키는데 있어 커큐민의 효과가 개선되지 않았다.
- [0132] 산화 스트레스는 류마티스 관절염 (RA)에서 관절 파괴에 기여하는 주요 요인 중 하나이다. 소위 "반응성 산소 종 (ROS)"의 생성이 증가하면 내인성 항산화제의 공급이 감소하여 궁극적으로 세포가 파괴된다. 류마티스 관절염에서 방출된 호중구 과립구는 유리 산소 라디칼을 생성하고 이는 혈청 TBARS의 증가에서 나타나는 과산화 지질 형성을 증가시킨다. 그러므로, TAC의 증가로 대표되는 항산화 상태의 증가는 퇴행성 염증 과정의 발달에 대한 보호의 표시로서 사용될 수 있다. TAC 수준과 TBARS의 수준 사이에는 반비례 관계가 있으며, 높은 수준의 항산화 용량 TAC는 낮은 TBARS 농도에 대응한다.
- [0133] 수행된 연구 결과, 고려된 두 용량 모두에서 천연 형태의 커큐민은 TBARS 또는 TAC 수준에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 본 발명에 따른 가용화된 커큐민은 선택된 투여량 모두에서 TBARS 수준을 감소시켰고, TAC를 증가시켰으며, 디클로페낙의 효과와 거의 차이가 없었다.
- [0134] 이러한 데이터를 하기 표에 요약하였다. 표에는 천연 및 가용화된 형태의 커큐민 및 보스웰리아를 단독으로 또는 디클로페낙과 조합하여 21일 동안 1일 1회 kg 체중 당 3 mg의 용량으로 투여시, 관절염 래트(n=8)의 혈청 중, 항산화제 용량 TAC 및 티오바르비투르산 반응성 물질 TBARS에 미치는 효과에 대한 데이터가 기재되어 있다. 제시된 수치는 평균값 ± 평균의 표준 오차(SEM)를 나타낸다.

그룹	TAC (nmol/마이크로리터)	TBARS (nmol/L)
관절염 대조군 그룹	57.26 ± 3.36	13.10 ± 0.39
디클로페낙 (3 mg/kg)	82.08 ± 2.96	7.93 ± 0.84
천연 커큐민 (5 mg/kg)	60.31 ± 3.25	11.64 ± 0.39
가용화된 커큐민 (5 mg/kg)	77.01 ± 0.73	5.97 ± 0.47
천연 커큐민 (10 mg/kg)	68.41 ± 1.09	13.18 ± 0.46
가용화된 커큐민 (10 mg/kg)	87.15 ± 5.27	6.82 ± 0.56
천연 커큐민 (5 mg/kg) + 보스웰리아 (10 mg/kg)	64.56 ± 1.45	12.08 ± 0.52
가용화된 커큐민 (5 mg/kg) + 보스웰리아 (10 mg/kg)	76.94 ± 2.17	6.81 ± 0.19

- [0135]
- [0136] 표에 제시된 결과에 따르면, 커큐민과 보스웰리아를 각각 천연 형태로 하여 함께 투여하면, 산화 스트레스를 감소시키는데 있어 어떠한 유의한 효과도 나타나지 않았다. 그러나 가용화된 형태의 경우, 이들 조합은 관절염 래트의 혈청 중 TBARS를 감소시키고 TAC를 증가시키는데 있어 디클로페낙만큼 효과적이었다.
- [0137] 유방암 세포주(MCF-7) 및 (T47D), 간암 세포주(Hepg-2), 결장암 세포주(HCT-116), 및 전립선암 세포주(PC3)에 대한 암 세포 퇴치에 본 발명에 따른 커큐민 가용화물의 사용에 대한 첫 번째 연구 결과 치료 후에도 생존할 수

있는 세포가 최저 비율로 달성된다는 점에서 매우 우수한 결과를 나타낸다. 커큐민 가용화물은 약 15% 내지 약 25% 범위의 "생존 분율(surviving fraction)"로의 감소를 허용하였다.

[0138] 달리 언급되지 않는 한, 본 발명에 따른 가용화물의 수성 희석액에서 미셀의 입도는 780 nm 파장의 레이저광을 사용하여 동적 광 산란의 원리에 따라 측정되었다. 입도 측정은 ParticleMetrix NANO-flex 백스캐터 입자 분석기를 사용하여 수행되었다. 측정 원리는 180° 헤테로다인 백스캐터링 설정에서 동적 광 산란(DLS)을 기반으로 한다.

[0139] 본 발명에 따른 가용화물의 혼탁도를 실험적으로 구하기 위해, 탁도계를 표준 현탁액으로 보정한다. 따라서, 측정된 광 강도 대신, 보정(calibration) 현탁액의 농도가 표시된다. 따라서, 입도의 현탁액이 측정되는 경우, 표시값은 각각의 액체가 표시된 농도에서 표준 현탁액과 동일한 광 산란을 유발한다는 것을 의미하는 것이다. 국제적으로 정의된 혼탁도 표준은 포르마진이다. 가장 일반적인 단위는 FNU 표시, 즉 Formazin Nephelometric Units이다. 이것은 예를 들어 ISO 7072 표준의 요구사항을 준수하여 90° 에서 측정하기 위해 수처리에서 사용되는 단위이다.

[0140] 활성 물질인 커큐민 및 적어도 1종의 추가 활성 물질을 포함하는 본 발명에 따른 가용화물을 제조하기 위해, 개별적으로 제조된 가용화물을 서로 혼합하거나 또는 커큐민 및 적어도 1종의 추가 활성 물질 또는 여러 가지 추가 활성 물질을 함유하는 가용화물을 직접 제조할 수 있다.

[0141] 커큐민 가용화물

[0142] 예시를 위해, 7% 커큐민 가용화물을 제조한다. 이를 위해,

[0143] 925g 폴리소르베이트 80 및

[0144] 75g 커큐민 분말 95% (= 71.2g의 커큐민)

[0145] 이 이용된다.

[0146] 폴리소르베이트 80을 48 내지 52°C로 가열한다. 95 내지 97°C 범위의 온도로 추가로 가열하면서 커큐민 분말을 교반하여 폴리소르베이트에 첨가한다. 분말은 교반 중에 유화제 내로 균질하게 흡인되도록 적절한 속도로 첨가된다. 최대 60°C 미만의 온도로 냉각한 후, 커큐민 가용화물을 병입한다. 커큐민 및 보스웰리아 가용화물을 제조하는데 이 가용화물을 이용하였다.

