



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0103528
(43) 공개일자 2008년11월27일

(51) Int. Cl.

A23L 1/304 (2006.01) A61K 33/06 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7019993

(22) 출원일자 2008년08월14일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년08월14일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2007/052906

국제출원일자 2007년02월13일

(87) 국제공개번호 WO 2007/094486

국제공개일자 2007년08월23일

(30) 우선권주장

60/774,374 2006년02월17일 미국(US)

JP-P-2006-00041158 2006년02월17일 일본(JP)

(71) 출원인

베리트론 리미티드

영국 런던 이씨4와이 0디엑스 블랙프리어스 50 빅
토리아 엠뱅크먼트 카멜리트

(72) 발명자

마츠다 히데아키

일본 오사카후 하비키노시 하비키노 4쵸메 14-23

이와키 마사히로

일본 나라켄 나라시 산조쵸 574-11

가와세 아츠시

일본 오사카후 오사카시 조토쿠 스와 2-7-28-404

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 칼슘 흡수 촉진제

(57) 요약

본 발명은 식이섬유를 동시에 섭취하면서 일상에서 이용할 수 있는, 아라비아고무를 포함하는 칼슘 흡수 촉진제를 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

아라비아고무를 포함하는 칼슘 흡수 촉진제.

청구항 2

칼슘제 및 제 1 항에 따른 촉진제를 포함하는 칼슘강화식품.

청구항 3

칼슘강화식품 제조에 있어서 제 1 항의 촉진제의 용도.

청구항 4

동시, 분리 또는 연속적으로 치료에 사용되는 조합 제제로서의 아라비아 고무 및 칼슘제를 포함하는 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 칼슘 결핍증 관련 질병의 예방 또는 치료에서의 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 질병이 골다공증 또는 골연화증인 조성물.

청구항 7

칼슘 결핍증 관련 질병의 치료 또는 예방용 약제 제조에 있어서 아라비아고무의 용도.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 약제가 추가로 칼슘제를 포함하는 용도.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 질병이 골다공증 또는 골연화증인 용도.

청구항 10

만성 신부전, 또는 만성 신부전에 관련된 칼슘 결핍증의 치료 또는 예방용 약제 제조에 있어서 제 1 항의 촉진제의 용도.

청구항 11

죽상동맥경화증, 심장동맥병, 허혈성 심장병, 고지혈증 및 고혈압을 포함하는 심혈관 장애의 치료 또는 예방용 약제 제조에 있어서 제 1 항의 촉진제의 용도.

청구항 12

고콜레스테롤성 대상체의 콜레스테롤의 치료 또는 감소용 약제 제조에 있어서 제 1 항의 촉진제의 용도.

청구항 13

말라리아 치료 또는 예방용 약제 제조에 있어서 제 1 항의 촉진제의 용도.

청구항 14

폐양 대장염의 치료 또는 예방용 약제 제조에 있어서 제 1 항의 촉진제의 용도.

청구항 15

잇몸염 또는 치면세균막의 치료 또는 예방용 약제 제조에 있어서 제 1 항의 촉진제의 용도.

청구항 16

알츠하이머병 또는 노인치매를 포함하는 학습 장애의 치료 또는 예방용 약제 제조에 있어서 제 1 항의 촉진제의 용도.

청구항 17

제 10 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제에 추가로 칼슘제가 포함되는 용도.

