(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0049882
(43) 공개일자 2020년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/107 (2006.01) *A61K 31/12* (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01) *A61K 36/82* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1075 (2013.01)
A61K 31/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7012125(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년08월26일
심사청구일자 2020년04월27일
(62) 원출원 특허 10-2018-7008138
원출원일자(국제) 2016년08월26일
심사청구일자 2018년03월22일
(85) 번역문제출일자 2020년04월27일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2016/055102
(87) 국제공개번호 WO 2017/037594
국제공개일자 2017년03월09일
(30) 우선권주장
PCT/CN2015/088340 2015년08월28일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
칼리웨이 바이오파마슈티칼스 코., 엘티디.
대만 타이완 뉴 타이페이 시티 221 시즈 디스트릭트 신타이 5쓰 로드 섹션 1 넘버99 32에프-9
(72) 발명자
링, 유-팽
대만 타이완 뉴 타이페이 시티 221 시즈 디스트릭트 신타이 5쓰 로드 섹션 1 넘버99 32에프.-9
(74) 대리인
양영준, 이상영

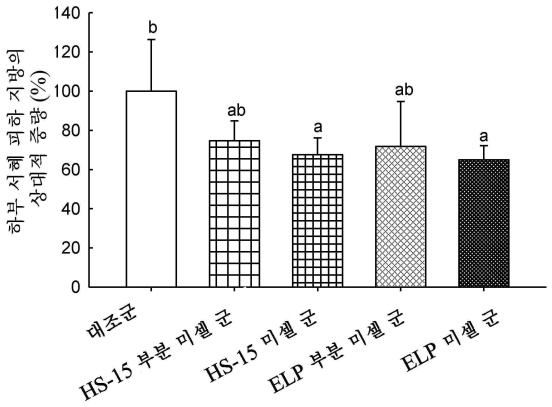
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **국부 지방을 감소시키기 위해 사용되는 제약 조성물 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 계면활성제로 만들어진 약물-함유 미셀, 및 상기 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된 쿠르쿠민을 포함하는, 국부 지방을 감소시키기 위한 제약 조성물을 제공한다. 이와 같이 국부 지방을 감소시키기 위한 제약 조성물은 투여 부위에서의 지방을 감소시킬 수 있고, 높은 안정성, 높은 지방 조직 생체 이용률, 적은 부작용, 및 지속적인 방출의 이점을 갖고 있다.

대 표 도 - 도3



(52) CPC특허분류
A61K 31/353 (2013.01)
A61K 36/82 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/5015 (2013.01)
A61P 3/04 (2018.01)

(30) 우선권주장
62/257,846 2015년11월20일 미국(US)
62/299,702 2016년02월25일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

쿠르쿠민; 및

제약상 허용되는 폴리옥시에틸렌

을 포함하는, 피하 주사 부위에서 국부 지방을 감소시키거나 체중을 감소시키기 위한 피하 주사 제형으로서,

여기서, 쿠르쿠민 대 폴리옥시에틸렌의 중량비가 1:8 내지 1:500이며, 상기 폴리옥시에틸렌 및 쿠르쿠민이 함께 복수의 쿠르쿠민-함유 미셀을 형성하고, 폴리옥시에틸렌의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)이 10 초과인 피하 주사 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 폴리옥시에틸렌이 폴리소르베이트 80(트윈 80), 콜리포르 ELP(크레모포르 ELP로도 공지되어 있음), 크레모포르 RH 40, 솔루톨 HS 15(폴리옥실 15 히드록시스테아레이트), 및 다른 폴리옥시에틸렌 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물인 피하 주사 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 쿠르쿠민 대 폴리옥시에틸렌의 중량비가 1:8 내지 1:150인 피하 주사 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 피하 주사 제형 중의 쿠르쿠민의 농도가 0.3 내지 120 mg/g인 피하 주사 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 쿠르쿠민-함유 미셀의 직경이 3 내지 50 nm인 피하 주사 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 피하 주사 제형이 제약상 허용되는 수용액을 추가로 포함하는 것인 피하 주사 제형.

청구항 7

제1항 또는 제6항에 있어서, 피하 주사 제형이 제2 친유성 약물-함유 미셀을 추가로 포함하며; 제2 친유성 약물-함유 미셀이 제2 비-이온성 계면활성제에 의해 형성된 제2 미세구조이고, 제2 친유성 약물이 상기 제2 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된 것인 피하 주사 제형.

청구항 8

제7항에 있어서, 제2 비-이온성 계면활성제의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)이 10 초과인 피하 주사 제형.

청구항 9

제7항에 있어서, 제2 비-이온성 계면활성제가 폴리소르베이트(트윈 80), 콜리포르 ELP(크레모포르 ELP로도 공지되어 있음), 크레모포르 RH 40, 및 솔루톨 HS 15(폴리옥실 15 히드록시스테아레이트) 및 다른 비-이온성 계면활성제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물인 피하 주사 제형.

청구항 10

제7항에 있어서, 제2 친유성 약물이 퀘르세틴, 시네프린, 푸에라린, 레스베라트롤, 및 쿠르쿠민을 제외한 다른 친유성 약물 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물인 피하 주사 제형.

청구항 11

제7항에 있어서, 쿠르쿠민 대 제2 친유성 약물의 중량비가 30:1 내지 1:10인 피하 주사 제형.

청구항 12

제1항 또는 제7항에 있어서, 피하 주사 제형이 친수성 약물을 추가로 포함하는 것인 피하 주사 제형.

청구항 13

제12항에 있어서, 친수성 약물이 녹차 추출물, 에피갈로카테킨 갈레이트, 에피카테킨, 에피카테킨 갈레이트, 에피갈로카테킨, 갈로카테킨 갈레이트, 갈로카테킨, 카테킨 갈레이트, 카테킨, 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG), 카페인, 카르니틴, L-카르니틴, 시네프린, 클로로겐산, 및 다른 친수성 약물 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물인 피하 주사 제형.

청구항 14

제12항에 있어서, 쿠르쿠민 대 친수성 약물의 중량비가 30:1 내지 1:10인 피하 주사 제형.

청구항 15

쿠르쿠민; 및

제약상 허용되는 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체 및 솔루톨 HS 15 (폴리옥실 15 히드록시스테아레이트)에서 선택되는 계면활성제, 또는 이들의 조합물

을 포함하는, 체중을 감소시키기 위한 피하 주사 제형으로서,

여기서, 쿠르쿠민 대 계면활성제의 중량비가 1:8 내지 1:500이며, 상기 계면활성제 및 쿠르쿠민이 함께 복수의 쿠르쿠민-함유 미셀을 형성하고, 계면활성제의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)이 10 초과인 피하 주사 제형.

청구항 16

쿠르쿠민; 및

솔루톨 HS 15 (폴리옥실 15 히드록시스테아레이트)

를 포함하는, 피하 주사 부위에서 국부 지방을 감소시키기 위한 피하 주사 제형으로서,

여기서, 쿠르쿠민 대 폴리옥실 15 히드록시스테아레이트의 중량비가 1:8 내지 1:500이며, 상기 폴리옥실 15 히드록시스테아레이트 및 쿠르쿠민이 함께 복수의 쿠르쿠민-함유 미셀을 형성하고, 폴리옥실 15 히드록시스테아레이트의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)이 10 초과인 피하 주사 제형.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 국부 지방을 감소시키기 위한 제약 조성물에 관한 것이고, 구체적으로는 약물-함유 미셀 및 이러한 미셀 내에 캡슐화된 쿠르쿠민을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며, 이러한 제약 조성물은 국부 지방 감소를 위한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 최근 몇 년 동안 점점 더 많은 사람들이 자신의 아름다움에 대한 견해를 바꾸고 개인의 건강과 몸매에 대한 기준을 높여왔다. 그 결과, 사람들은 체중 감소에 관해서 뿐만 아니라 국부 지방을 감소시키거나 또는 몸매의 윤곽을 형성하는데에 더 집중하여 보다 건강해지고 몸매가 더 좋아진다. 더욱이, 통상적인 체중 감소 요법은 식이 요법을 통해서든지 아니면 운동을 통해서든지 간에 특이적 위치에서의 지방을 감소시킬 수 없다. 현재, 특이적 위치 (예컨대, 허리, 복부, 다리, 팔, 턱, 및 얼굴 등)에서의 국부 지방을 감소시키고자 하는 경우에 이용가능한 유일한 기술은 지방 흡입술이다.

[0003] 현재, 지방 흡입술은 국부 지방을 감소시키기 위한 가장 보편적인 기술이다. 그러나, 지방 흡입술은 신경, 혈

관 및 다른 조직에 심각한 손상을 입힌다. 지방 흡입술로 인해 또한, 감염의 위험, 심한 출혈, 장기간 마취, 및 예기치 않은 생명을 위협하는 병태, 예컨대 지방 색전증 및 마취에 대한 알레르기 반응이 야기된다. 또한, 심각한 타박상과 부어 오름, 심한 통증을 경험하는 것이 일반적이고, 수술 후 회복에는 3 내지 6개월이 걸릴 수 있으며 지방 흡입술 부위가 고르지 않을 수도 있다. 따라서, 통계적 분석에 따르면, 많은 사람이 국부 피하 지방의 축적을 감소시키거나 또는 신체 곡선을 개선하기 위하여 지방 흡입술을 고려하긴 하였지만, 이들 중 40% 미만이 실제로 지방 흡입술을 시행하였다. 이는 신체 곡선을 개선하거나 또는 국부 지방을 감소시키고자 하는 고객이 지방 흡입술의 부작용, 지방 흡입술 후의 통증, 또는 지방 흡입술의 위험에 따른 문제점으로 인해 단념한다는 것을 보여준다.

[0004] 일부 비-수술적인 국부 지방 감소 제약 조성물 또는 장비가 부분적으로 이러한 부작용을 낮출 수 있지만, 통상적으로 효과적이지 않고, 다른 부작용, 예컨대 주변 정상 세포의 괴사, 주변 조직의 염증 및 예리한 통증을 야기시킨다. 부가적으로, 그들의 투여 부위는 제한된다. 따라서, 부작용이 적고, 안전성 프로파일이 더 양호하며, 회복 기간이 더 짧은 효과적인 국부 지방 감소 제약 조성물에 대한 시장 수요가 상당하다.

[0005] 고객과 의사에게 상당히 높은 수요가 있는 경우, 현재 기술의 한계를 뛰어 넘는 국부 지방 감소 제약 조성물을 개발하는 것이 긴급한 관심사이다.

발명의 내용

[0006] 선행 기술의 결함을 고려하면, 본 발명은 계면활성제로 만들어진 약물-함유 미셀, 및 상기 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된 쿠르쿠민을 포함하는, 국부 지방을 감소시키기 위한 제약 조성물을 제공한다. 국부 지방을 감소시키기 위한 제약 조성물은 투여 부위에서의 지방을 감소시킬 수 있고, 높은 안정성, 높은 지방 조직 생체 이용률, 적은 부작용, 및 지속적인 방출의 이점을 갖고 있다.

[0007] 본 발명은 투여 부위에서의 국부 지방세포의 아폽토시스를 증진시킴으로써, 국부 지방을 감소시키고자 하는 목표를 달성할 수 있다. 본 발명은 주변 세포의 괴사 및 염증 반응과 같은 선행 기술의 부작용과 유해 반응을 현저하게 개선시킨다. 본 발명은 어떠한 수술이나 장비의 필요 또는 보조 없이 지방 감소를 필요로 하는 부위에 투여하기 위한 직접 주사, 피하 이식, 정맥내 주사, 이식형 주입, 크림, 패치 및 다른 피부 흡수 전신 전달 방법에 적합하다. 바람직하게는, 이는 피하 주사를 통해 피하 지방층에 국부적으로 투여된다. 바람직하게는, 본 발명의 제약 조성물의 주사 제형은 주사용 분말, 또는 주사용 용액을 위한 분말을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 언급된 국부 지방은 허리, 다리, 팔, 턱, 및 얼굴에서의 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0008] 본 발명에서, 용어 "강황 추출물"은 임의의 용매와 임의의 추출 방법에 의해 추출된 쿠르쿠민 성분 혼합물, 상업적으로 이용가능한 강황 추출물, 적어도 75% (wt%)의 쿠르쿠민을 함유하는 임의의 혼합물, 적어도 75% (wt%)의 쿠르쿠미노이드를 함유하는 임의의 혼합물, 또는 상업적으로 이용가능한 쿠르쿠민을 지칭한다.

[0009] 여기서 쿠르쿠미노이드는 쿠르쿠민, 데메톡시쿠르쿠민, 및 비스데메톡시쿠르쿠민에 대한 총칭이다.

[0010] 본 발명에서, 용어 "레스베라트롤"은 자연 식물로부터 추출된 레스베라트롤 또는 상업적으로 이용가능한 레스베라트롤을 지칭한다. 바람직하게는, 레스베라트롤의 순도는 90% 내지 100% (wt%)이다.

[0011] 본 발명에서, 용어 "녹차 추출물"은 임의의 용매와 임의의 추출 방법에 의해 추출된 녹차 성분 혼합물, 상업적으로 이용가능한 녹차 추출물, 적어도 45%의 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG)를 함유하는 임의의 혼합물, 또는 상업적으로 이용가능한 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG)를 지칭한다.

[0012] 본 발명에서, 용어 "미셀"은 계면활성제에 의해 형성된 미세구조를 지칭하는데 여기서 각각의 계면활성제는 친수성 말단 및 소수성 (친유성) 말단을 가지며, 이들 계면활성제는 친수성 말단이 외측을 향하고 소수성 (친유성) 말단이 내측을 향하여 미세구조를 형성하는 방식으로 배열된다. 바람직하게는, 미세구조는 구형 구조, 회전 타원형 구조, 또는 다른 미세구조적 구조이다.

[0013] 본 발명에서, 용어 "약물-함유 미셀"은 쿠르쿠미노이드를 함유하는 미셀을 지칭한다. 바람직하게는, 약물-함유 미셀은 쿠르쿠민을 함유하는 미셀을 지칭하며; 즉, 약물-함유 미셀은 쿠르쿠미노이드를 캡슐화하거나 또는 이를 함유하는 미셀을 지칭한다. 바람직하게는, 약물-함유 미셀은 쿠르쿠민을 캡슐화하거나 또는 이를 함유하는 미셀을 지칭한다.

[0014] 본 발명에서, 용어 "제2 친유성 약물-함유 미셀"은 쿠르쿠미노이드를 제외한 임의의 친유성 약물을 함유하는 미

셀을 지칭한다. 즉, 제2 친유성 약물-함유 미셀은 제2 친유성 약물을 캡슐화하거나 또는 이를 함유하는 미셀을 지칭한다.

[0015] 여기서 용어 "다른 친유성 약물 (또는 제2 친유성 약물)"은 퀘르세틴, 시네프린, 푸에라린, 레스베라트롤, 및 쿠르쿠미노이드를 제외한 임의의 친유성 약물 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물을 지칭한다. 또는, 다른 친유성 약물은 쿠르쿠민을 제외한 임의의 친유성 약물을 지칭한다.

[0016] 본 발명에서, 용어 "친수성 약물"은 녹차 추출물, 에피갈로카테킨 갈레이트, 에피카테킨, 에피카테킨 갈레이트, 에피갈로카테킨, 갈로카테킨 갈레이트, 갈로카테킨, 카테킨 갈레이트, 카테킨, 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG), 카페인, 카르니틴, L-카르니틴, 시네프린, 클로로겐산, 및 다른 친수성 약물 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물을 지칭한다.

[0017] 본 발명에서, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "침전을 수반하지 않은 상태"는 육안으로 (즉, 인공 기기의 도움을 받지 않고서) 침전을 관찰할 수 없는 상태를 지칭한다.

[0018] 본 발명에서, 용어 "국부 피하 지방"은 본 발명의 제약 조성물, 피하 주사 제형, 또는 피하 지방층 주사 제형이 투여된 부위에서의 피하 지방을 지칭한다.

[0019] 본 발명에서, 용어 "제약상 허용되는 용액"은 주사용수, 주사용 수용액, 및 생리 식염수 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0020] 본 발명에서, 용어 "국부 마취제"는 아미드, 파라-아미노벤조산 에스테르, 아미노 에테르, 및 다른 국부 마취제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다. 바람직하게는, 아미드는 디부카인, 리도카인, 메피바카인 HCl, 부피바신 HCl, 피로카인 HCl, 프릴로카인 HCl, 디감마카인, 및 옥세타제인 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다. 바람직하게는, 파라-아미노벤조산 에스테르는 부타카인, 디메토카인, 및 투토카인 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다. 바람직하게는, 아미노 에테르는 퀴니소카인 및 프라모카인 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0021] 본 발명에서, 용어 "항산화제"는 베타-카로텐, 루테인, 리코펜, 빌리루빈, 비타민 A, 비타민 C (아스코르브산), 비타민 E, 요산, 산화질산, 니트록시드, 피루베이트, 카탈라제, 슈퍼옥시드 디스무타제, 글루타티온 페록시다제, N-아세틸 시스테인, 나린게닌, 및 다른 항산화제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0022] 본 발명에서, 제약 조성물은 25℃ ± 2℃, 상대 습도 60% ± 5%, 및 직사 광선의 부재하에서 가속 안정성 시험을 수행할 때 적어도 24시간 동안 침전을 수반하지 않은 상태로 유지된다.

[0023] 또는, 제약 조성물은 25℃ ± 2℃, 상대 습도 60% ± 5%, 및 직사 광선의 부재하에서 가속 안정성 시험을 수행할 때 적어도 6개월 동안 침전을 수반하지 않은 상태로 유지된다.

[0024] 본 발명은

[0025] 약물-함유 미셀; 및

[0026] 상기 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된 쿠르쿠미노이드

[0027] 를 포함하는, 대상체의 국부 부위에 투여될 제약 조성물이며;

[0028] 여기서 상기 약물-함유 미셀은 제약상 허용되는 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체에 의해 형성된 미세구조이고, 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)은 10 초과인 제약 조성물을 제공한다.

[0029] 바람직하게는, 제약 조성물은 제약상 허용되는 수용액을 추가로 포함하고, 상기 약물-함유 미셀은 상기 제약상 허용되는 수용액 내에 고르게 분포되어 있다.

[0030] 바람직하게는, 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체는 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음), 크레모포르 RH 40, 및 다른 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0031] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드 대 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체의 중량비는 1:8 내지 1:500이다.

[0032] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드 대 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체의 중량비는 1:20 내지 1:150이다.

[0033] 바람직하게는, 제약 조성물 중의 쿠르쿠미노이드의 농도는 0.3 내지 120 ㎎/g이다.

[0034] 바람직하게는, 제약 조성물 중의 쿠르쿠미노이드의 농도는 2 내지 91 mg/g이다.

[0035] 바람직하게는, 약물-함유 미셀의 직경은 3 내지 50 nm이다.

[0036] 바람직하게는, 약물-함유 미셀의 직경은 5 내지 20 nm이다.

[0037] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드는 쿠르쿠민이다.

[0038] 바람직하게는, 제약 조성물은 제2 친유성 약물-함유 미셀을 추가로 포함하고, 제2 친유성 약물-함유 미셀은 제약상 허용되는 수용액 내에 고르게 분포되어 있으며; 제2 친유성 약물-함유 미셀은 제2 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체에 의해 형성된 제2 미세구조이고, 제2 친유성 약물은 상기 제2 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된다.

[0039] 바람직하게는, 제2 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)은 10 초과이다.

[0040] 바람직하게는, 제2 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체는 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음), 크레모포르 RH 40, 및 다른 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0041] 바람직하게는, 제2 친유성 약물은 퀘르세틴, 시네프린, 푸에라린, 레스베라트롤, 및 쿠르쿠미노이드를 제외한 임의의 다른 친유성 약물 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0042] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드 대 제2 친유성 약물의 중량비는 30:1 내지 1:10이다.

[0043] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드 대 제2 친유성 약물의 중량비는 20:1 내지 1:8이다.

[0044] 바람직하게는, 제약상 허용되는 수용액은 친수성 약물을 추가로 포함한다.

[0045] 바람직하게는, 친수성 약물은 녹차 추출물, 에피갈로카테킨 갈레이트, 에피카테킨, 에피카테킨 갈레이트, 에피갈로카테킨, 갈로카테킨 갈레이트, 갈로카테킨, 카테킨 갈레이트, 카테킨, 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG), 카페인, 카르니틴, L-카르니틴, 시네프린, 클로로겐산, 및 다른 친수성 약물 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0046] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드 대 친수성 약물의 중량비는 30:1 내지 1:10이다.

[0047] 바람직하게는, 제약 조성물 중의 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG)의 농도는 0.1 내지 15 mg/mL이다.

[0048] 바람직하게는, 제약 조성물은 약물의 용해도를 증가시키기 위한 공용매를 추가로 포함한다.

[0049] 바람직하게는, 공용매는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 및 다른 공용매 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0050] 바람직하게는, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 200, PEG 400, PEG 600, 및 다른 폴리에틸렌 글리콜 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0051] 바람직하게는, 제약 조성물은 약물 및 미셀의 침강 속도를 감소시키기 위한 현탁제를 추가로 포함한다.

[0052] 바람직하게는, 현탁제는 소듐 알기네이트, 글리세롤, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 만니톨, 및 다른 현탁제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0053] 바람직하게는, 제약 조성물은 제약 조성물의 안정성과 약물의 용해도를 증가시키기 위한 오일 상 부형제를 추가로 포함한다.

[0054] 바람직하게는, 오일 상 부형제는 불포화 지방산, 글리세롤, 트리글리세리드, 및 다른 오일 상 부형제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0055] 바람직하게는, 불포화 지방산은 올레산, 피마자 오일, 참깨 오일, 목화씨 오일, 대두 오일, 홍화, 옥수수 오일, 및 다른 불포화 지방산 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0056] 바람직하게는, 트리글리세리드는 중간 쇄 트리글리세리드, 및 다른 트리글리세리드 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0057] 바람직하게는, 제약 조성물은 국부 마취제를 포함한다.

[0058] 바람직하게는, 제약상 허용되는 수용액은 항산화제를 포함한다.

[0059] 본 발명은 피하 주사 제형, 피하 지방층 주사 제형, 피하 이식형 장치, 피하 이식제, 정맥내 주사 제형, 이식형

주입용 용액, 크림, 패치, 또는 다른 피부 흡수 전달 시스템을 제조하는데 있어서의 제약 조성물의 용도를 추가로 제공한다.

[0060] 바람직하게는, 제약 조성물은 제2 친유성 약물-함유 미셀을 추가로 포함하고, 제2 친유성 약물-함유 미셀은 제약상 허용되는 수용액 내에 고르게 분포되어 있으며; 여기서 제2 친유성 약물-함유 미셀은 제2 비-이온성 계면활성제에 의해 형성된 제2 미세구조이고, 제2 친유성 약물은 상기 제2 친유성 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된다.

[0061] 바람직하게는, 제2 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80 (트윈 80), 2-히드록시에틸 12-히드록시옥타데카노에이트 (솔루톨 HS 15), 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체, 및 다른 비-이온성 계면활성제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0062] 바람직하게는, 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체는 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음), 크레모포르 RH 40, 및 다른 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0063] 바람직하게는, 제약상 허용되는 수용액은 친수성 약물을 추가로 포함한다.

[0064] 본 발명은 국부 피하 지방을 감소시키기 위한 약물 또는 피하 주사 제형을 제조하는데 있어서의 제약 조성물의 용도를 추가로 제공하며; 이러한 제약 조성물은

[0065] 약물-함유 미셀; 및

[0066] 상기 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된 쿠르쿠미노이드

[0067] 를 포함하며, 여기서 상기 약물-함유 미셀은 제약상 허용되는 비-이온성 계면활성제에 의해 형성된 미세구조이고, 상기 비-이온성 계면활성제의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)은 10 초과이다.

[0068] 바람직하게는, 제약 조성물은 제약상 허용되는 수용액을 추가로 포함하고, 상기 약물-함유 미셀은 상기 제약상 허용되는 수용액 내에 고르게 분포되어 있다.

[0069] 바람직하게는, 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80 (트윈 80), 2-히드록시에틸 12-히드록시옥타데카노에이트 (솔루톨 HS 15), 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체, 및 다른 비-이온성 계면활성제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0070] 바람직하게는, 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체는 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음), 크레모포르 RH 40, 및 다른 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0071] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드 대 비-이온성 계면활성제의 중량비는 1:8 내지 1:500이다.

[0072] 바람직하게는, 제약 조성물 중의 쿠르쿠미노이드의 농도는 0.3 내지 120 mg/g이다.

[0073] 바람직하게는, 약물-함유 미셀의 직경은 3 내지 50 nm이다.

[0074] 바람직하게는, 제약 조성물은 제2 친유성 약물-함유 미셀을 추가로 포함하고, 제2 친유성 약물-함유 미셀은 제약상 허용되는 수용액 내에 고르게 분포되어 있으며; 여기서 제2 친유성 약물-함유 미셀은 제2 비-이온성 계면활성제에 의해 형성된 제2 미세구조이고, 제2 친유성 약물은 상기 제2 친유성 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된다.

[0075] 바람직하게는, 제2 비-이온성 계면활성제의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)은 10 초과이다.

[0076] 바람직하게는, 제2 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80 (트윈 80), 2-히드록시에틸 12-히드록시옥타데카노에이트 (솔루톨 HS 15), 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체, 및 다른 비-이온성 계면활성제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0077] 바람직하게는, 제2 비-이온성 계면활성제는 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음), 크레모포르 RH 40, 및 다른 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0078] 바람직하게는, 제2 친유성 약물은 퀘르세틴, 시네프린, 푸에라린, 레스베라트롤, 및 쿠르쿠미노이드를 제외한 임의의 다른 친유성 약물 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0079] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드 대 제2 친유성 약물의 중량비는 30:1 내지 1:10이다.

[0080] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드 대 제2 친유성 약물의 중량비는 20:1 내지 1:8이다.

[0081] 바람직하게는, 제약상 허용되는 수용액은 친수성 약물을 추가로 포함한다.

[0082] 바람직하게는, 친수성 약물은 녹차 추출물, 에피갈로카테킨 갈레이트, 에피카테킨, 에피카테킨 갈레이트, 에피갈로카테킨, 갈로카테킨 갈레이트, 갈로카테킨, 카테킨 갈레이트, 카테킨, 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG), 카페인, 카르니틴, L-카르니틴, 시네프린, 클로로겐산, 및 다른 친수성 약물 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0083] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드 대 친수성 약물의 중량비는 30:1 내지 1:10이다.

