

Theracurmin® CR-033P를 이용한 커큐민의 생체 흡수율 개선 효과

Absorption Improvement of curcumin powder using Theracurmin® CR-033P

박희정^{1*}, Tadashi Hashimoto², Atsushi Imaizumi², 안영주³
HeeJung Park^{1*}, Tadashi Hashimoto², Atsushi Imaizumi², YoungJoo Ahn³

¹국민대 식품영양학과, ²테라밸류즈 코퍼레이션, ³한독

¹Food & Nutrition Dept. Kookmin University, ²THERAVALUES Corporation, ³Handok Inc.

I. 서론

커큐민 [1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione]은 인도산의 생강과에 속하는 식물인 *curcuma longa* (Zingiberaceae)의 뿌리에서 추출되어 식품 중 널리 사용되고 있는 강황의 주 성분이다(1). 커큐민은 보충 섭취를 통해 항산화 효과(2-4), 항염증 효과(5), 혈중 사이토카인 조절 작용(6) 등의 다양한 약리적 효과가 보고 되었으며, 최근 연구에서는 커큐민의 보충 섭취를 통해 우울 증상을 개선시키는 임상 시험 결과가 보고되었다(7). 또한 커큐민은 골관절염 환자에서 무릎 관절 중 콜라겐 분해를 억제시키는 것으로 나타났으며(8), 제2형 당뇨병 환자에서는 보충 시 항염증 기전을 통해 동맥경화지수를 감소시키는 것으로 분석되었다(9).

이러한 커큐민의 생리활성에도 불구하고, 질병에의 직접적 치료 효과는 미비한 것으로 알려져 있으며, 이는 커큐민의 생체 이용률이 낮기 때문인 것으

로 파악되고 있다. 실제 동물 실험을 통한 커큐민의 장내 흡수율 연구에서 보고된 바에 의하면 섭취한 커큐민의 75%는 대변으로 배설되며, 혈중 커큐민 농도는 매우 낮아 커큐민의 장내 흡수율이 저조한 것으로 나타났다(10). 더불어 커큐민은 중성 및 산성 수용액 상태에서는 불용성이고, pH 5.0 수용액에서 최대 용해도가 11 ng/ml로 보고(11)된 바 있기 때문에 커큐민의 생리 활성을 예방의학적 치료용 소재로 활용하기 위해서는 장내 흡수율을 높일 수 있는 방안이 필요하다고 하겠다. 장내 흡수율을 높일 수 있는 커큐민 소재에 대해서 다양한 기술 개발이 진행되고 있고, Hashimoto 등은 기존 연구에서 나노입자 콜로이드 분산 기술을 이용하여 생체 흡수율이 증강된 커큐민 형태인 THERACURMIN 소재 개발에 관해 보고하였다(12). THERACURMIN은 일반 커큐민 형태보다 장내 흡수율을 약 30배 정도 개선시킨 수용성 소재로 동물시험과 인체시험을 통해 장내 흡수율 개선도를 입증하였다.

*Corresponding Author: HeeJung Park
Food & Nutrition Dept. Kookmin University
77 Jeongneung-ro, Seongbuk-gu, Seoul, 136-702, Korea
Tel: +82-2-910-5490
Fax: +82-2-910-5249
Email: heejp@kookmin.ac.kr

