



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0044723
(43) 공개일자 2013년05월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 33/24 (2006.01) A61K 31/282 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-0108929

(22) 출원일자 2011년10월24일

심사청구일자 2012년05월10일

(71) 출원인

울산대학교 산학협력단

울산 남구 무거2동 산29

(72) 발명자

최혜선

울산광역시 남구 무거동 대학로1번지, 일와그린빌라 401호

김진천

울산광역시 남구 문수로409번길 20, 201동 1003호 (신정동, 문수로아이파크)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인태백

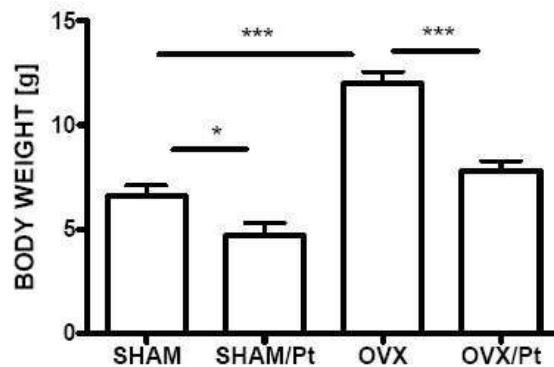
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 백금 나노입자를 포함하는 대사성 질환 치료 또는 예방용 조성물

(57) 요약

본 발명은 백금 나노입자를 유효성분으로 포함하는 대사성 질환 치료 또는 예방용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 상기 백금 나노입자는 난소절제술 후의 체중 증가와 피하 및 내장 지방 증가를 감소시킴으로써 대사성 질환 특히, 폐경 후 비만의 치료 또는 예방에 매우 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

김윤기

경상남도 양산시 일동4길 5 (중부동)

이미현

울산광역시 남구 무거동 산29 자연과학대학 화학·
생명과학부

김지순

울산광역시 남구 신복로45번길 4, 1403호 (무거동,
현대문수팰리스)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2010-0785

부처명 교육과학기술부

연구사업명 지역대학우수과학자지원사업

연구과제명 골대사에서 MCP-1의 역할

주관기관 울산대학교산학협력단

연구기간 2010.05.01 ~ 2011.04.30

특허청구의 범위

청구항 1

백금 나노입자를 유효성분으로 포함하는 대사성 질환 치료 또는 예방용 약학조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 백금 나노입자는 백금의 전기폭발을 통해 제조된 것을 특징으로 하는 대사성 질환 치료 또는 예방용 약학조성물.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 상기 대사성 질환은 폐경 후 비만인 것을 특징으로 하는 대사성 질환 치료 또는 예방용 약학조성물.

청구항 4

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 상기 백금 나노입자는 난소절제술 후의 체중 증가와 피하 및 내장 지방 증가를 감소시키는 것을 특징으로 하는 대사성 질환 치료 또는 예방용 약학조성물.

청구항 5

백금 나노입자를 유효성분으로 포함하는 대사성 질환 개선용 건강식품.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 백금 나노입자를 유효성분으로 포함하는 대사성 질환 특히, 폐경 후 비만의 치료 또는 예방용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 사람에게 있어서 폐경은 체중 증가와 관련된다고 알려져 있다. 설치류에서 난소절제술(OVX) 후 에스트로겐 결핍은 비만을 초래하는 것으로 또한 보고된 바 있다. 많은 여성들에서 대사성 질환의 특징이 에스트로겐 결핍과 함께 나타나고 있다.

[0003] 대사성 질환은 단지 하나의 질환이라고 판단되지 않으며 주로 비만으로부터 유래되는 밀접한 관련이 있는 위험 인자의 조합에 의한 질환으로 판단되어 왔다. 이러한 대사성 질환의 특징은 지방의 축적 특히, 복벽근육과 과다지방조직인 내장지방축적증을 포함한다. 사람에게 대한 연구를 통해 폐경이행기가 복부내 지방과다와 밀접하게 관련됨을 보고하고 있다. 에스트로겐 결핍은 활성산소종의 발생을 변화시켜 항산화 방어를 감소시킴으로써 산화적 스트레스를 유발시킨다. 비만은 또한 대사성 질환의 병인에서 중요한 역할을 수행하는 산화적 스트레스를 증가시킨다. 비만 개체에서의 증가된 지방의 축적은 개체의 지방세포의 크기 뿐 아니라 지방세포의 수의 증가에 의한 것이다. 이러한 과정들은 지방세포 분화의 조절에 의존하게 된다. 지방세포 분화와 관련된 전사 인자의 발현과 활성은 성숙된 지방세포에서의 지방 축적과 내분비적 특성을 부여하는 데에 중요한 표적 유전자 군들을 조절하는 데 큰 역할을 수행한다고 알려져 있다.