명세서

기술 분야

<1> 본 발명은 칼슘 흡수를 촉진하기 위한 제제에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 생체 내의 칼슘 수준은 위장관으로부터의 흡수와 배출, 및 신장 신세뇨관의 재흡수와 배출 사이를 각각 균형잡히게 하여 항상 유지된다. 따라서, 칼슘 결핍증은 만성 신부전의 징후 중 하나이다. 또한, 칼슘을 많이 함유하는 각종 식품들을 찾아내는 것은 용이한 일이 아니며, 다수 경우에는 흡수 효율도 불충분하기 때문에, 칼슘 결핍증은 종종 발견된다. 칼슘 결핍은 부서지기 쉬운 골의 원인으로, 골다공증 및 골연화증을 일으킬 수 있어, 소장으로부터의 칼슘 흡수 및/또는 칼슘의 골흡수의 효율을 개선하는 방법을 수립하는 것을 희망하고 있다.
- <3> 양호한 심기능에 있어서는 혈중 칼슘 농도의 균형 유지가 필수적이므로, 칼슘 결핍증은 또한 죽상동맥경화증, 심장동맥병, 허혈성 심장병, 고지혈증 및 고혈압과 같은 심혈관 장애와 연결되어져 있다. 칼슘은 또한 콜레스테롤 수준을 낮추는 것으로 알려져 있다.
- <4> 칼슘 흡수의 개선으로 이득을 얻을 수 있는 기타 증상들로는 말라리아, 켈양대장염, 잇몸염 또는 치면세균막, 및 알츠하이머병 또는 노인치매와 같은 학습장애이다.
- <5> GA 는 아카시아 세네갈 (Acacia senegal: Leguminosae) 또는 기타 아카시아 종 (Leguminosae) 의 줄기 및/또는 가지로부터 수득되는 점착성 삼출물이다. GA 의 주성분은 아라브산 (arabic acid) (79 내지 81%) 로, 이는 Ca, Mg 및/또는 K 염으로서 존재한다. GA 를 산 가수분해 하면, L-아라비노오스, D-갈락토오스, L-램노오스 및 D-글루쿠론산이 수득된다. 게다가, GA 에는 소량의 미네랄 및 단백질과 함께 미량의 가수분해효소 및 산화효소가 존재한다.
- <6> 고대 이집트 시대에서부터, GA 는 치주병 및 치조농루증의 치료 (잇몸 출혈을 치료, 잇몸의 궤양을 제거 또는 이의 성장을 촉진시킴); 폐 장애 및 간 장애의 치료용 민간 의약품로서 사용되어 왔다.
- <7> 현재 GA 는 쥬스 및 아이스크림의 성분을 균일하게 유지하는 유화 향료, 사탕 형태를 유지하는 식품 첨가제 및 정제 압축 또는 액상 제형 성분의 불균등화 방지를 위한 의약품 안정제로서 사용된다.
- <8> GA 는 소화 효소에 의해 소화되기 곤란한 식이섬유이고, 일반적으로는 위장관으로부터의 칼슘 흡수를 막는 것으로 공지되어 있다. Tokyo Kokai H09-67257 (1997) 에는, 분자량이 더 큰 키틴이 칼슘, 마그네슘 등과 같은 미네랄의 흡수를 방해하기 때문에, 이의 분자량을 감소시킴으로써 키틴으로의 미네랄 흡수에 대한 촉진 효과를 부여하는 시도가 개시되어 있다. 또한, 식이섬유에 젓당 또는 당 알코올을 첨가해 칼슘 흡수를 개선하는 방법도 제안되어 있다 (Tokyo Kokai 2002-142721).
- <9> GA 에 관해서, 물 및 나트륨 이온의 소장으로부터의 흡수에 대한 촉진 효과는 개시되어 있으나, 칼슘의 소장으로부터의 흡수 또는 골 흡수에 대한 촉진 효과는 보고되어 있지 않았다.

발명의 상세한 설명

<10> 본 발명의 개시

<11> 식이섬유는 식사 후 위장관으로부터의 글루코오스 섭취 속도를 제어함으로써 혈당의 급속한 상승을 억제하고 장 내의 유해한 물질들을 합동 배출로 변비를 방지시키기 때문에, 가장 중요한 영양소 중 하나로 여겨지고 있다.

<12> 본 발명은 임의로는 상기 식이섬유로, 칼슘이 결핍되지 않도록, 매일 섭취될 수 있는 칼슘 흡수 촉진제를 제공

한다. 본 발명자들은 뜻밖에도 위장관으로부터의 칼슘 흡수에 대한 GA의 촉진 효과를 밝혀내었다.

