



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년08월10일

(11) 등록번호 10-1647549

(24) 등록일자 2016년08월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/235 (2006.01) A61K 31/215 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0070179

(22) 출원일자 2014년06월10일

심사청구일자 2014년06월10일

(65) 공개번호 10-2015-0122552

(43) 공개일자 2015년11월02일

(30) 우선권주장

14/259,404 2014년04월23일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140034753 A

WO2013109241 A1

WO2001030335 A2

(73) 특허권자

마제에드 무하메드

미국 뉴저지 08520 레이크 드라이브 이스트 원저
20 사빈사 코포레이션

(72) 발명자

마제에드 무하메드

미국 뉴저지 08520 레이크 드라이브 이스트 원저
20 사빈사 코포레이션

나가브하즈하남, 칼야남

미국 뉴저지 08520 이스트 원저 레이크 드라이브
20 사빈사 코포레이션

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 고콜레스테롤혈증의 치료를 위한 방법

(57) 요약

포유동물에서 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia)의 치료학적 관리 방법이 기재되어 있다. 보다 명확하게, 본 발명은, 포유동물의 혈류에서 높은 레벨의 순환하는 콜레스테롤(고콜레스테롤혈증)을 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은, (i) 전체 혈액 콜레스테롤 레벨의 양을 감소시키고; (ii) 저밀도 리포단백질(LDL) 및 초저밀도 리포단백질(VLDL)의 농도를 감소시키고; (iii) 고밀도 리포단백질(HDL)의 농도를 증가시키고; (iv) 혈청 트리글리세리드의 농도를 감소시키는 효과를 유발하도록, 상기 포유동물에게 칼레빈 A의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

(72) 발명자

마제에드, 안주

미국 뉴저지 08520 이스트 원저 레이크 드라이브
20 사빈사 코포레이션

바니, 사랑

인도 카르나타 560058 방갈로르 펀야 인더스트리얼
어리어 페이즈 II 메인 I 19/1 앤드 19/2 사미 랩
스 리미티드

판데이, 안잘리

인도 카르나타 560058 방갈로르 펀야 인더스트리얼
어리어 페이즈 II 메인 I 19/1 앤드 19/2 사미 랩
스 리미티드

명세서

청구범위

청구항 1

포유동물의 혈액에서, 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위한, 치료학적 유효량의 칼레빈 A를 포함하는 약제학적 조성물로서,

상기 약제학적 조성물은, 상기 혈액에서 전체 콜레스테롤의 농도를 감소시키는 효과를 가지는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 2

포유동물에서 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위한, 치료학적 유효량의 칼레빈 A를 포함하는 약제학적 조성물로서,

상기 약제학적 조성물은, 상기 포유동물의 혈액에서 (i) 저밀도 리포단백질(LDL) 및 초저밀도 리포단백질(VLDL)의 농도를 감소시키고, (ii) 고밀도 리포단백질(HDL)의 농도를 증가시키는 효과를 가지는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 3

포유 동물에서 고중성지방혈증을 치료하기 위한 치료학적 유효량의 칼레빈 A를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

포유동물에게 고중성지방혈증 유도된 지방간(hypertriglyceridemia induced fatty liver)의 예방, 발병의 자연 및/또는 진행을 느리게 하기 위한, 치료학적 유효량의 칼레빈 A를 포함하는 약제학적 조성물로서,

상기 약제학적 조성물은, 혈청 트리글리세리드 농도를 감소시키는 효과를 가지는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia)을 위한 치료학적 관리 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은, 칼레빈 A(Calebin A)의 치료학적 유효량을 사용하여 포유동물 피검자에게 고콜레스테롤혈증의 관리에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본 발명의 배경기술

[0003] 선행 기술의 기재

[0004] 고콜레스테롤혈증은, 상기 혈액에서 매우 높은 레벨의 콜레스테롤에 의해 특징지어진 증상이다. 고콜레스테롤 혈증의 공통의 의학의 원인은 하기를 포함한다 :

[0005] 1. 암종(Carcinoma), 간세포의(hepatocellular);

[0006] 2. 고중성지방혈증(Hypertriglyceridemia);

[0007] 3. 가족성 고콜레스테롤혈증(Familial hypercholesterolemia);

[0008] 4. 관상 동맥 질환;

[0009] 5. 당뇨병;

[0010] 6. 신장염 증후군(Nephritic syndrome);

[0011] 7. 지브 증후군(Zieve's syndrome);

[0012] 8. 신경성 식욕부진증(Anorexia nervosa);

[0013] 9. 신체 활동의 결여(Lack of physical activity);

[0014] 10. 비만; 및

[0015] 11. 포화된 지방에서 풍부 식단(Diet rich in saturated fat).