[0084] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드 대 친수성 약물의 중량비는 20:1 내지 1:8이다.

[0085] 바람직하게는, 약물의 제형은 피하 주사 제형, 피하 지방층 주사 제형, 이식형 주입용 용액, 크림 제형, 패치 제형, 또는 다른 피부 흡수 전달 시스템이다.

[0086] 바람직하게는, 약물은 투여 부위에서의 피하 지방을 감소시키기 위하여 이러한 투여 부위에 투여되어야 한다.

[0087] 바람직하게는, 약물의 제형은 피하 주사 제형 또는 피하 지방층 주사 제형이고, 국부 부위에 주사될 약물의 투여되는 투여량은 0.02 내지 20 mg/cm^2이다.

[0088] 약물의 제형은 피하 주사 제형 또는 피하 지방층 주사 제형이고, 주사될 약물의 투여되는 투여량은 0.04 내지 16 mg/cm^2이다.

[0089] 바람직하게는, 약물의 제형은 피하 주사 제형 또는 피하 지방층 주사 제형이고, 주사될 약물의 투여되는 투여량은 0.01 내지 40 mg/kg이다.

[0090] 바람직하게는, 약물의 제형은 피하 주사 제형 또는 피하 지방층 주사 제형이고, 주사될 약물의 투여되는 투여량은 0.1 내지 20 mg/kg이다.

[0091] 바람직하게는, 투여 부위에 투여될 약물의 투여 빈도는 격일마다 내지 30일마다 1 내지 12회이다.

[0092] 바람직하게는, 투여 부위에 투여될 약물의 투여 빈도는 격일마다 내지 30일마다 1 내지 6회이다.

[0093] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드는 쿠르쿠민이다.

[0094] 바람직하게는, 제약 조성물은 공용매, 현탁제, 및 오일 상 부형제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물을 추가로 포함한다.

[0095] 바람직하게는, 미세구조는 비-이온성 계면활성제; 및 오일 상 부형제 및 공용매 중 적어도 하나에 의해 공동-형성된다.

[0096] 본 발명은 체중을 감소시키기 위한 약물 또는 피하 주사 제형을 제조하는데 있어서의 제약 조성물의 용도를 추가로 제공하며; 이러한 제약 조성물은

[0097] 약물-함유 미셀; 및

[0098] 상기 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된 쿠르쿠미노이드

[0099] 를 포함하며, 여기서 상기 약물-함유 미셀은 제약상 허용되는 비-이온성 계면활성제에 의해 형성된 미세구조이고, 상기 비-이온성 계면활성제의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)은 10 초과이다.

[0100] 바람직하게는, 제약 조성물은 제약상 허용되는 수용액을 추가로 포함하고, 상기 약물-함유 미셀은 상기 제약상 허용되는 수용액 내에 고르게 분포되어 있다.

[0101] 바람직하게는, 쿠르쿠미노이드는 쿠르쿠민이다.

[0102] 바람직하게는, 제약 조성물은 제2 친유성 약물-함유 미셀을 추가로 포함하고, 제2 친유성 약물-함유 미셀은 제약상 허용되는 수용액 내에 고르게 분포되어 있으며; 여기서 제2 친유성 약물-함유 미셀은 제2 비-이온성 계면활성제에 의해 형성된 제2 미세구조이고, 제2 친유성 약물은 상기 제2 친유성 약물-함유 미셀 내에 캡슐화되고, 제2 친유성 약물은 퀘르세틴, 시네프린, 푸에라린, 레스베라트롤, 및 쿠르쿠미노이드를 제외한 임의의 다른 친유성 약물 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0103] 바람직하게는, 제약상 허용되는 수용액은 친수성 약물을 추가로 포함하고, 이러한 친수성 약물은 녹차 추출물, 에피갈로카테킨 갈레이트, 에피카테킨, 에피카테킨 갈레이트, 에피갈로카테킨, 갈로카테킨 갈레이트, 갈로카테킨, 카테킨 갈레이트, 카테킨, 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG), 카페인, 카르니틴, L-카르니틴, 시네프린, 클

로로겐산, 및 다른 친수성 약물 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0104] 바람직하게는, 약물의 제형은 피하 주사 제형, 정맥내 주사 제형, 또는 피하 지방층 주사 제형이고, 주사될 약물의 투여되는 투여량은 0.2 내지 16 mg/cm^2이다.

[0105] 바람직하게는, 약물의 제형은 피하 주사 제형, 정맥내 주사 제형, 또는 피하 지방층 주사 제형이고, 주사될 약물의 투여되는 투여량은 0.4 내지 8 mg/cm^2이다.

[0106] 바람직하게는, 약물의 제형은 피하 주사 제형, 정맥내 주사 제형, 또는 피하 지방층 주사 제형이고, 투여될 약물의 투여되는 투여량은 0.4 내지 40 mg/kg이다.

[0107] 바람직하게는, 약물의 제형은 피하 주사 제형, 정맥내 주사 제형, 또는 피하 지방층 주사 제형이고, 주사될 약물의 투여되는 투여량은 0.8 내지 20 mg/kg이다.

[0108] 바람직하게는, 투여 부위에 투여될 약물의 투여 빈도는 격일마다 내지 20일마다 3 내지 60회이다.

[0109] 바람직하게는, 투여 부위에 투여될 약물의 투여 빈도는 격일마다 내지 14일마다 6 내지 42회이다.

[0110] 바람직하게는, 제약 조성물은 공용매, 현탁제, 및 오일 상 부형제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물을 추가로 포함한다.

[0111] 바람직하게는, 미세구조는 비-이온성 계면활성제; 및 오일 상 부형제 및 공용매 중 적어도 하나에 의해 공동-형성된다.

[0112] 본 발명은 대상체의 국부 부위에 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 국부 부위에서의 피하 지방을 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 제약 조성물은

[0113] 약물-함유 미셀; 및

[0114] 상기 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된 쿠르쿠미노이드

[0115] 를 포함하며, 여기서 약물-함유 미셀은 제약상 허용되는 비-이온성 계면활성제에 의해 형성된 미세구조이고, 비-이온성 계면활성제의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)은 10 초과이다.

[0116] 바람직하게는, 상기 단계는 피하 주사 제형, 피하 지방층 주사 제형, 이식형 주입용 용액, 크림 제형, 패치 제형, 또는 다른 피부 흡수 전달 시스템을 이용하여 대상체의 국부 부위에 상기 제약 조성물을 투여하는 것이다.

[0117] 바람직하게는, 대상체의 국부 부위에 주사될 제약 조성물의 투여되는 투여량은 0.02 내지 20 mg/cm^2이다.

[0118] 바람직하게는, 대상체의 국부 부위에 주사될 제약 조성물의 투여되는 투여량은 0.01 내지 40 mg/kg이다.

[0119] 바람직하게는, 대상체의 국부 부위에 투여될 제약 조성물의 투여 빈도는 격일마다 내지 30일마다 1 내지 12회이다.

[0120] 본 발명은 대상체에게 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 대상체의 체중을 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 제약 조성물은

[0121] 약물-함유 미셀; 및

[0122] 상기 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된 쿠르쿠미노이드

[0123] 를 포함하며, 여기서 상기 약물-함유 미셀은 제약상 허용되는 비-이온성 계면활성제에 의해 형성된 미세구조이고, 상기 비-이온성 계면활성제의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)은 10 초과이다.

[0124] 바람직하게는, 상기 단계는 피하 주사 제형, 정맥내 주사 제형, 또는 피하 지방층 주사 제형을 이용하여 대상체의 국부 부위에 제약 조성물을 투여하는 것이다.

[0125] 바람직하게는, 대상체의 국부 부위에 주사될 제약 조성물의 투여되는 투여량은 0.2 내지 16 mg/cm^2이다.

[0126] 바람직하게는, 대상체의 국부 부위에 주사될 제약 조성물의 투여되는 투여량은 0.4 내지 40 mg/kg이다.

[0127] 바람직하게는, 대상체의 국부 부위에 투여될 제약 조성물의 투여 빈도는 격일마다 내지 20일마다 3 내지 60회이다.

[0128] 바람직하게는, 상기 단계는 피하 주사 제형, 피하 지방층 주사 제형, 정맥내 주사 제형, 이식형 주입용 용액, 크림, 패치, 또는 다른 피부 흡수 전달 시스템을 이용하여 대상체의 국부 부위에 제약 조성물을 투여하는 것이다.

도면의 간단한 설명

[0129] 도 1a: 경구 투여를 통해 래트의 피하 지방의 양에 대한 강황 추출물의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 1b: 경구 투여를 통해 래트의 총 체중 증가에 대한 강황 추출물의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 2a: 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한, 상이한 부형제를 이용하여 제조된 쿠르쿠민 피하 주사 제형의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 2b: 래트의 총 체중 증가에 대한, 상이한 부형제를 이용하여 제조된 쿠르쿠민 피하 주사 제형의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 3: 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한 미셀의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 4: 래트의 총 체중 증가에 대한 미셀의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 5: 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한, 부형제를 수반하지 않은 레스베라트롤 피하 주사 제형의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 6: 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한, 상이한 부형제를 이용하여 제조된 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 피하 주사 제형의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 7: 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한, 미셀을 포함하는 쿠르쿠민 단독, 레스베라트롤 단독, 및 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 피하 주사 제형의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 8a: 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 투여 빈도의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 8b: 래트의 총 체중 증가에 대한 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 투여 빈도의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 9: 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 투여되는 투여량의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 10: 성숙한 지방세포의 아폽토시스에 대한 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물의 효과.

도 11: 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한, 부형제를 수반하지 않은 녹차 추출물 피하 주사 제형의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 12a: 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물의 투여 빈도의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 12b: 래트의 총 체중 증가에 대한 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물의 투여 빈도의 효과를 보여주는 막대 그래프.

도 13: 성숙한 지방세포의 아폽토시스에 대한 쿠르쿠민-다른 친수성 약물 복합체 제약 조성물의 효과.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0130] 실험 1: 래트의 피하 지방의 양 및 체중에 대한, 경구적으로 투여된 강황 추출물의 효과

[0131] 강황 추출물 경구 액상물을 하기와 같이 제조하였다: 적절한 양의 주사용 멸균수를 적절한 양의 강황 추출물에 부가하고 잘 혼합하여 강황 추출물 경구 액상물을 수득하였다.

[0132] 7주령의 수컷 스프라그 돌리 래트를 본 실험에 사용하였다. 먼저, 12마리의 래트에게 고지방식 (리서치 다이어츠, 인크.(Research Diets, Inc.); Cat #D12492)을 공급하여 각각의 래트의 체중이 330±10 g으로 될 때까지 피하 지방의 축적을 유도시켰고, 래트를 2개 군, 즉 고지방식 대조군과 강황 추출물 경구 투여군으로 나누어 각각의 군에 6마리씩 무작위로 배정하였으며, 이들 군 간에는 체중 상의 통계적 차이가 없었다. 각각의 래트의 체중을 기록하고, 이를 각각의 래트의 "실험 전 체중"으로서 정의하였다. 이어서, 약물을 하기와 같이 투여하

였다:

[0133] 강황 추출물 경구 투여군: 래트에게 고지방식을 매일 공급하고, 경구 섭식을 통하여 강황 추출물 경구 액상물을 투여하였으며, 강황 추출물의 투여되는 투여량은 100 mg/kg/일이었고, 래트에게 20일 연속해서 공급하였다. 강황 추출물 경구 액상물 중의 쿠르쿠민의 농도는 95% (wt%)이다.

[0134] 고지방식 대조군: 래트에게 고지방식을 매일 공급하였지만, 강황 추출물은 공급하지 않았다.

[0135] 실험 기간 동안 체중의 변화를 매일 기록하였고, 물과 음식 소모를 매주 기록하였다. 래트를 제20일에 금식시켰고 제21일에 안락사시켰다.

[0136] 각각의 래트의 체중을 기록하고, 이를 각각의 래트의 "실험 후 체중"으로서 정의하였다. 각각의 래트의 "총 체중 증가"는 그의 "실험 후 체중"으로부터 "실험 전 체중"을 공제함으로써 수득하였다. 최종적으로, 양측 하부 서혜 피하 지방 패드를 해부하고 칭량하며, 각각의 군의 서혜 지방의 양을 계산하였다. 그 데이터는 평균 ± SD로서 제시되었고, 통계적으로 분석하였다. 통계적 결과는 부호 또는 문자로서 나타내며, 여기서 상이한 부호 또는 문자는 통계적으로 유의한 차이를 표시하고 ($p<0.05$), 동일한 부호 또는 문자는 통계적으로 유의한 차이가 없음을 표시한다 ($p>0.05$).

[0137] 도 1a 및 도 1b를 참조할 수 있다. 도 1a는 경구 투여를 통해 래트의 피하 지방의 양에 대한 강황 추출물의 효과를 보여주는 막대 그래프인데, 여기서 상기 서혜 피하 지방은 양측 서혜 피하 지방의 총량이다. 도 1b는 경구 투여를 통해 래트의 총 체중 증가에 대한 강황 추출물의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

[0138] 도 1a에 도시된 바와 같이, 고지방식 대조군에서의 래트의 서혜 피하 지방은 6.4±1.5 g이고, 강황 추출물 경구 투여군에서의 래트의 서혜 피하 지방은 6.1±0.8 g이며, 군 간에는 통계적으로 유의한 차이가 없다 ($p > 0.05$). 이는 강황 추출물의 경구 투여가 국부 지방을 감소시킬 수 없다는 것을 입증시켜 주었다.

[0139] 도 1b에 도시된 바와 같이, 고지방식 대조군에서의 래트의 총 체중 증가는 135±12 g이고, 강황 추출물 경구 투여군에서의 래트의 총 체중 증가는 142±10 g이며, 군 간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.05$). 이는 강황 추출물의 경구 투여가 체중을 감소시킬 수 없다는 것을 입증시켜 주었다.

[0140] 상기 실험은 경구적으로 투여된 강황 추출물이 국부 지방을 감소시킬 수 없을 뿐만 아니라 체중도 감소시킬 수 없다는 것을 입증시켜 주었다. 이러한 문제를 해결하기 위하여, 본 발명자는 쿠르쿠민을 포함하는 제약 조성물 및 그의 피하 주사 제형을 개발하기 위한 추가의 연구를 수행하였다.

[0141] 실험 2: 래트의 피하 지방의 양 및 체중에 대한 쿠르쿠민 피하 주사 제형의 효과

[0142] 쿠르쿠민 생리 식염수 용액, 쿠르쿠민 PEG 용액, 및 쿠르쿠민 ELP 용액을 하기와 같이 제조하였다:

[0143] 쿠르쿠민 생리 식염수 용액의 제조:

[0144] 450 mg의 쿠르쿠민을 적절한 양의 주사용 생리 식염수와 혼합하여 90 mL의 총 용적이 되도록 하였다. 이 용액을 잘 혼합하여 쿠르쿠민을 완전히 용해시켜 쿠르쿠민 생리 식염수 용액을 수득하였고, 이러한 쿠르쿠민 생리 식염수 용액 중의 쿠르쿠민의 농도는 5 mg/mL였다.

[0145] 쿠르쿠민 PEG 용액의 제조:

[0146] 15 g의 폴리에틸렌 글리콜 400 (PEG 400) 및 15 g의 글리세롤을 적절한 양의 주사용 생리 식염수와 혼합하여 100 mL의 총 용적이 되도록 하였다. 이 용액을 잘 혼합하여 PEG 400 및 글리세롤을 완전히 용해시켜 PEG와 글리세롤 혼합물을 수득하였다. 450 mg의 쿠르쿠민을 적절한 양의 PEG와 글리세롤 혼합물과 혼합하여 90 mL의 총 용적이 되도록 하였다. 이 용액을 잘 혼합하여 쿠르쿠민을 완전히 용해시켜 쿠르쿠민 PEG 용액을 수득하였다. 이러한 쿠르쿠민 PEG 용액 중의 쿠르쿠민의 농도는 5 mg/mL였다.

[0147] 쿠르쿠민 ELP 용액의 제조:

[0148] 450 mg의 쿠르쿠민을 80 내지 140 mL의 디클로로메탄과 혼합하고, 쿠르쿠민이 완전히 용해될 때까지 실온에서 150 내지 500 rpm 하에 교반시켰다. 18 g의 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음; ELP로서 약칭됨)를 상기 용액에 부가하고, 100 내지 300 rpm 하에 잘 교반시켜 디클로로메탄을 휘발시켰다. 일단 디클로로메탄이 완전히 휘발되면, 주사용 생리 식염수를 서서히 부가하여 90 mL의 총 용적이 되도록 하였고, 이 용액을 잘 혼합하여 쿠르쿠민 ELP 용액을 수득하였다. 이러한 쿠르쿠민 ELP 용액에서는, 쿠르쿠민의 농도가 5 mg/mL였고, ELP 농도는 대략 20% (wt%)였으며, 쿠르쿠민 대 ELP의 중량비는 1:40이었다.

[0149] 6주령의 수컷 스프라그 돌리 래트를 본 실험에 사용하였다. 먼저, 20마리의 래트에게 고지방식 (리서치 다이어츠, 인크.; Cat #D12492)을 공급하여 피하 지방의 축적을 유도시켰다. 각각의 래트의 체중이 330±10 g으로 될 때까지 공급을 지속하였고, 래트를 4개 군, 즉 대조군, 생리 식염수 군, PEG 군, 및 ELP 군으로 나누어 각각의 군에 5마리씩 무작위로 배정하였으며, 이들 군 간에는 체중 상의 통계적 차이가 없었다. 각각의 래트의 체중을 기록하고, 이를 각각의 래트의 "실험 전 체중"으로서 정의하였다. 이어서, 약물을 하기와 같이 투여하였다:

[0150] 쿠르쿠민 생리 식염수, 쿠르쿠민 PEG 용액, 및 쿠르쿠민 ELP 용액을 생리 식염수 군, PEG 군, 및 ELP 군 내의 래트 각각의 서혜 피하 지방 패드에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 4 mL (4 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 체중 킬로그램당 20 mg의 쿠르쿠민 (20 mg/kg; 4 mL/kg x 5 mg/mL = 20 mg/kg)이었다. 대조군 내의 래트에게는 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 동일한 용적의 생리 식염수를 주사하였다.

[0151] 상기 언급된 주사 부위는 래트의 하부 서혜 지방 패드였다. 양측 주사를 실험 제1일, 제2일, 제3일, 및 제4일에 1일 1회 고르게 투여하였다. 본 실험의 전체 기간 동안 래트에게 고지방식을 공급하였다. 그들의 체중 변화를 매일 기록하였고, 음식과 물 소모를 매주 기록하였다. 실험은 14일 동안 지속되었고, 제15일에 CO_2에 의해 래트를 안락사시켰다.

[0152] 각각의 래트의 체중을 기록하고, 이를 각각의 래트의 "실험 후 체중"으로서 정의하였다. 각각의 래트의 "총 체중 증가"는 그의 "실험 후 체중"으로부터 "실험 전 체중"을 공제함으로써 수득하였다. "상대적 중량 증가"는 각각의 군의 총 체중 증가를 대조군의 총 체중 증가로 나눔으로써 수득하였다.

[0153] 래트의 양측 하부 서혜 피하 지방 패드를 해부하고 칭량하며, 양측 하부 서혜 피하 지방 패드의 중량을 합하여 하부 서혜 피하 지방의 양을 계산하였다. 각각의 군의 하부 서혜 피하 지방의 양을 대조군의 하부 서혜 피하 지방의 양으로 나누어 "하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량"을 수득하였다.

[0154] 그 데이터는 평균 ± SD로서 제시되었고, 일방향 ANOVA에 의해 분석되었다. 통계적 결과는 부호 또는 문자로서 나타내었다. 상이한 부호 또는 문자는 통계적으로 유의한 차이를 표시하고 ($p<0.05$), 동일한 부호 또는 문자는 통계적으로 유의한 차이가 없음을 표시한다 ($p>0.05$).

[0155] 도 2a 및 도 2b를 참조할 수 있다. 도 2a는 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한, 상이한 부형제를 이용하여 제조된 쿠르쿠민 피하 주사 제형의 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 도 2b는 래트의 총 체중 증가에 대한, 상이한 부형제를 이용하여 제조된 쿠르쿠민 피하 주사 제형의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

[0156] 도 2a에 도시된 바와 같이, 대조군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 100±27.6%였고, 생리 식염수 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 99.8±8.0%였으며, PEG 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 93.6±5.8%였고, ELP 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 62.8±20.5%였다. 생리 식염수 군과 대조군 간의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량 상의 유의적 차이는 없었으며, 이는 쿠르쿠민을 투여 부위의 피하 지방층에 직접 주사하는 것이 그러한 투여 부위에서의 지방 (국부 지방)을 감소시킬 수 없다는 것을 암시한다. PEG 군과 대조군 간의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량 상의 유의적 차이는 없었고; ELP 군의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 대조군의 것과 유의적으로 상이하였으며 ($p<0.05$), ELP 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 37.2% 정도 감소되었다.

[0157] 도 2b에 도시된 바와 같이, 대조군 내의 래트의 상대적 중량 증가는 100.0±30.8%였고, 생리 식염수 군 내의 래트의 상대적 중량 증가는 110.0±18.7%였으며, PEG 군 내의 래트의 상대적 중량 증가는 112.5±20.7%였고, ELP 군 내의 래트의 상대적 중량 증가는 87.1±33.1%였다. 4개 군 간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었지만 ($p>0.05$), ELP 군 내의 래트의 체중은 대조군 내의 래트의 체중보다 12.9% 적었으며, 이는 ELP 군의 래트에서의 체중 감소 경향을 표시한다.

[0158] 상기 실험은 쿠르쿠민을 투여 부위의 피하 지방층에 직접 주사하는 것이 그러한 투여 부위에서의 지방 (국부 지방)을 감소시킬 수 없을 뿐만 아니라 체중을 감소시킬 수 없다는 것을 입증시켜 주었다. 부형제 PEG (흔히 사용되는 현탁제)를 포함하는 쿠르쿠민 조성물을 투여 부위의 피하 지방층에 직접 주사하는 것은 그러한 투여 부위에서의 지방 (국부 지방)을 감소시킬 수 없을 뿐만 아니라 체중을 감소시킬 수 없지만; 비-이온성 계면활성제 ELP를 포함하는 쿠르쿠민 조성물을 투여 부위의 피하 지방층에 주사하는 것은 그러한 투여 부위에서의 지방 (국부 지방)을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라 체중 감소 경향을 초래할 수 있었다. 따라서, 투여 부위에서의 지방 (국부 지방)을 감소시키고 체중을 감소시키기 위해서는 쿠르쿠민 혼합물이 비-이온성 계면활성제를 포함해야만 하는지를 추가로 조사하는 것이 필요하다.

[0159] 추가의 분석 결과, 상기 언급된 투여된 쿠르쿠민 PEG 용액에는 미셀이 없었지만, 쿠르쿠민 ELP 용액에는 미셀이 있었고, 쿠르쿠민이 ELP에 의해 형성된 미셀 내에 캡슐화되었다는 사실이 밝혀졌다. 따라서, 국부 지방을 감소시키고 체중을 감소시키는데에 대한 미셀의 효과를 추가로 조사하는 것이 필요하다.

[0160] 실험 3: 래트의 피하 지방의 양 및 체중에 대한, 비-이온성 계면활성제를 포함하는 쿠르쿠민 단독 조성물 피하 주사 제형의 효과

[0161] 쿠르쿠민 부분 미셀 제형, 쿠르쿠민 HS-15 부분 미셀 제형, 쿠르쿠민 ELP 미셀 제형, 및 쿠르쿠민 HS-15 미셀 제형을 하기와 같이 제조하였다:

[0162] 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형의 제조: 20 g의 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음; ELP로서 약칭됨)를 적절한 양의 주사용 생리 식염수와 혼합하여 100 g의 총 중량이 되도록 하였다. 이 용액을 잘 혼합하여 ELP를 완전히 용해시켜 20% ELP 용액을 수득하였다. 400 mg의 쿠르쿠민을 적절한 양의 상기 20% ELP 용액과 혼합하여 80 g의 총 중량이 되도록 하였다. 이 용액을 잘 혼합하여 쿠르쿠민을 완전히 용해시켜 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형을 수득하였다. 이러한 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형 중의 쿠르쿠민의 농도는 대략 5 mg/mL였고, ELP의 농도는 대략 20%였으며, 쿠르쿠민 대 ELP의 중량비는 대략 1:40이었다.

[0163] 쿠르쿠민 HS-15 부분 미셀 제형의 제조: 20 g의 콜리포르 HS-15 (HS-15)를 적절한 양의 주사용 생리 식염수와 혼합하여 100 g의 총 중량이 되도록 하였다. 이 용액을 잘 혼합하여 HS-15를 완전히 용해시켜 20% HS-15 용액을 수득하였다. 400 mg의 쿠르쿠민을 적절한 양의 상기 20% HS-15 용액과 혼합하여 80 g의 총 중량이 되도록 하였다. 이 용액을 잘 혼합하여 쿠르쿠민을 완전히 용해시켜 쿠르쿠민 HS-15 부분 미셀 제형을 수득하였다. 이러한 쿠르쿠민 HS-15 부분 미셀 제형 중의 쿠르쿠민의 농도는 대략 5 mg/mL였고, ELP의 농도는 대략 20% (wt%)였으며, 쿠르쿠민 대 HS-15의 중량비는 대략 1:40이었다.

[0164] 쿠르쿠민 ELP 미셀 제형의 제조: 실험 2에서 쿠르쿠민 ELP 용액의 제조와 동일하다.

[0165] 쿠르쿠민 HS-15 미셀 제형의 제조: 500 mg의 쿠르쿠민을 80 내지 140 mL의 디클로로메탄과 혼합하고, 쿠르쿠민이 완전히 용해될 때까지 실온에서 150 내지 500 rpm 하에 교반시켰다. 20 g의 콜리포르 HS-15 (HS-15)를 부가하고, 100 내지 300 rpm 하에 교반시켜 디클로로메탄을 휘발시켰다. 일단 디클로로메탄이 완전히 휘발되면, 주사용 생리 식염수를 서서히 부가하여 100 g의 총 용적이 되도록 하였다. 이 용액을 잘 혼합하여 약물-함유 미셀을 형성하여 쿠르쿠민 HS-15 미셀 제형을 수득하였다. 이러한 쿠르쿠민 HS-15 미셀 제형 중의 쿠르쿠민의 농도는 대략 5 mg/mL였고, ELP의 농도는 대략 20%였으며, 쿠르쿠민 대 HS-15의 중량비는 대략 1:40이었다.