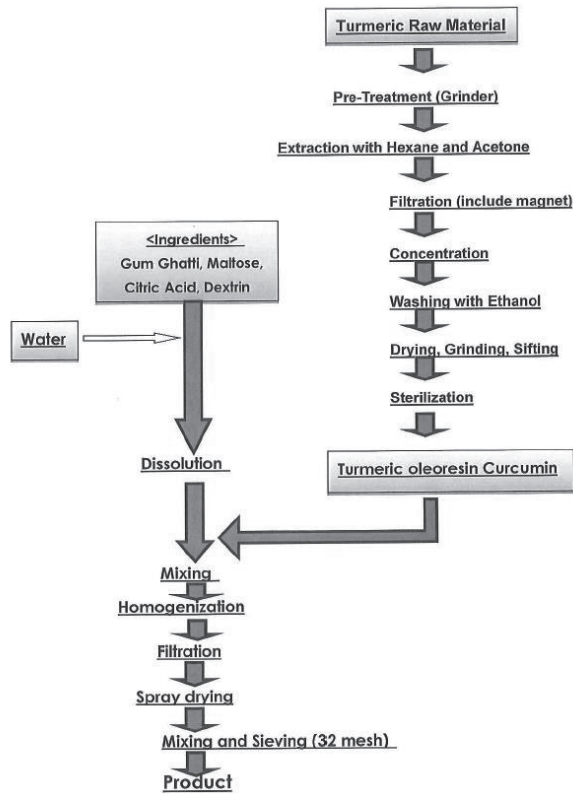


Figure 1. Manufacturing flow chart for Theracurmin® CR-033P

본 연구에서는 수용액 형태인 THERACURMIN에 이어 식품이나 제약 소재로의 활용도가 높은 분말 형태 및 THERACURMIN보다 3배 더 농축된 커큐민 소재인 Theracurmin® CR-033P를 개발하고, 임상 시험을 통해 생체 흡수율 증진 정도를 파악하고자 하였다.

II. Theracurmin® CR-033P의 제조 및 입자 특성

Theracurmin® CR-033P는 Gum Ghattii, 말토오즈, 구연산, 텍스트린을 혼합하여 Fig 1과 같이 제조하였다. 즉, 커큐민의 원재료를 그라인더로 갈고, 헥산과 아세톤으로 추출한 후, 필터링 및 농축과정을 거치고, 건조과정 후 Turmeric oleoresin curcumin을 획득하였다. Gum ghattii, 말토오즈, 구연산, 텍스트린을 물에 용해시키고, 1차적으로 획득한 Turmeric oleoresin curcumin을 첨가하여 혼합하고, 고압 균질기로 균

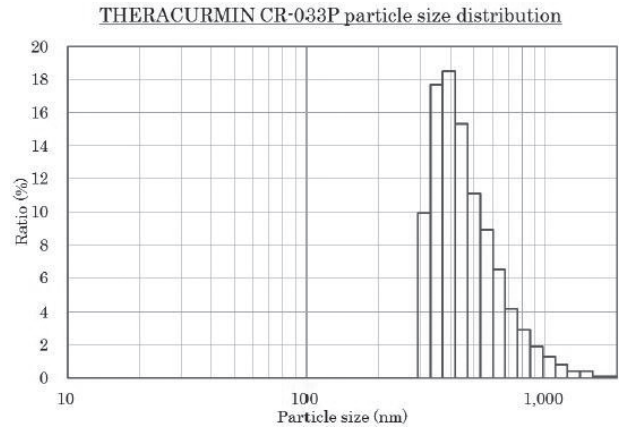


Figure 2. Theracurmin® CR-033P particle size distribution

질화하였다. 혼합물은 필터링을 거친 후 분무 건조기를 통해 건조시켜 최종 제품인 Theracurmin® CR-033P를 제조하였다.

분말 입자 크기는 dynamic light scattering spectrophotometer (Otsuka Electronics Co., Ltd., DLS-7000 HL)를 이용하여 분석하였고, 본 시료의 분말 입자는 Fig 2와 같이 300~1200 nm로 분포하였으며, 입자 크기의 중간값은 519 nm였다.

주사형 전자현미경(Scanning Electron Microscope: SEM)을 이용하여 분말 입자 형태를 분석한 결과는 Fig 3에 나타내었다. SEM 분석결과, 입자의 크기는 일반 커큐민 분말에 비해 매우 미세한 것을 알 수 있었다.

본 시험 분말의 음료적성시험은 기존 액체 형태인 THERACURMIN과 비교하여 진행하였으며, 5°C 및 25°C에서 6개월간 저장 진행하며 입자 크기를 비교하였다(Table 1). 1개월, 3개월, 6개월 동안 입자의 뭉침 현상은 나타나지 않았으며, 기존 THERACURMIN과