[0016] 상기 인체는 세포 막을 만들어 내고, 호르몬을 제조하고, 지방 소화 화합물을 생산하는 것과 같은 다양한 기능 (multifarious function)을 위해 콜레스테롤을 필요로 하고, 과량의 콜레스테롤은 심장병 발달의 개인의 위험을 증가시킨다. 고콜레스테롤혈증을 갖는 사람은, 상기 혈류에서 과량의 콜레스테롤이, 혈관의 벽에, 특히 심장에 혈액을 공급하는 동맥(관상 동맥)에서 증착되는, "죽상 동맥 경화성 심장병(atherosclerotic heart disease)" 또는 "관상 동맥 질환(coronary artery disease)"이라 불리는 심장병의 형태를 발달시키는 높은 위험을 갖는다. 콜레스테롤 형태의 비정상적인 축적(abnormal buildup)은, 동맥 벽을 좁게 하고, 경화시키는 클럼프(clumps)[플라크(plaque)]를 형성한다. 상기 클럼프가 점점 커지면, 이들은 상기 동맥을 막고, 심장에 대한 혈류 (bloodstream)를 제한할 수 있다. 관상 동맥에서 플라크의 축적은 협심증(angina)이라 불리는 가슴 통증의 형태를 야기하고, 심장마비(heart attack)를 갖는 개인의 위험을 크게 증가시킨다. 보통 최적화된 콜레스테롤 대사작용은 건강한 삶을 위해 필요로 한다. 콜레스테롤은 리포단백질이라 불리는 작은 주머니에서 혈류를 통해 이동한다. 두 가지 종류의 리포단백질은 몸을 통해 콜레스테롤을 이동한다; 저-밀도 리포단백질(low-density lipoproteins, LDL) 및 고-밀도 리포단백질(high-density lipoproteins, HDL). 두 개의 타입의 리포단백질의 건강한 레벨을 갖는 것은 중요하다. LDL 콜레스테롤은 때때로 "나쁜(bad)" 콜레스테롤로 불린다. 높은 LDL 레벨은 동맥에서 콜레스테롤의 축적을 유도한다. HDL 콜레스테롤은 때때로 "좋은(good)" 콜레스테롤로 불린다. 이는 당신 몸의 등뼈의 다른 부분으로부터 당신의 간까지 콜레스테롤을 운반하기 때문이다. 그리고 난 다음에, 상기 간은 당신 몸으로부터 상기 콜레스테롤을 제거한다. 고콜레스테롤혈증을 위한 효과적인 치료학적 방법은, LDL 콜레스테롤을 감소시키고, HDL 콜레스테롤의 레벨을 증가시키는 것을 목표로 하여, 과량의 콜레스테롤이 상기 몸으로부터 유효하게 제거될 수도 있다.

선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) US 2002/0012733

(특허문헌 0002) US 8,933,121

발명의 내용

[0017] 이에 따라, 본 발명의 주요한 목적은, 칼레빈 A의 치료학적 유효량을 사용하여 포유동물에게 고콜레스테롤혈증을 치료학적으로 관리하는 방법을 나타내는 것이다.

[0018] 본 발명은 상기 주요한 목적을 충족하고, 관련된 장점을 제공한다.

[0019] 본 발명의 요약

[0020] 포유동물에서 고콜레스테롤혈증의 치료학적 관리 방법이 기재되어 있다. 보다 명확하게, 본 발명은, 포유동물의 혈류에서 높은 레벨의 순환하는 콜레스테롤(고콜레스테롤혈증)을 감소하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 상기 포유동물에게 칼레빈 A의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 가장 바람직한 실시형태의 기재

[0022] 가장 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 하기에 관한 것이다.

[0023] 우리는 하기의 내용을 청구한다 :