[0147] pH 1.1 및 37°C의 온도에서 1:500으로 물로 희석시, 7% 커큐민 가용화물은 평균 혼탁도 0.9 FNU를 나타낸다.

[0148] 그러나, 커큐민 함량은 예를 들어 미셀의 안정성 측면에서 불리한 결과를 수용할 필요 없이 추가로 증가될 수 있음에 유의하여야 한다. 100g의 95% 커큐민 분말 및 900g의 폴리소르베이트 80으로 이루어진 조성물은 120g의 95% 커큐민 분말 및 880g의 폴리소르베이트 80 또는 70g의 95% 커큐민 분말 및 930g의 폴리소르베이트 80로 이루어진 조성물만큼이나 안정한 생성물을 결과시킨다.

[0149] 또한, 폴리소르베이트 80은 폴리소르베이트 20으로 전적으로 또는 부분적으로 대체가능하다. 예를 들어, 폴리소르베이트 20만을 갖는 커큐민 가용화물을 제조하기 위해, 894g의 폴리소르베이트 20 및 106g의 95% 커큐민 분말이 사용될 수 있다. 폴리소르베이트 20은 약 63°C 내지 약 67°C로 가열된다. 교반하면서, 커큐민 분말을 폴리소르베이트 20에 서서히 첨가한다. 커큐민 분말을 첨가하면서 약 83°C 내지 약 87°C로 계속 가열한다. 얻어진 가용화물을 약 45°C 미만으로 서서히 냉각시켜 병입 준비한다.

[0150] 달리, 이들 변형체의 제조는 전술한 것에 상응한다. 이러한 방식으로 최대 약 11%의 가용화물이 제조될 수 있다.

[0151] 1.5% 세라팩타제 가용화물

[0152] 다음의 것들이 사용된다:

[0153] 15g 세라팩타제: 세라티오팩타다제 20,000 U/mg = 300,000,000 U,

[0154] 15g 물,

[0155] 16.5 g MCT 오일,

[0156] 953.5 g 폴리소르베이트 80.

[0157] 18 내지 22℃ 범위의 온도에서, 물을 세라팡타제와 혼합하고, 혼합물을 균질화한다. 이것은 세라팡타제가 물에 가능한 한 고르게 분포되어 있음을 의미한다. 이에 의해 세라팡타제가 대체로 물에 완전히 용해되는 조건이 만들어진다. 83 내지 87℃ 범위의 온도로 가열되는 동안, MCT 오일을 일정하게 교반하면서 물-세라팡타제 혼합물에 혼입시킨다. 세라팡타제가 물에 균질하게 용해될 정도로 충분히 교반을 수행한다. 변하지 않은 온도에서, 폴리소르베이트 80을 교반하에 첨가하고 균질화한다. 폴리소르베이트 80이 균질하게 분포될 정도로 충분히 교반을 수행한다. 생성물을 60℃ 미만의 온도로 냉각시키고 병입하였다. 그런 다음 25℃ 이하의 암실에 보관한다.

[0158] 300,000 U/g는 1.5% 세라팡타제의 15 mg/g의 효소 단위에 상응한다. 1:50의 비율로 물에 희석시, 이 가용화물의 혼탁도는 pH 1.1 및 37℃의 생리학적 조건 하에서 측정되었다. 결과 값은 1.8 FNU였다.

[0159] 세라팡타제 가용화물의 입도 분석을 위해, 이 가용화물을 먼저 1:500의 비율로 증류수로 희석하고, 자석 교반기 및 핫플레이트를 사용하여 일정하게 교반하면서 37℃로 가열하였다. 이어서, 32% 염산을 사용하여 pH를 1.1로 조정하였다. 이어서 샘플을 즉시 측정하였다. 결과를 아래 표에 요약하였으며 두 측정치 데이터의 평균값을 구하였다.

	d <sub>10</sub> (nm)	d <sub>50</sub> (nm)	d <sub>90</sub> (nm)	d <sub>99</sub> (nm)
강도 분포	9.23	10.47	12.23	13.56
부피 분포	9.10	10.18	11.82	13.12

[0160]

**10% 레스베라트롤 가용화물**

다음을 이용하였다:

100g 레스베라트롤,

45g MCT 오일,

600g 폴리소르베이트 80,

180g 폴리소르베이트 20, 및

75g 혼합 토크페롤.

[0168] 18 내지 22℃ 범위의 온도에서, 폴리소르베이트, 혼합 토크페롤 및 MCT 오일을 충분히 교반하면서 혼합하고 균질화하여 이들 성분이 균질하게 분포되도록 한다. 폴리소르베이트, MCT 오일 및 혼합 토크페롤의 혼합물 또는 용액에 레스베라트롤을 83 내지 87℃ 범위의 온도로 가열 및 충분히 교반하면서 첨가하여, 레스베라트롤이 유화제 함유 제제 내로 균질하게 흡인되도록 한다. 일단 균질하고 투명한 제품이 얻어지면 이를 30℃ 미만의 온도로 냉각하여 병입한다. 생성물은 황색을 띠고 투명하며 점성이 있고, 25℃의 온도에서 암실 보관한다.

[0169] 치료 목적을 위해, 3,500 mg의 천연 형태의 레스베라트롤 원료를 기준으로 투여하는 경우, 등가량의 가용화물에 다음 계산법을 적용한다:

[0170] 각각 675 mg의 가용화물을 갖는 3 개의 캡슐 충전물은 하루에 2,025 mg 또는 200 mg의 활성 물질 레스베라트롤 및 100 mg의 혼합 토크페롤의 양에 해당한다. DV 인자 1:17의 경우 다음이 적용된다: 200 mg x 17 = 3,400 mg의 레스베라트롤 순수 물질.

[0171] 이 가용화물의 혼탁도 역시도 1:50으로 물로 희석하여 생리 조건 (pH 1.1; 37℃) 하에서 측정되었다. 결과 값은 16.1 FNU였다.

**5% 코엔자임 Q<sub>10</sub> 가용화물**

다음을 사용하였다:

57.5 g 코엔자임 Q<sub>10</sub>,

160 g MCT 오일, 및

782.5 g 폴리소르베이트 80.