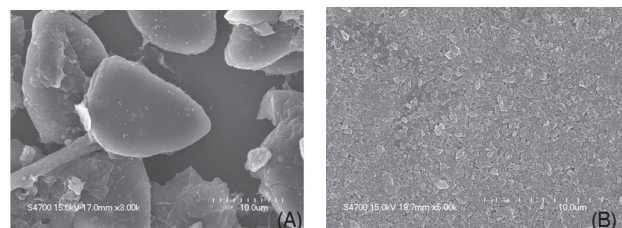


Figure 3. Microscopic Images of curcumin powder (A) and Theracurmin® CR-033P

Table 1. Particle size measurement of beverage after 6 months storage

		Initial	1 month	3 months	6 months
THERACUR-MIN	5°C	0.245 ¹⁾	0.260	0.249	0.248
	25°C	0.245	0.245	0.230	0.238
Theracurmin® CR-033P	5°C	0.261	0.218	0.238	0.238
	25°C	0.261	0.221	0.240	0.239

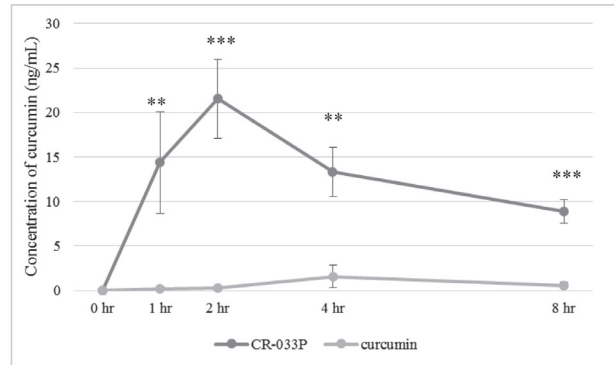
1) D50(μm)

입자 크기의 유의적 차이가 나타나지 않았다.

III. Theracurmin® CR-033P의 생체 이용률 개선 효과

연구대상자는 일본에 거주하는 25세 이상 49세 미만의 건강한 남녀를 대상으로 하였고, 본 연구의 목적을 이해하고 연구에 참여하기로 동의한 18명(대조군 9명, 시험군 9명)을 대상으로 하였다. 대상자는 모두 설문 및 기타 조사에 응할 수 있는 지적능력을 갖추고 청력이나 언어능력에 문제가 없었으며, 자유로운 의사에 따라 시험 참가를 표명한 사람으로 하였다. 사전 검진 후부터 본 시험 종료까지 울금 함유식품, 카레 섭취를 중단할 수 있는 자로 하였으며 사전에 해당 인체시험에 관한 설명을 듣고, 연구 내용을 이해하고 취지에 찬성하였으며, 본인이 문서에 동의한 사람으로 하였다. 단, 약제 알러지, 식품 알러지의 전력이 있는 자, 약물 치료중인 자, 간 기능 이상자, 임신, 수유 중인 자, 알코올 다량 음주자 등은 선정기준에서 제외하였다. 인체시험 프로토콜은 Akihabara Medical Clinic (Tokyo, Japan)의 IRB 승인을 득하였다.

시험식품은 일반 커큐민 분말(식품첨가물) 30 mg과 Theracurmin® CR-033P 100 mg (curcumin으로써 30 mg 함유) 함유식품으로 하였으며, 피험자 18명을 무작위 배정하여 이중맹검법으로 섭취하도록 하였다. 제공 제형은 캡슐형태였으며, 피험자는 식사 섭취 60분 후에 시험식품을 1캡슐 섭취하도록 하였다. 시험 전달은 21시 이후부터 시험 당일 시행하는 사전 검사 종료 시까지 기관에서 지급하는 음식물 이외에는 금식하고, 물 이외의 음료수를 금지하였다. 시험은 2015년 2월 ~ 2015년 3월 중 실시하였다. 시



p<0.05, *p<0.001; Differences among the groups were assessed by t-test using the SAS software (ver 9.4, SAS Institute Inc.; Cary, NC, USA)

Figure 4. Concentration of Curcumin in Human plasma after the Oral Administration of Theracurmin® CR-033P and Curcumin Powder

험당일 시험식품 섭취 60분 전 주먹밥 1개를 물 150 ml와 함께 섭취하고, 식사 섭취 60분 후에 시험식품을 물 150 ml와 함께 섭취한다. 시험 식품 섭취 1시간 후, 2시간 후, 4시간 후, 8시간 후 총 5포인트에 헤파린 튜브를 사용하여 5 ml씩 채혈하였다. 채혈 후 원심분리하며, 분리된 혈장은 -80°C에서 동결하였다.