[0024] 1. 포유동물의 혈액에서 높은 레벨의 순환하는 콜레스테롤(고콜레스테롤혈증)을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은, 상기 혈액에서 전체 콜레스테롤의 농도를 감소시키는 효과를 달성하기 위해 상기 포유동물에게 칼레빈 A의 치료학적 유효량을 경구적으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0025] 2. 포유동물에게 고콜레스테롤혈증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은, 상기 포유동물의 혈액에서 (i) 저밀도 리포단백질(LDL) 및 초저밀도 리포단백질(VLDL)의 농도를 감소시키고, (ii) 고밀도 리포단백질(HDL)의 농도를 증가시키는 효과를 유발하도록, 칼레빈 A의 치료학적 유효량을 경구적으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0026] 3. 포유동물에서 높은 레벨의 혈청 트리글리세리드(serum triglycerides)를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 이러한 감소를 필요로 하는 포유동물에게 칼레빈 A의 치료학적 유효량을 경구적으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0027] 4. 포유동물에게 죽상동맥경화증의 예방, 발병(onset)의 지연 및/또는 진행을 느리게 하는 것을 돋기 위한 방법으로서, 상기 방법은 상기 혈액에서 (i) 저밀도 리포단백질(LDL) 및 초저밀도 리포단백질(VLDL)의 농도의 감소 및 (ii) 고밀도 리포단백질(HDL)의 농도의 증가를 달성하도록, 상기 포유동물에게 칼레빈 A의 치료학적 유효량을 경구적으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0028] 5. 포유동물에게 고중성지방혈증 유도된 지방간 및/또는 췌장염(hypertriglyceridemia induced fatty liver and/or pancreatitis)의 예방, 발병(onset)의 지연 및/또는 진행을 느리게 하는 것을 돋기 위한 방법으로서, 상기 방법은 혈청 트리글리세리드 농도를 감소시키는 효과를 유발하도록, 상기 포유동물에게 칼레빈 A의 치료학적 유효량을 경구적으로 투여하는 단계를 포함한다.

- [0029] 6. 포유동물에서 고콜레스테롤혈증을 치료하는데 있어서 사용을 위한 칼레빈 A로서, 상기 전체 혈액 콜레스테롤 레벨의 양을 감소시키는 효과는, 칼레빈 A의 치료학적 유효량을 경구 투여에 의해 상기 포유동물에서 달성된다.
- [0030] 7. 포유동물에서 고콜레스테롤혈증을 치료하는데 있어서 사용을 위한 칼레빈 A로서, 상기 포유동물의 혈액에서 (i) 저밀도 리포단백질(LDL) 및 초저밀도 리포단백질(VLDL)의 농도의 감소 및 (ii) 고밀도 리포단백질(HDL)의 농도의 증가의 효과는, 칼레빈 A의 치료학적 유효량의 경구 투여에 의해 달성된다.
- [0031] 8. 포유동물에서 혈청 고중성지방혈증을 치료하는데 있어서 사용을 위한 칼레빈 A로서, 상기 포유동물에서 혈청 트리글리세리드의 농도를 감소시키는 효과가, 칼레빈 A의 치료학적 유효량의 경구 투여에 의해 달성된다.
- [0032] 9. 포유동물에서 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위한 치료학적 방법에서 칼레빈 A의 용도로서, 상기 전체 콜레스테롤 레벨의 양을 감소시키는 효과는, 칼레빈 A의 치료학적 유효량을 경구적으로 투여하는 단계에 의해 상기 포유동물에서 달성된다.
- [0033] 10. 포유동물에서 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위한 치료학적 방법에서 칼레빈 A의 용도로서, 상기 포유동물의 혈액에서 (i) 저밀도 리포단백질(LDL) 및 초저밀도 리포단백질(VLDL)의 농도의 감소 및 (ii) 고밀도 리포단백질(HDL)의 농도의 증가의 효과는, 칼레빈 A의 치료학적 유효량을 경구적으로 투여하는 단계에 의해 달성된다.
- [0034] 11. 포유동물에서 혈청 고중성지방혈증을 치료하기 위한 치료학적 방법에서 칼레빈 A의 용도로서, 상기 포유동물에서 혈청 트리글리세리드의 농도를 감소시키는 효과가, 칼레빈 A의 치료학적 유효량을 경구적으로 투여하는 단계에 의해 달성된다.
- [0035] 상기 본원에 특정된 바와 같이 상기 바람직한 실시형태의 상세한 설명은, 하기에 기재된 설명적인 실시예에 의해 추가적으로 입증된다.
- [0036] 실시예 1
- [0037] 칼레빈 A의 급성 경구 독성(Acute Oral Toxicity)
- [0038] 표 I은, 칼레빈 A의 급성 경구 독성에 대해 조사된 파라미터를 열거한 것이다.
- [0039] 결과:
- [0040] 어떠한 사망률도 마우스에서 관찰의 2 주까지 2000 mg/kg p.o.까지 관찰되지 않았다.

