

Experiment to Improve Bioavailability and Oral Absorption of Solubilized Curcumin Using Beta-cyclodextrin and Lysine

Ye Jin Hwang^{1,2†}, Hyeon Woo Kim^{1†}, Seo Kyung Lee^{1,2}, Ji Hoon Park³, Sang Yoon Lee³ and Jae Seon Kang^{1,2*}

¹College of Pharmacy, Kyungsoong University, Busan 48434, Korea

²Brain Busan 21 plus Research Project Group, Kyungsoong University, Busan 48434, Korea

³R&D Center Pharmaceutical Laboratory, Korean Drug Co., Ltd., Seoul 06300, Korea

Received June 26, 2024 / Revised July 15, 2024 / Accepted July 17, 2024

Curcumin, the primary active compound in *Curcuma Radix* of the ginger family, exhibits a range of therapeutic effects, including blood sugar regulation, immunoregulation, antioxidant, antibacterial, and antitumor activities. However, its poor water solubility and chemical instability result in suboptimal pharmacokinetics with low oral absorption (0.18%) and bioavailability, thus limiting its efficacy. To overcome these limitations, this study aimed to enhance the oral absorption and bioavailability of curcumin by incorporating lysine and β -cyclodextrin. Following oral administration of solubilized curcumin, blood samples were collected to assess the oral absorption rate. Solubilized curcumin showed an approximately 1.55-fold increase in absorption at 120 min compared to its non-solubilized form. Furthermore, intravenous administration followed by blood analysis showed a 25-fold increase in bioavailability at 61 min for the solubilized curcumin compared to the non-solubilized variant. In conclusion, employing lysine for dispersion and stabilization, combined with β -cyclodextrin to enhance solubility, significantly improves curcumin's oral absorption and bioavailability. The results of this experiment are expected to lead to the development of herbal medicines and pharmaceuticals that amplify curcumin's anti-inflammatory, anti-tumor, and blood-sugar-regulation effects.

Key words : Absorption rate, beta-cyclodextrin, bioavailability, curcumin, lysine

서 론

울금(*Curcuma Radix*)은 생강과에 속하는 다년생 초본 식물로 덩이뿌리를 그대로 사용하거나 주피를 제거하여 찌서 말린 것을 말하며[10], 주요 효과로는 혈당 조절, 신경계, 소화기 및 심혈관계에 대한 효과, 항염증, 항종양 등 수많은 약리학적 효과를 가지고 있다[19]. 주성분으로는 curcuminoid에서 분리된 curcumin과 demethoxy curcumin, bisdemethoxy curcumin이 있다[18]. 그중 curcumin의 경우 활성 curcuminoid의 대부분을 차지하며 약리학적으로도 항산화, 항균, 항종양, 면역 조절 및 신경 보호 효과 등 다양한 효과를 가지고 있다[12]. 하지만 curcumin 자체의 물에 대한 용해도가 낮고 화학적으로 불안정하여 약동

학적 특성이 좋지 않다고 알려져 있다[5]. 따라서 고용량으로 투여하여도 낮은 장 흡수율로 인해 생체 이용률이 상대적으로 낮아 용량 대비 그 효능을 보기 어렵다[5]. 이를 통해 curcumin의 생체 이용률을 높일 수 있는 가용화제 제로의 개발이 필요하였다.

Cyclodextrin은 친수성 표면과 소수성 내부를 갖는 환상형 올리고당이다[9]. Cyclodextrin의 경우 친유성, 난용성 화합물과 복합체를 형성하여 수용화 할 수 있으며[9] 전분으로 구성된 D-glucopyranose의 단위 수에 따라 6개의 경우 α -cyclodextrin, 7개의 경우 β -cyclodextrin, 8개의 경우 γ -cyclodextrin으로 구분된다[15]. 그중 β -cyclodextrin은 연구가 가장 많이 되었으며 가용성과 분자 크기 덕분에 다양한 물질에 적용할 수 있다[6]. 또한 β -cyclodextrin의 외부는 친수성인 반면 내부는 지용성으로 이루어져 있어서 소수성 상호작용을 통해 많은 소수성 분자를 포접할 수 있다[6].

최근 아미노산을 이용하여 난용성 약물의 용해도 및 용해 속도를 향상시키기 위한 연구와 관심이 높아지고 있다[2, 7]. 아미노산은 단백질의 1차 구조를 형성하는 기본 단위이며 단백질에 비해 물리적, 화학적으로 안정적이다[2]. 또한 아미노산의 경우 염기성 아미노산과 산성 아

[†]These authors equally contributed to this work.

*Corresponding author

Tel : +82-51-663-4882 Fax : +82-51-663-4809

E-mail : jskang28@hanmail.net

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

미노산으로 구분되며 염기성 아미노산에는 histidine, arginine 및 lysine 등이 속하며 산성 아미노산에는 aspartic acid 가 속한다[1, 2, 7]. 그중 염기성 아미노산에 속하는 lysine 의 경우 bendazac 및 quercetin과 같은 불용성 물질을 약물의 용해도와 투과성을 모두 크게 향상시키는 것으로 보고 되었으며[1], 또한 본 실험실에서 진행한 L-lysine을 이용하여 paeoniflorin을 가용화했을 시 비가용화 paeoniflorin에 비해 난소 흡수율 및 생체 이용률의 개선 효과가 확인 되었으며, 이를 통해 lysine을 이용하여 curcumin의 경구 흡수도 및 생체 이용률을 개선하고자 하였다[8].

본 실험에서는 curcumin의 낮은 경구 흡수율과 생체 이용률을 개선하기 위해 lysine과 β -cyclodextrin의 혼합액을 이용한 가용화제제를 개발하고자 하였다. 가용화 curcumin과 비가용화 curcumin의 경구 흡수도 비교 확인을 위해 Sprague-Dawley Rat (SD rat)에 curcumin을 경구 투여 후 혈장, 장기, 소변, 대변에서의 curcumin함량을 측정하였으며 생체 이용률 비교 확인을 위해 혈관 투여 후 혈장, 장기 내의 curcumin 함량을 측정하여 가용화에 따른 curcumin 흡수도 개선 효과를 확인하였다.