[0004] 한편, 현재까지 알려진 비만치료제로는 제니칼(Xenical, 로슈제약회사, 스위스), 리덕틸(Reductil, 에보트사, 미국), 아콕플리아(Acomplia, 사노피아벤티스, 프랑스), 엑소리제(Exolise, 아토파마, 프랑스) 등으로 크게 지방흡수억제제, 식욕억제제, 에너지소비 촉진제로 분류된다. 제니칼의 경우 리파아제 억제제로 소장 및 췌장의 리파아제를 억제하여 지방의 흡수를 방지하는 작용을 하며, 리덕틸의 경우 뇌에서 식욕을 조절하는 호르몬인 노르아드레날린 및 세로토닌의 재흡수를 억제하여 식욕을 억제한다. 또한, 아콕플리아의 경우 뇌에서 식욕을 조절하는 CB1 수용체의 길항제로 작용하여 식욕을 억제하며, 엑소리제의 경우 열생성효과가 있어 신체의 기초대사량을 높여주고, 위장관 리파아제를 억제시켜 지방 흡수를 낮춘다. 현행치료제들은 지용성 비타민 흡수 감소, 고혈압, 우울증, 불안, 자살충동 등의 부작용과 함께 그 효능의 지속성도 낮아, 더욱 개선된 비만치료제의 개발

이 필요하고, 현재 개발되고 있는 제품도 부작용 없이 만족할 만한 치료효과를 가지지 못하기 때문에 새로운 비만치료제의 개발이 요구되고 있다.

[0005] 이에, 본 발명자들은 항산화 활성을 나타내는 물질에 대한 대사성 질환 특히 폐경 후 비만의 치료 효과를 검토 하던 중, 특정 제조방법으로 얻어진 백금 나노입자가 폐경 후 몸무게와 내장 지방증가로 인한 대사질환을 개선 하는 것을 밝혀냄으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 백금 나노입자를 유효성분으로 포함하는 대사성 질환 치료 또는 예방용 약학조성물을 제공하는 데에 있다.

[0007] 또한, 본 발명의 다른 목적은 백금 나노입자를 유효성분으로 포함하는 대사성 질환 개선용 건강식품을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 백금 나노입자를 유효성분으로 포함하는 대사성 질환 치료 또는 예방 용 약학조성물을 제공한다.

[0009] 상기 백금 나노입자는 백금의 전기폭발을 통해 제조될 수 있다.

[0010] 상기 대사성 질환은 폐경 후 비만일 수 있다.

[0011] 상기 백금 나노입자는 난소절제술 후의 체중 증가와 피하 및 내장 지방 증가를 감소시켜 대사성 질환을 치료하 거나 예방할 수 있다.

[0012] 또한, 본 발명은 백금 나노입자를 유효성분으로 포함하는 대사성 질환 개선용 건강식품을 제공한다.

발명의 효과

[0013] 본 발명에 따른 백금 나노입자는 난소절제술 후의 체중 증가와 피하 및 내장 지방 증가를 감소시켜 대사성 질환 특히, 폐경 후 비만의 치료 또는 예방에 매우 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 백금 나노입자 투여에 따른 체중 변화를 나타낸 것이고,

도 2는 백금 나노입자 투여에 따른 피하 지방 변화를 나타낸 것이고,

도 3은 백금 나노입자 투여에 따른 내장 지방 변화를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명의 일실시예에 따르면, 백금 나노입자를 위내로 투여하면 난소절제술(OVX)에 따른 체중 증가와 피하 및 내장 지방의 증가를 효과적으로 감소시키는 것을 확인하였다.