혈중 커큐민 농도는 HPLC-MS/MS를 이용하여 분석하였으며 HPLC는 Prominence micro-LC system (Shimadze, Kyoto, Japan), API 3200 tandem mass spectrometer (Applied biosystems, CA, U.S.A.)과 electrospray ionization (ESI)를 이용하였다.

시험 식품 섭취 후 혈중 커큐민 농도를 측정된 결과는 Fig 4와 같다. Theracurmin® CR-033P 섭취군에서는 시험식품 섭취 후 1시간 후, 2시간 후, 4시간 후 및 8시간 후가 각각 14.4, 21.5, 13.3, 8.9 ng/ml 측정된 것에 반해 일반 커큐민 분말 섭취군에서는 섭취 후 혈중 커큐민 농도가 0~2 ng/ml로 나타났다. 섭취 1시간 후, 2시간 후, 4시간 후 및 8시간 후 측정값은 모두 Theracurmin® CR-033P 섭취군에서 유의적으로 높았다(p<0.05, p<0.001).

혈중 동태 시험 인자는 C_{max}, 및 AUC_{0-4h}, AUC_{0-8h}으로 하였다(Table 2). AUC 값으로 비교할 경우 Theracurmin® CR-033P 섭취군에서는 섭취 4시간 후 AUC 값이 60.0이었으며, 일반 커큐민 분말 섭취군에서는 2.2로 측정되어, 섭취 4시간 후 AUC 값 비교

Table 2. Pharmacokinetic parameters of Theracurmin® CR-033P following oral administration in healthy human

	Theracurmin® CR-033P	Curcumin Powder	ratio
n	9	9	
Dose(mg/kg)	30	30	
AUC _{0-4h}	60.0±9.4***	2.2±1.4	28 ³⁾
AUC _{0-8h}	104.4±9.9***	6.5±4.1	16
C _{max}	28.1±3.9	1.9±1.3	15

1) Mean ± S.E.

2) ***p<0.001; Differences among the groups were assessed by t-test using the SAS software (ver 9.4, SAS Institute Inc.; Cary, NC, USA)

3) ratio = Theracurmin® CR-033P /Curcumin powder

시 일반 커큐민 분말보다 Theracurmin® CR-033P 섭취군에서 28배 더 높은 것으로 나타났다. 인체 시험 중 부작용 사례는 보고되지 않았다.

IV. 결론

커큐민 분말은 다양한 생리활성으로 인하여 식품으로 광범위하게 사용되고 있다. 더불어 약리학적 효과도 입증되었으며 안전성도 확보되어 질병의 예방의학적 측면을 고려할 때 일반 식품, 바이오 식의약 소재로의 광범위한 잠재력을 가지고 있다고 판단된다. 그럼에도 불구하고 커큐민 분말 자체의 흡수율을 저해하는 바이오 식의약 소재로의 활용에 장애물로 작용하고 있다.

여러 연구에서 커큐민 흡수율을 높인 형태로 연구를 진행하였고, Yeh 등(13)은 리포솜 형태의 커큐민으로 항염증 활성을 확인하였고, Yang 등(14)은 마이셀 형태의 커큐민을 활용하여 생체의 시험과 동물실험을 통해 대장암 저해 기전을 보고하였다. 더불어 마이셀 형태의 커큐민이 일반 형태의 커큐민에 비해 세포 실험에서 흡수율이 유의적으로 높다고 보고하였다. Huang 등(15)에 의해서도 phosphatidylcholine을 이용한 마이셀 형태의 커큐민 형태가 일반 커큐민 분말형태보다 HeLa cell로의 흡수가 높은 것으로 보고되었다. 기존 연구들과는 다르게 본 연구에서 시험한 흡수율은 인체시험을 통해 분석된 수치

이며, 본 연구에서 활용된 Theracurmin® CR-033P 분말의 경우 기존 커큐민 분말에 비해 생체 흡수율을 28배 증진시키는 것으로 나타났다. 기존에 개발된 THERACURMIN의 경우 일반 커큐민 분말에 비해 생체 흡수율이 대략 30배 정도 증진된 것으로 보고하였으나, 본 연구에 사용된 소재의 경우는 THERACURMIN에 비해 3배 농축된 것임을 감안할 때 Theracurmin® CR-033P 분말의 생리적 기능성이 동등하거나 더 높을 수 있을 것으로 사료된다. 이에 대해서는 추후 특정 기능성에 대한 임상연구가 추가적으로 필요하다.