재료 및 방법

실험동물

SD rat (효창사이언스, Daegu, Korea)은 수컷 5주령을 구입하였다. 일주일간 적응 기간을 가졌으며, 동물 사육실의 온도와 습도는 각각 $23\pm 1^\circ\text{C}$, $60\pm 5\%$ 를 유지하였다. 또한 동물사육실의 조명은 매일 8시 00분부터 20시 00분까지 조명이 유지되도록 설정하였다. 본 연구에서 포함된 동물실험계획서는 경성대학교 동물윤리위원회에 의해 윤리성과 과학성에 대한 검토를 받아 적합한 것으로 승인 (동물윤리승인번호 : 연구-23-009A)을 획득하여 수행하였다.

분석 장비

원심분리기는 Labogene-Scanspeed 1736 R with rotor GRF-250-6 (6×250 ml, LaboGene, Lillerød, Denmark)을 사용하였으며 HPLC의 경우 Thermo ultimate 3000 (Thermo Fisher Scientific, Unna, Germany)과 Luma C18 column (2.0×150 mm)을 사용하였으며 HPLC-MS/MS의 경우 Agilent 1290 Infinity II (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)와 ZORBAX Eclipse C18 (4.6×50 mm)을 사용하였다.

Curcumin 가용화 방법

Curcumin 가용화 과정은 먼저 70°C 정제수에 lysine을 첨가한 후 울금 추출 분말, Tween 80, Span 20, BioPerine을 첨가하여 70°C , 300 rpm에서 30분간 교반하였다. 이후 β -cyclodextrin을 첨가하여 30분간 교반하여 curcumin 가용

화 용액을 만들었다. curcumin 가용화 용액은 여과하여 동결건조한 뒤 분쇄 및 균질화하였다.

Curcumin 제제 및 투여 법

경구 투여의 경우 비가용화 curcumin과 가용화 curcumin을 distilled water에 현탁하여 혈관 투여 하였으며 혈관 투여의 경우 95% ethanol에 현탁한 뒤 원심분리(10,000×g, 10 min, 4°C)하여 상등액을 감압 농축하여 다시 30% ethanol + 0.85% sodium chloride에 현탁하여 혈관 투여 진행하였다.

Curcumin 경구 흡수도 확인

Curcumin의 경구 흡수도를 확인하기 위해 경구 투여를 진행했으며 비가용화 curcumin과 가용화 curcumin으로 진행하였다. 경구 투여 시 curcumin 농도를 30 mg/kg과 72 mg/kg으로 나누어 진행하였으며 curcumin 72 mg/kg의 경우 가용화 curcumin으로만 진행하였다. 먼저 curcumin 30 mg/kg으로 투여했을 시 30, 45, 60, 90, 120분에 채혈을 진행하였으며 EDTA 관에 옮겨 원심분리(1,650×g, 15 min, 4°C)하여 혈장을 취하였으며 이후 HPLC-MS/MS를 이용해 혈액 내의 curcumin 함량을 확인하였다. Curcumin 72 mg/kg의 경우 10, 20, 40, 60, 80, 160분에 채혈을 진행하였으며 EDTA 관에 옮겨 원심분리(1,650×g, 15 min, 4°C)하여 혈장을 취하였으며 또한 장기 분포도를 확인하기 위해 curcumin 72 mg/kg을 투여 후 60분대에 장기만을 적출하여 균질화를 실시한 뒤 장기 내의 curcumin 함량을 확인하였으며 이후 HPLC를 이용해 혈액과 장기 내의 curcumin 함량을 확인하였다.

Metabolic cage를 이용한 curcumin 경구 투여 후 소변과 대변에서의 함량 확인

가용화한 curcumin의 대사율을 확인하고자 가용화 curcumin 30 mg/kg을 경구 투여 후 metabolic cage를 이용하여 실험을 진행하였으며 사료 50 g, 음수 150 ml로 동일하게 제공하였으며 경구 투여 후 하루 간 metabolic cage에 넣어 소변과 대변을 받아 curcumin의 함량을 확인하였다.

Curcumin 생체 이용률 확인

Curcumin의 생체 이용률을 확인하기 위해 혈관 투여를 진행하였으며 비가용화curcumin과 가용화 curcumin으로 진행하였으며, 혈관 투여 시 curcumin 농도를 20 mg/kg과 400 mg/kg으로 나누어 진행하였다. Curcumin 20 mg/kg의 경우 가용화 curcumin으로만 진행하였으며 혈관 투여 이후 1, 6, 11, 16, 21, 31, 41, 51, 61분에 채혈을 진행하였고 채혈 후 EDTA 관에 옮겨 원심분리(1,650×g, 15 min, 4°C)하여 혈장을 취하였으며 이때 61분 채혈이 끝난 뒤 장기를 적출하여 HPLC-MS/MS를 이용해 혈액과 장기 내의

curcumin 함량을 확인하였다. Curcumin 400 mg/kg의 경우 11, 16, 21, 31, 41, 51, 61분에 채혈을 진행하였고 EDTA 관에 옮겨 원심분리(1,650× g, 15 min, 4°C)하여 혈장을 취하였으며 이후 HPLC를 이용해 혈액 내의 curcumin 함량을 확인하였다.

HPLC-MS/MS 분석을 위한 시료 전처리 과정

혈액의 경우 원심분리(1,650× g, 10 min, 4°C)하여 혈장 분리 후 acetonitrile과 internal standard를 넣어 제단백을 실시 후 감압 농축 진행하여 methanol에 현탁하여 측정하였다. 장기의 경우 0.2 M phosphate buffer를 넣어 homogenization후 sonication을 10분 진행한 뒤 일부만 채취하여 원심분리(3,010× g, 10 min, 4°C)하였다. 이후 상등액을 취하여 acetonitrile과 internal standard를 넣어 제단백을 실시한 뒤 원심분리(10,000× g, 10 min, 4°C)하였으며 상등액을 감압 농축하여 methanol에 현탁한 뒤 측정하였다. 소변의 경우 β-glucuronidase stock solution과 acetonitrile으로 반응시켜 상등액을 분석 시료로 사용하였으며 대변의 경우 ethanol을 넣고 갈아준 뒤 교반하여 상등액을 분석 시료로 사용하였다.