- <13> 본 발명의 제 1 국면에 의하면, 아라비아고무를 포함하는 칼슘 흡수 촉진제가 제공된다.
- <14> 본 발명의 제 2 국면에 의하면, 상기에 정의된 바와 같은 촉진제 및 칼슘제를 포함하는 칼슘 강화 식품이 존재한다.
- <15> 본 발명의 제 3 국면에 의하면, 칼슘 강화 식품 제조에 있어서 상기에 정의된 바와 같은 촉진제의 용도가 제공된다.
- <16> 본 발명의 제 4 국면에 의하면, 동시, 분리 또는 연속적으로 치료에 사용되는 조합 제제로서, 조성물은 아라비아고무 및 칼슘제를 포함한다.
- <17> 본 발명의 제 5 국면에 의하면, 칼슘 결핍증 관련 질병의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에 있어서 아라비아고무의 용도가 제공된다.
- <18> 본 발명의 제 6 국면에 의하면, 만성 신부전 또는 만성 신부전과 관련된 칼슘 결핍증의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에 있어서 상기에 정의된 바와 같은 촉진제의 용도가 제공된다.
- <19> 본 발명의 제 7 국면에 의하면, 죽상동맥경화증, 심장동맥병, 허혈성 심장병, 고지혈증 및 고혈압 하나 이상을 포함하는 심혈관 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에 있어서 상기에 정의된 바와 같은 촉진제의 용도가 제공된다.
- <20> 본 발명의 제 8 국면에 의하면, 고콜레스테롤성 환자에 있어서 콜레스테롤의 치료 또는 감소를 위한 약제 제조에 있어서, 상기에 정의된 바와 같은 촉진제의 용도가 제공된다.
- <21> 본 발명의 제 9 국면에 의하면, 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에 있어서, 상기에 정의된 바와 같은 촉진제의 용도가 제공된다.
- <22> 본 발명의 제 10 국면에 의하면, 췌양대장염의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에 있어서, 상기에 정의된 바와 같은 촉진제의 용도가 제공된다.
- <23> 본 발명의 제 11 국면에 의하면, 잇몸염 또는 치면세균막의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에 있어서, 상기에 정의된 바와 같은 촉진제의 용도가 제공된다.
- <24> 본 발명의 제 12 국면에 의하면, 알츠하이머병 또는 노인치매와 같은 학습 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에 있어서, 상기에 정의된 바와 같은 촉진제의 용도가 제공된다.
- <25> 칼슘 결핍은 부서지기 쉬운 골의 원인이며, 골다공증 및 골연화증을 일으킬 수 있다. 본 발명은 중요한 영양소 중 하나인 식이섬유를 동시에 섭취하면서 소장으로부터의 칼슘 흡수 및/또는 칼슘의 골 흡수의 효율을 개선시켜 상기 질병을 예방가능하게 한다. 따라서, 본 발명은 또한 골다공증 및/또는 골연화증의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에 있어서의 아라비아 고무이다. 상기 약제는 또한 칼슘 보충제/제제를 포함할 수 있다.
- <26> **도면의 간단한 설명**
- <27> 도 1은 회수한 관류 용액에 잔류하는 칼슘 함량 비를 나타낸다. 칼슘 (1 mg/mL), 또는 칼슘 및 GA (7.5%)를 함유하는 관류 용액을 관을 통해 유동시키고, 각 샘플을 500 μ L 씩 관류 개시 후 10, 20, 30, 40, 50 및 60분 간격으로 회수했다.
- <28> 도 2는 3일 동안 총 칼슘의 뇨 중 배출량을 나타낸다. 칼슘, GA, 또는 칼슘 + GA를 함유하는 물을 래트에 투여하고 그 결과를 각각 +Ca, +GA 및 +[Ca + GA]로 나타냈다.
- <29> 도 3은 칼슘 및/또는 GA의 공급에 의한 래트에서의 체중 증가에 대한 효과를 나타낸다. "대조군" 및 "무(無) Ca"란 각각 통상식 및 칼슘-결핍식으로 먹인 군의 체중을 의미한다.
- <30> 도 4는 칼슘 및/또는 GA 공급에 의한 래트에서의 대퇴골 정도에 대한 효과를 나타낸다. "대조군" 및 "무 Ca"란 상기와 동일한 의미이다.
- <31> 도 5는 칼슘 및/또는 GA 공급에 의한 래트 대퇴골에서의 Ca, Zn, Mg 및 P의 함량에 대한 효과를 나타낸다. "대조군" 및 "무 Ca"란 상기와 동일한 의미이다.