[0041]

[표 I]

칼레빈 A의 급성 경구 독성에 대해 조사된 파라미터	
일반적인 작용(General Behaviour)	피부(Dermal)
공격성(Aggression)=없음(Nil)	블랜칭(Blanching)= 없음
두려움(Fear)=없음	충혈(Hyperaemia)= 없음
수동성(Passive)=없음	청색증(Cyanosis)= 없음
일반적인 움직임(Movement)=정상	
일반적인 운동력이 있는 활동성(Locomotor Activity)=정상	
중추신경계	일반적인 파라미터
흥분(Excitation)=없음	근력 약화(Muscular Weakness)=없음
운동 활동성(Motor Activity)=없음	타액의 분비(Salivation)=없음
떨림(Tremors)=없음	털세움(Pilo Erection)=없음
간대성 경련(Clonic Convulsions)=없음	설사(Diarrhea)=없음
강직성 경련(Tonic Convulsion)= 없음	
호흡기관	반사작용(Reflexes)
호흡수=정상	각막(Corneal)=영향 없음(No effect)
호흡 깊이=정상	귓바퀴(Pinnal)=영향 없음
자율 신경계	음식 및 물(섭취 및 배설)
운동 활동성(Motor Activity)=정상	배설물의 생산량(Fecal Output)=정상
아텍시아(Atexia)=없음	오줌의 생산량(Urine Output)=정상
호흡수=정상	
설사=없음	

[0042]

[0043] 고콜레스테롤혈증 및 고지혈증(hyperlipidemia)을 치료하는데 있어서 칼레빈 A의 효과를 나타내기 위한 동물 실험.

[0044]

테스트 시스템 세부사항

[0045]

1. 동물 종 : 마우스.

[0046]

2. 스트레인(Strain) : C57.

[0047]

3. 소스(Source) : 인-하우스(In-House)

[0048]

4. 몸무게 범위

[0049]

5. 수컷 - 22.1 - 25.8 g

[0050]

6. 암컷 - 20.3 - 23.9 g

[0051]

7. 처리(treatment)에서의 나이 : 8 내지 10 주

[0052]

8. 그룹의 수 : 5 개의 그룹(하나의 대조군, 하나의 고지방 다이어트 대조군 및 세 개의 처리군)

[0053]

9. 동물/그룹의 수 : 각각의 그룹은 10 마리의 동물(5 마리의 수컷 + 5 마리의 암컷)로 이루어져 있다. 사용된 암컷 동물은 아이를 낳지 않았고, 임신하지 않았다.

[0054]

10. 동물의 전체 수 : 50 마리

[0055] 11. 식별 : 케이지 카드(Cage card) 및 개별적인 동물 귀 노칭 방법(ear notching method)

[0056] 12. 실험 조건 : 고콜레스테롤혈증 및 고지혈증을 위한 위험 인자로서의 비만

[0057] 테스트 실행(Test Performance)

[0058] A. 관리(Husbandry)

[0059] a. 조건(Conditions) : 상기 동물은, 12 시간 낮 및 12 시간 밤 주기와 함께, 표준 실험 조건, 충분한 신선한 공기 공급(시간 당 공기 변화 12 내지 15)으로 공기-조절됨, 실온 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$, 상대습도 30 내지 70 % 하에 키워졌다(housed). 상기 온도 및 상대 습도는 매일 한 번 기록되었다.

[0060] b. 하우징(Housing) : 개별적인 동물은, 스테인리스강 빨대 관이 설치된 물병에서 마시는 물 및 알갱이 사료(pellet feed)를 보유하기 위한 시설을 갖는 스테인리스강 메쉬 톱 그릴(stainless steel mesh top grill)을 갖는 표준 폴리프로필렌 케이지(크기 : L 290 x B 140 x H 140 mm)에서 키워졌다. 깨끗한 멸균된 벽의 걸껍질이 잡자리 물질(bedding material)로서 제공되었다.

[0061] c. 적응(Acclimatization) : 상기 동물은 실험실 조건에 5 일 동안 적응되었고, 매일의 임상적인 징후에 대해 관찰되었다.

[0062] d. 식단 : 상기 적응을 통해 Pranav Agro Industries Limited, Sangli, Maharastra에서 제조된 AMRUT 실험실 동물 사료와 함께 임의로 제공되었다. Research Diet Inc, USA procured from Indus Marketing, Hyderabad, Andhra Pradesh, INDIA에서 제조된, 오픈 소스 식단(D12450B 식단(Open Source Diet D_{12450B} diet)(10 kcal% 지방과 함께) 및 오픈 소스 식단 D12492 고지방 식단(60 kcal% 지방과 함께)은 비만 및 주요한 연구의 유도를 위해 사용되었다.