[0016] 첨부된 도면을 참조하여 본 발명을 보다 상세하게 설명하면 다음과 같다.

[0017] 도 1에 도시된 바와 같이, 백금 나노입자가 투여된 마우스에서는 OVX에 따른 체중 증가가 유의성 있게 감소되었으며, sham 수술 후 양자 간의 체중 변화에도 약간 유의성 있게 감소되었다.

[0018] 도 2 및 도 3에 도시된 바와 같이, 백금 나노입자가 투여된 마우스에서는 OVX에 따른 피하 지방 및 내장 지방 증가가 유의성 있게 감소되었으며, sham 수술 후 양자 간에 어떠한 유의적인 차이가 나지 않았다.

[0019] 따라서, 본 발명에 따른 백금 나노입자는 OVX에 따른 체중 증가와 피하 지방 및 내장 지방 증가를 유의성 있게 감소시킴으로써 OVX-유도 대사성 질환, 특히 폐경 후 비만의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있음을 확인 하였다.

[0020] 그러므로, 본 발명은 백금 나노입자를 유효성분으로 포함하는 대사성 질환 치료 또는 예방용 약학조성물을 제공

할 수 있다.

- [0021] 본 명세서에서 대사성 질환이라 함은 생체내 물질대사 장애에 의해 발생하는 질환으로서, 당뇨, 비만, 지방간, 고지혈증, 심혈관 질환, 동맥경화증 및 지질 관련 대사증후군 등을 포함하며, 본 발명에서는 특히 폐경 후 비만을 의미한다.
- [0022] 본 발명에 따른 백금 나노입자는 백금의 전기폭발을 통해 제조될 수 있으며, 보다 상세하게는 증류수에서 백금의 전기 폭발 즉, 0.1 mm 와이어에 대하여 3 kV의 하전 전압을 가해 전기 폭발시켜 분산성이 매우 우수한 백금 현탁액을 제조할 수 있다.
- [0023] 본 발명에 따른 약학조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함할 수 있다. 상기에서 "약학적으로 허용되는"이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증 등과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다. 약학적으로 허용되는 담체로는 예를 들면, 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등과 같은 경구 투여용 담체 및 물, 적합한 오일, 식염수, 수성 글루코스 및 글리콜 등과 같은 비경구 투여용 담체 등이 있으며 안정화제 및 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 안정화제로는 아황산수소나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 항산화제가 있다. 적합한 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올이 있다. 그밖의 약학적으로 허용되는 담체로는 다음의 문헌에 기재되어 있는 것을 참고로 할 수 있다(Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995).
- [0024] 본 발명에 따른 약학조성물은 상술한 바와 같은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 당업계에 공지된 방법에 따라 적합한 형태로 제형화 될 수 있다. 즉, 본 발명의 약학조성물은 공지의 방법에 따라 다양한 비경구 또는 경구 투여용 형태로 제조될 수 있으며, 비경구 투여용 제형의 대표적인 것으로는 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다. 주사용 제형은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면, 각 성분을 식염수 또는 완충액에 용해시켜 주사용으로 제형화될 수 있다. 또한, 경구 투여용 제형으로는, 이에 한정되지는 않으나, 분말, 과립, 정제, 환약 및 캡슐 등이 있다.
- [0025] 상기와 같은 방법으로 제형화된 약학조성물은 유효량으로 경구, 경피, 위내, 피하, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있으며, 상기 유효량이란 환자에게 투여하였을 때, 예방 또는 치료 효과를 나타내는 양을 의미한다.
- [0026] 본 발명에 따른 약학조성물의 투여량은 투여 경로, 투여 대상, 연령, 성별 체중, 개인차 및 질병 상태에 따라 적절히 선택할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 약학조성물은 질환의 정도에 따라 유효 성분의 함량을 달리 할 수 있으나, 0.001 내지 100mg/kg으로, 바람직하게는 0.01 내지 10mg/kg을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다.
- [0027] 본 발명에 따른 화합물은 50% 치사량(LC₅₀)이 5 g/kg 이상으로 안정성이 확보된 것으로서, 본 발명의 약학조성물에 사용할 수 있다.
- [0028] 또한, 본 발명은 백금 나노입자를 유효성분으로 포함하는 대사성 질환 개선용 건강식품을 제공할 수 있다.
- [0029] 상기 건강식품은 분말, 과립, 정제, 캡슐, 시럽 또는 음료의 형태로 제공될 수 있으며, 상기 건강식품은 유효성분인 본 발명에 따른 화합물 이외에 다른 식품 또는 식품 첨가물과 함께 사용되고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적 예를들어 예방, 건강 또는 치료적 처치에 따라 적절하게 결정될 수 있다.
- [0030] 상기 건강식품에 함유된 화합물의 유효용량은 상기 약학조성물의 유효용량에 준해서 사용할 수 있으나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있음은 확실하다.
- [0031] 상기 건강식품의 종류에는 특별한 제한이 없고, 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등을 들 수 있다.
- [0032] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의해 보다 상세하게 설명하도록 한다. 다만, 이러한 실시예에 의해 본 발명이