HPLC 분석을 위한 시료 전처리 과정

혈액의 경우 원심분리(1,650× g, 10 min, 4°C)하여 혈장 분리 후 acetonitrile를 넣어 제단백을 실시한 뒤 감압 농축 진행하여 methanol에 현탁하여 측정하였다. 장기의 경우 0.2 M phosphate buffer를 넣어 homogenization후 sonication을 10분 진행하였으며, 이후 원심분리(3,010× g, 10 min, 4°C)하였다. 상등액을 취하여 acetonitrile를 넣어 제단백을 실시한 뒤 원심분리(10,000× g, 10 min, 4°C)하여 상등액을 감압 농축한 후 methanol에 현탁하여 측정하였다.

결 과

Curcumin 경구 흡수도 결과

Curcumin의 경구 흡수도를 확인하기 위해 비가용화 curcumin은 30 mg/kg, 72 mg/kg, 가용화 curcumin은 72

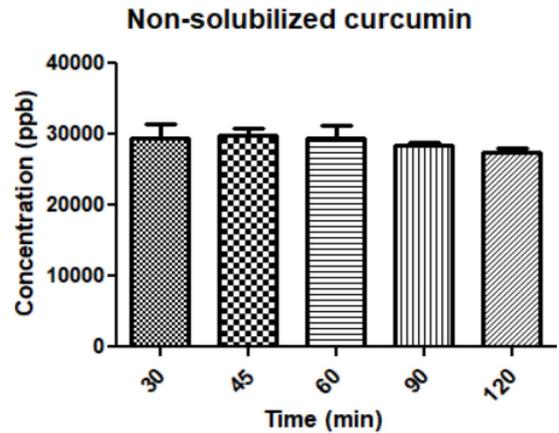


Fig. 1. Plasma concentration following oral administration of non-solubilized curcumin at a dose of 30 mg/kg.

mg/kg으로 각각 투여한 후 혈액을 채혈하여 경구 흡수도를 확인하였다. 먼저 30 mg/kg으로 경구 투여하여 혈액 내의 curcumin을 HPLC-MS/MS로 측정한 결과 비가용화 curcumin의 경우 경구 투여 후 120분대에 평균 27,456.67 ppb를 유지하였으며, 60분까지 혈액 내의 curcumin농도가 유지되다가 90분부터 농도가 감소하였다(Table 1, Fig. 1). 가용화 curcumin의 경우 경구 투여 후 90분까지 혈액 내의 curcumin 농도가 유지되다가 120분에는 42,471 ppb까지 증가하였고(Table 2, Fig. 2), 비가용화 curcumin에 대비하여 54.68% 증가하였다. 가용화 curcumin을 72 mg/kg으로 경구 투여하여 혈액 내의 curcumin을 HPLC로 측정한 결과 200분대까지 평균 1.77 ppb으로 유지되었으나 40분대와 80분대에 curcumin이 측정되지 않았다(Table 3, Fig. 3).

Curcumin 경구 투여 후 장기 분포도 결과

가용화 curcumin 72 mg/kg으로 경구 투여 후 curcumin의 장기 분포도를 확인하였다. 투여 후 60분에 장기를 적출하였으며 HPLC로 분석한 결과 위(막)에서 119,058.5 ppb로 가장 높은 함량으로 검출되었으며 대장, 소장, 췌장, 간, 신장 순으로 검출되었다. 뇌, 폐, 심장, 비장에서는 curcumin 함량이 검출되지 않았다(Table 4-6, Fig. 4-6).

Table 1. Plasma concentration following oral administration of non-solubilized curcumin at a dose of 30 mg/kg

Time	Non-solubilized curcumin 1	Non-solubilized curcumin 2	Non-solubilized curcumin 3	Non-solubilized curcumin
	Concentration (ppb)	Concentration (ppb)	Concentration (ppb)	Average concentration (ppb)
30 min	25,396	32,157	30,831	29,461.33±3,582.56
45 min	28,613	32,025	28,870	29,836±1,900.08
60 min	28,369	32,967	26,841	29,392.33±3,188.63
90 min	29,384	27,558	28,189	28,377±927.40
120 min	26,670	26,936	28,764	27,456.67±1,139.97

Table 2. Plasma concentration following oral administration of solubilized curcumin at a dose of 30 mg/kg

Time	Solubilized curcumin 1	Solubilized curcumin 2	Solubilized curcumin 3	Solubilized curcumin
	Concentration (ppb)	Concentration (ppb)	Concentration (ppb)	Average concentration (ppb)
30 min	28,681	39,720	31,905	33,435.33±5,676.38
45 min	38,953	30,890	29,153	32,998.67±5,229.23
60 min	35,983	33,081	30,360	33,141.33±2,811.99
90 min	40,254	28,545	27,178	31,992.33±7,187.39
120 min	44,061	51,569	31,783	42,471±9,988.37

Table 3. Plasma concentration following oral administration of solubilized curcumin at a dose of 72 mg/kg

Time	Solubilized curcumin 1	Solubilized curcumin 2	Solubilized curcumin 3	Solubilized curcumin
	Concentration (ppb)	Concentration (ppb)	Concentration (ppb)	Average concentration (ppb)
10 min	2.26	2.52	5.69	3.49±1.91
20 min	2.71	0.00	4.18	2.3±2.12
40 min	0.00	0.00	0.00	0.00
80 min	0.00	0.00	0.00	0.00
160 min	0.00	0.00	1.15	0.38±0.66
200 min	0.00	0.00	2.06	0.89±1.19

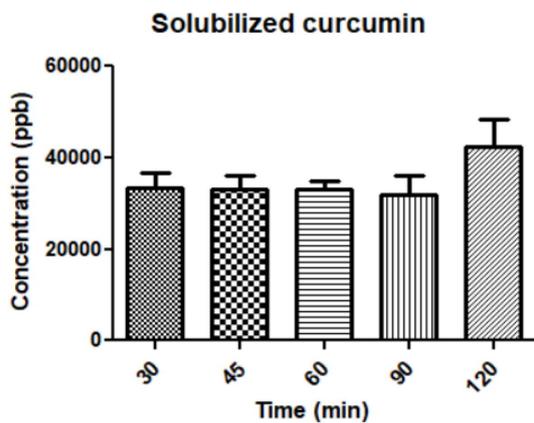


Fig. 2. Plasma concentration following oral administration of solubilized curcumin at a dose of 30 mg/kg.