감사의 글

이 논문은 (주) 한독의 지원을 받아 수행된 연구사업에 의해 이루어진 것임.

References

- 1) Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm.* 4(6): 807-818 (2007)
- 2) Takahashi M, Suzuki K, Kim HK, Otsuka Y, Imaizumi A, Miyashita M, Sakamoto S. Effects of curcumin supplementation on exercise-induced oxidative stress in humans. *Int J Sports Med.* 35(6): 469-475 (2014)
- 3) Sahebkar A, Mohammadi A, Atabati A, Rahiman S, Tavallaie S, Iranshahi M, Akhlaghi S, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M. Curcuminoids modulate pro-oxidant-antioxidant balance but not the immune response to heat shock protein 27 and oxidized LDL in obese individuals. *Phytother Res.* 27(12): 1883-1888 (2013)
- 4) Panahi Y1, Sahebkar A, Amiri M, Davoudi SM, Beiraghdar F, Hoseinejad SL, Kolivand M. Improvement of sulphur mustard-induced chronic pruritus, quality of life and antioxidant status by curcumin: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 108(7): 1272-1279 (2012)
- 5) Moreillon JJ, Bowden RG, Deike E, Griggs J, Wilson R, Shelmadine B, Cooke M, Beaujean A. The use of an anti-inflammatory supplement in patients with chronic kidney disease. *J Complement Integr Med.* 1: 10 (2013)
- 6) Ganjali S, Sahebkar A, Mahdipour E, Jamialahmadi K, Torabi S, Akhlaghi S, Ferns G, Parizadeh SM, Ghayour-Mobarhan M. Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: a randomized controlled trial. *Scientific World Journal.* 11: 898361 (2014)
- 7) Lopresti AL, Maes M, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. Cur-



- cumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *J Affect Disord.* 167: 368-375 (2014)
- 8) Henrotin Y, Gharbi M, Dierckxsens Y, Priem F, Marty M, Seidel L, Albert A, Heuse E, Bonnet V, Castermans C. Decrease of a specific biomarker of collagen degradation in osteoarthritis, Coll2-1, by treatment with highly bioavailable curcumin during an exploratory clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 17:14:159 (2014)
 - 9) Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Phonrat B, Tungtrongchitr R, Jirawatnotai S. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. *J Nutr Biochem.* 25(2): 144-150 (2014)
 - 10) Wahlström B, Blennow G. A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 43(2): 86-92 (1978)
 - 11) Tønnesen HH1, Måsson M, Loftsson T. Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. *Int J Pharm.* 244(1-2): 127-135 (2002)
 - 12) Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, Wada H, Katanasaka Y, Takeya H, Fujita M, Hasegawa K, Morimoto T. Innovative Preparation of Curcumin for Improved Oral Bioavailability. *Pharm. Bull.* 34(5): 660-665 (2011)
 - 13) Yeh CC, Su YH, Lin YJ, Chen PJ, Shi CS, Chen CN, Chang HI. Evaluation of the protective effects of curcuminoid (curcumin and bisdemethoxycurcumin)-loaded liposomes against bone turnover in a cell-based model of osteoarthritis. *Drug Des Devel Ther.* 20;9:2285-2300 (2015)
 - 14) Yang X, Li Z, Wang N, Li L, Song L, He T, Sun L, Wang Z, Wu Q, Luo N, Yi C, Gong C. Curcumin-encapsulated polymeric micelles suppress the development of colon cancer in vitro and in vivo. *Sci Rep.* 18;5:10322 (2015)
 - 15) Huang L, Cai M, Xie X, Chen Y, Luo X. Uptake enhancement of curcumin encapsulated into phosphatidylcholine-shielding micelles by cancer cells. *J Biomater Sci Polym Ed.* 25(13): 1407-1424 (2014)