한정되는 것은 아니다.

[0033] <실시예 1> 백금 나노입자 제조

[0034] 백금 나노입자는 알려진 한 단계 공정(*J. Kor. Powder Metal Inst.*, 16, 217-222, 2009)에 의해 제조하였다. 즉, 증류수에서 백금의 전기 폭발 즉, 0.1 mm 와이어에 대하여 3 kV의 하전 전압을 가하여 매우 분산성이 우수한 백금 현탁액을 제조하였다. 상기 백금 나노입자는 UV 하에서 1일 동안 멸균되었으며, 처리 전 1 내지 5%(v/v) α-MEM으로 조정하였다.

[0035] <실험예 1> OVX-유도성 골소실 보호 효과 검토

[0036] 6주령 C57BL/6J 마우스(Jackson Laboratory로부터 구매)를 울산대학교 면역조절연구센터(IRC)에서 사육하였으며, OVX(n=13)군과 대조군(n=11)으로 분류하였다. 백금 나노입자는 인산 완충 생리식염수(PBS) 용액으로 매일 준비하여 사용하였다. 수술 후, 비히클(n=12) 또는 백금 나노입자(n=12)를 각각 0.5 mL의 용량으로 식도 캐놀라를 통해 8주 동안 매일 위내로 주입하였으며, 골밀도를 분석하였다. 모든 마우스는 IRC의 무특이병원균(SPF) 동물 설비에서 사육되었으며, IRC의 실험동물관리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)의 가이드라인(2010-021)에 따라 취급하였다. 마우스를 희생시킨 후, 복강내, 복강외, 골반내 지방 조직을 포함한 피하 지방 및 내장 지방을 절제하고, 칭량하였다.

[0037] 그 결과, 도 1과 같이 백금 나노입자의 투여에 따라 OVX 유도 체중 증가가 유의성 있게 감소하였으며, 도 2와 같이 백금 나노입자 투여에 따라 OVX 유도 피하 지방의 증가가 유의성 있게 감소하였고, 도 3과 같이 백금 나노입자 투여에 따라 OVX 유도 내장 지방의 증가가 유의성 있게 감소하였다. 한편, sham 수술 후에는 체중 변화를 제외하고는 둘 간의 유의적인 차이가 나타나지 않았다.

[0038] 따라서, 백금 나노입자는 OVX-유도성 체중 증가 및 지방 증가를 유의성 있게 감소시킴을 확인할 수 있었다.

[0039] <실험예 2> 독성실험

[0040] 백금 나노입자를 인산 완충 생리식염수(PBS)에 현탁하여 1g/kg 및 5g/kg의 용량으로 암컷 C57BL/6 마우스에 매일, 8주간 경구투여하여 마우스의 생존율 및 체중을 조사하였다.

[0041] 이러한 투여 후 동물의 폐사여부, 임상증상, 체중변화를 관찰하고 혈액학적 검사와 혈액생화학적 검사를 실시하였으며, 부검하여 육안으로 복강장기와 흉강장기의 이상여부를 관찰하였다.

[0042] 그 결과, 모든 동물에서 특기할 만한 임상증상이나 폐사된 동물은 없었으며, 체중변화, 혈액검사, 혈액생화학 검사, 부검소견 등에서도 독성변화는 관찰되지 않았다.