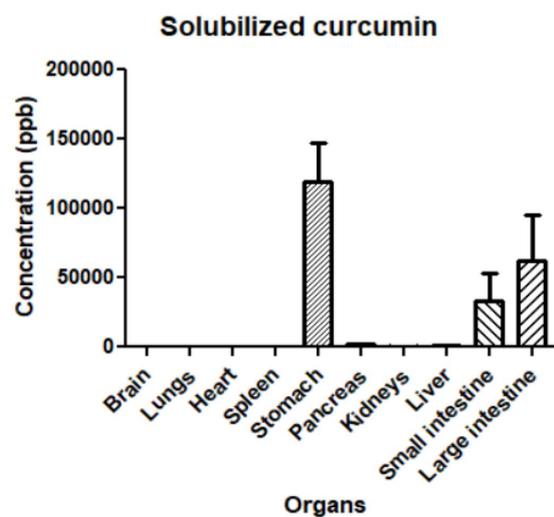


Fig. 4. Organs concentration following oral administration of solubilized curcumin at a dose of 72 mg/kg.

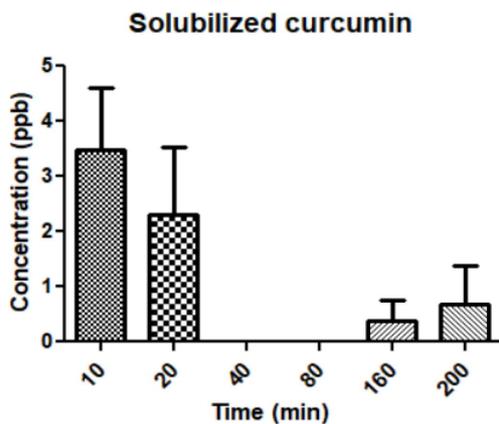


Fig. 3. Plasma concentration following oral administration of solubilized curcumin at a dose of 72 mg/kg.

Metabolic cage를 이용한 경구 투여 후 소변과 대변에서의 함량 결과

가용화 curcumin 20 mg/kg을 경구 투여하여 소변과 대변에서의 대사율을 HPLC-MS/MS로 측정된 결과 소변에서는 curcumin이 검출되지 않았으며 대변에서는 평균 268.33 ppb로 검출되었다(Table 7, Fig. 7).

Curcumin 생체 이용률 결과

Curcumin의 생체 이용률을 확인하고자 먼저 가용화 curcumin 20 mg/kg을 혈관 투여하여 이후 혈액을 채혈한 후 HPLC-MS/MS로 측정된 결과 61분까지 curcumin이

Table 4. Organs concentration following oral administration of solubilized curcumin at a dose of 72 mg/kg

	Brain (ppb)	Lungs (ppb)	Heart (ppb)	Spleen (ppb)	Stomach (ppb)	Pancreas (ppb)	Kidneys (ppb)	Liver (ppb)	Small intestine (ppb)	Large intestine (ppb)
SD rat 1	0.00	0.00	0.00	0.00	125,890.5	1,081.5	119	459.8	69,104.8	2,708.3
SD rat 2	0.00	0.00	0.00	0.00	163,832.8	2,848.3	475	1,736.3	28,264	115,925.3
SD rat 3	0.00	0.00	0.00	0.00	67,452.3	1,695	258.3	680	3,039.3	68,850.75
Average ppb	0.00	0.00	0.00	0.00	119,058.5±48,552.11	1,874.93±897.04	284.1±179.40	958.7±682.36	33,469.4±33,338.93	62,494.8±56,875.49

Table 5. Stomach, small intestine and large intestine concentration following oral administration of solubilized curcumin at a dose of 72 mg/kg

	Stomach (ppb)	Small intestine (ppb)	Large intestine (ppb)
SD rat 1	125,890.5	69,104.8	2,708.3
SD rat 2	163,832.8	28,264	115,925.3
SD rat 3	67,452.3	3,039.3	68,850.75
Average ppb	119,058.5±48,552.11	33,469.4±33,338.93	62,494.8±56,875.49

Table 6. Pancreas, kidneys and liver concentration following oral administration of solubilized curcumin at a dose of 72 mg/kg

	Pancreas (ppb)	Kidneys (ppb)	Liver (ppb)
SD rat 1	1,081.5	119	459.8
SD rat 2	2,848.3	475	1,736.3
SD rat 3	1,695	258.3	680
Average ppb	1,874.93±897.04	284.1±179.40	958.7±682.36

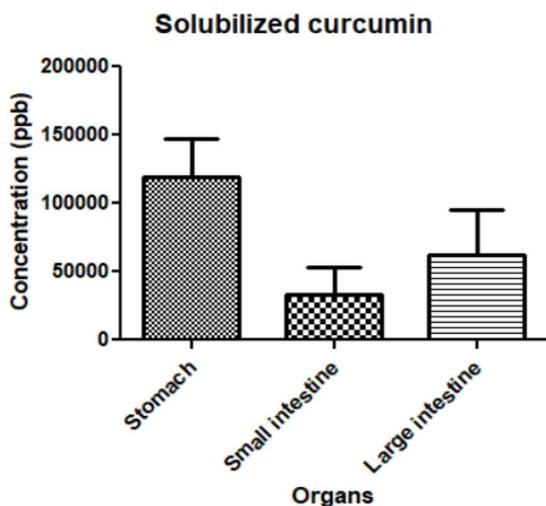


Fig. 5. Stomach, small intestine and large intestine concentration following oral administration of solubilized curcumin at a dose of 72 mg/kg.