[0166] 상기 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형, 쿠르쿠민 HS-15 부분 미셀 제형, 쿠르쿠민 ELP 미셀 제형, 및 쿠르쿠민 HS-15 미셀 제형을 입자 크기 분석기에 의해 분석하여 미셀이 존재하는 지를 결정하였고, 미셀의 직경을 측정하였다.

[0167] 그 결과는 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형과 쿠르쿠민 HS-15 부분 미셀 제형 둘 다가 약물 침전물 (쿠르쿠민 침전물)을 가졌고, 더 적은 수의 약물-함유 미셀을 가졌다는 것을 보여주었다. 반대로, 쿠르쿠민 ELP 미셀 제형 및 쿠르쿠민 HS-15 미셀 제형은 임의의 분리 없이 청정하였고, 더 많은 수의 약물-함유 미셀을 가졌다.

[0168] 또한, 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형, 쿠르쿠민 HS-15 부분 미셀 제형, 쿠르쿠민 ELP 미셀 제형, 및 쿠르쿠민 HS-15 미셀 제형 중의 미셀의 입자 직경은 각각 13.16±0.18, 13.18±1.45, 12.43±0.40, 및 11.46±0.41이었고, PDI 값은 각각 0.22±0.03, 0.18±0.05, 0.28±0.05, 및 0.18±0.04였다.

[0169] 그 결과는 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형과 쿠르쿠민 HS-15 부분 미셀 제형 둘 다가 약물 침전물 (쿠르쿠민 침전물)을 갖고 있었지만, 그들의 상등액은 여전히 미셀 (직경 < 250 nm 및 PDI 값 < 0.4)을 함유하고 있었다는 것을 표시하였다. 따라서, 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형, 쿠르쿠민 HS-15 부분 미셀 제형, 쿠르쿠민 ELP 미셀 제형, 및 쿠르쿠민 HS-15 미셀 제형 모두가 본 발명의 제약 조성물이다.

[0170] 6주령의 수컷 스프라그 돌리 래트를 본 실험에 사용하였다. 먼저, 20마리의 래트에게 고지방식 (리서치 다이어츠, 인크.; Cat #D12492)을 공급하여 피하 지방의 축적을 유도시켰다. 각각의 래트의 체중이 330±10 g으로 될 때까지 공급을 지속하였고, 래트를 5개 군, 즉 대조군, ELP 부분 미셀 군, HS-15 부분 미셀 군, ELP 미셀 군, 및 HS-15 미셀 군으로 나누어 각각의 군에 4마리씩 무작위로 배정하였으며, 이들 군 간에는 체중 상의 통계적 차이가 없었다. 각각의 래트의 체중을 기록하고, 이를 각각의 래트의 "실험 전 체중"으로서 정의하였다. 이어서, 약물을 하기와 같이 투여하였다:

[0171] 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형, 쿠르쿠민 HS-15 미셀 제형, 쿠르쿠민 ELP 미셀 제형, 및 쿠르쿠민 HS-15 미셀 제

형을 각각 제조하고 잘 혼합하며 (상기 부분 미셀 제형 중의 침전물을 고르게 현탁시키기 위함), 이를 ELP 부분 미셀 군, HS-15 부분 미셀 군, ELP 미셀 군, 및 HS-15 미셀 군 내의 래트 각각의 하부 서혜 피하 지방층 내로 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 4 mL (4 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 체중 킬로그램당 20 mg의 쿠르쿠민 (20 mg/kg; 4 mL/kg x 5 mg/mL = 20 mg/kg)이었다. 대조군 내의 래트에게는 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 동일한 용적의 생리 식염수를 주사하였다.

[0172] 상기 언급된 주사 부위는 래트의 하부 서혜 지방 패드였다. 양측 주사를 실험 제1일, 제2일, 제3일, 제4일, 제5일, 및 제6일에 1일 1회 고르게 투여하였다. 본 실험의 전체 기간 동안 래트에게 고지방식을 공급하였다. 그들의 체중 변화를 매일 기록하였고, 음식과 물 소모를 매주 기록하였다. 실험은 14일 동안 지속되었고, 제15일에 CO_2에 의해 래트를 안락사시켰다.

[0173] 각각의 래트의 체중을 기록하고, 이를 각각의 래트의 "실험 후 체중"으로서 정의하였다. 각각의 래트의 "총 체중 증가"는 그의 "실험 후 체중"으로부터 "실험 전 체중"을 공제함으로써 수득하였다. "상대적 중량 증가"는 각각의 군의 총 체중 증가를 대조군의 총 체중 증가로 나눔으로써 수득하였다.

[0174] 래트의 양측 하부 서혜 피하 지방 패드를 해부하고 칭량하며, 양측 하부 서혜 피하 지방 패드의 중량을 합하여 하부 서혜 피하 지방의 양을 계산하였다. 각각의 군의 하부 서혜 피하 지방의 양을 대조군의 하부 서혜 피하 지방의 양으로 나누어 "하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량"을 수득하였다.

[0175] 그 데이터는 평균 ± SD로서 제시되었고, 일방향 ANOVA에 의해 분석되었다. 통계적 결과는 부호 또는 문자로서 나타내었다. 상이한 부호 또는 문자는 통계적으로 유의한 차이를 표시하고 ($p<0.05$), 동일한 부호 또는 문자는 통계적으로 유의한 차이가 없음을 표시한다 ($p>0.05$).

[0176] 상기 제형 제조 방법과 입자 크기 분석 결과에 근거하면, 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형 중의 ELP의 농도와 쿠르쿠민의 농도는 쿠르쿠민 ELP 미셀 제형과 동일하였지만, 약물-함유 미셀의 수 만이 상이하였다. 따라서, 대조군과 비교해서, 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형이 투여 부위에서의 국부 지방을 유의적으로 감소시킬 수 없지만, 쿠르쿠민 ELP 미셀 제형이 투여 부위에서의 국부 지방을 유의적으로 감소시킬 수 있는 경우, 이는 쿠르쿠민 조성물이 투여 부위에서의 국부 지방을 유의적으로 감소시키는데 있어서 약물-함유 미셀의 형성이 결정적인 요인이라는 것을 표시한다.

[0177] 유사하게는, 쿠르쿠민 HS-15 부분 미셀 제형 중의 HS-15의 농도와 쿠르쿠민의 농도는 쿠르쿠민 HS-15 미셀 제형과 동일하였지만, 약물-함유 미셀의 수 만이 상이하였다. 따라서, 대조군과 비교해서, 쿠르쿠민 HS-15 부분 미셀 제형이 투여 부위에서의 국부 지방을 유의적으로 감소시킬 수 없지만, 쿠르쿠민 HS-15 미셀 제형이 투여 부위에서의 국부 지방을 유의적으로 감소시킬 수 있는 경우, 이는 쿠르쿠민 조성물이 투여 부위에서의 국부 지방을 유의적으로 감소시키는데 있어서 약물-함유 미셀의 형성이 결정적인 요인이라는 것을 표시한다.

[0178] 다른 한편으로는, 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형 중의 ELP의 농도와 쿠르쿠민의 농도는 쿠르쿠민 ELP 미셀 제형과 동일하였지만, 약물-함유 미셀의 수 만이 상이하였다. 따라서, 대조군과 비교해서, 쿠르쿠민 ELP 부분 미셀 제형이 체중을 유의적으로 감소시킬 수 없지만, 쿠르쿠민 ELP 미셀 제형이 체중을 유의적으로 감소시킬 수 있는 경우, 이는 쿠르쿠민 조성물이 체중을 유의적으로 감소시키는데 있어서 약물-함유 미셀의 형성이 결정적인 요인이라는 것을 표시한다.

[0179] 도 3을 참조할 수 있다. 도 3은 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한 미셀의 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 도 3에서, y-축은 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량 (%)이고, x-축은 왼쪽에서부터 오른쪽으로 각각 대조군, HS-15 부분 미셀 군, HS-15 미셀 군, ELP 부분 미셀 군, 및 ELP 미셀 군이다.

[0180] 도 3에 도시된 바와 같이, 대조군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 100.0±26.4%였고, HS-15 부분 미셀 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 74.7±10.1%였으며, HS-15 미셀 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 67.6±8.6%였고, ELP 부분 미셀 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 71.8±22.9%였으며, ELP 미셀 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 65.0±7.2%였다.

[0181] 대조군 내의 래트와 비교해서, HS-15 부분 미셀 군 내의 래트와 ELP 부분 미셀 군 내의 래트는 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량 상의 감소 경향을 나타냈지만, 그 차이는 통계적 유의성에 도달하지 못하였다. HS-15 미셀 군 내의 래트와 ELP 미셀 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 각각 32.4% 및 35%만큼 유의적으로 ($p<0.05$) 감소되었다.

[0182] 상기 데이터는 상기 부분 미셀 제형 중의 비-이온성 계면활성제의 농도와 쿠르쿠민의 농도가 상기 미셀 제형과 동일하였고, 상기 부분 미셀 제형이 일부 미셀을 함유하고 있긴 하지만, 이러한 부분 미셀 제형은 단지 국부 지방의 감소 경향을 증진시킬 수 있고, 국부 지방을 유의적으로 감소시킬 수 없다는 것을 입증시켜 주었다. 반대로, 수많은 미셀을 수반한 미셀 제형은 국부 지방을 유의적으로 감소시킬 수 있다.

[0183] 이는 쿠르쿠민 조성물이 투여 부위에서의 국부 지방을 유의적으로 감소시키는데 있어서 약물-함유 미셀의 형성이 결정적인 요인이라는 것을 입증시켜 주었다. 즉, 적은 수의 약물-함유 미셀을 포함하는 쿠르쿠민 조성물은 국부 지방 감소 경향을 유도시킬 수 있고, 수많은 약물-함유 미셀을 수반하는 쿠르쿠민 조성물은 국부 지방을 유의적으로 감소시킬 수 있다.

[0184] 도 4를 참조할 수 있다. 도 4는 래트의 총 체중 증가에 대한 미셀의 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 도 4에서, y-축은 상대적 중량 증가 (%)이고, x-축은 왼쪽에서부터 오른쪽으로 각각 대조군, HS-15 부분 미셀 군, HS-15 미셀 군, ELP 부분 미셀 군, 및 ELP 미셀 군이다.

[0185] 도 4는 대조군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 100.0±20.6%이고, HS-15 부분 미셀 군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 100.0±17.3%이며, HS-15 미셀 군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 96.4±18.5%이고, ELP 부분 미셀 군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 73.8±11.2%이며, ELP 미셀 군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 54.8±14.3%라는 것을 보여준다.

[0186] 대조군 내의 래트와 비교해서, ELP 부분 미셀 군 내의 래트는 상대적 중량 증가 상의 감소 경향을 나타냈지만, 그 차이는 통계적 유의성 ($p>0.05$)에 도달하지 못하였다. ELP 미셀 군 내의 래트의 상대적 중량 증가는 45.2% 만큼 감소하였고, 이는 대조군의 것과 유의적으로 상이하였다 ($p<0.05$).

[0187] 상기 데이터는 상기 부분 미셀 제형 중의 비-이온성 계면활성제의 농도와 쿠르쿠민의 농도가 상기 미셀 제형과 동일하였고, 상기 부분 미셀 제형이 일부 미셀을 함유하고 있긴 하지만, 이러한 부분 미셀 제형은 단지 체중 감소 경향을 유도시킬 수 있고, 체중을 유의적으로 감소시킬 수 없다는 것을 보여주었다. 반대로, 수많은 미셀을 수반한 미셀 제형은 체중을 유의적으로 감소시킬 수 있다.

[0188] 이는 쿠르쿠민 조성물이 체중을 유의적으로 감소시키는데 있어서 약물-함유 미셀의 형성이 결정적인 요인이라는 것을 입증시켜 주었다. 즉, 적은 수의 약물-함유 미셀을 수반하는 쿠르쿠민 조성물은 체중 감소 경향을 증진시킬 수 있고, 수많은 약물-함유 미셀을 수반하는 쿠르쿠민 조성물은 체중을 유의적으로 감소시킬 수 있다.

[0189] HS-15 미셀 제형이 본 실험에서 체중을 유의적으로 감소시키지 못하였지만, 본 발명자의 경험에 근거하면, 투여 빈도 또는 투여되는 투여량을 증가시킨다면 HS-15 미셀 제형이 체중을 유의적으로 감소시킬 수도 있다. 따라서, 비-이온성 계면활성제 HS-15는 본 발명의 범위에 또한 포함되어야 한다.

[0190] 실험 4: 본 발명의 제약 조성물의 제조

[0191] 상기 실험은 쿠르쿠민 조성물이 국부 지방을 유의적으로 감소시키는데 있어서 비-이온성 계면활성제를 사용하여 미셀을 형성하는 것이 결정적인 요인이라는 입증시켜 주었다. 따라서, 본 발명은 국부 지방을 감소시키기 위한 단독 쿠르쿠민 제약 조성물을 제공하며, 그의 특징은 쿠르쿠민 단독 제약 조성물이 약물-함유 미셀을 포함한다는 것이다.

[0192] 쿠르쿠민 단독 제약 조성물의 제조는 하기와 같다:

[0193] (a) 제1 중량의 쿠르쿠민을 용매와 혼합하고, 쿠르쿠민이 완전히 용해될 때까지 실온에서 150 내지 500 rpm 하에 교반시키는 단계;

[0194] (b) 제2 중량의 제약상 허용되는 계면활성제를 부가하고, 100 내지 300 rpm 하에 잘 교반시켜 용매를 휘발시키는 단계로서, 여기서 상기 계면활성제의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)은 10 초과인 단계; 및

[0195] (c) 일단 용매가 완전히 휘발되면, 제3 중량의 제약상 허용되는 수용액을 서서히 부가하여 약물-함유 미셀을 수득하는 단계; 및

[0196] (d) 0.2 um 필터 내로 여과시키고, 이와 같이 여과된, 약물-함유 미셀을 포함하는 용액을 암실 및 냉장 하에 저장하는 단계;

[0197] 여기서 단계 (c)에서, 약물-함유 미셀은 계면활성제에 의해 형성된 미세구조이고, 쿠르쿠민은 상기 약물-함유 미셀 내에 캡슐화되며; 제3 중량은 0 g 이상이다.

[0198] 바람직하게는, 단계 (c)의 조작 절차는 하기와 같다: 일단 용매가 완전히 휘발되면, 제3 중량의 제약상 허용되는 수용액을 서서히 부가하고 잘 혼합하여 약물-함유 미셀을 형성한다.

[0199] 바람직하게는, 단계 (a)에서, 용매의 비점은 순수한 물의 비점보다 더 낮다.

[0200] 바람직하게는, 단계 (a)에서, 용매는 친수성 용매이다.

[0201] 바람직하게는, 친수성 용매는 메탄올, 에탄올, 아세톤, 및 다른 친수성 용매 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0202] 바람직하게는, 단계 (a)에서의 용매는 친유성 (소수성) 용매이다.

[0203] 바람직하게는, 친유성 (소수성) 용매는 에테르, 벤젠, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 헥산, 및 다른 친유성 (소수성) 용매 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0204] 바람직하게는, 단계 (b)에서, 계면활성제는 비-이온성 계면활성제이다.

[0205] 바람직하게는, 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80 (트윈 80), 2-히드록시에틸 12-히드록시옥타데카노에이트 (솔루톨 HS 15), 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체, 및 다른 비-이온성 계면활성제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0206] 바람직하게는, 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체는 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음), 크레모포르 RH 40, 및 다른 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0207] 바람직하게는, 단계 (a) 및 (b)에서, 제1 중량의 쿠르쿠민 대 제2 중량의 계면활성제의 중량비는 1:5 내지 1:500이다.

[0208] 바람직하게는, 단계 (a) 및 (b)에서, 제1 중량의 쿠르쿠민 대 제2 중량의 계면활성제의 중량비는 1:20 내지 1:150이다.

[0209] 바람직하게는, 단계 (a) 및 (c)에서, 제1 중량의 쿠르쿠민 대 제3 중량의 제약상 허용되는 수용액의 중량비는 1:400 내지 3:50이다.

[0210] 바람직하게는, 단계 (c)에서, 제약상 허용되는 수용액은 주사용수, 주사용 수용액, 또는 생리 식염수이다.

[0211] 바람직하게는, 단계 (c)에서, 제약상 허용되는 수용액은 국부 마취제를 포함한다.

[0212] 바람직하게는, 단계 (c)에서, 제약상 허용되는 수용액은 항산화제를 포함한다.

[0213] 실험 5: 제약 조성물의 품질의 결정

[0214] 실험 5-1: 조성물 분석

[0215] 제약 조성물을 적어도 20분 동안 정치시켜 둔다. 이러한 조성물이 층으로 분리되지 않는 경우에는, 이를 입자 분석기에 의해 추가로 분석한다.

[0216] 입자 크기 분석기에 의해 제약 조성물이 미셀을 포함하는 지를 결정한다. 입자 분석기에 의해 분석된 후, 제약 조성물의 입자 직경이 250 nm보다 작고 PDI 값이 0.4 미만인 경우, 육안으로 관찰하였을 때 제약 조성물의 용액은 청정하고 투명한 것으로 여겨지며, 제약 조성물의 용액을 레이저로 비출 때 광선이 관찰될 수 있으며, 이는 제약 조성물이 미셀을 포함한다는 것을 표시한다.

[0217] 미셀이 제약 조성물에 존재하는 경우, 이와 같이 제조된 제약 조성물은 본 발명에서 국부 지방을 감소시키기 위한 제약 조성물이다.

[0218] 바람직하게는, 정치시켜 둔 후에 제약 조성물이 분리되지 않고 침전물을 함유하지 않는 경우, 이와 같이 제조된 제약 조성물은 본 발명의 바람직한 제약 조성물이다.

[0219] 실험 5-2: 입자 직경의 분포를 분석함으로써 제약 조성물의 안정성을 결정함

[0220] 입자 크기 분석기 (맬번(Malvern)으로부터 구입함)를 사용하여 입자 직경의 분포 및 다분산 지수 (PDI)를 결정한다. PDI가 0.4 미만인 경우, 이는 제약 조성물의 안정성이 우수하다는 것, 즉 제약 조성물 중의 미셀이 안정적으로 존재할 수 있다는 것을 표시한다.

[0221] 실험 5-3: 가속 안정성 시험에 의한 제약 조성물의 안정성의 결정

[0222] 본 발명의 제약 조성물의 저장 조건은 2 내지 8℃이다. 제약 조성물의 안정성을 시험하기 위하여, 본 발명자는 가속 안정성 시험을 위해 제약 조성물을 비교적 고온 및 비교적 높은 습도 (온도 25℃±2℃, 상대 습도 60%±5%)의 환경하에 놓아두고, 제약 조성물 중의 미셀이 비교적 고온의 조건에서 얼마나 오랫동안 안정적으로 존재할 수 있는지를 관찰하여, 하기에 상세된 바와 같은 가속 안정성 시험 방정식에 근거하여 2 내지 8℃에서의 제약 조성물의 저장 수명을 추정할 수 있다.

[0223] 제약 조성물이 25℃의 조건에서 n 개월의 저장 수명을 갖는 경우, 5℃의 조건에서의 제약 조성물의 저장 수명은 n 개월의 $2^{((25-5)/10)}$배이다. 즉, 5℃의 조건에서의 제약 조성물의 저장 수명은 n 개월의 2^{2}배, 즉 4배이다.

[0224] 예를 들어, 25℃의 조건에서의 제약 조성물의 저장 수명이 6개월인 경우, 5℃의 조건에서의 제약 조성물의 저장 수명은 24개월이다 (6개월 x 4배 = 24개월).

[0225] 바람직하게는, 제약 조성물은 25℃±2℃의 온도, 60%±5%의 상대 습도의 조건, 및 직사 광선의 부재하에서 가속 안정성 시험을 수행할 때 적어도 24시간 동안 침전을 수반하지 않은 상태로 유지된다.

[0226] 바람직하게는, 제약 조성물은 25℃±2℃의 온도, 60%±5%의 상대 습도의 조건, 및 직사 광선의 부재하에서 가속 안정성 시험을 수행할 때 적어도 6개월 동안 침전을 수반하지 않은 상태로 유지된다.

[0227] 바람직하게는, 제약 조성물은 2 내지 8℃의 온도의 조건에서 적어도 24개월 동안 침전을 수반하지 않은 상태로 유지된다.

[0228] 실험 6: 상이한 비-이온성 계면활성제에 의해 형성된 약물-함유 미셀의 최대 약물 부하

[0229] 약물-함유 미셀의 최대 약물 부하는 주사된 용적에 직접적으로 영향을 미치기 때문에, 이는 단일 투여에서 국부 피하 지방층 (예를 들어, 얼굴의 피하 지방층)에 의해 허용되어야 하는 약물의 용적, 부작용 및 부담에 큰 영향을 미친다. 따라서, 본 실험은 상이한 비-이온성 계면활성제에 의해 형성된 약물-함유 미셀의 최대 약물 부하를 조사하여, 어느 비-이온성 계면활성제가 본 발명에서의 제약 조성물을 제조하는데에 가장 우수한 부형제인지를 결정한다.

[0230] 본 실험을 위하여 4개의 비-이온성 계면활성제를 선택하였다. 4개의 비-이온성 계면활성제는 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음; ELP로서 약칭됨), 콜리포르 HS-15 (HS-15), 크레모포르 RH 40 (RH 40으로서 약칭됨), 및 폴리소르베이트 80 (트윈 80으로도 공지되어 있음)이다.

[0231] 본 실험은 4개 군, 즉 ELP 군, HS-15 군, RH40 군, 및 트윈 80 군으로 나누었다.

[0232] 실험 절차:

[0233] (a') 2.0 g (제1 중량의 한 예)의 쿠르쿠민을 300 내지 500 mL의 디클로로메탄과 혼합하고, 쿠르쿠민이 완전히 용해될 때까지 실온에서 150 내지 500 rpm 하에 교반시키는 단계;

[0234] (b') 18.0 g (제2 중량의 한 예)의 상기 언급된 비-이온성 계면활성제 중 하나를 상기 용액에 부가하고, 100 내지 300 rpm 하에 교반시켜 디클로로메탄을 휘발시키는 단계; 및

[0235] (c') 용매를 완전히 휘발시킨 후에 총 20 g의 조성물을 수득하고; 2 g의 조성물을 칭량하여 덜어내며, 8 g (제3 중량의 한 예)의 주사용 생리 식염수를 부가하고 잘 혼합하여 시험될 조성물을 수득하는 단계. 시험될 조성물 중의 쿠르쿠민의 농도는 20 mg/g이었고, 비-이온성 계면활성제의 농도는 18%였다.

[0236] ELP 군, HS-15 군, RH40 군, 및 트윈 80 군으로부터 시험될 조성물을 적어도 20분 동안 정치시켜 두어 분리가 일어나는지를 관찰하였다. 분리가 일어나는 경우, 이는 쿠르쿠민의 농도가 너무 높고, 시험될 조성물 내의 미셀이 파열될 것이라는 것을 표시한다. 즉, 비-이온성 계면활성제는 20 mg/g 정도의 다량의 쿠르쿠민을 포함하는 본 발명의 제약 조성물을 제조하는데에 사용될 수 없다.

[0237] 이러한 실험 결과는 HS-15 군 및 RH40 군에서 시험될 조성물은 층으로 분리되었고, ELP 군 및 트윈 80 군으로부터 시험될 조성물만이 분리되지 않았다는 것을 나타내었다. 따라서, HS-15 및 RH40에 의해 형성된 약물-함유 미셀의 최대 약물 부하는 둘 다 20 mg/g 미만이다. ELP 및 트윈 80에 의해 형성된 약물-함유 미셀을 사용하여 20 mg/g의 쿠르쿠민을 수반하는 제약 조성물을 제조할 수 있다.

[0238] 트윈 80은 독성이기 때문에, 상이한 국가 약전 모두는 트윈 80의 주사 농도를 0.4% 미만으로 제한하여 부작용 또는 독성을 피한다. 따라서, 트윈 80에 의해 형성된 약물-함유 미셀의 최대 약물 부하는 0.44 mg/g이어야 한

다. (계산: 20 mg/g x (0.4%/18%)= 0.44 mg/g.)

[0239] ELP의 최대 약물 부하를 결정하기 위하여, 본 발명자는 실험 6을 추가로 수행하였고, ELP의 최대 약물 부하가 111 mg/g 이상인 것으로 결정하였다. (쿠르쿠민 대 ELP의 비가 1:8인 경우, 제조된 제약 조성물은 111 mg/g의 쿠르쿠민을 함유함.)

[0240] 상기 결과는 ELP가 본 발명의 제약 조성물을 제조하는데 있어서 가장 우수한 부형제라는 것을 표시하였다. ELP를 이용하여 제조된 제약 조성물에서는 쿠르쿠민의 농도가 111 mg/g에 도달할 수 있는 반면, 다른 비-이온성 계면활성제를 이용하여 제조된 제약 조성물에서는 쿠르쿠민의 농도가 20 mg/g 미만이다 (표 1을 참조할 수 있음).

[0241] HS-15와 RH40 간의 비-이온성 계면활성제 중 어느 것이 최소 약물 부하를 갖는지를 결정하기 위하여, 본 발명자는 10 mg/g의 쿠르쿠민을 수반하는 본 발명의 제약 조성물을 제조하기 위해 이들 비-이온성 계면활성제를 추가로 사용하였다. 그 결과, ELP, HS-15, RH40, 및 트윈 80 모두가 10 mg/g의 쿠르쿠민을 수반하는 본 발명의 제약 조성물을 제조하는데 사용될 수 있는 것으로 나타났고, 10 mg/g의 쿠르쿠민을 수반하는 상기 본 발명의 제약 조성물은 분리 없이 청정하였으며, 측정된 입자 직경은 각각 15.95±0.24 nm, 88.23±116.06 nm, 21.63±9.34 nm, 11.37±0.13 nm였고, PDI 값은 각각 0.32±0.02, 0.48±0.27, 0.26±0.09, 0.33±0.04였다.