- [0177] 폴리소르베이트를 83℃ 내지 87℃ 범위의 온도로 가열한다. 이어서, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 분말을 교반하에 혼입시킨다. 성분들이 고르게 분포될 정도로 충분히 강하게 교반한다. 이 온도를 유지하거나 83 내지 87℃ 범위의 온도로 재가열하면서, 코엔자임 Q<sub>10</sub>을 폴리소르베이트 80에 용해시킨다. 이어서, 온도를 유지하면서 MCT 오일을 혼입시킨다. 일단 균질하고 투명한 제품이 얻어지면 이를 60℃ 미만의 온도로 냉각하여 병입한다. 생성물은 실온에서 주황색-적색, 투명하고 부분적으로 고체이다. 25℃의 온도에서 암실 보관한다.
- [0178] 1:50의 물로 희석하여 생리 조건 (pH 1.1; 37℃) 하에서 혼탁도를 측정하여 3회 측정치(11.4 FNU; 10.5 FNU; 13.9 FNU)의 평균값으로서 11.9 FNU의 값이 얻어졌다.
- [0179] Eclipse 프로그램에서, 즉 필드 흐름 분별에 의해, Wyatt Technology Europe GmbH에 의해 소듐 아지드(200 mg/L) 및 식염(50 mmol/L) 용액 중 1:50의 희석 비율로 20 마이크로리터의 샘플의 입도 분석한 결과, 이 가용화물의 미셀에 대해 반경 16.5 nm의 피크가 얻어졌다. 따라서, 미셀의 직경은 33 nm이다.
- [0180] **10% α-리포산 가용화물**
- [0181] 다음이 사용되었다:
- [0182] 896.7 g 폴리소르베이트 80,
- [0183] 103.3 g α-리포산.
- [0184] 폴리소르베이트 80을 28 내지 32℃로 가열한다. 교반 하에, α- 리포산 분말을 폴리소르베이트에 첨가하고 혼입시킨다. 교반 동안 분말이 유화제 내로 균질하게 흡인되는 속도로 분말을 첨가한다. 그런 다음 83℃ 내지 87℃ 범위의 온도로 가열한다. 일단 균질하고 투명한 제품이 얻어지면 이를 60℃ 미만의 온도로 냉각하여 병입한다. 생성물은 황색이고 점성이 있으며, 이를 25℃의 온도에서 암실 보관한다.
- [0185] 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80과 폴리소르베이트 20과의 혼합물을 사용하여 생성물을 제조할 수도 있다.
- [0186] pH 1.1 및 37℃의 온도에서 물에 의해 1:50로 희석한 상태에서 이 가용화물은 2.9 FNU의 평균 혼탁도를 나타내었다.
- [0187] Eclipse 프로그램에서, 즉 필드 흐름 분별에 의해, Wyatt Technology Europe GmbH에 의해 소듐 아지드(200 mg/L) 및 식염(50 mmol/L) 용액 중 1:50의 희석 비율로 20 마이크로리터의 샘플의 입도 분석한 결과, 이 가용화물의 미셀에 대해 반경 10 nm 미만의 피크가 얻어졌다. 따라서, 미셀의 직경은 20 nm이다.
- [0188] **에탄올을 이용한 10% 잔토휴몰-플라보노이드 순수 가용화물(9.2% 잔토휴몰에 대응)**
- [0189] 본 발명에 따른 잔토휴몰 가용화물의 이러한 변형에 대해 다음을 이용하였다:
- [0190] 100 g Xantho-Flav Pure (= 92 g의 잔토휴몰),
- [0191] 150 g 중성 알코올 등급1411U의 에탄올(96%), 및
- [0192] 750 g 폴리소르베이트 80.
- [0193] 먼저, Xantho-Flav Pure 분말을 48 내지 52℃ 범위의 온도로 가열하면서 에탄올에 용해시킨다. 균질한 용액이 생성된다. 이어서 폴리소르베이트 80을 에탄올 중 Xantho-Flav Pure 용액에 83 내지 87℃로 가열하면서 첨가한다. 첨가는 두 유체가 교반 하에서 균질화되는 속도로 수행된다. 생연어진 가용화물을 60℃ 미만으로 냉각 및 병입하여, 25℃ 이하의 암냉실에서 보관한다.
- [0194] **글리세롤을 이용한 15% 글라보노이드 가용화물 (= 0.45% 글라브리딘)**
- [0195] 다음이 이용되었다:
- [0196] 150 g 글라보노이드 (= 4.5 g 글라브리딘),
- [0197] 100 g 99% 글리세롤,
- [0198] 750 g 폴리소르베이트 80.
- [0199] 먼저, 글리세롤 및 글라보노이드를 18 내지 22℃ 범위의 온도에서 혼합하고 균질화시켰다. 최대 83 - 87℃로 가열 및 교반하면서, 폴리소르베이트 80을, 글리세롤 및 글라보노이드로 이루어진 유체에 첨가하였다. 균질한 가

용화물이 수득되도록 충분히 강하게 교반하고 최대 30℃로 냉각 및 병입한 다음 25℃ 미만의 온도에서 암실 보관하였다.

[0200] 전술한 가용화물은 커큐민 및 적어도 1종의 추가 활성 물질을 포함하는 본 발명에 따른 가용화물을 혼합에 의해 제조하는데 사용될 수 있다. 이에 관하여 예시적인 구체예 3, 5, 6, 및 7을 참조로 이하에 설명한다.

[0201] **예시적인 구체예 1**

[0202] 5.4% 커큐민 / 6.6% 보스웰산의 가용화물

[0203] 본 발명에 따른 가용화물의 이러한 예시적인 구체예를 직접 제조하였다. 활성 물질들을 공동-미셀화하였다. 이를 위해 다음이 사용되었다:

[0204] 82 g 80% 보스웰리아 세라타 추출물 (= 65.6 g 보스웰산),

[0205] 57 g 95% 커큐민 분말 (= 54.1 g의 커큐민),

[0206] 70 g 물,

[0207] 350 g 폴리소르베이트 20,

[0208] 441 g 폴리소르베이트 80.

[0209] 48 내지 52℃ 범위의 온도로 가열하면서, 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80을 서로 균질화시킴으로써 교반 하에 상호 용해시킨다. 이 온도를 유지하면서, 물과 에탄올이 유화제 용액에 균일하게 용해되도록 유화제 혼합물을 충분히 강하게 교반하면서 물과 혼합시킨다. 동일한 온도에서, 교반 하에 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 추출물을 물로 희석된 유화제에 혼입한다. 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 추출물을 교반 하에 희석 유화제 용액에 균일하게 흡인되도록 느린 속도로 첨가한다. 이어서, 격렬한 교반하에 온도를 63℃ 내지 67℃의 범위로 증가시킨다. 커큐민 분말을 교반하에 혼입시킨다. 커큐민이 제제에 균일하게 분포되어 균질화되게끔 충분히 강하게 교반하면서 온도를 85℃ 내지 89℃ 범위의 값으로 더 높인다.