[0063] e. 물 : 깨끗한 마시는 물은, 상기 적응 및 비만 유도 기간 동안 임의로 제공되었다. 역 삼투 유닛(reverse osmosis unit)을 통해 통과된 깊은 구멍-벽 물(Deep bore-well water)은 스테인리스 강 빨대 관과 함께 플라스틱 물병에서 제공되었다.

[0064] B. 그룹화(Grouping)

[0065] 동물의 그룹화는, 몸무게 무작위 추출 및 계층화 방법(stratification method)에 의해 적응의 마지막 날에 실행되었다. 동물의 몸무게의 변화가 각각의 그룹의 평균 몸무게의 $\pm 20\%$ 를 초과하지 않게, 동물의 그룹화가 진행되었다.

[0066] C. 연구 계획

[0067] 상기 동물은, 각각의 동물 10 마리(5 마리의 수컷 및 5 마리의 암컷)으로 이루어진 5 개의 그룹, 즉 그룹 1, 2, 3, 4 및 5로 나눠진다. 각 그룹의 동물의 상기 그룹의 세부사항, 투여량 및 수/성별은 표 II 에 기재되어 있다.

[0068]

[표 II]

그룹	처리	투여량 (mg/kg Bwt)	동물의 수		동물의 번호 (Animal numbers)	
			수컷	암컷	수컷	암컷
G1	대조군(with 10 kcal% Fat)	-	5	5	1-5	26-30
G2	고지방 식단 대조군 (with 60 kcal% Fat)	-	5	5	6-10	31-35
G3	칼레빈 A 5 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)	5	5	5	11-15	36-40
G4	칼레빈 A 10 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)	10	5	5	16-20	41-45
G5	칼레빈 A 20 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)	20	5	5	21-25	46-50
전체 :			25	25	-	-
전체 동물의 수 :			50			

[0069]

[0070] D. 동물 처리(Animal treatment)

[0071] a. 투여량 부피(Dose Volume)/동물 = 상기 연구 기간을 통해 모든 동물에 대한 10 ml/kg 몸무게

[0072] b. 비만 유도 : 상기 G1 대조군 동물은, 10 kcal% 지방을 포함하는 D12450B가 제공된 정상 대조군 식단으로 공급되었고, 상기 G2 내지 G5 그룹의 동물이, 비만의 유도 동안에 및 주요한 연구 동안에 60 kcal % 지방을 포함하는 D12492가 제공된 고지방 식단으로 공급되었다. 비만 유도는, 비만이 고콜레스테롤 혈증에 대한 심각한 위험 인자인 과학적인 이유를 고려하여 실행되었다.

[0073] c. 주요한 연구 : 상기 주요한 연구는 비만의 유도 후에 시작되었다. 칼레빈 A의 3 번의 투여는, 28 일의 기간 동안 연속하여 29 일로부터 동물에 투여되었다. 식단의 제공은, 비만의 유도에서 실행된 바와 같이 유사한 방식으로 상기 주요한 연구에서 지속되었다. 상기 G1 대조군 및 G2 고지방 식단 대조군 동물은 0.5 % CMC(카르복시 메틸 셀룰로오스)로 투여된 반면에, 다른 그룹의 동물은 연구의 기간의 29 일 내지 56 일 동안 테스트 항목(test item)을 제공하였다. 투여의 투여량 부피는 개별적인 동물의 매주의 몸무게에 따라 유지되었다.

[0074] d. 연구의 지속기간 : 연구의 전체적인 지속기간은 61일(5 일의 적응 기간 + 28일의 비만 유도 + 28일의 주요한 연구)이었다.

[0075] 통계 분석 및 리포트 작성(REPORT PREPARATION)

[0076] 본 연구로부터 수득된 미가공 데이터는, 컴퓨터 통계 처리(computer statistical processing)를 받았다. 상기 데이터의 컴퓨터 프린트아웃(computer printout)[브록의 형태로(in the form of appendix)]은 원래의 미가공 데이터와 확인되었다. 확인 후에, 상기 데이터는, GraphPad Prism version 5.01, GraphPad Software를 사용한, 몸무게, 혈액학(hematology) 및 임상적인 화학 파라미터, 기관 무게(organ weights)에서 상기 데이터를 위한 두네트의 포스트 테스트(Dunnett's post test)와 함께, 일원 ANOVA(One-way ANOVA)(분산분석)을 하였다. 모든 분석 및 비교는, 하기에 기재된 바와 같은 보고를 통해 G1이 G3, G4, G5, 및 G6와 비교한 경우 a 및 G2가 G3, G4, G5, 및 G6와 비교한 경우 b의 윗 첨자로 지정된 것에 의해 나타낸, 95 % 레벨의 신뢰

(confidence)($P<0.05$)에서 평가되었다 : * : 어디든 적용가능한 통계학적으로 중요함($P<0.05$)[Statistically significant ($P<0.05$) wherever applicable].