[0242] 여기서 HS-15를 사용하여 10 mg/g의 쿠르쿠민을 수반하는 본 발명의 제약 조성물을 제조하는 경우, 이와 같이 제조된 제약 조성물의 PDI 값은 0.4 초과였고, 본 발명의 제약 조성물 중의 미셀의 존재의 정의 (측정된 입자 직경은 250 nm 미만이고, PDI 값은 0.4 미만이며, 육안으로 관찰할 때 제약 조성물의 용액은 청정하고 투명한 것으로 여겨지며, 제약 조성물의 용액을 레이저로 비출 때 광선이 관찰될 수 있음)를 충족시키지 못하였다. 따라서, 본 실험을 위해 선택된 비-이온성 계면활성제 중에서, HS-15가 최소 약물 부하를 갖는다.

[0243] 표 1. 상이한 비-이온성 계면활성제에 의해 형성된 약물-함유 미셀의 최대 약물 부하

군	미셀의 최대 약물 부하 (mg/g)	미셀 약물 부하의 최대 허용 투여량
ELP 군	≥111	≥111
HS-15 군	＜10	＜10
RH40	＜20; ≥10	＜20; ≥10
트윈 80	≥20	0.44

[0244]

[0245] 실험 6: 콜리포르 ELP (ELP)를 이용한 제약 조성물의 제조

[0246] ELP를 이용하여 본 발명에서 제약 조성물을 제조하는 경우에 쿠르쿠민과 콜리포르 ELP (ELP) 간의 적절한 비와 최대 약물 부하 둘 다를 결정하기 위하여, 쿠르쿠민과 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음; ELP로서 약칭됨) 간의 다양한 비를 본 실험에 사용하여 본 발명의 일련의 제약 조성물을 제조하였고, 그의 안정성 분석을 수행하였다.

[0247] 본 실험에는 9개 군, 즉 제1 군 내지 제9 군이 있었다. 각각의 군에서의 제약 조성물의 제조는 실험 5에서의 실험 절차와 대략 동일하였다. 유일한 차이는 쿠르쿠민의 중량 (단계 (a')에서의 제1 중량), ELP의 중량 (단계 (b')에서의 제2 중량), 및 주사용 생리 식염수의 중량 (단계 (c')에서의 제3 중량)이었다. 본 실험에서, 쿠르쿠민의 중량 (제1 중량), ELP의 중량 (제2 중량), 및 주사용 생리 식염수의 중량 (제3 중량) 모두를 부가하는 가이드라인이 표 2에 제시되었다.

[0248] 본 실험에서, 제1 군 내지 제9 군에서의 쿠르쿠민 대 ELP의 비 (중량비)는 각각 1:4, 1:5, 1:8, 1:10, 1:20, 1:40, 1:100, 1:150, 1:500이었고, 제1 군 내지 제9 군에서 제조된 제약 조성물 중의 쿠르쿠민의 최종 농도는 각각 200 mg/g, 167 mg/g, 111 mg/g, 91 mg/g, 47.62 mg/g, 7.5 mg/g, 3 mg/g, 2 mg/g, 및 0.5 mg/g이었다.

즉, 제1 내지 제9 군에서의 제약 조성물의 제조 방법, 단계 (a')에서의 쿠르쿠민 대 단계 (b')에서의 ELP의 중량비 (제1 중량 대 제2 중량의 비)는 각각 1:4, 1:5, 1:8, 1:10, 1:20, 1:40, 1:100, 1:150, 1:500이었고, 단계 (c')에서 제3 중량의 주사용 생리 식염수를 부가한 후, 제조된 제약 조성물 중의 쿠르쿠민의 최종 농도는 각각 200 mg/g, 167 mg/g, 111 mg/g, 91 mg/g, 47.62 mg/g, 7.5 mg/g, 3 mg/g, 2 mg/g, 및 0.5 mg/g이었다. 여기서 약물의 최종 농도가 mg/g으로서 제시된 경우, 이는 제약 조성물 그램당 쿠르쿠민의 밀리그램의 수를 표시하였다.

[0249] 입자 크기 분석기를 활용하여, 미셀이 제약 조성물에 존재하였는지를 결정하였고, 미셀의 입자 직경을 측정하였다.

[0250] 제약 조성물의 안정성을 평가하기 위하여, 입자 직경의 분포 및 다분산 지수 (PDI)를 입자 크기 분석기에 의해 측정하였다. 미셀 중의 쿠르쿠민 함량을 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC; 예를 들어, HPLC-UV)에 의해 분석하였고, 이를 "초기 약물 함량"으로서 정의하였다.

[0251] 표 2. ELP를 이용하여 제약 조성물을 제조하기 위한 샘플 제조 차트

군	쿠르쿠민 대 ELP의 비 (중량비)	제약 조성물 중의 쿠르쿠민의 최종 농도 (mg/g)
1	1:4	200
2	1:5	167
3	1:8	111
4	1:10	91
5	1:20	47.62
6	1:40	7.5
7	1:100	3
8	1:150	2
9	1:500	0.5

[0252]

[0253] 제약 조성물을 고온 저장 조건 (25±2℃)에서 3개월 동안 저장한 경우에 분리가 일어났는지를 관찰하기 위하여 제약 조성물을 대상으로 하여 가속 안정성 시험을 수행하였다. 미셀 중의 약물 함량을 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC; 예를 들어, HPLC-UV)에 의해 결정하였고, 이를 "가속 안정성 시험 후 약물 함량"으로서 정의하였다. "약물 함량의 백분율"은 "가속 안정성 시험 후 약물 함량"을 "초기 약물 함량"으로 나눔으로써 계산되었다. 약물 함량의 백분율이 95% 이상인 경우, 이는 제약 조성물의 안정성이 탁월하다는 것을 표시한다.

[0254] 표 3을 참조할 수 있다. 표 3은 제약 조성물의 안정성 분석 결과이다. 표 3은 제2 내지 제9 제약 조성물 중에 미셀이 존재한다는 것을 보여준다. 따라서, 1:5 내지 1:500의 쿠르쿠민 대 ELP 비를 이용하여 제조된 제약 조

성물 모두가 본 발명에서 국부 지방을 감소시키기 위한 제약 조성물이다.

[0255] 안정성의 관점에서, 쿠르쿠민 대 ELP의 비가 1:4 및 1:5인 경우, PDI는 0.4 초과였다. 쿠르쿠민 대 ELP의 비가 1:8 내지 1:500인 경우, PDI는 0.4 미만이었다. 따라서, 보다 우수한 안정성을 나타내는, 본 발명에서 국부 지방을 감소시키기 위한 제약 조성물을 제조하기 위해서는, 쿠르쿠민 대 ELP의 비가 5분의 1 (1/5) 미만이어야 한다. 즉, 보다 우수한 안정성을 나타내는, 본 발명에서 국부 지방을 감소시키기 위한 제약 조성물을 제조하기 위해서는, 쿠르쿠민의 중량으로서 정의된 1 중량 단위를 기준으로 하여, ELP의 중량이 5 중량 단위를 초과해야 한다. 바람직하게는, 쿠르쿠민의 중량으로서 정의된 1 중량 단위를 기준으로 하여, ELP의 중량은 8 내지 500 중량 단위이다. 바람직하게는, 쿠르쿠민의 중량으로서 정의된 1 중량 단위를 기준으로 하여, ELP의 중량은 20 내지 150 중량 단위이다.

[0256] 표 3에서의 데이터에 근거하여, 제5 내지 제8 군에서의 제약 조성물을 25℃에서 3개월 동안 저장한 경우, 모든 샘플 중의 쿠르쿠민 약물 함량의 백분율은 95% 초과였고, 초기 약물 함량과 비교해서 유의적인 감소 경향을 나타내지 못하였다. 이러한 결과는 상기 제약 조성물이 탁월한 안정성을 갖고 있으며, 가속 안정성 시험의 방정식에 근거하여, 상기 제약 조성물을 적어도 24개월 동안 2 내지 8℃에서 냉장 저장할 수 있다는 것을 표시한다.

[0257] 표 3. 제약 조성물의 안정성 분석

군	쿠르쿠민 대 ELP의 비 (중량비)	미셀 입자 직경 (nm)	PDI	가속 안정성 시험 후 외관	가속 안정성 시험 후 약물 함량
1	1:4	772.5 ± 198.92	0.79 ± 0.36		
2	1:5	153.97 ± 40.17	0.41 ± 0.13		
3	1:8	13.17 ± 0.21	0.2 ± 0.02		
4	1:10	12.47 ± 0.23	0.17 ± 0.01		
5	1:20	12.57 ± 0.12	0.137 ± 0.03	분리 없이 청정함	103.82 ± 2.07
6	1:40	11.59 ± 0.27	0.174 ± 0.0	분리 없이 청정함	100.78 ± 0.51
7	1:100	12.26 ± 0.12	0.096 ± 0.07	분리 없이 청정함	100.62 ± 0.21
8	1:150	12.93 ± 0.29	0.197 ± 0.02	분리 없이 청정함	102.45 ± 0.05
9	1:500	12.66 ± 0.14	0.16 ± 0.01		

[0258]

[0259] 상기 표에서, 블랭크 셀은 함량이 분석되지 않았다는 것을 표시한다.

[0260] 실험 7: 래트의 피하 지방에 대한 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 피하 주사 제형의 효과

[0261] 실험 7-1: 래트의 피하 지방에 대한 레스베라트롤 단독 피하 주사 제형의 효과

[0262] 레스베라트롤 피하 주사 제형의 제조:

[0263] 레스베라트롤을 적절한 양의 주사용 생리 식염수와 혼합하여 레스베라트롤 피하 주사 제형을 수득하였다.

[0264] 래트를 고지방식 대조군과 레스베라트롤 군으로 나누어, 군당 6마리씩 배정하였다. 래트에게 실험 2에 기재된 바와 동일한 방식으로 공급하였다. 레스베라트롤 피하 주사 제형을 레스베라트롤 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였고, 각각의 주사된 투여량은 체중 킬로그램당 8 mg의 레스베라트롤 (8 mg/kg)이었다. 고지방식 대조군 내의 래트에게는 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 동일한 용적의 주사용수를 주사하였다.

[0265] 상기 언급된 주사 부위는 래트의 하부 서혜 지방 패드였다. 양측 주사를 실험 제1일, 제3일, 및 제5일에 1일 1회 고르게 투여하였다. 본 실험의 전체 기간 동안 래트에게 고지방식을 공급하였다. 그들의 체중 변화를 매일 기록하였고, 음식과 물 소모를 매주 기록하였다. 실험은 20일 동안 지속되었고, 제21일에 CO_2에 의해 래트를 안락사시켰다.

[0266] 도 5를 참조할 수 있다. 도 5는 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한, 부형제를 수반하지 않은 레스베라트롤 피하 주사 제형의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

[0267] 도 5로부터의 결과는 고지방식 대조군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 100.00±21.51%였고, 레스베라트롤 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 111.59±11.288%였다는 것을 보여주었다. 레스베라트롤 군 내의 래트와 고지방식 대조군 내의 래트 간에는 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량 상의 유의적 차이가 없었으며, 이는 부형제를 수반하지 않은 친유성 식물 추출물-레스베라트롤 조성물이 투여 부위에서의 지방 (국부 지방)을 감소시킬 수 없다는 것을 표시한다. 따라서, 본 발명자는 레스베라트롤과 쿠르쿠민을 즉시 혼합하고, 이를 피하 지방에 주사하는 것이 국부 지방을 감소시킬 수 없으므로, 본 발명자는 부형제가 복합체 약물 (레스베라트롤 + 쿠르쿠민)의 국부 지방분해 효능을 개선시킬 수 있는지를 추가로 조사하였다.

[0268] 실험 7-2: 래트의 피하 지방에 대한, 부형제를 수반한 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 포뮬라의 효과

[0269] 제형 A를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액 및 ELP를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액을 하기와 같이 제조하였다:

[0270] 제형 A를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액의 제조:

[0271] 0.05 g의 레스베라트롤, 0.2 g의 쿠르쿠민, 및 2 g의 만니톨을 분쇄하고 잘 혼합하여 분말 제형을 수득하였다. 0.05 g의 카르복시메틸셀룰로스 (CMC)를 40 mL의 멸균수와 혼합하고, 60℃ 내지 70℃로 가열하여 카르복시메틸셀룰로스 (CMC)를 용해시키며, 0.055 g의 폴리소르베이트 80 (트윈 80)을 부가하며 이것이 완전히 용해될 때까지 잘 혼합하였다. 물을 50 mL의 총 용적이 되도록 부가하여 액상 제형을 수득하였다. 이러한 액상 제형을 분말 제형 내로 부가하고 잘 혼합하여 제형 A를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액을 수득하였다. 상기 제형 A는 만니톨을 수반한 트윈 80이었다. 제형 A를 포함하는 상기 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액은 미셀을 포함하지 못하였고, 쿠르쿠민의 농도는 4 mg/mL였으며, 레스베라트롤의 농도는 1 mg/mL였다.

[0272] ELP를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액의 제조:

[0273] 0.2 g의 레스베라트롤, 0.8 g의 쿠르쿠민, 및 150 내지 200 mL의 디클로로메탄을 함께 혼합하고, 쿠르쿠민이 완전히 용해될 때까지 실온에서 150 내지 500 rpm 하에 교반시켰다. 40 g의 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음; ELP로서 약칭됨)를 부가하고, 100 내지 300 rpm 하에 교반시켜 디클로로메탄을 휘발시켰다. 일단 디클로로메탄이 완전히 휘발되면, 주사용 생리 식염수를 서서히 부가하여 200 mL의 총 용적이 되도록 하였다. 이 용액을 잘 혼합하여 ELP를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액을 수득하였다. 이러한 ELP를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액은 미셀을 포함하였고, 콜리포르 ELP (ELP)의 농도는 대략 20%였으며, 쿠르쿠민, 레스베라트롤, 및 ELP의 중량비는 4:1:200이었다.

[0274] 래트를 4개 군, 즉 고지방식 대조군, 제형 A를 수반하는 저 투여량 복합체 포뮬라 군, 제형 A를 수반하는 고 투여량 복합체 포뮬라 군, 및 ELP를 수반하는 저 투여량 복합체 포뮬라 군으로 무작위로 배정하였다. 래트에게 실험 2에 기재된 바와 동일한 방식으로 공급하였다.

[0275] 제형 A를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액을, 제형 A를 수반하는 저 투여량 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 서혜 피하 지방층에 주사하였고, 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 제형 A를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액 0.2 ml (0.2 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 체중 킬로그램당 1 mg의 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 포뮬라 (1 mg/kg)였으며; 제형 A를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액을, 제형 A를 수반하는 고 투여량 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 서혜 피하 지방층에 주사하였고, 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 제형 A를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액 1 mL이므로, 각각의 주사된 투여량은 체중 킬로그램당 5 mg의 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 포뮬라 (5 mg/kg)였으며; ELP를 포함하는 쿠르쿠민-레스베

라트롤 복합체 용액을, ELP를 수반하는 저 투여량 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 서혜 피하 지방층에 주사하였고, 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 ELP를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액 0.2 mL (0.2 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 체중 킬로그램당 1 mg의 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 포뮬라 (1 mg/kg)였다. 고지방식 대조군 내의 래트에게는 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 동일한 용적의 주사용 생리 식염수를 주사하였다.

[0276] 상기 언급된 주사 부위는 래트의 하부 서혜 지방 패드였다. 양측 주사를 실험 제1일, 제3일, 및 제5일에 1일 1회 고르게 투여하였다. 본 실험의 전체 기간 동안 래트에게 고지방식을 공급하였다. 실험은 20일 동안 지속되었고, 제21일에 CO_2에 의해 래트를 안락사시켰다.

[0277] 도 6을 참조할 수 있다. 도 6은 래트의 국부 피하 지방에 대한, 상이한 부형제를 이용하여 제조된 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 피하 주사 제형의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

[0278] 도 6에서의 결과는 고지방식 대조군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 100.0±13%였고, 제형 A를 수반하는 저 투여량 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 134.9±39%였으며, 제형 A를 수반하는 고 투여량 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 134.9±14%였고, ELP를 수반하는 저 투여량 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 71.1±14%였다는 것을 보여주었다. 고지방식 대조군과 비교해서, 제형 A를 수반하는 저 투여량 복합체 포뮬라 군 뿐만 아니라 제형 A를 수반하는 고 투여량 복합체 포뮬라 군은 투여 부위에서의 지방 (국부 지방)을 감소시킬 수 없다 ($p>0.05$).

[0279] ELP를 수반하는 저 투여량 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 대조군 내의 래트의 그것과 유의적으로 상이하였고 ($p<0.05$), ELP를 수반하는 저 투여량 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 28.9%만큼 감소되었다. 상기 기재된 제조에 근거하면, 상기 군에 투여된 ELP를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액은 약물-함유 미셀 (쿠르쿠민을 캡슐화함) 및 제2 친유성 약물-함유 미셀 (레스베라트롤을 캡슐화함)을 포함한다. 따라서, 쿠르쿠민 단독 제약 조성물과 유사하게, ELP를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액이 국부 지방을 유의적으로 감소시키는데 있어서 미셀의 형성이 결정적인 요인이다.

[0280] 실험 7-3: 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물과 단독 제약 조성물 간의 비교

[0281] 본 발명의 쿠르쿠민 단독 제약 조성물, 레스베라트롤 단독 제약 조성물, 및 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물을 하기와 같이 제조하였다:

[0282] 쿠르쿠민 단독 제약 조성물의 제조: 실험 2에 기재된 쿠르쿠민 ELP 용액의 제조와 동일하다. 여기서 쿠르쿠민의 농도는 5 mg/mL였다.

[0283] 레스베라트롤 단독 제약 조성물의 제조: 실험 2에 기재된 쿠르쿠민 ELP 용액의 제조와 대략 동일한데, 단 쿠르쿠민을 레스베라트롤로 대체하였다. 이와 같이 제조된 레스베라트롤 단독 제약 조성물 중의 레스베라트롤의 농도는 5 mg/mL였다.

[0284] 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 제조: 실험 7-2에 기재된 ELP를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액의 제조와 동일하다. 여기서 쿠르쿠민과 레스베라트롤의 총 농도는 5 mg/mL였고, 쿠르쿠민 대 레스베라트롤의 비는 4:1이었다.

[0285] 래트를 고지방식 대조군, 쿠르쿠민 군, 레스베라트롤 군, 및 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 군으로 나누어 각각의 군에 5마리씩 배정하였다. 래트에게 실험 2에 기재된 바와 동일한 방식으로 공급하였다.

[0286] 쿠르쿠민 단독 제약 조성물, 레스베라트롤 단독 제약 조성물, 및 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물을 쿠르쿠민 군, 레스베라트롤 군, 및 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 군 내의 래트 각각의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 2 mL (2 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 체중 킬로그램당 10 mg의 약물 (10 mg/kg)이었다. 즉, 쿠르쿠민 군 내의 래트에게는 체중 킬로그램당 10 mg의 쿠르쿠민을 투여하였고; 레스베라트롤 군 내의 래트에게는 체중 킬로그램당 10 mg의 레스베라트롤을 투여하였으며; 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 군 내의 래트에게는 체중 킬로그램당 8 mg의 쿠르쿠민과 2 mg의 레스베라트롤을 투여하였다. 고지방식 대조군 내의 래트에게는 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 동일한 용적의 주사용 생리 식염수를 주사하였다.

[0287] 상기 언급된 주사 부위는 래트의 하부 서혜 지방 패드였다. 양측 주사를 실험 제1일, 제2일, 제3일, 및 제4일에 1일 1회 고르게 투여하였다. 본 실험의 전체 기간 동안 래트에게 고지방식을 공급하였다. 실험은 14일 동안 지속되었고, 제15일에 CO_2에 의해 래트를 안락사시켰다.

[0288] 각각의 군에게 10 mg/kg의 약물을 매회 투여하였기 때문에, 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 군의 국부 지방분해 효능은 쿠르쿠민 군의 효능과 레스베라트롤 군의 효능 사이여야 한다. 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 군의 국부 지방분해 효능이 쿠르쿠민 군의 효능 및 레스베라트롤 군의 효능보다 더 우수한 경우, 이는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물 내의 쿠르쿠민과 레스베라트롤이 국부 지방분해 효능에 있어서 상승 효과를 나타낸다는 것을 표시한다.

[0289] 도 7을 참조할 수 있다. 도 7은 래트의 국부 피하 지방의 양에 대한, 미셀을 포함하는 쿠르쿠민 단독, 레스베라트롤 단독, 및 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 피하 주사 제형의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

[0290] 도 7에서의 결과는 고지방식 대조군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 100.0±14.6%였고, 쿠르쿠민 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 93.5±6.5%였으며, 레스베라트롤 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 91.6±27.8%였고, 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 80.0±5.8%였다는 것을 보여주었다. 고지방식 대조군과 비교해서, 쿠르쿠민 또는 레스베라트롤 군은 투여 부위에서의 지방 (국부 지방)을 유의적으로 감소시킬 수 없다 ($p>0.05$).

[0291] 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 고지방식 대조군 내의 래트의 것과 유의적으로 상이하였고 ($p<0.05$), 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량은 20%만큼 감소되었다.

[0292] 쿠르쿠민 군, 레스베라트롤 군, 및 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 군의 국부 지방분해 효능들을 비교한 결과, 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 군 내에서의 쿠르쿠민과 레스베라트롤이 국부 지방분해 효능에 있어서 상승 효과를 나타내는 것으로 입증되었다.

[0293] 실험 7-4: 래트의 피하 지방 및 체중에 대한 투여 빈도의 효과

[0294] 본 실험에서는, 각각의 군 내의 래트에게 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 총 주사된 투여량의 동일한 양을 투여하였지만, 투여 빈도는 상이하게 하여 래트의 피하 지방 및 체중에 대한 투여 빈도의 효과를 평가하였다. 본 실험에서는, 다른 래트에게 시판중인 국부 지방분해 주사 제형의 주요 성분을 투여하여, 래트의 피하 지방 및 체중에 대한 본 발명의 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 효과와 시판중인 국부 지방분해 주사 제형의 효과를 동시에 비교하였다.

[0295] 소듐 데옥시콜레이트 용액 및 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물을 하기와 같이 제조하였다:

[0296] 소듐 데옥시콜레이트 용액의 제조: 적절한 양의 소듐 데옥시콜레이트를 주사용 멸균수와 혼합하여 2.575 mg/mL의 소듐 데옥시콜레이트 농도가 되도록 하였다. 이 용액을 잘 혼합하여 소듐 데옥시콜레이트 용액을 수득하였다. 여기서 소듐 데옥시콜레이트 (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)로부터 구입함; cat# D6750)는 시판중인 국부 지방분해 주사 제형 ATX-101 (상표명: 키벨라(Kybella))의 주요 성분이다.

[0297] 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 제조: 실험 7-2에 기재된 ELP를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액의 제조와 동일하다. 여기서 쿠르쿠민과 레스베라트롤의 총 농도는 5 mg/mL였고, 쿠르쿠민 대 레스베라트롤의 비는 4:1이었다.

[0298] 래트를 4개 군, 즉 고지방식 대조군, 소듐 데옥시콜레이트 군, 고 투여 빈도 쿠르쿠민-레스베라트롤 군 (본 실험에서 고 투여 빈도 군으로서 약칭됨), 및 저 투여 빈도 쿠르쿠민-레스베라트롤 군 (본 실험에서 저 투여 빈도 군으로서 약칭됨)으로 나누어 무작위로 배정하였다. 래트에게 실험 2에 기재된 바와 동일한 방식으로 공급하였다.

[0299] 약물을 하기와 같이 투여하였다:

[0300] 소듐 데옥시콜레이트 군: 소듐 데옥시콜레이트 용액을 소듐 데옥시콜레이트 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 4 mL (4 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 10.3 mg이었다 (10.3 mg/kg; 계산: 2.575 mg/mL x 4 mL/kg = 10.3 mg/kg). 래트에게 실험 제1일, 제3일, 및 제5일에 1일 1회 총 3회 주사하였으므로, 총 투여량은 30.9 mg/kg이었다 (10.3 mg/kg x 3회 = 30.9 mg/kg).

[0301] 고 투여 빈도 군: 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물을 고 투여 빈도 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 4 mL (4 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 20 mg이었다 (20 mg/kg; 계산: 5 mg/mL x 4 mL/kg = 20 mg/kg). 래트에게 실험 제1일, 제3일, 제5일, 제7일, 제9일, 및 제11일에 1일 1회 총 6회 주사하였으므로, 총 투여량은 120 mg/kg이었다 (20 mg/kg x 6회 = 120 mg/kg).

[0302] 저 투여 빈도 군: 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물을 저 투여 빈도 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 8 mL (8 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 40 mg이었다 (40 mg/kg; 계산: 5 mg/mL x 8 mL/kg = 40 mg/kg). 래트에게 실험 제1일, 제3일, 및 제5일에 1일 1회 총 3회 주사하였으므로, 총 투여량은 120 mg/kg이었다 (40 mg/kg x 3회 = 120 mg/kg).

[0303] 고지방식 대조군: 래트에게 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 주사용수를 주사하였다.

[0304] 본 실험의 전체 기간 동안 래트에게 고지방식을 공급하였다. 실험은 20일 동안 지속되었고, 제21일에 CO_2에 의해 래트를 안락사시켰다.

[0305] 도 8a 및 8b를 참조할 수 있다. 도 8a는 래트의 국부 피하 지방에 대한 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 투여 빈도의 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 도 8b는 래트의 총 체중 증가에 대한 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 투여 빈도의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

[0306] 도 8a에서의 결과는 고지방식 대조군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 100.0±22.6%였고, 소듐 데옥시콜레이트 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 88.8±16.7%였으며, 고 투여 빈도 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 62.3±5.1%였고, 저 투여 빈도 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 65.4±11.3%였다는 것을 보여주었다.

[0307] 고지방식 대조군과 비교해서, 고 투여 빈도 군과 저 투여 빈도 군 둘 다는 투여 부위에서의 지방 (국부 지방)을 유의적으로 감소시킬 수 있다 ($p<0.05$). 따라서, 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 농도가 충분한 경우, 저 투여 빈도가 국부 지방분해의 효과를 달성할 수 있다.