[0210] pH 1.1의 물 및 37℃의 온도에서 1:500의 비율로 희석시, 가용화물은 평균 혼탁도 1.9 FNU를 나타낸다.

[0211] 본 출원의 맥락에서, 본 발명에 따른 가용화물의 형성을 위한 성분들의 균질화가 임의의 가용화물의 제조시 충분히 완료되었는지에 대한 검증은, 완전한 미셀화를 가리키는, 생성물의 투명도(clarity)를 측정함으로써 달성되며, 이는 레이저 빔을 사용하여 수행된다. 이러한 레이저 빔 측정은, 예를 들어, 시판되는 레이저 포인터를 사용하여, 특히 650 nm 내지 1700 nm 범위의 파장 (스펙트럼 컬러 레드)을 사용하여 샘플을 조명하고, 조명 또는 조사된 가용화물의 후속 육안 검사에 의해 수행될 수 있다. 검증은 샘플링 및 파라스 반응 용기 외부에서 달성되는 것이 아니라 반응 용기 내에서 달성된다. 레이저 빔은 반응 용기의 정면에 위치하고, 반응 용기에 대해 수직으로 나있는 투시창을 통해 쏘아진다. 반응 용기의 후면 내표면에 단지 광점이 나타나고, 산란이 전혀 없다면, 반응 용기의 결과적인 입자 구조는 가시광선의 파장보다 작기 때문에, 미셀화 공정이 완료되었음을 시각적으로 확인해주는 것이다.

[0212] 본 발명의 맥락에서, 개별적인 가용화물들 중의 커큐민 및 보스웰리아 추출물의 함량 역시도, 적용례에 따라, 도시된 예보다 유의적으로 더 높게 조정될 수 있다.

[0213] **예시적인 구체예 2**

[0214] 3.3% 커큐민 / 3.6% 보스웰산 및 1.8% 잔토휴몰의 가용화물

[0215] 다음이 사용되었다:

[0216] 45 g 80% *Boswellia serrata* 추출물 (36 g 보스웰산),

[0217] 35 g 95% 커큐민 분말 (33.25 g의 커큐민),

[0218] 23 g 적어도 80% 잔토휴몰 (18.4 g 잔토휴몰)을 갖는 Xantho-Flav,

[0219] 60 g 물,

[0220] 50 g 에탄올 (96%) 중성 알코올, 등급 1411U,

[0221] 350 g 폴리소르베이트 20,

[0222] 437 g 폴리소르베이트 80.

[0223] 48 내지 52℃ 범위의 온도로 가열하면서, 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80을 서로 균질화시키면서 교반 하에 상호 용해시킨다. 이 온도를 유지하면서, 유화제 혼합물을 물 및 에탄올과 혼합한다. 물과 에탄올이 유화제 용액에 균일하게 용해되도록 유화제 혼합물을 충분히 강하게 교반시킨다. 동일한 온도에서, 교반 하에 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 추출물과 잔토휴물을 물로 희석된 유화제 혼합물에 교반하면서 혼입한다. 이러한 첨가는 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 추출물과 잔토휴물이 교반 하에 희석 유화제 용액에 균일하게 흡인되도록 충분히 느린 속도로 수행된다. 이어서, 격렬한 교반하에 온도를 63℃ 내지 67℃의 범위로 증가시킨다. 커큐민 분말을 교반하에 혼입시킨다. 커큐민이 제제에 균일하게 분포되어 균질화되게끔 충분히 강하게 교반하면서 온도를 85℃ 내지 89℃ 범위의 값으로 더 높인다.

[0224] 다음으로 45℃ 이하의 온도로 냉각시킨다. 이어서 커큐민 및 보스웰산 및 잔토휴물의 가용화물을 포함하는 암황색의 점성 제제를 병입하고, 25℃ 미만의 냉암실에서 보관한다.

[0225] pH 1.1의 물에서 1:500의 희석 비율 및 37℃의 온도에서, 가용화물은 평균 혼탁도 1.9 FNU를 나타낸다.

[0226] 본 발명에 따른 가용화물의 입도 분석을 위해, 달리 언급되지 않는 한, 이 가용화물을 먼저 1:500의 비율로 증류수로 희석하고, 자석 교반기로 일정하게 교반하면서 핫플레이트를 사용하여 37℃로 만들었다. 이어서, 32% 염산을 사용하여 pH를 1.1로 조정하였다. 다음으로 샘플을 즉시 측정하였다. 결과를 아래 표에 요약하였다.

	d <sub>10</sub> (nm)	d <sub>50</sub> (nm)	d <sub>90</sub> (nm)	d <sub>99</sub> (nm)
강도 분포	10.18	15.70	533.0	3080
부피 분포	7.90	10.96	15.21	20.37

[0227]

[0228] 예시적인 구체예 3

[0229] 1.5% 커큐민/3% 보스웰산/2% 잔토휴물/0.35% 세라팩타제의 가용화물

[0230] 전술한 제형에 따라 다음을 이용하였다:

[0231] 250 g 7% 커큐민 가용화물,

[0232] 250 g 12% 보스웰리아 가용화물,

[0233] 250 g 9.2% 잔토휴물 가용화물, 및

[0234] 250 g 1.5% 세라팩타제 가용화물.

[0235] 4 가지 가용화물 모두를 50℃ 내지 60℃ 범위의 온도로 가열함으로써 점도를 낮추어 유동성을 향상시킬 수 있다. 이어서, 이들을 교반에 의해 함께 혼합한다. 균질한 완전한 생성물이 얻어지자마자, 이를 60℃ 미만의 온도로 선택적으로 냉각하여 병입한다.

[0236] 캡슐 충전과 같은 추가 처리 전에, 제품을 다시 교반하여 균질화하고, 필요할 경우 적당히 가열, 즉 약 40℃ 내지 50℃의 온도로 만드는 것이 바람직하다.

[0237] pH 1.1의 온도 및 37℃의 온도에서 물로 1 : 500의 비율로 희석시 가용화물은 평균 혼탁도 1.0 FNU를 나타낸다.