[0043] 이상의 결과, 본 발명의 백금 나노입자는 마우스에서 5g/kg까지 독성변화를 나타내지 않으며, 따라서, 경구 투여 중간치사량(LD50)은 5g/kg 이상인 안전한 물질로 판단되었다.

[0044] 하기에 본 발명에 따른 백금 나노입자를 포함하는 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0045] <처방예 1> 약학조성물의 처방예

[0046] <처방예 1-1> 산제의 제조

[0047] 백금 나노입자 20 mg, 유당 100 mg 및 탈크 10 mg을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0048] <처방예 1-2> 정제의 제조

[0049] 백금 나노입자 20 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2 mg을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0050] <처방예 1-3> 캡슐제의 제조

[0051] 백금 나노입자 10 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

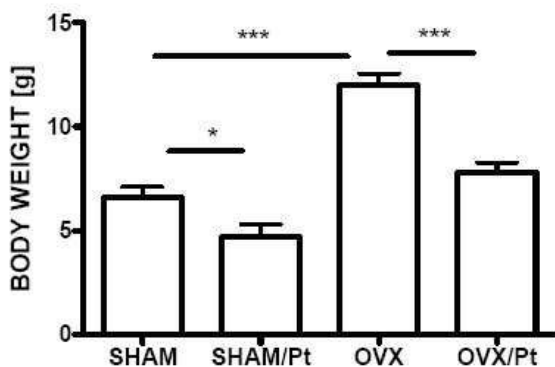
[0052] <처방예 1-4> 주사제의 제조

[0053] 백금 나노입자 5 mg, 주사용 멸균 증류수 적량 및 pH 조절제 적량을 혼합한 후 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2mL) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.

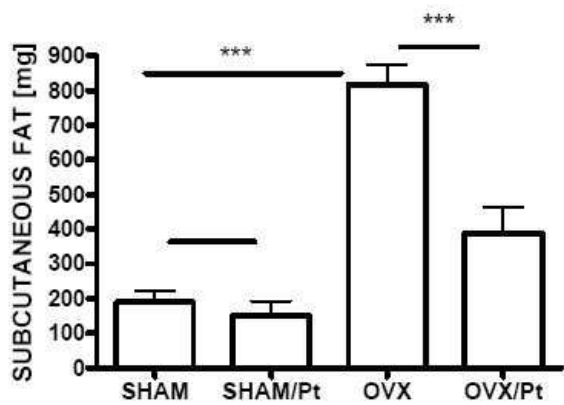
- [0054] <처방예 1-5> 연고제의 제조
- [0055] 백금 나노입자 10mg, PEG-4000 250mg, PEG-400 650mg, 백색바셀린 10mg, 파라옥시안식향산메칠 1.44mg, 파라옥시안식향산프로필 0.18mg 및 잔량의 정제수를 혼합한 후 통상의 연고제의 제조방법에 따라서 연고제를 제조하였다.
- [0056] <처방예 2> 건강보조식품
- [0057] <처방예 2-1> 건강식품의 제조
- [0058] 백금 나노입자 1 mg, 비타민 혼합물 적량(비타민 A 아세테이트 70 μ g, 비타민 E 1.0 mg, 비타민 B 1 0.13 mg, 비타민 B 2 0.15 mg, 비타민 B 6 0.5 mg, 비타민 B 12 0.2 μ g, 비타민 C 10 mg, 비오틴 10 μ g, 니코틴산아미드 1.7 mg, 엽산 50 μ g, 판토텐산 칼슘 0.5 mg) 및 무기질 혼합물 적량(황산제1철 1.75 mg, 산화아연 0.82 mg, 탄산마그네슘 25.3 mg, 제1인산칼륨 15 mg, 제2인산칼슘 55 mg, 구연산칼륨 90 mg, 탄산칼슘 100 mg, 염화마그네슘 24.8 mg)을 혼합한 다음 과립을 제조하고 통상의 방법에 따라 건강식품을 제조하였다.
- [0059] <처방예 2-2> 건강음료의 제조
- [0060] 백금 나노입자 1 mg, 구연산 1000 mg, 올리고당 100 g, 매실농축액 2 g, 타우린 1 g 및 정제수를 가하여 전체 900 ml가 되도록 하며, 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 L 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관하였다.
- [0061] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