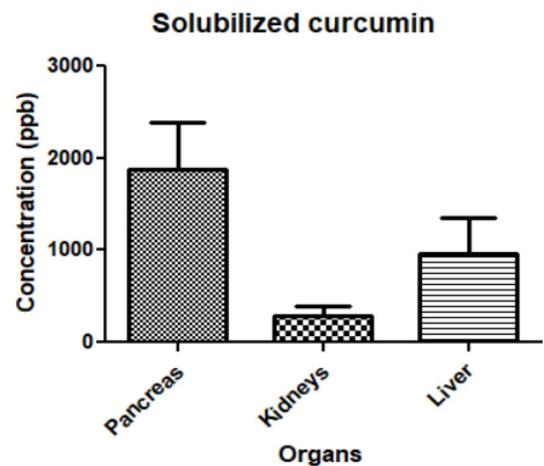


Fig. 6. Pancreas, kidneys and liver concentration following oral administration of solubilized curcumin at a dose of 72 mg/kg.

14,706.33 ppb가 검출되었다(Table 8, Fig. 8). 비가용화 curcumin과 가용화 curcumin의 생체 이용률을 비교하기 위해 curcumin 400 mg/kg을 혈관 투여 후 혈액을 채혈한 뒤 HPLC로 측정된 결과 비가용화 curcumin의 경우 11분에 7.26 ppb 61분에는 0.94 ppb로 검출되었으며(Table 9, Fig.

9), 가용화 curcumin의 경우 11분에 19.89 ppb 61분에는 24.60 ppb로 검출되었다(Table 10, Fig. 10). Curcumin을 가용화했을 경우 비가용화 curcumin에 비해 함량 검출이 11분에 173.97% 증가하였고 61분에 2,517.02% 증가하는 결과를 확인하였다.

Table 7. Urine and feces concentration following oral administration of solubilized curcumin at a dose of 30 mg/kg

	Urine (ppb)	Feces (ppb)
SD rat 1	N.D	300
SD rat 2	N.D	212
SD rat 3	N.D	293
Average ppb	N.D	268.33±48.91

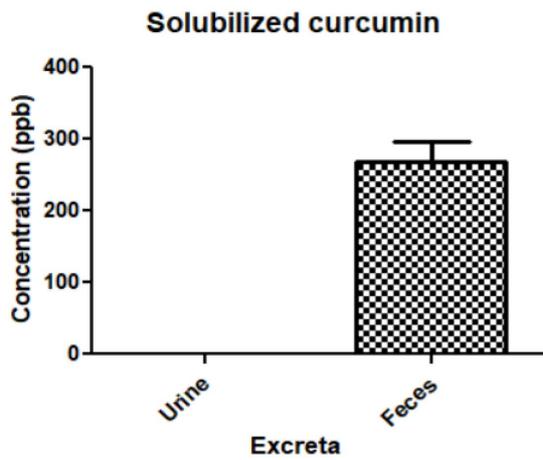


Fig. 7. Urine and feces concentration following oral administration of solubilized curcumin at a dose of 30 mg/kg.

Curcumin 혈관 투여 후 장기 분포도 결과

Curcumin 20 mg/kg을 혈관 투여하여 장기 내의 curcumin 분포도를 확인한 결과 소장에서 38.12 ppb로 가장 높게 검출되었으며 비장, 간, 심장, 신장, 폐, 위, 췌장 순으로 curcumin이 검출되었으며 뇌에서는 0.82 ppb로 가장 낮게 검출되었다(Table 11, Fig. 11).

고 찰

울금의 주성분인 curcumin은 항염증, 항종양 등의 효과가 있지만 물에 대한 용해도가 떨어지고 낮은 장 흡수율

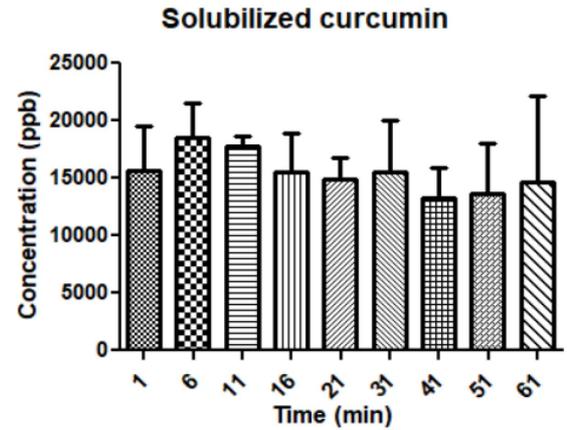


Fig. 8. Plasma concentration following intravenous administration of solubilized curcumin at a dose of 20 mg/kg.

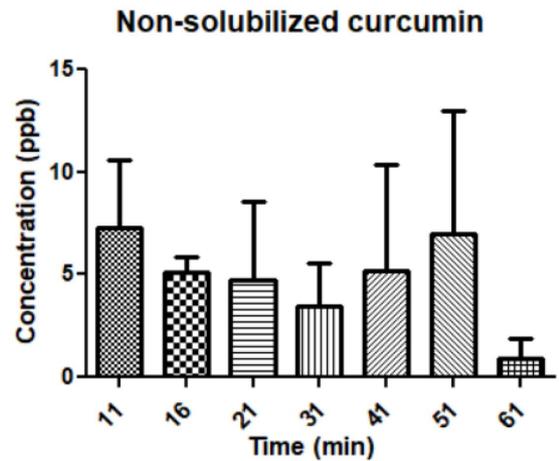


Fig. 9. Plasma concentration following intravenous administration of non-solubilized curcumin at a dose of 400 mg/kg.