[0238] 입도 분석 결과를 다음 표에 요약하였다.

	d <sub>10</sub> (nm)	d <sub>50</sub> (nm)	d <sub>90</sub> (nm)	d <sub>99</sub> (nm)
강도 분포	9.08	15.64	292.7	615
부피 분포	6.35	9.36	14.10	20.16

[0239]

[0240] 예시적인 구체예 4

[0241] 5% 글라보노이드(=1.8% 글라브리딘)/ 3% 커큐민/ 3.5% 잔토휴물의 가용화물

- [0242] 다음이 사용되었다:
- [0243] 32 g 95% 커큐민 분말 (= 30.4 g의 커큐민),
- [0244] 44 g Xantho-Flav Pure 분말 (= 35.2 g의 잔토휴몰),
- [0245] 60 g Kaneka 글라보노이드 (= 1.8 g 글라브리딘),
- [0246] 60 g 96% 에탄올, 중성 알코올 등급 1411U,
- [0247] 44 g 99.5% 글리세롤,
- [0248] 760 g 폴리소르베이트 80.
- [0249] 폴리소르베이트 80 및 글리세롤을 48 내지 52°C 범위의 온도로 가열 및 교반 하면서 혼합하고 이 혼합물을 적절히 균질화한다. 온도를 일정하게 유지하면서 균질한 용액이 형성되는데 충분한 정도로 강하게 교반하면서 폴리소르베이트-글리세롤 혼합물 내로 에탄올을 혼입시킨다. 이어서, 온도를 63 내지 67°C로 승온시키는 한편, 잔토휴몰이 상기 제조된 용액과 균질하게 조합되도록 충분히 강하게 교반하면서 잔토휴몰을 폴리소르베이트, 글리세롤, 및 에탄올의 용액 내로 혼입시킨다.
- [0250] 이어서, 온도를 78 내지 82°C 범위로 승온시키면서 커큐민 분말을 잔토휴몰 가용화물에 혼입시킨다. 후술하는 글라보노이드의 혼입 및 잔토휴몰의 혼입과 마찬가지로, 새로 첨가된 가용화물 성분들이 제조된 유체 내의 가용화된 생성물과 균질하게 조합되도록 충분히 강하게 교반한다. 글라보노이드의 첨가를 위해, 85 내지 98°C의 온도 범위로 온도를 더 높인다.
- [0251] 생성물은 공동-미셀화된 커큐민, 잔토휴몰, 및 글라보노이드의 가용화물이다. 이를 교반하면서 최대 45°C로 냉각한 다음 병입하였다.

[0252] **예시적인 구체예 5**

[0253] 1.5% 커큐민 / 2% 잔토휴몰 / 3.5% 글라보노이드 (0.1% 글라브리딘) / 1.2% 코엔자임 Q<sub>10</sub>의 가용화물

[0254] 상기 제형에 따라 다음을 사용하였다:

- [0255] 250 g 7% 커큐민 가용화물,
- [0256] 250 g 9.2% 잔토휴몰 가용화물,
- [0257] 250 g 15% 글라보노이드 가용화물, 및
- [0258] 250 g 5% 코엔자임 Q10 가용화물.

[0259] 네 가지 모든 가용화물을 50°C 내지 60°C 온도 범위로 가열하여 점도를 낮추고 따라서 유동성을 향상시킬 수 있다. 이어서, 이들을 교반에 의해 한데 혼합한다. 일단 균질한 완전한 생성물이 수득되면, 이를 선택적으로 60°C 미만으로 냉각하여 병입한다.

[0260] 캡슐 내로의 충전과 같은 추가 공정에 앞서, 이를 균질화시키기 위해 다시 한번 교반하는 것이 바람직하며, 필요하다면, 이 목적을 위해 적당한 온도, 즉 약 40°C 내지 50°C의 온도로 이를 가열한다.

[0261] 입도 분석 결과를 다음 표에 요약하였다.

	d <sub>10</sub> (nm)	d <sub>50</sub> (nm)	d <sub>90</sub> (nm)	d <sub>99</sub> (nm)
강도 분포	8.22	10.88	14.80	450
부피 분포	7.78	10.06	13.10	16.39

[0262] **예시적인 구체예 6**

[0264] 1.3% 커큐민 / 1.6% 잔토휴몰 / 3% 글라보노이드 (0.09% 글라브리딘) / 1% 코엔자임 Q<sub>10</sub> / 2% α-리폰산의 가용화물

[0265] 상기 제형에 따라 다음을 사용하였다:

- [0266] 200 g 7% 커큐민 가용화물,
- [0267] 200 g 9.2% 잔토휴물 가용화물,
- [0268] 200 g 15% 글라보노이드 가용화물,
- [0269] 200 g 5% 코엔자임 Q<sub>10</sub> 가용화물, 및
- [0270] 200 g 10% α-리포산 가용화물.

[0271] 다섯 가지 모든 가용화물을 50℃ 내지 60℃ 온도 범위로 가열하여 점도를 낮추고 따라서 유동성을 향상시킬 수 있다. 이어서, 이들을 교반에 의해 한데 혼합한다. 일단 균질한 완전한 생성물이 수득되면, 이를 선택적으로 60℃ 미만으로 냉각하여 병입한다.

[0272] 캡슐 내로의 충전과 같은 추가 공정에 앞서, 이를 균질화시키기 위해 다시 한번 교반하는 것이 바람직하며, 필요하다면, 이 목적을 위해 적당한 온도, 즉 약 40℃ 내지 50℃의 온도로 이를 가열한다.

[0273] 입도 분석 결과를 다음 표에 요약하였다.

	d <sub>10</sub> (nm)	d <sub>50</sub> (nm)	d <sub>90</sub> (nm)	d <sub>99</sub> (nm)
강도 분포	8.85	11.64	17.05	981
부피 분포	7.16	9.41	12.36	15.43

[0274]

[0275] 예시적인 구체예 7

[0276] 0.8% 커큐민 / 1.5% 보스웰산 / 1% 잔토휴물 / 1.8% 글라보노이드 (0.05% 글라브리딘) / 0.18% 세라뎀타제 / 1.2% 레스베라트롤 / 0.6% 코엔자임 Q<sub>10</sub> / 1.2% α-리포산의 가용화물

[0277] 상기 제형에 따라 다음을 사용하였다:

- [0278] 125 g 7% 커큐민 가용화물,
- [0279] 125 g 12% 보스웰리아 가용화물,
- [0280] 125 g 9.2% 잔토휴물 가용화물,
- [0281] 125 g 15% 글라보노이드 가용화물,
- [0282] 125 g 1.5% 세라뎀타제 가용화물,
- [0283] 125 g 10% 레스베라트롤 가용화물,
- [0284] 125 g 5% 코엔자임 Q<sub>10</sub> 가용화물, 및
- [0285] 125 g 10% α-리포산 가용화물.