[0077] 상기 데이터는 하기와 비교됨에 의해 일원 - ANOVA 통계적인 분석을 받았다(The data were subjected to One way - ANOVA statistical analysis by comparing the following) :

[0078] 하기에 나타낸 바와 같이, G1 그룹{대조군(with 10 kcal% Fat)} 대(to) G3 그룹{칼레빈 A 5 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}, G4 그룹{칼레빈 A-10 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)} 및 G5 그룹{칼레빈 A-20 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}:

	G3 그룹 칼레빈 A-5 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)
G1 그룹 대조군 (with 10 kcal% Fat)	G4 그룹 칼레빈 A-10 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)
	G5 그룹 칼레빈 A-20 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)

[0079]

[0080] 하기에 나타낸 바와 같이, G2 - 고지방 식단 대조군(with 60 kcal% Fat) 대(to) G3 그룹{칼레빈 A-5 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}, G4 그룹{칼레빈 A-10 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)} 및 G5 그룹{칼레빈 A-20 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)} :

	G3 그룹 칼레빈 A-5 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)
G2 그룹 고지방 식단 대조군 (with 60 kcal% Fat)	G4 그룹 칼레빈 A-10 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)
	G5 그룹 칼레빈 A-20 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)

[0081]

[0082] 결과[표 IV, IV(a), V, V(a)]

[0083] 연구 기간의 완료 시점에서, 혈액 샘플은, 임상적인 화학에 대해 혈액 응고 없이 및 혈액학을 위해 칼륨 에틸렌 디-아미드 테트라 아세트산(potassium ethylene di-amide tetra acetic acid)(K2-EDTA) 항응고제를 포함하는 판에서 모든 동물로부터 수집되었다. 항응고제 없이 튜브에서 수집된 상기 혈액 샘플은, 혈청을 수득하기 위해 10 분 동안 3000 rpm에서 원심분리되었다. 혈액 샘플은, 미세한 모세관의 도움과 함께 가벼운 에테르 마취(mild ether anesthesia) 하의 레트로-오비탈 플렉서스 천공 방법(retro-orbital plexus puncture method)으로부터 인도적으로 수집되었다. 하기의 임상적인 화학 파라미터가 분석되었다.

[0084] 하기의 임상적인 화학 파라미터(표 III)는 혈청 샘플로부터 "Erba Mannheim Chem Touch analyzer"(Transasia Bio-Medicals Ltd., India)를 사용하여 분석되었다.

[0085] [표 III]

파라미터	단위
전체 단백질	g/dL
알부민	g/dL
글루코스	mg/dL
알라닌 아미노기전달효소 (Alanine aminotransferase, ALT)	IU/L
아스파르트산 아미노기전달효소 (Aspartate aminotransferase, AST)	IU/L
트리글리세리드	mg/dL
전체 콜레스테롤	mg/dL
고밀도 리포단백질(HDL)	mg/dL
초저밀도 리포단백질(VLDL)	mg/dL
저밀도 리포단백질(LDL)	mg/dL

[0086]

[0087] [표 IV]

임상적인 화학 파라미터(수컷 동물)								
그룹	처리	전체 단백질	알부민	글루코스	ALT/SGPT	AST/SGOT	트리글리세리드	전체 콜레스테롤
G1 ^a	대조군 (with 10 kcal% Fat)	5.05 ±0.59	2.74 ±0.14	144.40 ±11.46	75.67 ±24.15	85.22 ±27.88	81.94 ±12.97	53.32 ±16.84
G2 ^b	고지방 식단 대조군 (with 60 kcal% Fat)	4.88 ±0.56	2.71 ±0.60	133.35 ±58.39	71.07 ±34.80	117.74 ±35.42	96.85 ±10.60	104.84 ±40.97
G3	칼레빈 A 5 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)	4.74 ±0.23	2.73 ±0.23	159.30 ±17.02	64.35 ±24.58	86.99 ±35.22	76.53 ±17.11	63.46 ±16.64
G4	칼레빈 A 10 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)	5.08 ±0.49	2.43 ±0.42	130.49 ±21.28	54.81 ±13.58	89.48 ±35.58	65.15** ^b ±10.43	61.86* ^b ±21.26
G5	칼레빈 A 20 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)	4.42 ±0.48	2.66 ±0.17	105.89 ±37.17	48.44 ±9.73	90.17 ±25.87	62.35** ^b ±14.20	70.48 ±14.59

n=5; 수치 - 평균 ± 표준편차; P<0.05

[0088]