Table 8. Plasma concentration following intravenous administration of solubilized curcumin at a dose of 20 mg/kg

Time	Solubilized curcumin 1	Solubilized curcumin 2	Solubilized curcumin 3	Solubilized curcumin
	Concentration (ppb)	Concentration (ppb)	Concentration (ppb)	Average concentration (ppb)
1 min	20,201	18,748	8,058	15,669±6,631.24
6 min	21,761	21,384	12,374	18,506.33±5,314.10
11 min	18,512	18,782	16,082	17,792±1,487.04
16 min	21,351	9,708	15,519	15,526±5,821.50
21 min	16,739	11,269	16,750	14,919.33±3,161.29
31 min	23,720	8,153	14,668	15,513.67±7,817.88
41 min	18,293	9,602	11,913	13,269.33±4,501.46
51 min	21,945	11,883	7,207	13,678.33±7,531.24
61 min	29,565	8,329	6,225	14,706.33±12,910.91

로 인해 생체 흡수율이 떨어지는 문제점이 있으며 이를 보완하여 생체 흡수율을 높인 제제를 개발할 필요가 있었다. 본 연구에서 curcumin을 lysine과 cyclodextrin을 사용하

Table 9. Plasma concentration following intravenous administration of non-solubilized curcumin at a dose of 400 mg/kg

Time	Non-solubilized curcumin 1	Non-solubilized curcumin 2	Non-solubilized curcumin 3	Non-solubilized curcumin
	Concentration (ppb)	Concentration (ppb)	Concentration (ppb)	Average concentration (ppb)
11 min	4.06	13.85	3.88	7.26±5.70
16 min	4.51	6.60	4.18	5.1±1.31
21 min	2.11	12.19	0.00	4.77±6.51
31 min	0.00	7.20	3.27	3.49±3.61
41 min	0.00	15.52	0.00	5.17±8.96
51 min	0.00	18.84	2.21	7.02±10.30
61 min	0.00	0.00	2.82	0.94±1.63

Table 10. Plasma concentration following intravenous administration of solubilized curcumin at a dose of 400 mg/kg

Time	Solubilized curcumin 1	Solubilized curcumin 2	Solubilized curcumin 3	Solubilized curcumin
	Concentration (ppb)	Concentration (ppb)	Concentration (ppb)	Average concentration (ppb)
11 min	21.08	25.52	10.07	18.89±7.95
16 min	15.51	12.95	8.87	12.44±3.35
21 min	17.17	9.32	4.03	10.17±6.61
31 min	6.47	5.39	1.91	4.59±2.38
41 min	8.73	12.34	1.76	7.61±5.38
51 min	7.23	17.18	3.27	9.23±7.17
61 min	3.46	66.31	4.03	24.60±36.12

여 생체 흡수율을 향상시켰다.

비가용화 curcumin의 경구 흡수율은 120분대 기준 27,456.67 ppb로 나타났으며(Table 1, Fig. 1), 가용화한 curcumin의 경구 흡수율은 120분대 기준 42,471 ppb로 가용화한 curcumin의 경구 흡수율이 54.68% 증가한 것으로 확인되었다(Table 2, Fig. 2). Yang 등(2007)의 연구에서 비가용화 curcumin 500 mg/kg을 경구 투여했을 때 경구 흡수율은 $3.6 \pm 0.6 \text{ min } \mu\text{g/mL}$ 이었고[17], Sharma 등(2004)의 연구에서는 비가용화 curcumin 3.6 g을 경구 투여했을 때 경구

흡수율은 11.1 nmol로 나타났다[14]. 비가용화 curcumin의 경구 흡수율 비교하였을 때 흡수율이 떨어지는 것으로 생각되며 본 연구에서 lysine과 cyclodextrin을 사용하여 가용화한 curcumin이 낮은 경구 흡수율을 개선 시킨 것으로 사료된다.

가용화 curcumin을 경구 투여 후 60분 뒤 장기 내 curcu-

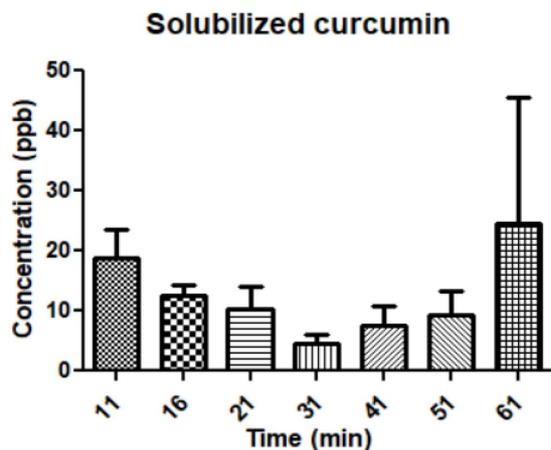


Fig. 10. Plasma concentration following intravenous administration of solubilized curcumin at a dose of 400 mg/kg.

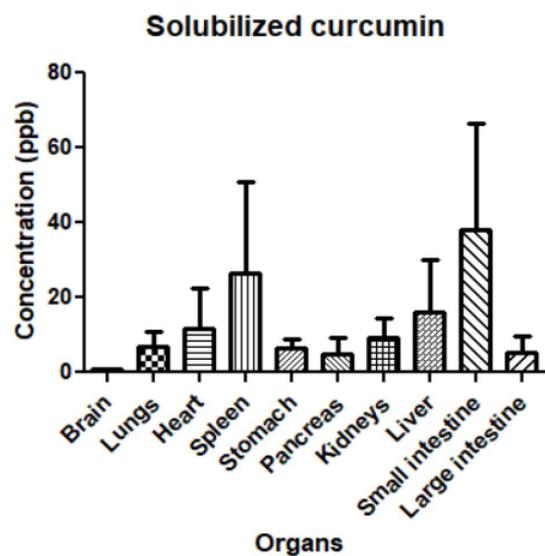


Fig. 11. Organs concentration following intravenous administration of solubilized curcumin at a dose of 20 mg/kg.