[0286] 여덟 가지 모든 가용화물을 50℃ 내지 60℃ 온도 범위로 가열하여 점도를 낮추고 따라서 유동성을 향상시킬 수 있다. 이어서, 이들을 교반에 의해 한데 혼합한다. 일단 균질한 완전한 생성물이 수득되면, 이를 선택적으로 60℃ 미만으로 냉각하여 병입한다.

[0287] 캡슐 내로의 충전과 같은 추가 공정에 앞서, 이를 균질화시키기 위해 다시 한번 교반하는 것이 바람직하며, 필요하다면, 이 목적을 위해 적당한 온도, 즉 약 40℃ 내지 50℃의 온도로 이를 가열한다.

[0288] pH 1.1 및 37℃의 온도로 1:50의 희석 비율로 물과 희석시 가용화물은 평균 12.5 FNU의 혼탁도를 나타낸다

[0289] 입도 분석 결과를 다음 표에 요약하였다.

	d <sub>10</sub> (nm)	d <sub>50</sub> (nm)	d <sub>90</sub> (nm)	d <sub>99</sub> (nm)
강도 분포	8.09	10.91	15.19	425
부피 분포	6.90	9.26	12.37	15.71

[0290]

[0291] 예시적인 구체예 8

[0292] 0.8% 커큐민 / 1.5% 보스웰산 / 1% 잔토휴몰 / 1.8% 글라보노이드 (0.05 % 글라브리딘) / 0.18% 세라펩타제 / 1.2% 레스베라트롤 / 0.6% 코엔자임 Q<sub>10</sub> / 1.2 % α-리포산의 직접 제조 가용화물

[0293] 다음을 사용하였다:

[0294] 9.375 g 95% 커큐민 분말,

[0295] 19 g 보스웰리아 세라타(*Boswellia Serrata*)추출물 (15.2 보스웰산),

[0296] 12.5 g Xantho-Flav 분말 (적어도 80% 잔토휴몰 = 10 g 잔토휴몰),

[0297] 18.75 글라보노이드 (0.56 g 글라브리딘),

[0298] 1.875 g 세라펩타제 (37,500,000 U),

[0299] 12.5 g 레스베라트롤,

[0300] 7.19 g 코엔자임 Q<sub>10</sub>,

[0301] 12.5 g α-리포산,

[0302] 7.875 g 물,

[0303] 18.75 g 에탄올,

[0304] 12.5 g 글리세롤,

[0305] 9.375 g 혼합 토크페롤,

[0306] 27.685 g MCT 오일,

[0307] 122.5 g 폴리소르베이트 20, 및

[0308] 707.225 g 폴리소르베이트 80.

[0309] 18 내지 22℃의 온도 범위에서 균질한 혼합물이 생성되도록 충분히 강하게 교반하면서 폴리소르베이트 80을 α-리포산과 혼합한다. 이와 별도로, 18 내지 22℃의 온도 범위에서 세라펩타제를 동일한 방식으로 물에 용해시킨다. 온도 범위를 여전히 18 내지 22℃로 유지하면서 교반 하에, 추가 성분들로서 에탄올, 잔토휴몰, 커큐민, 보스웰리아, 글라보노이드, 레스베라트롤, 코엔자임 Q<sub>10</sub>, 혼합 토크페롤, 글리세롤, MCT 오일, 및 폴리소르베이트 20을 서서히 그리고 연속적으로 세라펩타제와 물의 혼합물에 첨가한다. 생성물이 잘 그리고 균질하게 혼합되도록 주의를 기울인다. 적절하다면, 한 성분을 첨가하고 쉬었다가 다른 성분을 첨가한다. 첨가하고자 하는 특정 성분이 균질하게 제제 내로 혼입되도록 첨가 및 교반을 충분히 천천히 수행한다.

[0310] 이어서, 두 가지 혼합물, 즉 폴리소르베이트 80과 α-리포산과의 제제, 그리고 그외 나머지 성분들의 혼합물의 양자를 한데 혼합하고 18 내지 22℃ 범위의 온도에서 추가 교반한다. 이에 의해 슬러리와 유사한 균질한 페이스트상 덩어리(mass)가 얻어지며, 이를 85℃ 내지 89℃의 온도 범위로 가열한다. 가열된 슬러리가 가능한 한 항상 균질하게 유지되도록 일정하고도 충분히 느리게 교반하면서 가열을 수행한다. 60℃ 미만의 온도로 냉각한 후, 생성물을 병입한다. 이것은 어둡고 점성이 있으며 25℃ 이하의 온도에서 암실 보관한다. 캡슐 내로의 충전과 같은 추가 공정에 앞서, 이를 균질화시키기 위해 다시 한번 교반하는 것이 바람직하며, 필요하다면, 이 목적을 위해 적당한 온도, 즉 약 40℃ 내지 50℃의 온도로 이를 가열한다.

[0311] pH 1.1 및 37℃의 온도로 1:50의 희석 비율로 물과 희석시 가용화물은 평균 1.0 FNU의 혼탁도를 나타낸다

[0312] 입도 분석 결과를 다음 표에 요약하였다.

	d <sub>10</sub> (nm)	d <sub>50</sub> (nm)	d <sub>90</sub> (nm)	d <sub>99</sub> (nm)
강도 분포	8.66	11.01	14.58	220.4
부피 분포	7.96	9.87	12.59	15.52

[0313]

[0314] 예시적인 구체예 9

[0315] 3% 커큐민 / 3.2% 보스웰산 / 1.6% 잔토휴몰 / 1% CBD 오일의 가용화물

[0316] 다음을 사용한다:

[0317] 40.5 g 80% 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*)추출물 (32.4% 보스웰산),

[0318] 31.5 g 95% 커큐민 분말 (29.925 g의 커큐민),

[0319] 20.7 g 적어도 80%의 잔토휴몰 (16.5 g 잔토휴몰)을 함유하는 Xantho-Flav 분말,

[0320] 54 g 물,

[0321] 45 g 에탄올,

[0322] 315 g 폴리소르베이트 20,

[0323] 483 g 폴리소르베이트 80,

[0324] 10 g CBD 오일: 30% 칸나비디올

[0325] 칸나비디올(CBD: cannabidiol)은 암컷 대마 칸나비스 살티바(*Cannabis sativa*) 또는 칸나비스 인디카(*Cannabis indica*)로부터 유래된 향정신성이 거의 없는(barely psychoactive) 칸나비노이드이다. 비-THC 무함유 CBD 오일(non-THC-free CBD oil)이 사용되었는데, 이는 미량의 THC가 함유되었을 수도 있음을 의미한다. 테트라히드로칸나비놀(Tetrahydrocannabinol: THC)은 대마 식물의 환각 효과를 담당한다.