[0308] 저 투여 빈도 군과 비교해서, 고 투여 빈도 군의 지방분해 효과가 더 우수하다. 고 투여 빈도와 저 투여 빈도 간에 유의적 차이가 없긴 하였지만, 고 투여 빈도가 더 우수한 국부 지방분해 효과 경향을 달성할 수 있다.

[0309] 도 8b에서의 결과는 고지방식 대조군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 100.0±11.6%였고, 소듐 데옥시콜레이트 군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 100.2±12.6%였으며, 고 투여 빈도 군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 63.5±5.5%였고, 저 투여 빈도 군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 78.7±11.5%였다는 것을 보여주었다. 고지방식 대조군 내의 래트의 상대적 중량 증가와 비교해서, 저 투여 빈도 군과 고 투여 빈도 군 둘 다 내의 래트의 상대적 중량 증가는 유의적으로 감소되었고 ($p<0.05$), 그러한 상대적 중량 증가는 각각 21.3% 및 36.5%만큼 감소되었으며, 이는 체중 감소 효과가 매우 유의적이었다는 것을 보여준다.

[0310] 따라서, 본 발명의 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물은 체중을 유의적으로 감소시킬 수 있고, 고 투여 빈도의 체중 감소 효능은 저 투여 빈도보다 유의적으로 더 우수하다 ($p<0.05$).

[0311] 본 발명자의 경험에 근거하면, 래트에게 적합한 투여 빈도가 3 내지 6회이면, 인간에게 적합한 투여 빈도는 1 내지 12회이다. 바람직하게는, 인간에 대한 투여 빈도는 1 내지 6회이다.

[0312] 바람직하게는, 인간에 대한 투여 빈도는 격일마다 내지 30일마다 1 내지 12회이다. 바람직하게는, 인간에 대한 투여 빈도는 격일마다 내지 30일마다 1 내지 6회이다. 또는, 바람직하게는, 인간에 대한 투여 빈도는 격일마다 내지 20일마다 3 내지 60회이고; 바람직하게는, 인간에 대한 투여 빈도는 격일마다 내지 14일마다 6 내지 42회이다.

[0313] 실험 7-5: 래트의 피하 지방에 대한 투여되는 투여량의 효과

[0314] 본 실험에서는, 래트에게 상이한 투여량의 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물을 투여하여 래트의 피하 지방에 대한 투여되는 투여량의 효과를 평가하였다. 부가적으로, 본 실험에서는, 현재 임상 시험이 진행되고 있는 또 다른 국부 지방분해 주사 제형의 주요 성분을 다른 래트에게 투여하여 래트의 피하 지방에 대한 본 발명의 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 효과와 현재 임상 시험이 진행되고 있는 다른 국부 지방분해 주사 제형의 효과를 동시에 비교하였다.

[0315] ELP 용액, LIPO-202 용액, 및 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물을 하기와 같이 제조하였다:

[0316] ELP 용액: 18 g의 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음; ELP로서 약칭됨)를 적절한 양의 주사용 생리 식염수와 혼합하여 90 mL의 총 용적이 되도록 하였다. 이 용액을 잘 혼합하여 ELP 용액을 수득하였다. 여기서 ELP의 농도는 대략 20%였다.

[0317] LIPO-202 용액의 제조:

[0318] LIPO-202는 현재 임상 시험이 진행되고 있는 국부 지방분해 주사 제형이고, 그의 주요 성분은 살메테롤 크시나포에이트이다.

[0319] (i) 1 mg의 살메테롤 크시나포에이트 (시그마-알드리치로부터 구입함)를 적절한 양의 메탄올과 혼합하여 1 mL의 총 용적이 되도록 하여 1 mg/mL 스톡 용액을 수득하였다.

[0320] (ii) 이러한 스톡 용액을 멸균수로 10배 연속 희석시켜 0.01 μg/mL의 최종 농도의 살메테롤 크시나포에이트 용액을 제조하였으며, 이것이 본 실험에서 사용된 LIPO-202 용액이다.

[0321] 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 제조: 실험 7-2에 기재된 ELP를 포함하는 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 용액의 제조와 동일하다. 여기서 쿠르쿠민과 레스베라트롤의 총 농도는 5 mg/mL였고, 쿠르쿠민 대 레스베라트롤의 비는 4:1이었으며, ELP의 농도는 20%였다.

[0322] 래트를 7개 군, 즉 고지방식 대조군, 대조군, LIPO-202 군, 1 mg/mL 복합체 포뮬라 군, 5 mg/mL 복합체 포뮬라 군, 10 mg/mL 복합체 포뮬라 군, 및 20 mg/mL 복합체 포뮬라 군으로 나누어 무작위로 배정하였다. 래트에게 실험 2에 기재된 바와 동일한 방식으로 공급하였다.

[0323] 약물을 하기와 같이 투여하였다:

[0324] 대조군: ELP 용액을 대조군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 4 mL (4 mL/kg)였다.

[0325] LIPO-202 군: LIPO-202 용액을 LIPO-202 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 4 mL (4 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 0.04 μg/kg이었다 (0.04 μg/kg; 계산: 0.01 μg/mL x 4 mL/kg = 0.04 μg/kg).

[0326] 1 mg/mL 복합체 포뮬라 군: 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물을 1 mg/mL 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 0.2 mL (0.2 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 1 mg/kg이었다 (1 mg/kg; 계산: 5 mg/mL x 0.2 mL/kg = 1 mg/kg).

[0327] 5 mg/mL 복합체 포뮬라 군: 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물을 5 mg/mL 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 1 mL (1 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 5 mg/kg이었다 (5 mg/kg; 계산: 5 mg/mL x 1 mL/kg = 5 mg/kg).

[0328] 10 mg/mL 복합체 포뮬라 군: 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물을 10 mg/mL 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 2 mL (2 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 10 mg/kg이었다 (10 mg/kg; 계산: 5 mg/mL x 2 mL/kg = 10 mg/kg).

[0329] 20 mg/mL 복합체 포뮬라 군: 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물을 20 mg/mL 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 4 mL (4 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 20 mg/kg이었다 (20 mg/kg; 계산: 5 mg/mL x 4 mL/kg = 20 mg/kg).

[0330] 고지방식 대조군: 래트에게 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 주사용수를 주사하였다.

[0331] 래트에게 실험 제1일, 제2일, 제3일, 및 제4일에 1일 1회 주사하였다. 본 실험의 전체 기간 동안 래트에게 고지방식을 공급하였다. 실험은 14일 동안 지속되었고, 제15일에 CO_2에 의해 래트를 안락사시켰다.

[0332] 도 9를 참조할 수 있다. 도 9는 래트의 국부 피하 지방에 대한 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물의 투여되는 투여량의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

[0333] 도 9에서의 결과는 고지방식 대조군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 100±15.2%였고, 대조군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 99.2±22.0%였으며, LIPO-202 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 97.8±12.8%였고, 1 mg/mL 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대

적 중량이 90.1±12.2%였으며, 5 mg/mL 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 80.9±13.9%였고, 10 mg/mL 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 73.9±9.5%였으며, 20 mg/mL 복합체 포뮬라 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 64.1±12.0%였다는 것을 보여주었다.

[0334] 따라서, 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물은 5 mg/kg의 투여량에서 유의적인 국부 지방분해 효과를 달성하였고, 그러한 효과는 보다 고 투여량에 따라서 더 유의적이었다. 1 mg/kg의 투여량의 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물이 유의적인 국부 지방분해 효과를 달성하지 못하였지만, 그 추세는 유도시켰다. 본 발명자의 경험에 근거하면, 투여 빈도가 증가하는 경우, 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물은 1 mg/kg의 투여량에서 유의적인 국부 지방분해 효과를 달성할 수도 있다.

[0335] 본 발명자의 경험에 근거하면, 래트에게 적합한 투여되는 투여량이 1 mg/kg 내지 20 mg/kg인 경우, 인간에게 적합한 투여되는 투여량은 0.01 내지 40 mg/kg이다. 바람직하게는, 인간에게 적합한 투여되는 투여량은 0.1 내지 20 mg/kg이다.

[0336] 바람직하게는, 인간에게 적합한 투여되는 투여량은 0.02 내지 20 mg/cm^2이다. 바람직하게는, 인간에게 적합한 투여되는 투여량은 0.04 내지 16 mg/cm^2이다. 바람직하게는, 인간에게 적합한 투여되는 투여량은 0.2 내지 12 mg/cm^2이다. 바람직하게는, 인간에게 적합한 투여되는 투여량은 0.4 내지 8 mg/cm^2이다.

[0337] 바람직하게는, 인간에게 적합한 투여되는 투여량은 0.01 내지 40 mg/체중 kg이다. 바람직하게는, 인간에게 적합한 투여되는 투여량은 0.4 내지 40 mg/체중 kg이다. 바람직하게는, 인간에게 적합한 투여되는 투여량은 0.8 내지 20 mg/체중 kg이다.

[0338] 실험 8: 지방분해에 대한 쿠르쿠민 복합체 제약 조성물의 효과

[0339] 본 실험은 쿠르쿠민; 및 레스베라트롤 이외의 친유성 약물을 사용하여 복합체 제약 조성물을 제조하여, 성숙한 지방세포에 대한 다양한 친유성 복합체 제약 조성물의 지방분해 효능을 평가하였다.

[0340] 본 실험은 다양한 친유성 복합체 제약 조성물을 제조하기 위해 푸에라린, 퀘르세틴, 및 시네프린을 사용하도록 선택된다.

[0341] 실험 8-1: 세포독성 시험

[0342] 50 ppm의 쿠르쿠민, 푸에라린, 퀘르세틴, 또는 시네프린이 지방세포 이외의 세포에 대한 독성을 갖는지를 MTT 검정에 의해 결정한다. 약물이 무독성인 것으로 여겨지는 경우에만, 지방분해 시험이 진행될 것이다.

[0343] 실험 결과는 50 ppm의 쿠르쿠민, 푸에라린, 퀘르세틴, 및 시네프린이 지방세포 이외의 래트 체세포에 대해 세포독성이 아니므로, 이러한 투여량은 일반 체세포에 영향을 미치지 않을 것이란 사실을 보여주었다.

[0344] 실험 8-2: 성숙한 지방세포에 대한 지방분해 효능

[0345] DMSO 대조군 세포 배양 배지, 쿠르쿠민 세포 배양 배지, 푸에라린 세포 배양 배지, 퀘르세틴 세포 배양 배지, 시네프린 세포 배양 배지, 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 세포 배양 배지, 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 세포 배양 배지, 및 쿠르쿠민-시네프린 복합체 세포 배양 배지를 하기와 같이 제조하였다:

[0346] DMSO 대조군 세포 배양 배지: DMSO를 적절한 양의 멸균수와 혼합하여 0.5% DMSO 용액을 수득하였다. 0.5% DMSO 용액을 세포 배양 배지 (제품명: 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium); 깁코(Gibco)로부터 구입함)와 혼합하여 DMSO 대조군 세포 배양 배지를 제조하였으며, 여기서 0.5% DMSO 용액과 세포 배양 배지 간의 용적 비는 1:1000이었다.

[0347] 쿠르쿠민 세포 배양 배지: 쿠르쿠민을 적절한 양의 0.5% DMSO 용액과 혼합하여 쿠르쿠민 용액을 수득하였다. 이 쿠르쿠민 용액을 세포 배양 배지 (제품명: 둘베코 변형 이글 배지; 깁코로부터 구입함)와 혼합하여, 50 ppm의 쿠르쿠민을 함유하는 쿠르쿠민 세포 배양 배지를 제조하였으며, 여기서 쿠르쿠민 용액과 세포 배양 배지 간의 용적 비는 1:1000이었다.

[0348] 푸에라린 세포 배양 배지: 푸에라린 (시그마-알드리치로부터 구입함)을 적절한 양의 0.5% DMSO 용액과 혼합하여 푸에라린 용액을 수득하였다. 이 푸에라린 용액을 세포 배양 배지와 혼합하여, 50 ppm의 푸에라린을 함유하는 푸에라린 세포 배양 배지를 제조하였으며, 여기서 푸에라린 용액과 세포 배양 배지 간의 용적 비는 1:1000이다.

[0349] 퀘르세틴 세포 배양 배지: 퀘르세틴 (시그마-알드리치로부터 구입함)을 적절한 양의 0.5% DMSO 용액과 혼합하여 퀘르세틴 용액을 수득하였다. 이 퀘르세틴 용액을 세포 배양 배지와 혼합하여, 50 ppm의 퀘르세틴을 함유하는 퀘르세틴 세포 배양 배지를 제조하였으며, 여기서 퀘르세틴 용액과 세포 배양 배지 간의 용적 비는 1:1000이었다.

[0350] 시네프린 세포 배양 배지: 시네프린 (시그마-알드리치로부터 구입함)을 적절한 양의 0.5% DMSO 용액과 혼합하여 시네프린 용액을 수득하였다. 이 시네프린 용액을 세포 배양 배지와 혼합하여, 50 ppm의 시네프린을 함유하는 시네프린 세포 배양 배지를 제조하였으며, 여기서 시네프린 용액과 세포 배양 배지 간의 용적 비는 1:1000이었다.

[0351] 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 세포 배양 배지: 쿠르쿠민 및 푸에라린을 적절한 양의 0.5% DMSO 용액과 혼합하여 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 용액을 수득하였다. 여기서 쿠르쿠민과 푸에라린 간의 중량비는 2:3이었다. 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 용액을 세포 배양 배지와 혼합하여, 50 ppm의 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 약물을 함유하는 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 세포 배양 배지를 제조하였으며, 여기서 쿠르쿠민의 농도는 20 ppm이었고, 푸에라린의 농도는 30 ppm이었으며, 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 용액과 세포 배양 배지 간의 용적 비는 1:1000이었다.

[0352] 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 세포 배양 배지: 쿠르쿠민 및 퀘르세틴을 적절한 양의 0.5% DMSO 용액과 혼합하여 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 용액을 수득하였다. 여기서 쿠르쿠민과 퀘르세틴의 중량비는 2:3이었다. 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 용액을 세포 배양 배지와 혼합하여, 50 ppm의 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 약물을 함유하는 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 세포 배양 배지를 제조하였으며, 여기서 쿠르쿠민의 농도는 20 ppm이었고, 퀘르세틴의 농도는 30 ppm이었으며, 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 용액과 세포 배양 배지 간의 용적 비는 1:1000이었다.

[0353] 쿠르쿠민-시네프린 복합체 세포 배양 배지: 쿠르쿠민 및 시네프린을 적절한 양의 0.5% DMSO 용액과 혼합하여 쿠르쿠민-시네프린 복합체 용액을 수득하였다. 여기서 쿠르쿠민과 시네프린 간의 중량비는 2:3이었다. 쿠르쿠민-시네프린 복합체 용액을 세포 배양 배지와 혼합하여, 50 ppm의 쿠르쿠민-시네프린 복합체 약물을 함유하는 쿠르쿠민-시네프린 복합체 세포 배양 배지를 제조하였으며, 여기서 쿠르쿠민의 농도는 20 ppm이었고, 시네프린의 농도는 30 ppm이었으며, 쿠르쿠민-시네프린 복합체 용액과 세포 배양 배지 간의 용적 비는 1:1000이었다.

[0354] 성숙한 지방세포에 대한 지방분해 효능을 결정하기 위한 실험 절차:

[0355] 지방세포 전구체 3T3-L1 세포 (식품 산업 연구 개발 연구소 (Food Industry Research and Development Institute; 타이완)로부터 구입함; BCRC로서 약칭됨)를 12-웰 플레이트에 시딩하여, 각각의 웰이 $1x10^5$개 세포를 함유하도록 하였다. 배양 2일 후, 상기 세포를 세포 분화 유도 배지 (DMI 배지; 이는 0.5 μM의 IBMX (시그마-알드리치로부터 구입함), 0.1 μM의 덱사메타손 (시그마-알드리치로부터 구입함), 및 5 μg/ml의 인슐린 (휴물린 알.(Humulin R.)로부터 구입함)을 함유함]에서 2일 더 배양하였다. 이어서, 상기 세포를 5 μg/ml의 인슐린을 함유하는 배지에서 배양하였다. 일단 세포 형태가 스핀들 모양에서 구형으로 변화되고 많은 지질 비말이 세포에 축적되면, 이는 세포가 성숙한 지방세포로 분화되었다는 것을 표시하였다.

[0356] 성숙한 지방세포를 8개 군, 즉 DMSO 대조군, 쿠르쿠민 군, 푸에라린 군, 퀘르세틴 군, 시네프린 군, 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 군, 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 군, 및 쿠르쿠민-시네프린 복합체 군으로 나누어 배정하였다.

[0357] DMSO 대조군, 쿠르쿠민 군, 푸에라린 군, 퀘르세틴 군, 시네프린 군, 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 군, 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 군, 및 쿠르쿠민-시네프린 복합체 군 내의 성숙한 지방세포를 각각, 24시간 동안 DMSO 대조군 세포 배양 배지, 쿠르쿠민 세포 배양 배지, 푸에라린 세포 배양 배지, 퀘르세틴 세포 배양 배지, 시네프린 세포 배양 배지, 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 세포 배양 배지, 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 세포 배양 배지, 및 쿠르쿠민-시네프린 복합체 세포 배양 배지와 함께 배양하였다.

[0358] 애넥신 V 단백질 (이바이오사이언스(eBioscience)로부터 구입함) 및 프로피디움 아이오다이드 (PI; 이바이오사이언스로부터 구입함)를 일정 기간 동안 각각의 군 내의 세포와 혼합한 다음, 각각의 군 내에서 애넥신 V 단백질 및 PI에 의해 표지된 세포의 백분율을 유동 세포계수법에 의해 분석하여, 아폽토시스를 진행하고 있는 성숙한 지방세포의 백분율을 평가하였다. 여기서 성숙한 지방세포가 애넥신 V 단백질과 PI 둘 다에 의해 표지되는 경우, 이는 상기 세포가 아폽토시스를 진행하고 있다는 것을 표시하며; 더 많은 성숙한 지방세포가 아폽토시스를 진행하고 있는 경우, 이는 투여된 약물의 지방분해 효능이 더 우수하다는 것을 표시하고, 또한 지방분해가 아폽토시스를 통해 매개되지만, 괴사에 의해서는 그렇지 않다는 것을 표시한다.

[0359] 그 데이터는 평균 ± SD로서 제시되었고, 일방향 ANOVA에 의해 분석되었다. 통계적 결과는 부호 또는 문자로서

나타내었다. 상이한 부호 또는 문자는 통계적으로 유의한 차이를 표시하고 ($p<0.05$), 동일한 부호 또는 문자는 통계적으로 유의한 차이가 없음을 표시한다 ($p>0.05$).

[0360] 각각의 군 내에서의 투여된 약물의 총 투여량이 50 ppm이었기 때문에, 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 군의 아폽토시스 효능은 쿠르쿠민 군의 효능과 푸에라린 군의 효능 사이여야 한다. 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 군의 아폽토시스 효능이 쿠르쿠민 군의 효능 및 푸에라린 군의 효능보다 더 우수한 경우, 이는 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 군 내에서의 쿠르쿠민과 푸에라린이 지방분해 효능에 있어서 상승 효과를 나타낸다는 것을 표시한다. 유사하게는, 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 군의 아폽토시스 효능은 쿠르쿠민 군의 효능과 퀘르세틴 군의 효능 사이여야 한다. 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 군의 아폽토시스 효능이 쿠르쿠민 군의 효능 및 퀘르세틴 군의 효능보다 더 우수한 경우, 이는 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 군 내에서의 쿠르쿠민과 퀘르세틴이 지방분해 효능에 있어서 상승 효과를 나타낸다는 것을 표시한다. 쿠르쿠민-시네프린 복합체 군의 아폽토시스 효능은 쿠르쿠민 군의 효능과 시네프린 군의 효능 사이여야 한다. 쿠르쿠민-시네프린 복합체 군의 아폽토시스 효능이 쿠르쿠민 군의 효능 및 시네프린 군의 효능보다 더 우수한 경우, 이는 쿠르쿠민-시네프린 복합체 군 내에서의 쿠르쿠민과 시네프린이 지방분해 효능에 있어서 상승 효과를 나타낸다는 것을 표시한다.

[0361] 도 10을 참조할 수 있다. 도 10은 성숙한 지방세포의 아폽토시스를 증진시키는 것에 대한 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

[0362] 도 10에서의 결과는 DMSO 대조군의 아폽토시스 세포의 백분율이 0.8±0.2%였고, 쿠르쿠민 군의 아폽토시스 세포의 백분율이 78.4±5.4%였으며, 푸에라린 군의 아폽토시스 세포의 백분율이 2.0±1.6%였고, 퀘르세틴 군의 아폽토시스 세포의 백분율이 1.8±0.6%였으며, 시네프린 군의 아폽토시스 세포의 백분율이 0.9±0.2%였고, 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 군의 아폽토시스 세포의 백분율이 80.0±5.9%였으며, 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 군의 아폽토시스 세포의 백분율이 80.4±7.0%였고, 쿠르쿠민-시네프린 복합체 군의 아폽토시스 세포의 백분율이 80.8±4.8%였다는 것을 보여주었다.

[0363] 쿠르쿠민 군, 푸에라린 군, 및 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 군의 아폽토시스 효능들을 비교한 결과, 쿠르쿠민-푸에라린 복합체 제약 조성물 중의 쿠르쿠민과 푸에라린이 지방분해 효능에 있어서 상승 효과를 나타내는 것으로 입증되었다.

[0364] 쿠르쿠민 군, 퀘르세틴 군, 및 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 군의 아폽토시스 효능들을 비교한 결과, 쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 제약 조성물 중의 쿠르쿠민과 퀘르세틴이 지방분해 효능에 있어서 상승 효과를 나타내는 것으로 입증되었다.

[0365] 쿠르쿠민 군, 시네프린 군, 및 쿠르쿠민-시네프린 복합체 군의 아폽토시스 효능들을 비교한 결과, 쿠르쿠민-시네프린 복합체 제약 조성물 중의 쿠르쿠민과 시네프린이 지방분해 효능에 있어서 상승 효과를 나타내는 것으로 입증되었다.

[0366] 따라서, 쿠르쿠민과 다양한 친유성 약물에 의해 형성된 복합체 제약 조성물 모두는 지방분해 효과를 달성할 수 있고, 지방분해 효능에 있어서 쿠르쿠민과 다양한 친유성 약물 간에는 상승 효과가 있다. 따라서, 본 발명은 쿠르쿠민과 다양한 친유성 약물을 사용하여 약물-함유 미셀 및 제2 친유성 약물-함유 미셀을 제조하고, 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물을 추가로 제조하며, 이는 국부 지방분해 및 중량 감소를 위해 사용될 수 있는 제약 조성물이다.

[0367] 본 발명은 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물을 제조하기 위한 제1 제조 방법을 제공하며, 이러한 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물은 약물-함유 미셀 및 제2 친유성 약물-함유 미셀을 포함하며; 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물을 제조하기 위한 제1 제조의 절차는 하기와 같다:

[0368] (A) 약물-함유 미셀 서브어셈블리를 제조하기 위한, 약물-함유 미셀 서브어셈블리를 제조하는 단계;

[0369] (B) 제2 친유성 약물-함유 미셀 서브어셈블리를 제조하기 위한, 제2 친유성 약물-함유 미셀 서브어셈블리를 제조하는 단계; 및

[0370] (C) 약물-함유 미셀 서브어셈블리를 제2 친유성 약물-함유 미셀 서브어셈블리와 혼합하여 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물을 제조하는 단계;

[0371] 여기서 약물-함유 미셀 서브어셈블리를 제조하는 단계 (A)는 하기 단계 (a2) 내지 (d2)를 포함한다:

[0372] (a2) 쿠르쿠민을 제1 용매와 혼합하고, 쿠르쿠민이 완전히 용해될 때까지 실온에서 150 내지 500 rpm 하에 교반

시키는 단계;

[0373] (b2) 제1 제약상 허용되는 계면활성제를 부가하고, 100 내지 300 rpm 하에 잘 교반시켜 제1 용매를 휘발시키는 단계로서, 여기서 제1 계면활성제의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)은 10 초과인 단계;

[0374] (c2) 제1 용매가 완전히 휘발된 후, 약물-함유 미셀을 수득하는 단계; 및

[0375] (d2) 0.2 um 필터 내로 여과시키고, 이와 같이 여과된 용액이 약물-함유 미셀을 포함하는 약물-함유 미셀 서브어셈블리인 단계.

[0376] 더욱이, 제2 친유성 약물-함유 미셀 서브어셈블리를 제조하는 단계 (B)는 하기 단계 (a3) 내지 (d3)을 포함한다:

[0377] (a3) 제2 친유성 약물을 제2 용매와 혼합하고, 제2 친유성 약물이 완전히 용해될 때까지 실온에서 200 내지 500 rpm 하에 교반시키는 단계;

[0378] (b3) 제2 제약상 허용되는 계면활성제를 부가하고, 100 내지 300 rpm 하에 잘 교반시켜 제2 용매를 휘발시키는 단계로서, 여기서 제2 계면활성제의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)은 10 초과인 단계;

[0379] (c3) 제2 용매가 완전히 휘발된 후, 제2 친유성 약물-함유 미셀을 수득하는 단계; 및

[0380] (d3) 0.2 um 필터 내로 여과시키고, 이와 같이 여과된 용액이 제2 친유성 약물-함유 미셀을 포함하는 제2 친유성 약물-함유 미셀 서브어셈블리인 단계.

[0381] 여기서 단계 (c2)에서, 약물-함유 미셀은 계면활성제에 의해 형성된 미세구조이고, 쿠르쿠민은 상기 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된다. 단계 (c3)에서, 제2 친유성 약물-함유 미셀은 제2 계면활성제에 의해 형성된 미세구조이고, 제2 친유성 약물은 상기 제2 친유성 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된다.

[0382] 바람직하게는, 단계 (c2)의 조작 절차는 하기와 같다: 제1 용매가 완전히 휘발된 후, 제약상 허용되는 수용액을 서서히 부가하고 잘 혼합하여 약물-함유 미셀을 형성한다.

[0383] 바람직하게는, 단계 (c3)의 조작 절차는 하기와 같다: 제2 용매가 완전히 휘발된 후, 제약상 허용되는 수용액을 서서히 부가하고 잘 혼합하여 제2 친유성 약물-함유 미셀을 형성한다.