[0089]

[표 IV(a)]

임상적인 화학 파라미터(수컷 동물)				
그룹	처리	HDL (mg/dl)	VLDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
G1 ^a	대조군 (with 10 kcal% Fat)	27.19 ± 14.72	10.66 ± 3.37	77.68 ± 8.14
G2 ^b	고지방 식단 대조군 (with 60 kcal% Fat)	32.07 ± 14.01	20.97 ± 8.19	100.61 ± 15.44
G3	칼레빈 A 5 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)	20.46 ± 15.67	12.69 ± 3.33	85.55 ± 20.87
G4	칼레빈 A 10 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)	41.80 ± 21.20	12.37 ^{a,b} ± 4.25	97.45 ± 23.49
G5	칼레빈 A 20 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)	47.26 ± 29.34	14.10 ± 2.92	94.46 ± 18.38

n=5; 수치 - 평균 ± 표준편차; P<0.05

[0090]

[0091]

[표 V]

임상적인 화학 파라미터(암컷 동물)								
그룹	처리	전체 단백질	알부민	글루코스	ALT/SGPT	AST/SGOT	트리글리 세리드	전체 콜레스테롤
G1 ^a	대조군 (with 10 kcal% Fat)	4.81 ±0.20	2.90 ±0.26	107.03 ±38.92	68.60 ±14.86	77.79 ±27.59	60.79 ±7.33	65.18 ±15.95
G2 ^b	고지방 식 단 대조군 (with 60 kcal% Fat)	4.70 ±0.34	2.90 ±0.18	123.04 ±19.04	38.05 ±10.32	99.71 ±34.93	63.70 ±11.62	64.56 ±23.24
G3	칼레빈 A 5 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)	5.37 ±0.80	2.82 ±0.19	134.52 ±26.85	41.73 ±5.39	80.51 ±32.35	60.15 ±10.25	75.71 ±13.90
G4	칼레빈 A 10 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)	4.91 ±0.20	2.80 ±0.38	112.34 ±11.35	63.29 ±32.86	79.89 ±50.05	59.70 ±4.33	47.54 ±14.21
G5	칼레빈 A 20 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)	4.88 ±0.27	2.35 ^{a,b} ± 0.45	93.58 ±11.49	55.51 ±16.94	79.91 ±36.82	52.88 ±4.56	69.14 ±21.88

n=5; 수치 - 평균 ± 표준편차; P<0.05

[0092]

[0093]

[표 V(a)]

임상적인 화학 파라미터(암컷 동물)				
그룹	처리	HDL (mg/dl)	VLDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
G1 ^a	대조군 (with 10 kcal% Fat)	68.11 ± 37.46	13.04 ± 3.19	59.19 ± 9.99
G2 ^b	고지방 식단 대조군 (with 60 kcal% Fat)	64.97 ± 36.66	12.91 ± 4.65	90.30 ± 24.98
G3	칼레빈 A 5 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)	81.59 ± 51.69	15.14 ± 2.78	78.68 ± 17.68
G4	칼레빈 A 10 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)	66.85 ± 39.10	9.51 ± 2.84	61.20* ^b ± 12.22
G5	칼레빈 A 20 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)	66.67 ± 44.62	13.83 ± 4.38	52.31** ^b ± 11.11

n=5; 수치 - 평균 ± 표준편차; P<0.05

[0094]

결과의 이해 :

[0096]

G1과 G3, G4, G5, 및 G6 사이의 임상적인 화학 파라미터의 통계적 분석 비교(Clinical chemistry parameters statistical analysis comparison between G1 to G3, G4, G5, and G6)

[0097]

알부민

[0098]

암컷 동물에서, G1 그룹{대조군(with 10 kcal% Fat)}과 비교된 G5 그룹{칼레빈 A - 20 mg/kg + 고지방 식단 (with 60 kcal% Fat)}의 평균 알부민 수치에서 통계학적으로 현저한 감소가 있었다. 이러한 변화는, 어떠한 투여량 의존적 반응도 없는 것과 부수적으로 고려될 수 있다(These changes can be considered as incidental as there was no dose dependent response).

[0099]

G2 와 G3, G4, G5, 및 G6 사이의 임상적인 화학 파라미터의 통계적 분석 비교

[0100]

트리글리세리드

[0101]

수컷 동물에서, G2 그룹 고지방 식단 대조군(with 60 kcal% Fat)과 비교된, G3 그룹{칼레빈 A- 5 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}, G4 그룹{칼레빈 A- 10 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}, G5 그룹{칼레빈 A- 20 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}의 평균 트리글리세리드 수치에서의 감소가 있었다.