Table 11. Organs concentration following Intravenous Administration of Solubilized Curcumin at a Dose of 20 mg/kg

	Brain (ppb)	Lungs (ppb)	Heart (ppb)	Spleen (ppb)	Stomach (ppb)	Pancreas (ppb)	Kidneys (ppb)	Liver (ppb)	Small Intestine (ppb)	Large Intestine (ppb)
SD rat 1	0.61	14.82	33.56	75.03	2.53	13.49	19.24	44.21	94.75	14.12
SD rat 2	1.08	4.31	0.78	2.91	9.92	0.84	7.10	2.37	14.87	0.91
SD rat 3	0.75	1.65	0.80	1.06	7.52	0.72	1.58	2.19	4.72	0.67
Average	0.82±	6.93±	11.71±	26.34±	6.66±	5.02±	9.31±	16.26±	38.11±	5.25±
ppb	0.24	6.97	18.92	42.18	3.77	7.34	9.03	24.21	49.31	7.68

min 분포도를 확인하였을 때 위에서 119,058.5 ppb로 가장 높았으며 대장, 소장, 췌장, 간, 신장 순으로 검출되었다 (Table 4-6, Fig. 4-6). Ravindranath 등(1980)의 연구에 따르면 curcumin 400 mg을 투여 후 15분에서 24시간까지 관찰하였을 때 심장에서 검출되지 않았으며, 간과 신장에선 적은 양 그리고 장에서 높은 농도의 curcumin이 검출되었다[13]. Suresh 등(2010)의 연구에서 경구 투여 후 간, 신장, 장에서 curcumin 검출을 확인하였고, 장에서 curcumin이 많이 검출되었으며 간, 신장 순으로 검출되었다[16]. 장기 내 가용화 curcumin 분포도는 비가용화 curcumin을 경구 투여했을 때와 동일하게 위, 장, 간, 신장 순으로 curcumin 농도가 높게 검출되었다.

30 mg/kg의 가용화한 curcumin을 경구 투여한 후 소변과 대변에서 curcumin을 측정하였을 때 소변에서 검출되지 않았고, 대변에서 평균 268.33 ppb가 검출되었다(Table 7, Fig. 7). 경구 투여 후 소변에서 curcumin을 측정한 다른 논문에서는 경구 투여 후 15분에서 24시간까지 소변에서 curcumin이 검출되지 않았고[13], 25일간 curcumin을 경구 투여한 연구에서 24시간까지는 소변에서 검출되지 않았으며 24시간 이후 curcumin이 검출되었다[4]. 다른 연구에서는 curcumin을 경구 투여했을 때 소변과 대변에서 검출되었다[16]. 대변의 경우 Curcumin 경구 투여 후 24시간 전후로 검출되는 것으로 나타났으며, 소변의 경우 반감기가 짧고 신장에서도 분해가 일어남으로 24시간 또는 이전에서 검출이 안되거나 아주 적은 양의 curcumin이 검출되는 것으로 사료된다.

Curcumin을 혈관에 투여하여 생체 이용률을 확인한 Anand 등(2007)의 연구에서 혈장 내 curcumin은 360±50 ppb로 나타났으며[3], lysine과 cyclodextrin을 사용한 가용화 curcumin의 경우 14,706.33 ppb로 약 40배 높게 검출되어 lysine과 cyclodextrin을 이용한 가용화 curcumin이 생체 이용률을 증가시킨 것으로 사료된다(Table 8, Fig. 8). 비가용화와 가용화 curcumin의 혈관 투여하여 생체 이용률을 비교한 결과에서 비가용화 curcumin의 경우 11분에 7.26 ppb 61분에는 0.94 ppb로 검출되었으며(Table 9, Fig. 9) 가용화 curcumin의 경우 11분에 19.89 ppb 61분에는 24.60 ppb로 검출되었다(Table 10, Fig. 10). Curcumin 생체 이용률은 11분의 경우 가용화 curcumin이 비가용화 curcumin

보다 173.97% 증가하였고 61분의 경우 가용화 curcumin이 비가용화 curcumin보다 2,517.02% 증가하는 결과를 확인하였다.

가용화한 curcumin을 혈관에 투여하여 장기 내 분포도를 확인하였을 때 소장에서 38.12 ppb로 가장 높았으며, 장, 비장, 간, 심장, 신장, 폐, 위, 췌장 순으로 검출되었으며 뇌에서는 0.82 ppb로 가장 낮게 검출되었다(Table 11, Fig. 11). Perkins 등(2002)의 curcumin 혈관 투여 후 장기 내 분포도 확인 연구에서 장, 신장, 간, 폐, 심장, 근육, 뇌 순으로 나타났[11]. 본 연구에서 사용한 curcumin 제제는 혈관 투여의 경우 장에서 가장 높게 검출되고 뇌에서 가장 낮게 검출되었으며 타 연구의 결과와 유사한 결과로 사료된다.

Lysine과 cyclodextrin을 사용한 curcumin은 경구 투여 및 혈관 투여 시 생체 흡수율 증가시키는 결과를 나타냈으며 curcumin의 낮은 장 흡수율로 인해 생체 흡수율이 떨어지는 문제점을 보완할 수 있는 방법으로 사료된다 [11].

감사의 글

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술 연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: HR20C0026)

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

Reference

1. Abdelkader, H. and Fathalla, Z. 2018. Investigation into the emerging role of the basic amino acid L-lysine in enhancing solubility and permeability of BCS class II and BCS class IV drugs. *Pharm. Res.* **35**, 1-18.
2. Abou-Taleb, H. A., Fathalla, Z. and Abdelkader, H. 2020. Comparative studies of the effects of novel excipients amino acids with cyclodextrins on enhancement of dissolution and oral bioavailability of the non-ionizable drug carbama-