[0384] 바람직하게는, 제2 친유성 약물은 퀘르세틴, 시네프린, 푸에라린, 레스베라트롤, 및 쿠르쿠민을 제외한 임의의 친유성 약물 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0385] 바람직하게는, 단계 (a2) 및/또는 단계 (a3)에서, 제1 용매 및/또는 제2 용매의 비점(들)은 순수한 물의 비점보다 더 낮다.

[0386] 바람직하게는, 단계 (a2) 및/또는 단계 (a3)에서, 제1 용매 및/또는 제2 용매는 친수성 용매이다.

[0387] 바람직하게는, 친수성 용매는 메탄올, 에탄올, 아세톤, 및 다른 친수성 용매 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0388] 바람직하게는, 단계 (a2) 및/또는 단계 (a3)에서, 제1 용매 및/또는 제2 용매는 친유성 용매이다.

[0389] 바람직하게는, 친유성 (소수성) 용매는 에테르, 벤젠, 클로로포름, 디클로로메탄, 헥산, 및 다른 친유성 (소수성) 용매 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0390] 바람직하게는, 단계 (b2) 및/또는 (b3)에서, 제1 계면활성제 및/또는 제2 계면활성제는 비-이온성 계면활성제이다.

[0391] 바람직하게는, 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80 (트윈 80), 2-히드록시에틸 12-히드록시옥타데카노에이트 (솔루톨 HS 15), 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체, 및 다른 비-이온성 계면활성제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0392] 바람직하게는, 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체는 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음), 크레모포르 RH 40, 및 다른 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0393] 바람직하게는, 쿠르쿠민 대 제2 친유성 약물의 중량비는 30:1 내지 1:10이다.

[0394] 바람직하게는, 단계 (a2) 및 (b2)에서, 쿠르쿠민과 제1 계면활성제의 중량비는 1:4 내지 1:500이다.

[0395] 바람직하게는, 단계 (a3) 및 (b3)에서, 제2 친유성 약물과 제2 계면활성제의 중량비는 1:4 내지 1:500이다.

[0396] 바람직하게는, 단계 (c2) 및/또는 (c3)에서, 제약상 허용되는 수용액은 주사용수, 주사용 수용액, 또는 생리 식염수이다.

[0397] 바람직하게는, 단계 (c2) 및/또는 (c3)에서, 제약상 허용되는 수용액은 국부 마취제를 포함한다.

[0398] 바람직하게는, 국부 마취제는 아미드, 파라-아미노벤조산 에스테르, 및 아미노 에테르 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0399] 바람직하게는, 아미드는 디부카인, 리도카인, 메피바카인 HCl, 부피바신 HCl, 피로카인 HCl, 프릴로카인 HCl, 디감마카인, 및 옥세타제인 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0400] 바람직하게는, 파라-아미노벤조산 에스테르는 부타카인, 디메토카인, 및 투토카인 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0401] 바람직하게는, 아미노 에테르는 퀴니소카인과 프라모카인 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0402] 바람직하게는, 단계 (c2) 및/또는 (c3)에서, 제약상 허용되는 수용액은 항산화제를 포함한다.

[0403] 바람직하게는, 항산화제는 베타-카로텐, 루테인, 리코펜, 빌리루빈, 비타민 A, 비타민 C (아스코르브산), 비타민 E, 요산, 산화질산, 니트록시드, 피루베이트, 카탈라제, 슈퍼옥시드 디스무타제, 글루타티온 페록시다제, N-아세틸 시스테인, 및 나린게닌 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0404] 본 발명은 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물의 제2 제조를 제공하며, 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물의 제2 제조 방법은 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물의 제1 제조 방법보다 더 간결하며; 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물에 대한 제2 제조 방법의 절차는 하기와 같다:

[0405] (a4) 쿠르쿠민, 제2 친유성 약물, 및 용매를 혼합하고, 쿠르쿠민이 완전히 용해될 때까지 200 내지 500 rpm 하에 교반시키는 단계;

[0406] (b4) 제약상 허용되는 계면활성제를 부가하고, 100 내지 300 rpm 하에 잘 교반시켜 용매를 휘발시키는 단계로서, 여기서 상기 계면활성제의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)은 10 초과인 단계;

[0407] (c4) 일단 용매가 완전히 휘발되면, 제약상 허용되는 수용액을 서서히 부가하고, 잘 혼합하여 약물-함유 미셀 및 제2 친유성 약물-함유 미셀을 형성하는 단계; 및

[0408] (d4) 0.2 um 필터 내로 여과시키고, 이와 같이 여과된, 약물-함유 미셀 및 제2 친유성 약물-함유 미셀을 포함하는 용액을 암실 및 냉장 하에 저장하는 단계.

[0409] 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물에 대한 제2 제조에 사용된 용매, 계면활성제, 제약상 허용되는 수용액, 및 제2 친유성 약물의 유형과 범위는 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물의 제1 제조에 사용된 것과 동일하다. 부가적으로, 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물의 제2 제조에 사용된 성분들의 상대적 비의 범위는 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물의 제1 제조에 사용된 것과 동일하다.

[0410] 바람직하게는, 제약 조성물은 국부 마취제 및/또는 항산화제를 포함한다.

[0411] 바람직하게는, 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물의 제2 제조에 사용된 국부 마취제 및 항산화제의 유형과 범위는 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물의 제1 제조에 사용된 것과 동일하다.

[0412] 실험 9: 래트의 피하 지방에 대한 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 피하 주사 제형의 효과

[0413] 실험 9-1: 래트의 피하 지방에 대한 녹차 추출물 단독 피하 주사 제형의 효과

[0414] 녹차 추출물 피하 주사 제형의 제조:

[0415] 녹차 추출물을 적절한 양의 주사용 생리 식염수와 혼합하여 녹차 추출물 피하 주사 제형을 수득하였다.

[0416] 래트를 고지방식 대조군과 녹차 추출물 군으로 나누어 각각의 군에 6마리씩 배정하였다. 래트에게 실험 2에 기재된 바와 동일한 방식으로 공급하였다. 녹차 추출물 피하 주사 제형을 녹차 추출물 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사된 투여량은 체중 킬로그램당 8 mg의 녹차 추출물 (8 mg/kg)이었다. 고지방식 대조군 내의 래트에게 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 동일한 용적의 주사용수를 주사하였다.

[0417] 상기 언급된 주사 부위는 래트의 하부 서혜 지방 패드였다. 양측 주사를 실험 제1일, 제3일, 및 제5일에 1일 1회 고르게 투여하였다. 본 실험의 전체 기간 동안 래트에게 고지방식을 공급하였다. 그들의 체중 변화를 매일 기록하였고, 음식과 물 소모를 매주 기록하였다. 실험은 20일 동안 지속되었고, 제21일에 CO_2에 의해 래트를 안락사시켰다.

[0418] 도 11을 참조할 수 있다. 도 11은 래트의 국부 피하 지방에 대한, 부형제를 수반하지 않은 녹차 추출물 피하 주사 제형의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

[0419] 도 11에서의 결과는 고지방식 대조군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 100.00±21.51%였고, 녹차 추출물 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 99.50±13.14%였다는 것을 보여주었다. 녹차 추출물 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량과 고지방식 대조군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량 간에는 유의적인 차이가 없었으며, 이는 부형제를 수반하지 않은 친수성 식물 추출물-녹차 추출물 조성물이 투여 부위에서의 지방 (국부 지방)을 감소시킬 수 없다는 것을 표시한다.

[0420] 실험 9-2: 래트의 피하 지방 및 체중에 대한 투여 빈도의 효과

[0421] 본 실험에서는, 각각의 군 내의 래트에게 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물의 총 주사된 투여량의 동일한 양을 투여하였지만, 투여 빈도는 상이하게 하여 래트의 피하 지방 및 체중에 대한 투여 빈도의 효과를 평가하였다. 본 실험에서는, 다른 래트에게 시판중인 국부 지방분해 주사 제형의 주요 성분을 투여하여, 래트의 피하 지방 및 체중에 대한 본 발명의 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물의 효과와 시판중인 국부 지방분해 주사 제형의 효과를 동시에 비교하였다.

[0422] 소듐 데옥시콜레이트 용액 및 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물을 하기와 같이 제조하였다:

[0423] 소듐 데옥시콜레이트 용액의 제조: 실험 7-4에서의 소듐 데옥시콜레이트 용액의 제조와 동일하다.

[0424] 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물의 제조: 0.8 g의 쿠르쿠민을 150 내지 200 mL의 디클로로메탄과 혼합하고 150 내지 500 rpm 하에 교반시켜 쿠르쿠민을 완전히 용해시켰다. 40 g의 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음; ELP로서 약칭됨)를 부가하고, 100 내지 300 rpm 하에 교반시켜 디클로로메탄을 휘발시켰다. 일단 디클로로메탄이 완전히 휘발되면, 주사용 생리 식염수를 서서히 부가하여 200 mL의 총 용적이 되도록 하였다. 여기서 주사용 생리 식염수는 0.2 g의 녹차 추출물을 포함하였다. 이 용액을 잘 혼합하여, ELP를 포함하는 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 용액을 수득하였다. ELP를 포함하는 상기 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 용액는 약물-함유 미셀을 포함하였고, 쿠르쿠민과 녹차 추출물의 총 농도는 5 mg/mL였고, 쿠르쿠민과 녹차 추출물의 중량비는 4:1이었다.

[0425] 래트를 4개 군, 즉 고지방식 대조군, 소듐 데옥시콜레이트 군, 고 투여 빈도 쿠르쿠민-녹차 추출물 군 (본 실험에서 고 투여 빈도 군으로서 약칭됨), 및 저 투여 빈도 쿠르쿠민-녹차 추출물 군 (저 투여 빈도 군으로서 약칭됨)으로 나누어 무작위로 배정하였다. 래트에게 실험 2에 기재된 바와 동일한 방식으로 공급하였다.

[0426] 약물을 하기와 같이 투여하였다:

[0427] 소듐 데옥시콜레이트 군: 소듐 데옥시콜레이트 용액을 소듐 데옥시콜레이트 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 4 mL (4 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 10.3 mg/kg이었다 (10.3 mg/kg; 계산: 2.575 mg/mL x 4 mL/kg = 10.3 mg/kg). 래트에게 실험 제1일, 제3일, 및 제5일에 1일 1회 총 3회 주사하였으므로, 총 투여량은 30.9 mg/kg이었다 (10.3 mg/kg x 3회 = 30.9 mg/kg).

[0428] 고 투여 빈도 군: 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물을 고 투여 빈도 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 4 mL (4 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 20 mg/kg이었다 (20 mg/kg; 계산: 5 mg/mL x 4 mL/kg = 20 mg/kg). 래트에게 실험 제1일, 제3일, 제5일, 제7일, 제9일, 및 제11일에 1일 1회 총 6회 주사하였으므로, 총 투여량은 120 mg/kg이었다 (20 mg/kg x 6회 = 120 mg/kg).

[0429] 저 투여 빈도 군: 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물을 저 투여 빈도 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방층에 주사하였다. 각각의 주사 용적은 체중 킬로그램당 8 mL (8 mL/kg)이므로, 각각의 주사된 투여량은 40 mg/kg이었다 (40 mg/kg; 계산: 5 mg/mL x 8 mL/kg = 40 mg/kg). 래트에게 실험 제1일, 제3일, 및 제5일에 1일 1회 총 3회 주사하였으므로, 총 투여량은 120 mg/kg이었다 (40 mg/kg x 3회 = 120 mg/kg).

[0430] 고지방식 대조군: 래트에게 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 주사용수를 주사하였다.

[0431] 본 실험의 전체 기간 동안 래트에게 고지방식을 공급하였다. 실험은 20일 동안 지속되었고, 제21일에 CO_2에 의해 래트를 안락사시켰다.

[0432] 도 12a 및 12b를 참조할 수 있다. 도 12a는 래트의 국부 피하 지방에 대한 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물의 투여 빈도의 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 도 12b는 래트의 총 체중 증가에 대한 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물의 투여 빈도의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

[0433] 도 12a에서의 결과는 고지방식 대조군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 100.0±22.6%였고, 소듐 데옥시콜레이트 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 88.8±16.7%였으며, 고 투여 빈도 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 57.6±7.4%였고, 저 투여 빈도 군 내의 래트의 하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량이 60.7±4.0%였다는 것을 보여주었다.

[0434] 고지방식 대조군과 비교해서, 고 투여 빈도 군과 저 투여 빈도 군 둘 다는 투여 부위에서의 지방 (국부 지방)을 유의적으로 감소시킬 수 있다 ($p<0.05$). 따라서, 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물의 농도가 충분한 경우, 저 투여 빈도가 국부 지방분해의 효과를 달성할 수 있다.

[0435] 저 투여 빈도 군과 비교해서, 고 투여 빈도 군의 지방분해 효과가 더 우수하다. 고 투여 빈도와 저 투여 빈도 간에 유의적 차이가 없긴 하였지만, 고 투여 빈도가 더 우수한 국부 지방분해 효과 경향을 달성할 수 있다.

[0436] 도 12b에서의 결과는 고지방식 대조군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 100.0±11.6%였고, 소듐 데옥시콜레이트 군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 100.2±12.6%였으며, 고 투여 빈도 군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 58.7±9.0%였고, 저 투여 빈도 군 내의 래트의 상대적 중량 증가가 74.9±9.0%였다는 것을 보여주었다. 고지방식 대조군 내의 래트의 상대적 중량 증가와 비교해서, 저 투여 빈도 군과 고 투여 빈도 군 둘 다 내의 래트의 상대적 중량 증가는 유의적으로 감소되었고 ($p<0.05$), 그러한 상대적 중량 증가는 각각 25.1% 및 41.3%만큼 감소되었으며, 이는 체중 감소 효과가 매우 유의적이었다는 것을 보여준다.

[0437] 따라서, 본 발명의 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물은 체중을 유의적으로 감소시킬 수 있고, 고 투여 빈도의 체중 감소 효능은 저 투여 빈도의 체중 감소 효능보다 유의적으로 더 우수하다 ($p<0.05$).

[0438] 본 발명자의 경험에 근거하면, 래트에게 적합한 투여 빈도가 3 내지 6회이면, 인간에게 적합한 투여 빈도는 1 내지 12회이다. 바람직하게는, 인간에 대한 투여 빈도는 1 내지 6회이다.

[0439] 바람직하게는, 인간에 대한 투여 빈도는 격일마다 내지 30일마다 1 내지 12회이다. 바람직하게는, 인간에 대한 투여 빈도는 격일마다 내지 30일마다 1 내지 6회이다. 또는, 바람직하게는, 인간에 대한 투여 빈도는 격일마다 내지 20일마다 3 내지 60회이고; 바람직하게는, 인간에 대한 투여 빈도는 격일마다 내지 14일마다 6 내지 42회이다.

[0440] 실험 10: 지방분해에 대한 쿠르쿠민 복합체 제약 조성물의 효과

[0441] 쿠르쿠민; 및 녹차 추출물 이외의 친수성 약물을 본 실험에 사용하여 복합체 제약 조성물을 제조하여, 성숙한 지방세포에 대한 다양한 친수성 복합체 제약 조성물의 지방분해 효능을 평가하였다.

[0442] 본 실험은 카페인 및 L-카르니틴을 사용하여 다양한 친수성 복합체 제약 조성물을 제조한다.

[0443] 실험 10-1: 세포독성 시험

[0444] 50 ppm의 카페인 및 L-카르니틴이 지방세포 이외의 세포에 대해 독성을 갖는지를 MTT 검정에 의해 결정한다. 약물이 무독성인 것으로 여겨지는 경우에만, 지방분해 시험이 진행될 것이다.

[0445] 실험 결과는 50 ppm의 카페인 및 L-카르니틴이 지방세포를 제외한 래트 체세포에 대해 세포독성이 아니므로, 이러한 투여량은 일반 체세포에 영향을 미치지 않을 것이란 사실을 보여주었다.

[0446] 실험 10-2: 성숙한 지방세포에 대한 지방분해 효능

[0447] 멸균수 대조군 세포 배양 배지, 쿠르쿠민 세포 배양 배지, 카페인 세포 배양 배지, L-카르니틴 세포 배양 배지, 쿠르쿠민-카페인 복합체 세포 배양 배지, 및 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 세포 배양 배지를 하기와 같이 제조하였다:

[0448] 멸균수 대조군 세포 배양 배지: 멸균수를 세포 배양 배지와 혼합하여 멸균수 대조군 세포 배양 배지를 제조하였다. 여기서 멸균수와 세포 배양 배지의 용적비는 1:1000이었다.

[0449] 쿠르쿠민 세포 배양 배지: 실험 8-2에서의 쿠르쿠민 세포 배양 배지의 제조와 동일하다.

[0450] 카페인 세포 배양 배지: 카페인 (시그마-알드리치로부터 구입함)을 적절한 양의 멸균수와 혼합하여 카페인 용액을 수득하였다. 카페인 용액을 세포 배양 배지와 혼합하여, 50 ppm의 카페인을 함유하는 카페인 세포 배양 배지를 제조하였다. 여기서 카페인 용액과 세포 배양 배지의 용적비는 1:1000이었다.

[0451] L-카르니틴 세포 배양 배지: L-카르니틴 (시그마-알드리치로부터 구입함)을 적절한 양의 멸균수와 혼합하여 L-카르니틴 용액을 수득하였다. L-카르니틴 용액을 세포 배양 배지와 혼합하여, 50 ppm의 L-카르니틴을 함유하는 L-카르니틴 세포 배양 배지를 제조하였다. 여기서 L-카르니틴 용액과 세포 배양 배지의 용적비는 1:1000이었다.

[0452] 쿠르쿠민-카페인 복합체 세포 배양 배지: 쿠르쿠민 및 카페인을 적절한 양의 멸균수와 혼합하여 쿠르쿠민-카페인 복합체 용액을 제조하였다. 여기서 쿠르쿠민과 카페인의 중량비는 2:3이었다. 쿠르쿠민-카페인 복합체 용액을 세포 배양 배지와 혼합하여, 50 ppm의 쿠르쿠민-카페인 복합체 약물을 함유하는 쿠르쿠민-카페인 복합체 세포 배양 배지를 제조하였다. 여기서 쿠르쿠민의 농도는 20 ppm이었고, 카페인의 농도는 30 ppm이었으며, 쿠르쿠민-카페인 복합체 용액과 세포 배양 배지의 용적비는 1:1000이었다.

[0453] 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 세포 배양 배지: 쿠르쿠민 및 L-카르니틴을 적절한 양의 멸균수와 혼합하여 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 용액을 제조하였다. 여기서 쿠르쿠민과 L-카르니틴의 중량비는 2:3이었다. 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 용액을 세포 배양 배지와 혼합하여, 50 ppm의 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 약물을 함유하는 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 세포 배양 배지를 제조하였다. 여기서 쿠르쿠민의 농도는 20 ppm이었고, L-카르니틴의 농도는 30 ppm이었으며, 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 용액과 세포 배양 배지의 용적비는 1:1000이었다.

[0454] 성숙한 지방세포의 제조는 실험 8-2와 동일하였다.

[0455] 지방세포를 6개 군, 즉 멸균수 군, 쿠르쿠민 군, 카페인 군, L-카르니틴 군, 쿠르쿠민-카페인 복합체 군, 및 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 군으로 나누어 배정하였다.

[0456] 멸균수 군, 쿠르쿠민 군, 카페인 군, L-카르니틴 군, 쿠르쿠민-카페인 복합체 군, 및 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 군 내의 성숙한 지방세포를 24시간 동안 멸균수 대조군 세포 배양 배지, 쿠르쿠민 세포 배양 배지, 카페인 세포 배양 배지, L-카르니틴 세포 배양 배지, 쿠르쿠민-카페인 복합체 세포 배양 배지, 및 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 세포 배양 배지 각각과 함께 배양하였다.

[0457] 애넥신 V 단백질 (이바이오사이언스로부터 구입함) 및 프로피디움 아이오다이드 (PI; 이바이오사이언스로부터 구입함)를 일정 기간 동안 각각의 군 내의 세포와 혼합한 다음, 각각의 군 내에서 애넥신 V 단백질 및 PI에 의해 표지된 세포의 백분율을 유동 세포계수법에 의해 분석하여, 아폽토시스를 진행하고 있는 성숙한 지방세포의 백분율을 평가하였다. 여기서 성숙한 지방세포가 애넥신 V 단백질과 PI 둘 다에 의해 표지되는 경우, 이는 상기 세포가 아폽토시스를 진행하고 있다는 것을 표시하며; 더 많은 성숙한 지방세포가 아폽토시스를 진행하고 있는 경우, 이는 투여된 약물의 지방분해 효능이 더 우수하다는 것을 표시하고, 또한 지방분해가 아폽토시스를 통해 매개되지만, 괴사에 의해서는 그렇지 않다는 것을 표시한다.

[0458] 투여된 약물의 총 투여량이 50 ppm이고, 40%가 쿠르쿠민이며 60%가 카페인이었기 때문에, 쿠르쿠민-카페인 복합체 군의 지방분해 효능은 쿠르쿠민 군의 효능과 카페인 군의 효능의 평균에 근접해야 한다. 쿠르쿠민-카페인 복합체 군의 지방분해 효능이 쿠르쿠민 군의 효능과 카페인 군의 효능의 평균보다 유의적으로 더 우수한 경우, 이는 쿠르쿠민-카페인 복합체 제약 조성물 중의 쿠르쿠민과 카페인이 상승 효과를 나타낸다는 것을 표시한다. 유사하게는, 투여된 약물의 총 투여량이 50 ppm이고, 40%가 쿠르쿠민이며 60%가 L-카르니틴이었기 때문에, 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 군의 지방분해 효능은 쿠르쿠민 군의 효능과 L-카르니틴 군의 효능의 평균에 근접해야 한다. 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 군의 지방분해 효능이 쿠르쿠민 군의 효능과 L-카르니틴 군의 효능의 평균보다 유의적으로 더 우수한 경우, 이는 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 제약 조성물 중의 쿠르쿠민과 L-카르니틴이 상승 효과를 나타낸다는 것을 표시한다.

[0459] 도 13을 참조할 수 있다. 도 13은 성숙한 지방세포의 아폽토시스를 증진시키는 것에 대한 쿠르쿠민-다른 친수성 약물 복합체 제약 조성물의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

[0460] 도 13에서의 결과는 멸균수 대조군의 아폽토시스 세포의 백분율이 0.8±0.4%였고, 쿠르쿠민 군의 아폽토시스 세포의 백분율이 78.4±5.4%였으며, 카페인 군의 아폽토시스 세포의 백분율이 2.0±1.7%였고, L-카르니틴 군의 아폽토시스 세포의 백분율이 1.7±0.5%였으며, 쿠르쿠민-카페인 복합체 군의 아폽토시스 세포의 백분율이 69.3±

4.5%였고, 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 군의 아폽토시스 세포의 백분율이 74.1±10.2%였다는 것을 보여주었다.

[0461] 쿠르쿠민 군, 카페인 군, 및 쿠르쿠민-카페인 복합체 군의 아폽토시스 효능들을 비교한 결과, 쿠르쿠민-카페인 복합체 제약 조성물 중의 쿠르쿠민과 카페인이 지방분해 효능에 있어서 상승 효과를 나타내는 것으로 입증되었다.

[0462] 쿠르쿠민 군, L-카르니틴 군, 및 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 군의 아폽토시스 효능들을 비교한 결과, 쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 제약 조성물 중의 쿠르쿠민과 L-카르니틴이 지방분해 효능에 있어서 상승 효과를 나타내는 것으로 입증되었다.

[0463] 따라서, 쿠르쿠민과 다양한 친수성 약물에 의해 형성된 복합체 제약 조성물 모두는 지방분해 효과를 달성할 수 있고, 지방분해 효과에 있어서 쿠르쿠민과 다양한 친수성 약물 간에는 상승 효과가 있다. 따라서, 본 발명은 쿠르쿠민 및 다양한 친수성 약물을 사용하여 약물-함유 미셀 및 제2 친유성 약물-함유 미셀을 제조하고, 쿠르쿠민-다른 친수성 약물 복합체 제약 조성물을 추가로 제조하며, 이는 국부 지방분해 및 중량 감소를 위해 사용될 수 있는 제약 조성물이다.

[0464] 본 발명은 쿠르쿠민-친수성 약물 복합체 제약 조성물에 대한 제조를 제공하며, 이러한 쿠르쿠민-친수성 약물 복합체 제약 조성물은 약물-함유 미셀 및 친수성 약물을 포함하며; 쿠르쿠민-친수성 약물 복합체 제약 조성물을 제조하는 절차는 하기와 같다:

[0465] (a5) 쿠르쿠민을 용매와 혼합하고, 쿠르쿠민이 완전히 용해될 때까지 실온에서 150 내지 500 rpm 하에 교반시키는 단계;

[0466] (b5) 제약상 허용되는 계면활성제를 부가하고, 100 내지 300 rpm 하에 잘 교반시켜 용매를 휘발시키는 단계로서, 여기서 상기 계면활성제의 친수성-친유성 균형 값 (HLB 값)은 10 초과인 단계;

[0467] (c5) 일단 용매가 완전히 휘발되면, 제1 제약상 허용되는 수용액을 서서히 부가하고, 100 내지 300 rpm 하에 잘 교반시켜 약물-함유 미셀을 형성하는 단계; 및

[0468] (d5) 0.2 um 필터 내로 여과시키고, 이와 같이 여과된, 약물-함유 미셀을 포함하는 용액을 암실 및 냉장 하에 저장하는 단계;

[0469] 여기서 제1 제약상 허용되는 수용액은 친수성 약물을 포함한다.

[0470] 바람직하게는, 제1 제약 조성물은 국부 마취제를 포함한다.

[0471] 바람직하게는, 국부 마취제는 아미드, 파라-아미노벤조산 에스테르, 및 아미노 에테르 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0472] 바람직하게는, 아미드는 디부카인, 리도카인, 메피바카인 HCl, 부피바신 HCl, 피로카인 HCl, 프릴로카인 HCl, 디감마카인, 및 옥세타제인 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0473] 바람직하게는, 파라-아미노벤조산 에스테르는 부타카인, 디메토카인, 및 투토카인 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0474] 바람직하게는, 아미노 에테르는 퀴니소카인과 프라모카인 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0475] 바람직하게는, 제1 제약상 허용되는 수용액은 항산화제를 포함한다.