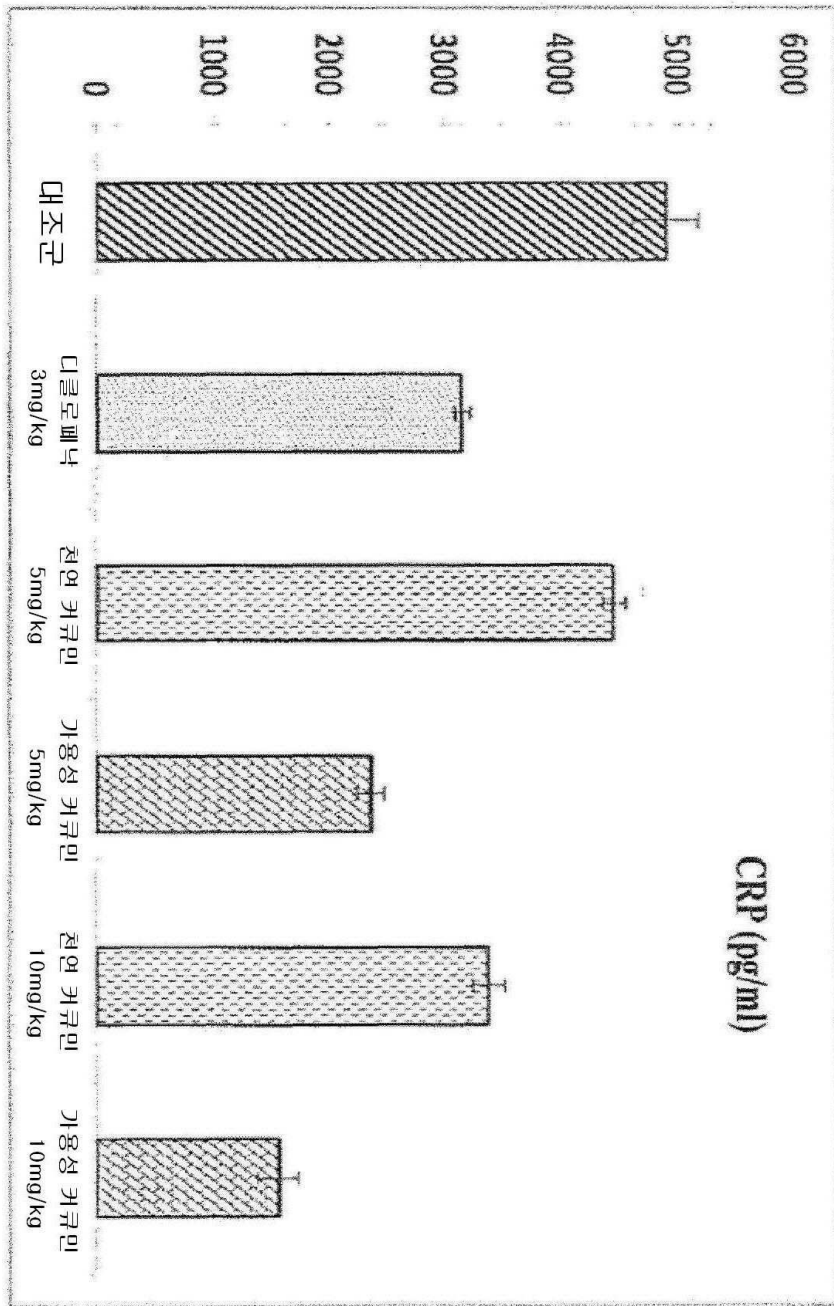
[0326] 48 내지 52°C 범위의 온도로 가열하면서, 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80을 교반하여 상호 용해시키면서 균질화한다. 온도를 유지하면서, 유화제 혼합물을 물 및 에탄올과 혼합한다. 물과 에탄올이 유화제 용액에 고르게 용해되도록 충분히 강하게 교반한다. 동일 온도에서, 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 추출물 및 잔토휴몰을 교반하면서 물로 희석된 유화제 혼합물에 혼입시킨다. 첨가는 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*) 추출물 및 잔토휴몰이 교반하에 희석된 유화제 용액에 균일하게 흡인될 정도로 충분히 느린 속도로 수행한다. 이어서, 격렬한 교반하에 온도를 63°C 내지 67°C의 범위로 승온시킨다. 커큐민 분말은 교반하면서 혼입한다. 커큐민이 제제에 균일하게 분포되고 균질화되도록 충분히 강하게 교반하면서 온도를 85°C 내지 89°C 범위의 값으로 추가로 승온시킨다. 이어서, CBD 오일이 제제에 균일하게 분포되고 균질화되도록 충분히 강하게 교반하면서 CBD 오일을 혼합물에 혼입시킨다.

[0327] 그 후 45°C 이하의 온도로 냉각시킨다. 커큐민 및 보스웰산 및 잔토휴몰 및 CBD 오일의 가용화물을 포함하는 암황색 점성 제제를 병에 넣고 어둡고 차갑게, 즉 25°C 미만의 온도에서 보관한다. 가용화물 및 이의 수용액은 안정하게 균질하며 예시적인 구체예 2에 따른 가용화물처럼 수정처럼 투명한 가용성 형태이다.