- zepine. *Eur. J. Pharm. Sci.* **155**, 105562.
3. Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A. and Aggarwal, B. B. 2007. Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Mol. Pharm.* **4**, 807-818.
 4. Dall'Acqua, S., Stocchero, M., Clauser, M., Boschiero, I., Ndoum, E., Schiavon, M., Mammi, S. and Schievano, E. 2014. Changes in urinary metabolic profile after oral administration of curcuma extract in rats. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **100**, 348-356.
 5. Dei Cas, M. and Ghidoni, R. 2019. Dietary curcumin: correlation between bioavailability and health potential. *Nutrients.* **11**, 2147.
 6. Ding, W. Y., Zheng, S. D., Qin, Y., Yu, F., Bai, J. W., Cui, W. Q., Yu, T., Chen, X. R., Bello-Onaghise, G. and Li, Y. H. 2019. Chitosan grafted with β -cyclodextrin: synthesis, characterization, antimicrobial activity, and role as absorbefacient and solubilizer. *Front. Chem.* **6**, 657.
 7. ElShaer, A., Hanson, P. and Mohammed, A. R. 2014. A novel concentration dependent amino acid ion pair strategy to mediate drug permeation using indomethacin as a model insoluble drug. *Eur J Pharm Sci.* **62**, 124-131.
 8. Hwang, Y. J., Kim, A. R., Kim, H. W. and Kang, J. S. 2023. Ovarian absorption and systemic bioavailability study of paeoniflorin solubilized with L-lysine. *YAKHAK HOEJI* **67**, 372-377.
 9. Loftsson, T., Hreinsdóttir, D. and Másson, M. 2005. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs. *Int. J. Pharm.* **302**, 18-28.
 10. Oh, H. I., Park, H. B., Ju, M. S., Jung, S. Y. and Oh, M. S. 2010. Comparative study of anti-oxidant and anti-inflammatory activities between *Curcumae longae Radix* and *Curcumae longae Rhizoma*. *Kor. J. Herbol.* **25**, 83-91.
 11. Perkins, S., Verschoyle, R. D., Hill, K., Parveen, I., Threadgill, M. D., Sharma, R. A., Williams, M. L., Steward, W. P. and Gescher, A. J. 2002. Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the min/+ mouse, a model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **11**, 535-540.
 12. Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Javed, Z., Khan, K., Raza, S., Gulsunoglu-Konuskan, Z., Daştan, S. D., Sytar, O., Martorell, M., Sharifi-Rad, J. and Calina, D. 2022. Therapeutic applications of curcumin in diabetes: a review and perspective. *Biomed. Res. Int.* **2022**, 1375892.
 13. Ravindranath, V. and Chandrasekhara, N. 1980. Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. *Toxicology.* **16**, 259-265.
 14. Sharma, R. A., Euden, S. A., Platton, S. L., Cooke, D. N., Shafayat, A., Hewitt, H. R., Marczylo, T. H., Morgan, B., Hemingway, D., Plummer, S. M., Pirmohamed, M., Gescher, A. J. and Steward, W. P. 2004. Phase I clinical trial of oral curcumin: Biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin. Cancer Res.* **10**, 6847-6854.
 15. Stella, V. J. and Rajewski, R. A. 2020. Sulfobutylether- β -cyclodextrin. *Int. J. Pharm.* **583**, 119396.
 16. Suresh, D. and Srinivasan, K. 2010. Tissue distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats. *Indian J. Med. Res.* **131**, 682-691.
 17. Yang, K. Y., Lin, L. C., Tseng, T. Y., Wang, S. C. and Tsai, T. H. 2007. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **853**, 183-189.
 18. Yook, J. S., Kim, M. N., Lee, S. J., Choi, J. U. and Cha Y. S. 2015. Improvement effect of artificial rice containing curcuma longa L. extract on lipid parameters in C57BL/6J mice. *J. Korean Soc. Food. Sci. Nutr.* **44**, 1114-1120.
 19. Zhu, X., Quan, Y. Y., Yin, Z. J., Li, M., Wang, T., Zheng, L. Y., Feng, S. Q., Zhao, J. N. and Li, L. 2023. Sources, morphology, phytochemistry, pharmacology of *Curcumae Longae Rhizoma*, *Curcumae Radix*, and *Curcumae Rhizoma*: a review of the literature. *Front. Pharmacol.* **14**, 1229963.

초록 : Beta-cyclodextrin과 Lysine을 이용한 가용화 커큐민 생체 이용률 및 경구 흡수율 개선 확인 실험

황예진^{1,2*} · 김현우^{1*} · 이서경^{1,2} · 박지훈³ · 이상윤³ · 강재선^{1,2*}

(¹경성대학교 약학과, ²BB(Brain Busan) 21 Plus 사업, ³고려제약 주식회사)

커큐민은 생강과에 속하는 *Curcuma Radix*의 주성분으로 혈당조절, 면역조절, 항산화, 항균, 항종양 등 다양한 효능을 가지고 있다. 그러나 물에 대한 용해도가 낮고 화학적 불안정성으로 인해 약동학적 특성이 차선이 되어 경구 흡수율(0.18%)과 생체 이용률이 낮아 효능이 제한된다. 이러한 한계를 극복하기 위해 본 연구에서는 lysine과 β -cyclodextrin을 활용하여 커큐민의 경구 흡수율과 생체 이용률을 향상시키는 것을 목표로 했다. 가용화된 커큐민을 경구 투여하고 혈액 샘플을 채취하여 경구 흡수율을 평가했다. 결과는 가용화된 커큐민이 가용화되지 않은 커큐민에 비해 120분에서 흡수가 약 1.55배 증가한 것으로 나타났다. 또한, 정맥 투여 후 혈액에서 가용화된 커큐민의 생체 이용률이 가용화되지 않은 커큐민에 비해 61분에서 약 25배 증가한 것으로 나타났다. 결론적으로, 분산 및 안정화를 위해 lysine을 사용하고, 난용성 물질의 가용화 능력을 높이고, 흡수를 촉진하기 위해 β -cyclodextrin의 혼합물을 사용함으로써 커큐민의 경구 흡수율 및 생체 이용률이 크게 향상되었다. 이번 실험의 결과로 항염증, 항종양, 혈당 조절 등 커큐민의 주요 효능을 더욱 강화하는 한약재 및 의약품 개발로 이어질 것으로 기대된다.