[0476] 바람직하게는, 항산화제는 베타-카로텐, 루테인, 리코펜, 빌리루빈, 비타민 A, 비타민 C (아스코르브산), 비타민 E, 요산, 산화질산, 니트록시드, 피루베이트, 카탈라제, 슈퍼옥시드 디스무타제, 글루타티온 페록시다제, N-아세틸 시스테인, 및 나린게닌 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0477] 바람직하게는, 단계 (a5)에서, 용매의 비점은 순수한 물의 비점보다 더 낮다.

[0478] 바람직하게는, 단계 (a5)에서, 용매는 친수성 용매이다.

[0479] 바람직하게는, 친수성 용매는 메탄올, 에탄올, 아세톤, 및 다른 친수성 용매 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0480] 바람직하게는, 단계 (a5)에서의 용매는 친유성 (소수성) 용매이다.

[0481] 바람직하게는, 친유성 (소수성) 용매는 에테르, 벤젠, 클로로포름, 디클로로메탄, 헥산, 및 다른 친유성 (소수

성) 용매 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0482] 바람직하게는, 단계 (b5)에서, 계면활성제는 비-이온성 계면활성제이다.

[0483] 바람직하게는, 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80 (트윈 80), 2-히드록시에틸 12-히드록시옥타데카노에이트 (솔루톨 HS 15), 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체, 및 다른 비-이온성 계면활성제 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0484] 바람직하게는, 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체는 콜리포르 ELP (크레모포르 ELP로도 공지되어 있음), 크레모포르 RH 40, 및 다른 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0485] 바람직하게는, 단계 (c5)와 (d5) 사이에, 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0486] (c51) 제2 제약상 허용되는 수용액을 부가하고 잘 혼합하여 제2 제약상 허용되는 수용액을 완전히 용해시키는 단계.

[0487] 바람직하게는, 친수성 약물은 제1 제약상 허용되는 수용액에 용해되고, 약물-함유 미셀은 계면활성제에 의해 형성된 미세구조이며, 쿠르쿠민은 상기 약물-함유 미셀 내에 캡슐화된다.

[0488] 바람직하게는, 제1 제약상 허용되는 수용액 중의 친수성 약물은 녹차 추출물, 에피갈로카테킨 갈레이트, 에피카테킨, 에피카테킨 갈레이트, 에피갈로카테킨, 갈로카테킨 갈레이트, 갈로카테킨, 카테킨 갈레이트, 카테킨, 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG), 카페인, 카르니틴, L-카르니틴, 시네프린, 클로로겐산, 및 다른 친수성 약물 중 적어도 하나, 또는 그의 조합물이다.

[0489] 바람직하게는, 단계 (a5) 및 (c5)에서, 쿠르쿠민과 친수성 약물의 중량비는 30:1 내지 1:10이다.

[0490] 바람직하게는, 단계 (a5) 내지 (c5)에서, 쿠르쿠민과 친수성 약물의 총 중량으로서 정의된 1 중량 단위를 기준으로 하여, 계면활성제의 중량은 0.24 내지 70 중량 단위이거나; 또는, 쿠르쿠민과 친수성 약물의 총 중량 대 계면활성제의 중량비는 4:1 내지 1:70이다.

[0491] 바람직하게는, 단계 (a5), (c5), 및 (c51)에서, 쿠르쿠민과 친수성 약물의 총 중량으로서 정의된 1 중량 단위를 기준으로 하여, 제1 제약상 허용되는 수용액과 제2 제약상 허용되는 수용액의 총 중량은 16 내지 400 중량 단위이다.

[0492] 바람직하게는, 단계 (c5) 및 (c51)에서, 제1 제약상 허용되는 수용액 및 제2 제약상 허용되는 수용액은 주사용수, 주사용 수용액, 또는 생리 식염수이다.

[0493] 본 발명의 실시예에 의해 입증된 바와 같이, 본 발명에 의해 제공된 쿠르쿠민 단독 제약 조성물, 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물, 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물, 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물, 및 쿠르쿠민-친수성 약물 복합체 제약 조성물, 및 본 발명에 의해 제공된 다른 제약 조성물 모두는 국부 지방을 감소시킬 수 있고, 체중을 감소시킬 수 있다. 따라서, 본 발명에 의해 제공된 쿠르쿠민 단독 제약 조성물, 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물, 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물, 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물, 및 쿠르쿠민-친수성 약물 복합체 제약 조성물, 및 본 발명에 의해 제공된 다른 제약 조성물을 사용하여 피하 이식형 장치, 피하 이식제, 이식형 주입용 용액, 크림, 또는 패치를 제조할 수 있으며, 이는 피하 이식, 이식형 주입, 크림, 또는 패치 적용에 의해 피하 지방 감소를 필요로 하는 부위에 투여될 수 있다. 또는, 상기 제약 조성물을 사용하여 이식형 장치, 피하 이식제, 이식형 주입용 용액, 크림, 또는 패치를 제조할 수 있으며, 이는 대상체의 체중을 감소시키기 위해 피하 이식, 정맥내 주사, 이식형 주입, 크림, 또는 패치 적용에 의해 상기 대상체에 투여될 수 있다.

[0494] 바람직하게는, 본 발명에 의해 제공된 쿠르쿠민 단독 제약 조성물, 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물, 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물, 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물, 및 쿠르쿠민-친수성 약물 복합체 제약 조성물, 및 본 발명에 의해 제공된 다른 제약 조성물은 피하 지방 주사에 의해 투여 부위에서의 지방 또는 체중을 감소시킬 수 있다. 따라서, 본 발명에 의해 제공된 쿠르쿠민 단독 제약 조성물, 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물, 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물, 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물, 및 쿠르쿠민-친수성 약물 복합체 제약 조성물, 및 본 발명에 의해 제공된 다른 제약 조성물을 사용하여 국부 피하 지방을 감소시키기 위한 피하 지방층 주사 제형 또는 피하 주사 제형을 제조할 수 있다.

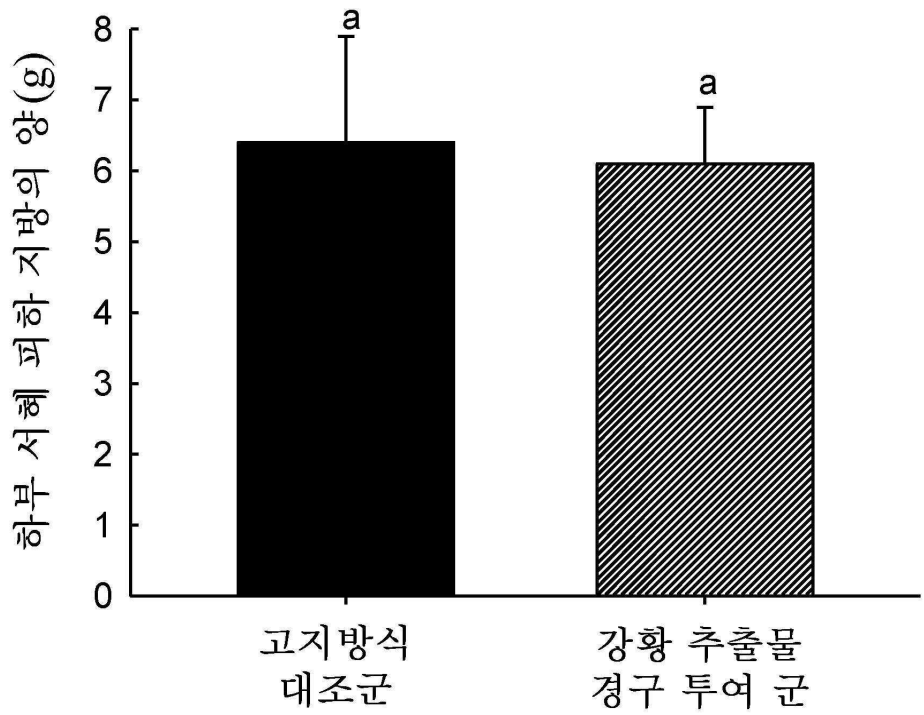
[0495] 바람직하게는, 본 발명에 의해 제공된 쿠르쿠민 단독 제약 조성물, 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물,

쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물, 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물, 및 쿠르쿠민-친수성 약물 복합체 제약 조성물, 및 본 발명에 의해 제공된 다른 제약 조성물은 피하 지방 주사 제형 또는 정맥내 주사에 의해 체중을 감소시킬 수 있다. 따라서, 본 발명에 의해 제공된 쿠르쿠민 단독 제약 조성물, 쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 제약 조성물, 쿠르쿠민-녹차 추출물 복합체 제약 조성물, 쿠르쿠민-다른 친유성 약물 복합체 제약 조성물, 및 쿠르쿠민-친수성 약물 복합체 제약 조성물, 및 본 발명에 의해 제공된 다른 제약 조성물을 사용하여 체중을 감소시키기 위한 피하 지방층 주사 제형, 정맥내 주사 제형, 및 피하 주사 제형을 제조할 수 있다.

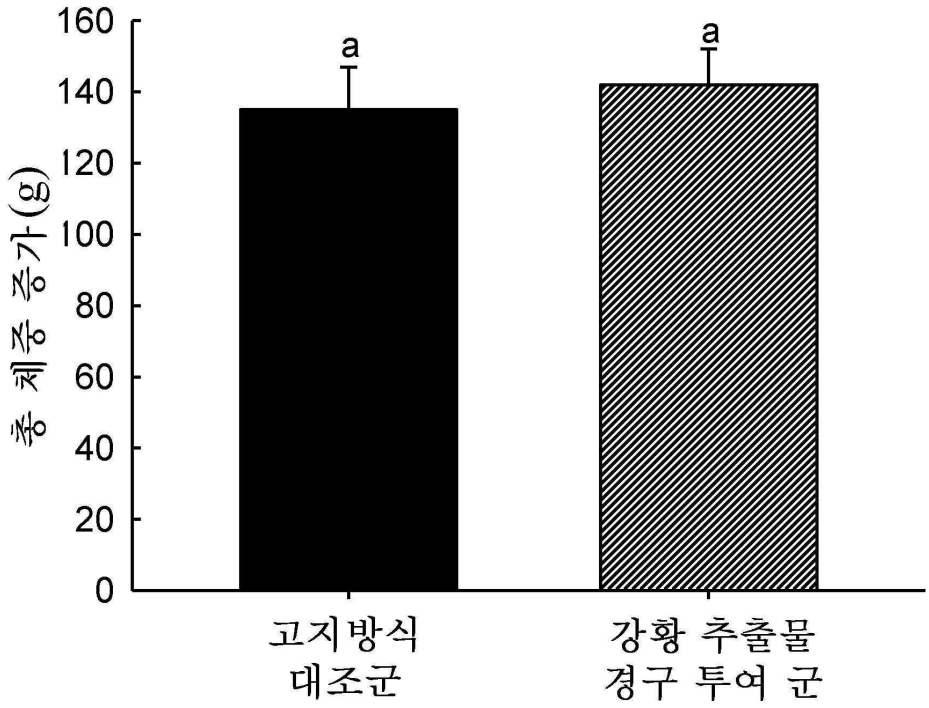
[0496] 전술한 설명은 본 발명의 바람직한 실시양태에 불과하며, 본 발명의 특허 출원의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 따라서, 본원에 개시된 요지로부터 벗어나지 않는 어떠한 변경 또는 변형도 본 발명의 특허 출원의 범위 내에 포함되어야 한다.

도면

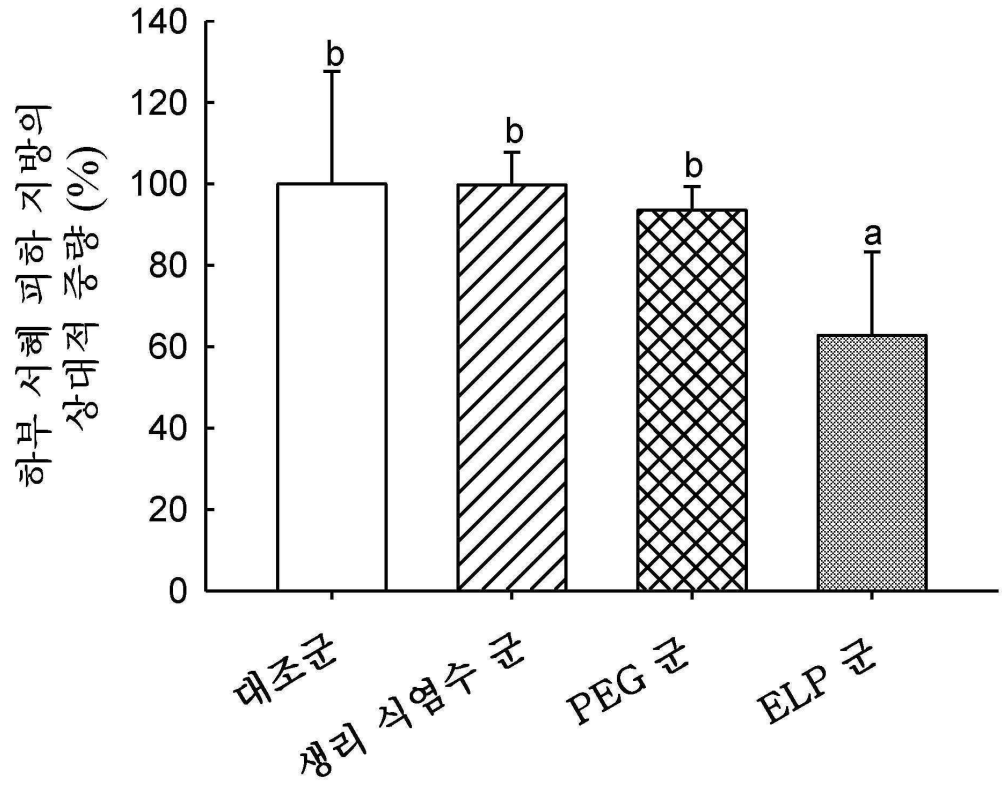
도면1a



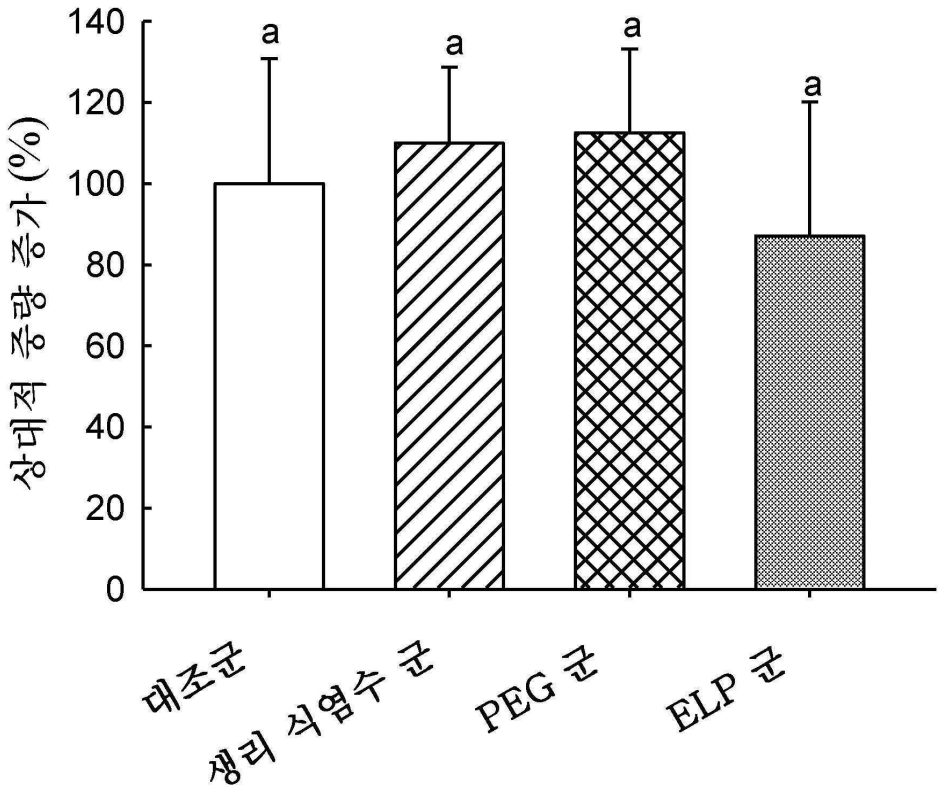
도면1b


160
140
120
100
80
60
40
20
0
총 체중 증가 (g)
a
a
고지방식
대조군
강황 추출물
경구 투여 군

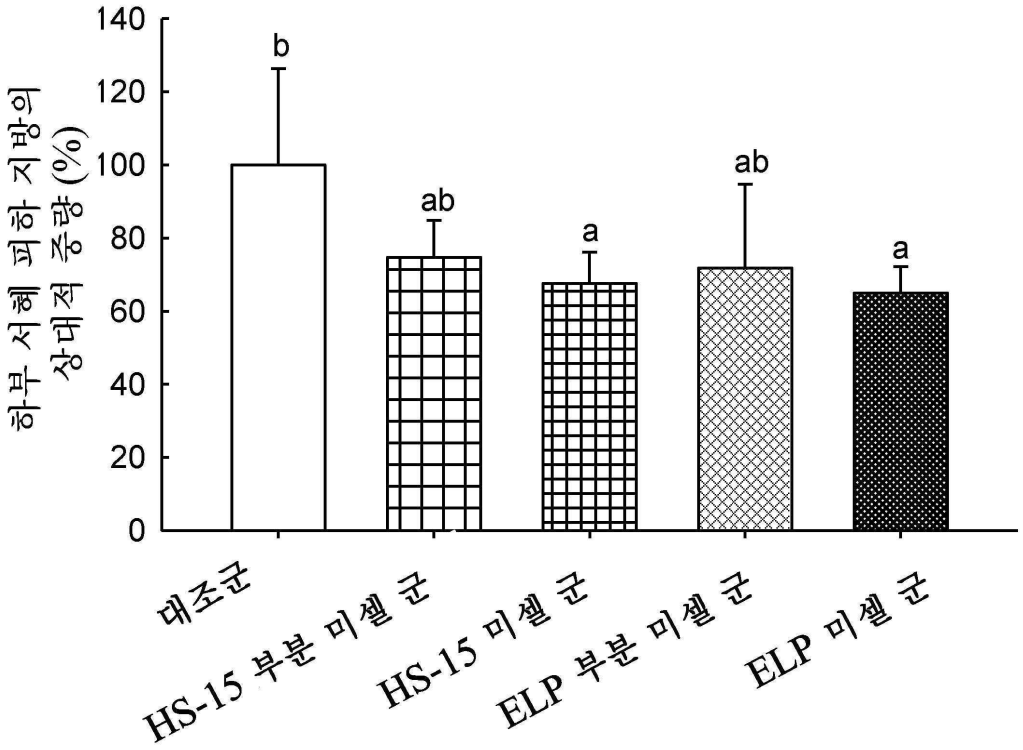
도면2a


140
120
100
80
60
40
20
0
하부 서혜 피하 지방의
상대적 중량 (%)
b
b
b
a
대조군
생리 식염수 군
PEG 군
ELP 군

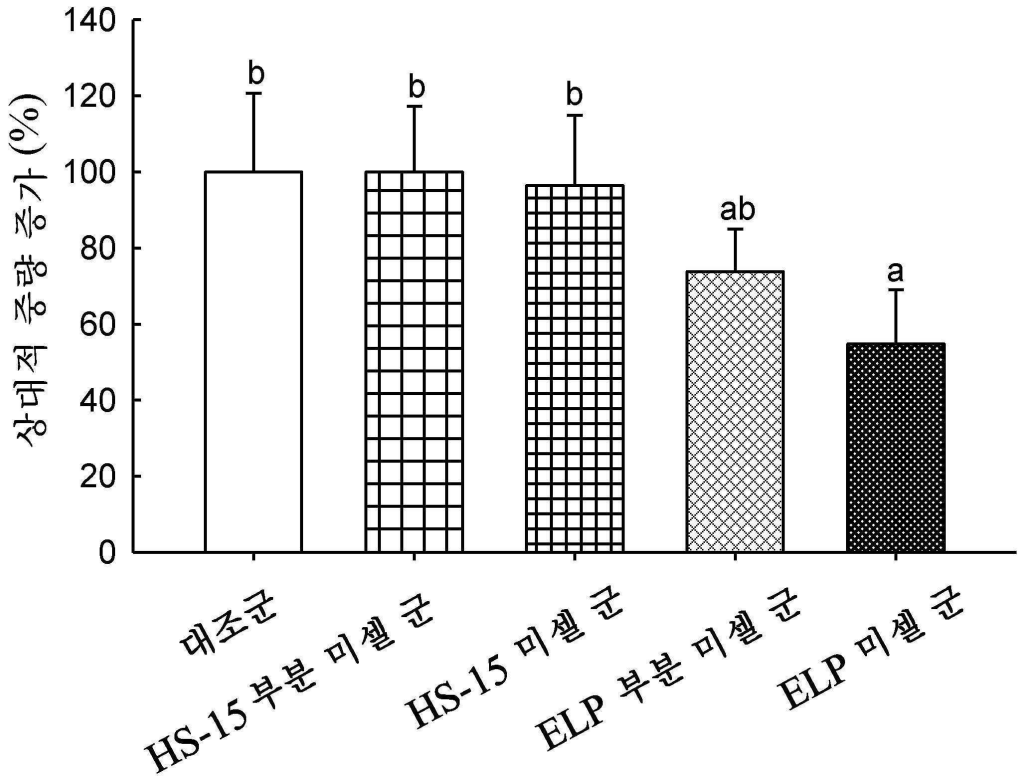
도면2b


140
120
100
80
60
40
20
0
상대적 중량 증가 (%)
a
a
a
a
대조군
생리 식염수 군
PEG 군
ELP 군

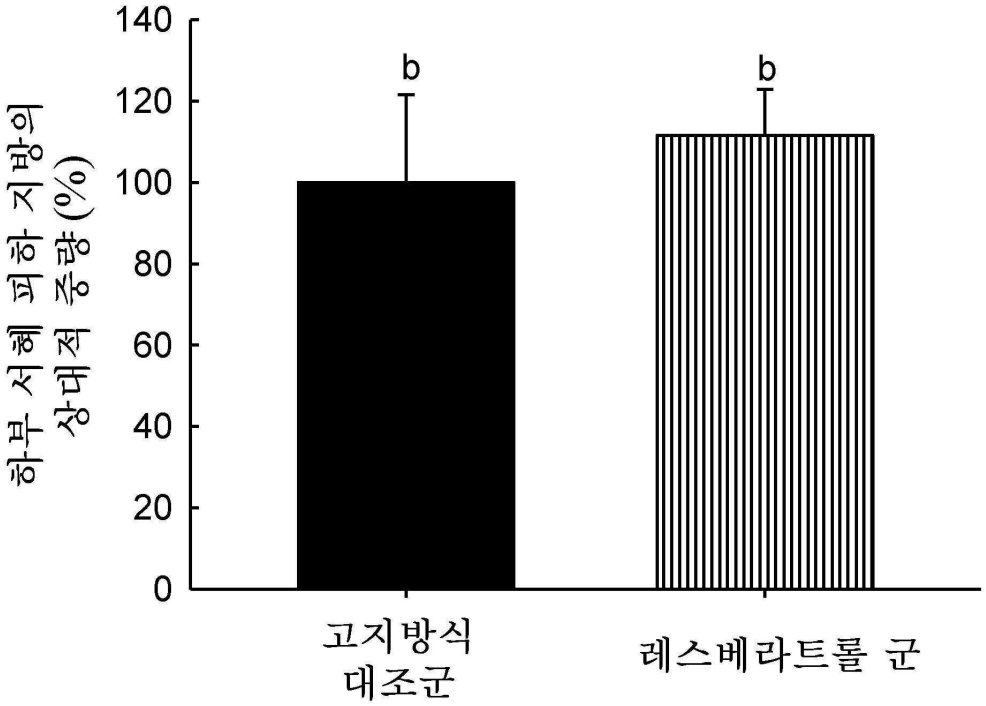
도면3


140
120
100
80
60
40
20
0
하부 서혜 피하 지방의
상대적 중량 (%)
b
ab
a
ab
a
대조군
HS-15 부분 미셀 군
HS-15 미셀 군
ELP 부분 미셀 군
ELP 미셀 군

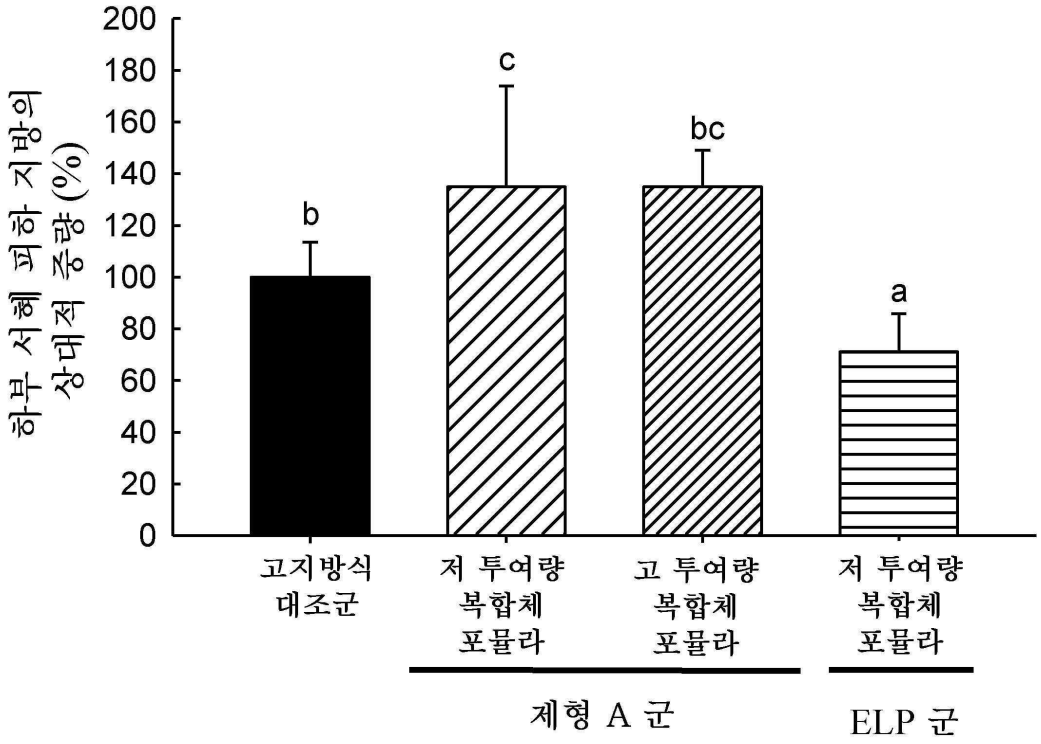
도면4


상대적 증량 증가 (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
b
b
b
ab
a
대조군
HS-15 부분 미셀 군
HS-15 미셀 군
ELP 부분 미셀 군
ELP 미셀 군