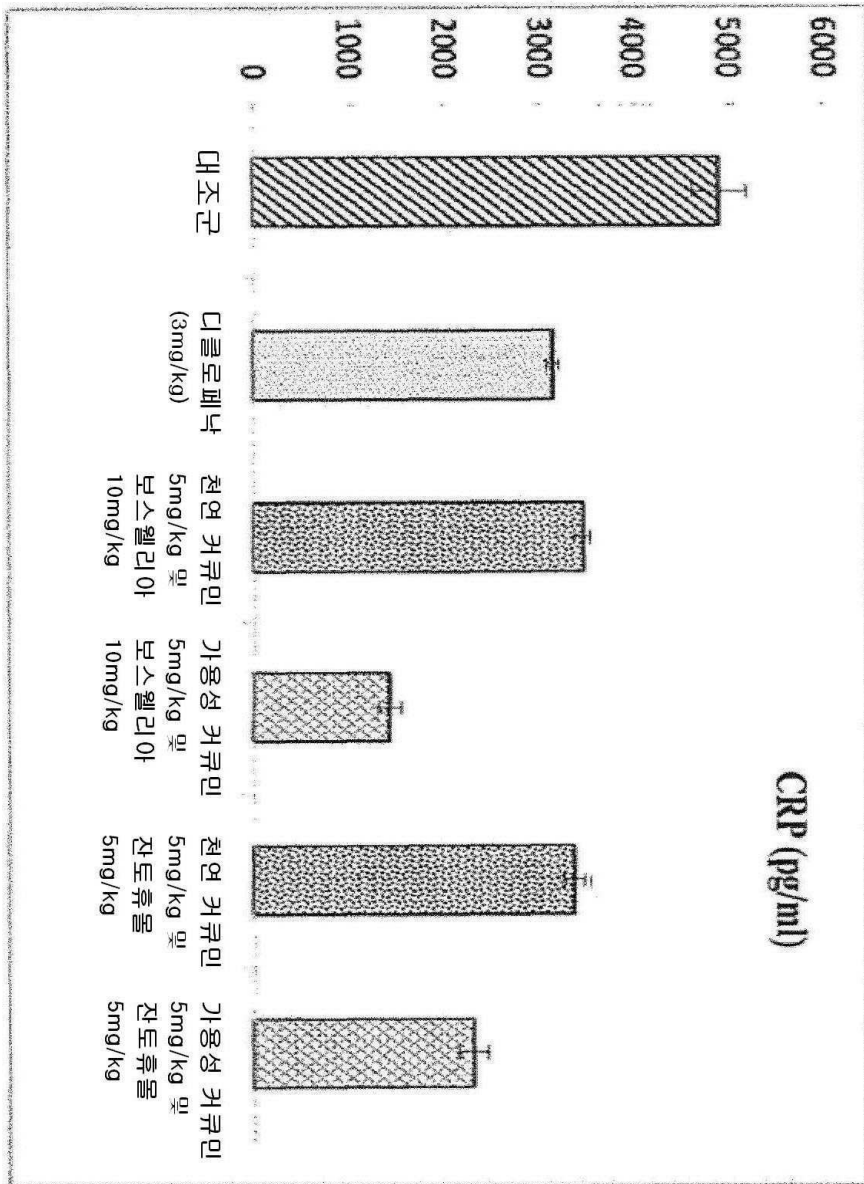
[0328] 본 발명이 전술한 구체예들에 한정되지 않고, 여러 방식으로 변경될 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다. 개별적으로 예시된 구체예들의 특징들을 결합 또는 교환시키는 것도 특히 가능하다.

도면

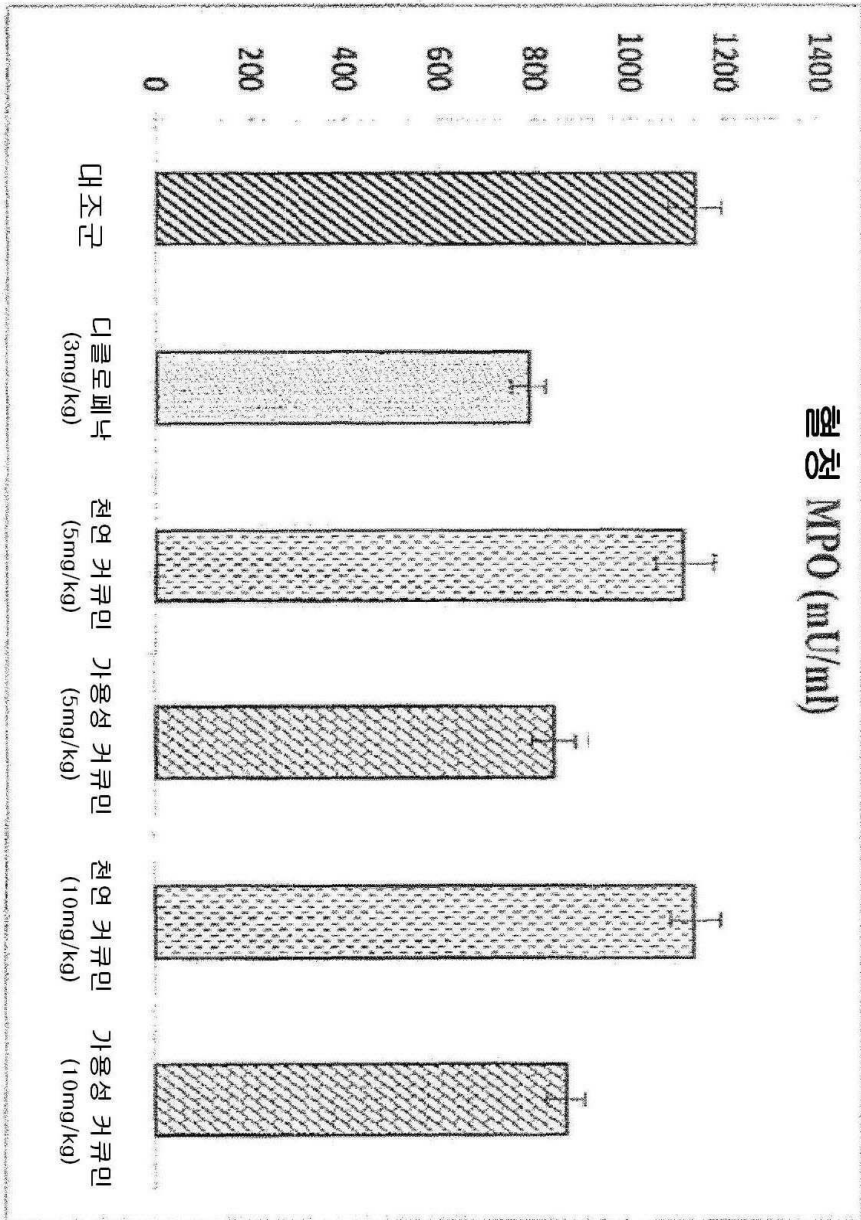
도면1a



도면1b



도면2



도면3