[0102]

전체 콜레스테롤

[0103]

수컷 동물에서, G2 그룹 고지방 식단 대조군(with 60 kcal% Fat)과 비교된 G3 그룹{칼레빈 A- 5 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}, G4 그룹{칼레빈 A- 10 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}, G5 그룹{칼레빈 A- 20 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}의 평균 전체 콜레스테롤 수치에서의 감소가 있었다. 평균 전체 콜레스테롤 수치에서의 이러한 감소는, 테스트 항목 칼레빈 A의 효과 때문일 수 있다.

[0104]

알부민

- [0105] 암컷 동물에서, G2 그룹 고지방 식단 대조군(with 60 kcal% Fat)과 비교된 G5 그룹{칼레빈 A- 20 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}의 평균 알부민 수치에서의 통계학적으로 현저한 감소가 있었다. 이러한 변화는, 어떠한 투여량 의존적 반응도 없는 것과 부수적으로 고려될 수 있다.
- [0106] 저밀도 리포단백질
- [0107] 수컷 및 암컷 동물에서, G2 그룹 고지방 식단 대조군(with 60 kcal% Fat)과 비교된 G3 그룹{칼레빈 A- 5 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}, G4 그룹{칼레빈 A- 10 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}, G5 그룹{칼레빈 A- 20 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}의 평균 저밀도 리포단백질 수치에서 감소가 있었다. 평균 저밀도 리포단백질 수치 변화에서의 이러한 감소는 상기 테스트 항목 칼레빈 A의 효과 때문일 수 있다.
- [0108] 고밀도 리포단백질
- [0109] 수컷 및 암컷 동물에서, G2 그룹 고지방 식단 대조군(with 60 kcal% Fat)과 비교된 G4 그룹{칼레빈 A- 10 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}, G5 그룹{칼레빈 A- 20 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}의 평균 고밀도 리포단백질 수치에서 증가가 있었다. 평균 고밀도 리포단백질 수치 변화에서의 이러한 증가는 테스트 항목 칼레빈 A의 효과 때문일 수 있다.
- [0110] 초저밀도 리포단백질
- [0111] 수컷 및 암컷 동물에서, G2 그룹 고지방 식단 대조군(with 60 kcal% Fat)과 비교된 G3 그룹{칼레빈 A- 5 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}, G4 그룹{칼레빈 A- 10 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}, G5 그룹{칼레빈 A- 20 mg/kg + 고지방 식단(with 60 kcal% Fat)}의 평균 초저밀도 리포단백질 수치에서 감소가 있었다. 평균 초저밀도 리포단백질 수치에서 이러한 감소는 테스트 항목 칼레빈 A의 효과 때문일 수 있다.
- [0112] 결론 : 5, 10 및 20 mg/kg 몸무게의 유효 농도 투여량(effective concentration doses)에서 칼레빈 A는, (i) 고콜레스테롤성 포유동물(hypercholesterolemic mammals)의 혈액에서 LDL 및 VLDL 농도를 감소시키고; (ii) 고콜레스테롤성 포유동물의 혈액에서 HDL 농도를 증가시키고; 및 (iii) 고지방혈성 포유동물(hyperlipidemic mammals)의 혈액에서 혈청 트리글리세리드 농도를 낮춘다.
- [0113] 본 발명은 바람직한 실시형태에 관련하여 기재되어 있는 반면에, 본 발명이 이에 한정되지 않음을 본 분야의 숙련자에 의해 명확하게 이해될 것이다. 또한, 본 발명의 범위는 오직 첨부된 특허청구범위와 함께 해석될 것이다.
- [0114] 칼레빈-A는, 테메톡시-칼레빈 A(Demethoxy-Calebin A)의 두 개의 이성체의 형태(isomeric forms) 및 비스-데메톡시 칼레빈 A(Bis-Demethoxy Calebin A)의 단일 이성질체(single isomer)와 함께 몇몇의 강황 종(Curcuma species)에서 자연적으로 발생한다. 칼레빈 A의 이러한 세 가지 유사체는 매우 작은 양으로 발생한다. 그러나, 이들은, 상기 테스트 시스템(test system)에 따라 많은 정도로 칼레빈 A의 많은 특성을 공유한다. 그런 이유로, 칼레빈 A의 용도에서 상기 청구의 범위는 또한 이들의 천연물 및 합성의 유사체로 명백히 확장한다.