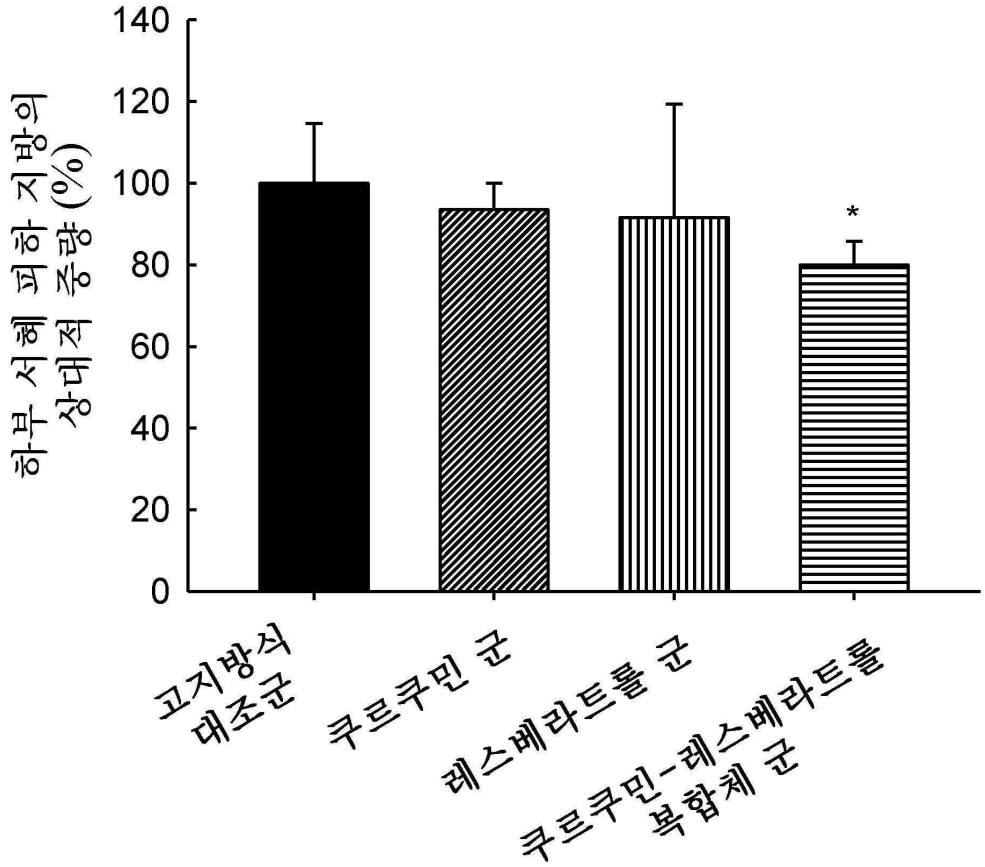
도면5


하부 서혜 피하 지방의
상대적 증량 (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
b
b
고지방식
대조군
레스베라트롤 군

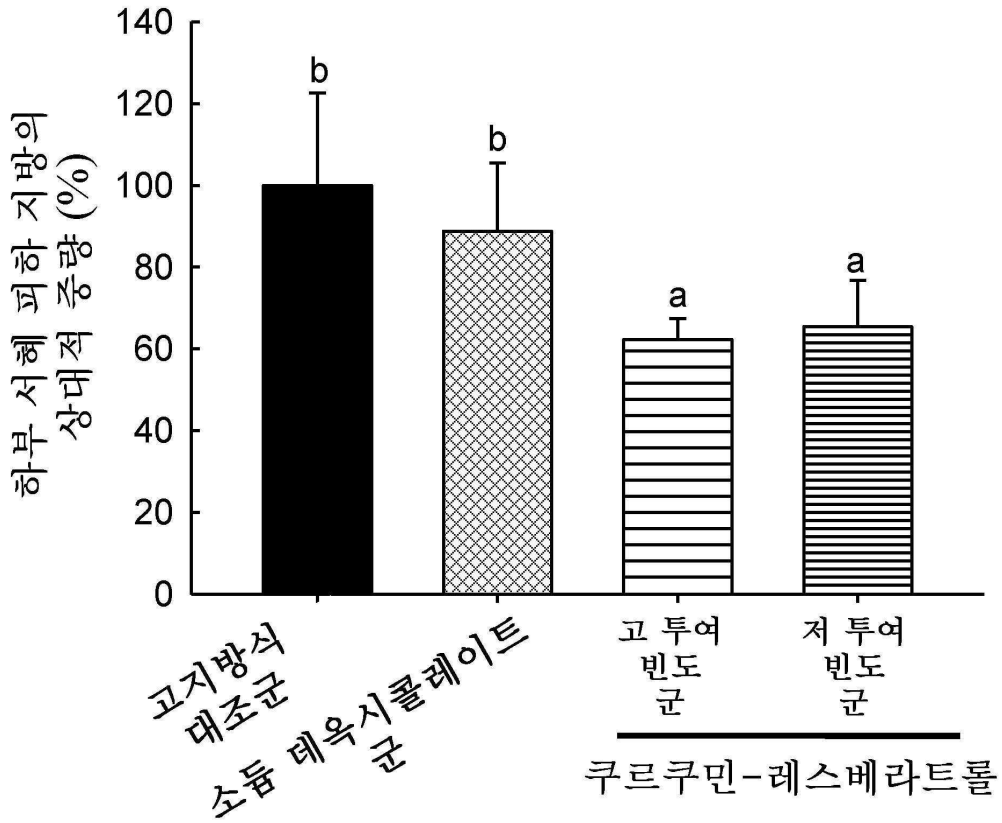
도면6


하루 서혜 피하 지방의
상대적 증량 (%)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
b
c
bc
a
고지방식
대조군
저 투여량
복합체
포뮬라
고 투여량
복합체
포뮬라
저 투여량
복합체
포뮬라
제형 A 군
ELP 군

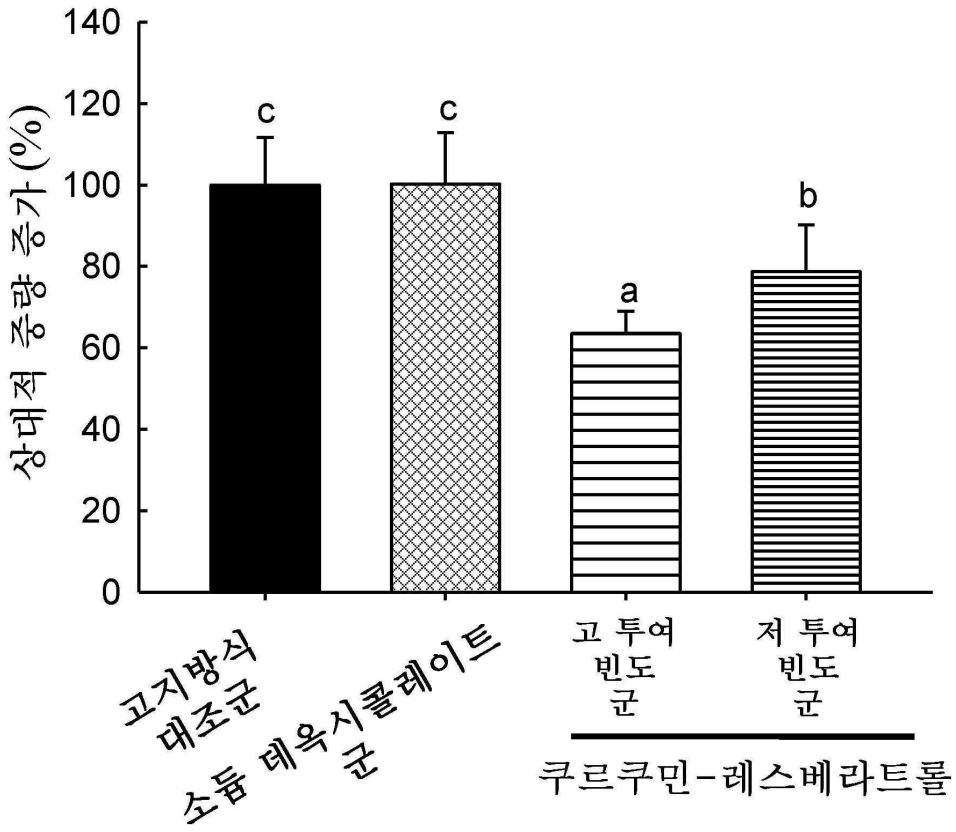
도면7


하루 서혜 피하 지방의
상대적 증량 (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
*
고지방식
대조군
쿠르쿠민 군
레스베라트롤 군
쿠르쿠민-레스베라트롤
복합체 군

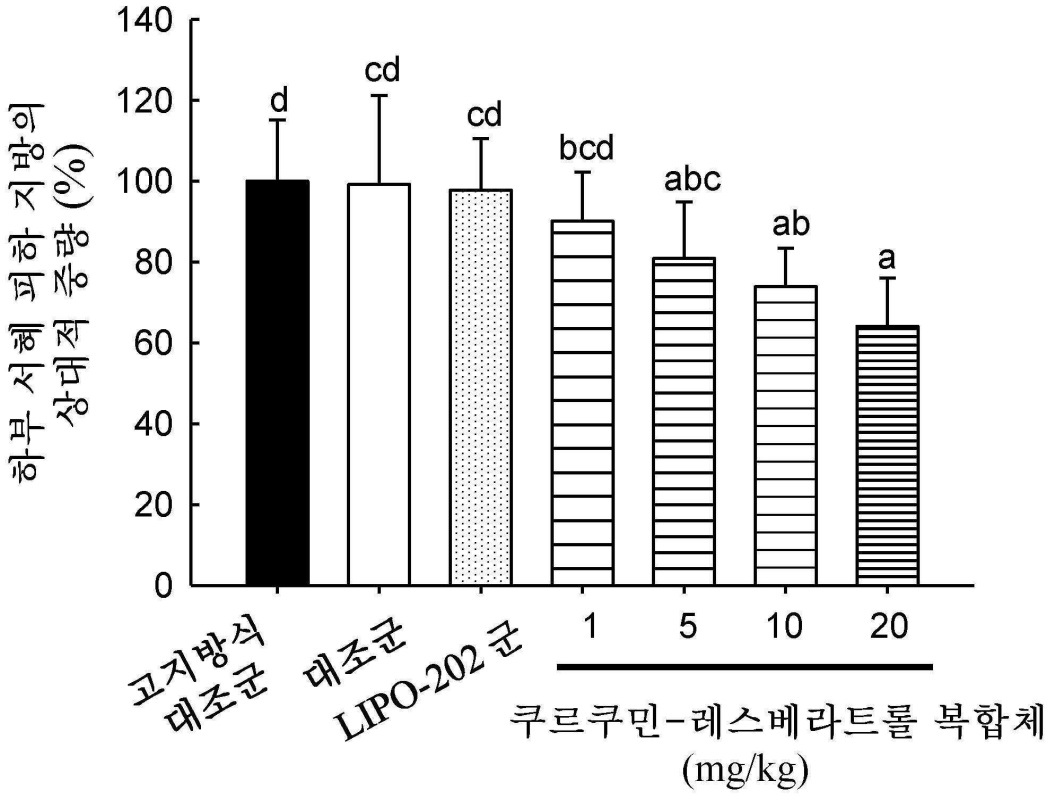
도면8a


하부 서혜 피하 지방의
상대적 증량 (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
b
b
a
a
고지방식
대조군
소듐 데옥시콜레이트
군
고 투여
빈도
군
저 투여
빈도
군
쿠르쿠민-레스베라트롤

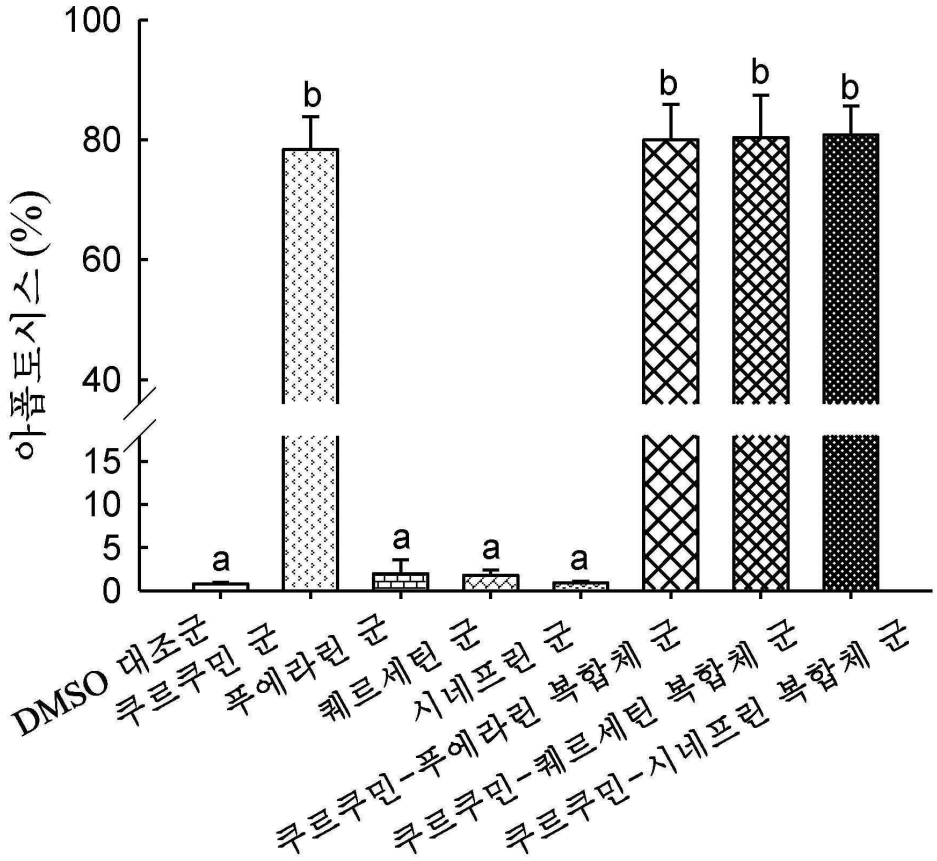
도면8b


상대적 중량 증가 (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
c
c
a
b
고지방식 대조군
소듐 데옥시콜레이트 군
고 투여 빈도 군
저 투여 빈도 군
쿠르쿠민-레스베라트롤

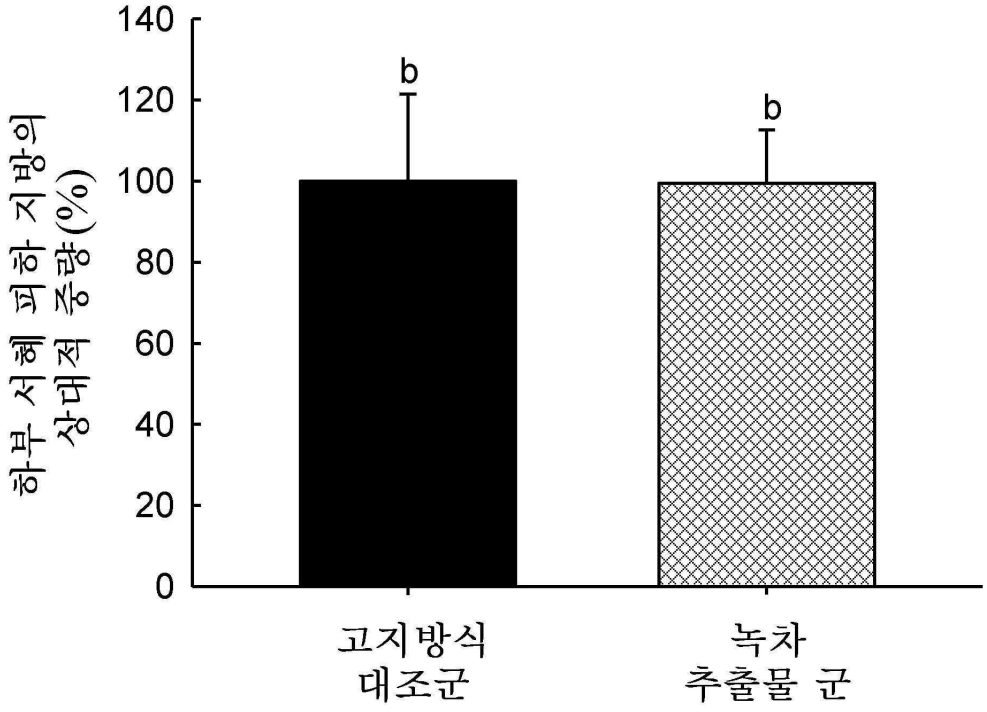
도면9


하부 서혜 피하 지방의 상대적 중량 (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
d
cd
cd
bcd
abc
ab
a
고지방식 대조군
대조군
LIPO-202 군
1
5
10
20
쿠르쿠민-레스베라트롤 복합체 (mg/kg)

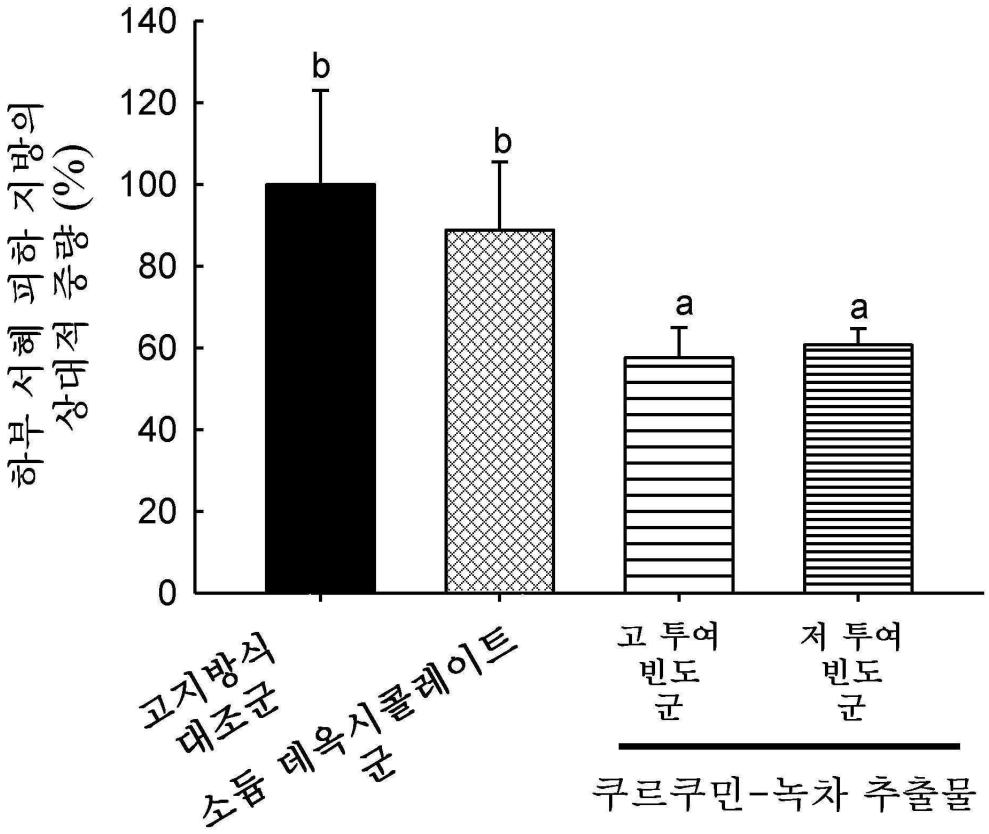
도면10


아폽토시스 (%)
100
80
60
40
15
10
5
0
a
b
a
a
a
b
b
b
DMSO 대조군
쿠르쿠민 군
푸에라린 군
퀘르세틴 군
시네프린 군
쿠르쿠민-푸에라린 복합체 군
쿠르쿠민-퀘르세틴 복합체 군
쿠르쿠민-시네프린 복합체 군

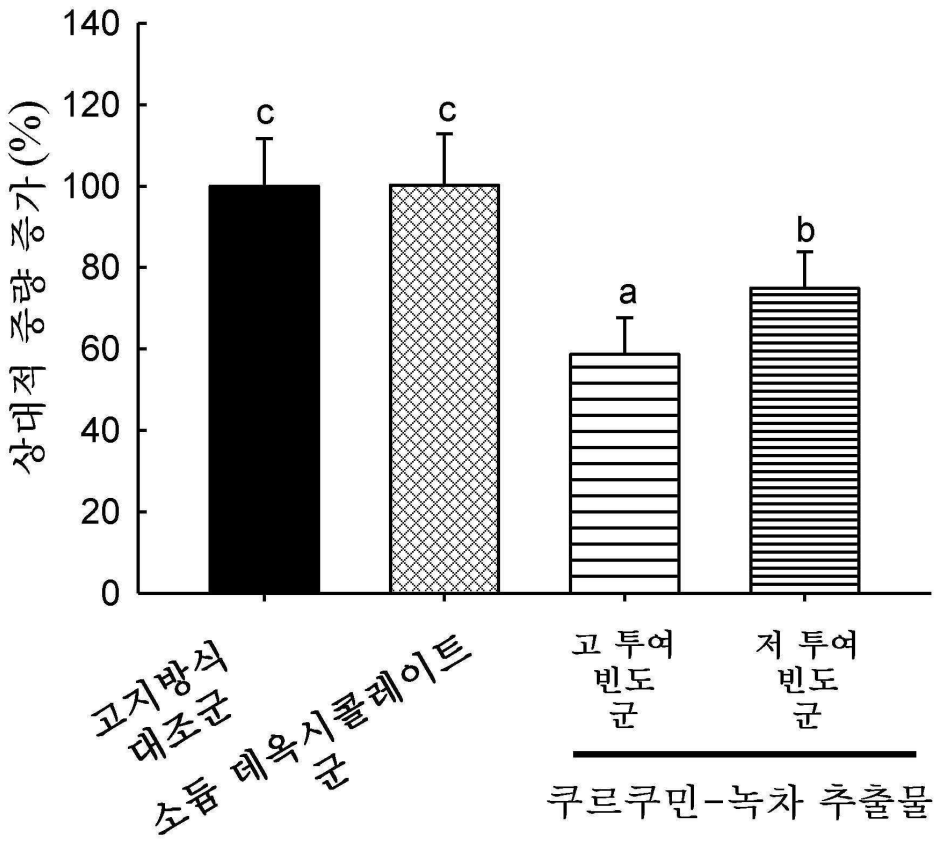
도면11


하부 서혜 피하 지방의
상대적 중량(%)
140
120
100
80
60
40
20
0
b
b
고지방식
대조군
녹차
추출물 군

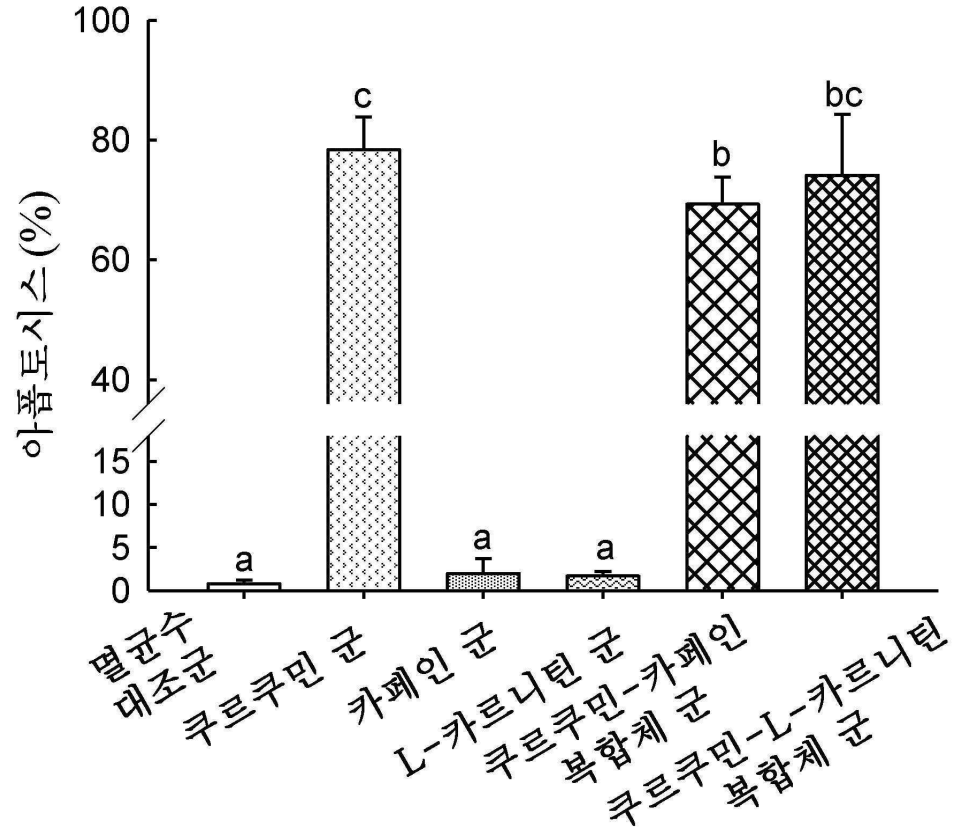
도면12a


하루 서혜 피하 지방의 상대적 중량 (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
b
b
a
a
고지방식 대조군
소듐 데옥시콜레이트 군
고 투여 빈도 군
저 투여 빈도 군
쿠르쿠민-녹차 추출물

도면12b


상대적 증량 증가 (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
c
c
a
b
고지방식 대조군
소듐 데옥시콜레이트 군
고 투여 빈도 군
저 투여 빈도 군
쿠르쿠민-녹차 추출물

도면13


아폽토시스 (%)
100
80
60
40
15
10
5
0
a
c
a
a
b
bc
멸균수 대조군
쿠르쿠민 군
카페인 군
L-카르니틴 군
쿠르쿠민-카페인 복합체 군
쿠르쿠민-L-카르니틴 복합체 군