- <32> 도 6 은 칼슘 및/또는 GA 의 공급에 의한 래트의 혈중 ALP 에 대한 효과를 나타낸다. "대조군" 및 "무 Ca" 란 상기와 동일한 의미이다.
- <33> **본 발명을 실시하기 위한 최선의 양태**
- <34> 본 발명의 수용성 고무로서, 아카시아 세네갈 및 아카시아 세알 (Acacia seyal) 과 같은 아카시아 종 (Leguminosae) 의 줄기 및/또는 가지로부터의 점착성 삼출물이 그의 온전한 형태로 사용될 수 있다. 용이한 이용가능성 및 용이한 제형화 관점에서 볼 때, 상기 고무의 건조 분말 및/또는 상기 고무의 추출물이 바람직하다.
- <35> 바람직한 추출 용매는 물이다. 수성 추출물은 그대로 또는 농축, 희석 및/또는 정제 후에 사용될 수 있다.
- <36> 건조 분말 및/또는 추출물은 컬럼 크로마토그래피로 정제될 수 있다.
- <37> 본 발명의 촉진제는 이를 칼슘 함유 식품, 예를 들어 우유, 요구르트, 치즈 등과 같은 유제품과 혼합함으로써, 그리고 칼슘이 부족하거나 칼슘이 포함되지 않은 식품의 경우에는 칼슘제를 첨가함으로써 사용될 수 있다. 상기 경우에 사용되는 칼슘제에는 이에 제한되지는 않지만, 탄산칼슘, 칼슘 락테이트, 칼슘 글루코네이트, 칼슘 아세테이트, 칼슘 시트레이트, 인산칼슘, 염화칼슘 및 수산화칼슘과 같은 칼슘 염을 포함하는 식품 첨가제; 및 조가비분 (shell meal), 산호 분말, 달걀 껍질, 우유, 소 골 분말과 같은 천연물이 포함된다.
- <38> 칼슘 부족을 보충하기 위해서, 본 발명의 촉진제는 각종 식품 및 음료 (칼슘강화 식품) 와 혼합되어 사용될 수 있을 뿐 아니라 상기에 기술된 칼슘제와도 조합되어 사용될 수 있다. 상기 칼슘강화 식품에는 이에 제한되지는 않지만 탄산 음료, 과일 주스, 발효 음료, 우유와 같은 젖 음료; 아이스 크림, 아이스 밀크와 같은 빙과류; 요구르트, 치즈와 같은 유제품; 햄, 소세지와 같은 인스턴트 가공육; 어묵 제품; 빵 핫케이크, 가공식품, 크림 카라멜, 스프 등이 포함된다.
- <39> 필요한 경우, 적절한 양의 설탕, 꿀, 글리세린 및 아스파르탐과 같은 감미료, 마늘 및 생강과 같은 향신료, 과일 맛 향료와 같은 향미료, 에틸렌디아민 디소듐염 및 소듐 티오술파이트와 같은 항산화제, 류신, 메티오닌, 리신 및 타우린과 같은 아미노산, 및 비타민 A, 비타민 B, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E 및 니코틴아미드와 같은 비타민이 상기 음료 제형물에 첨가될 수 있다.
- <40> 오렌지주스, 그레이프푸르츠 주스와 같은 천연 주스, 및 야채 주스 (케일, 어린잎 또는 보리) 및/또는 인삼 및 어린사슴뿔과 같은 생약 추출물도 또한 경구 투여용으로 상기 음료 제형물에 첨가될 수 있다.
- <41> 본 발명의 촉진제는 또한 인간 이외의 동물에도 이용가능하며, 개 사료 또는 고양이 사료와 같은 애완동물의 사료 및 가축 사료로서도 사용할 수 있다.
- <42> 상기와 같이 본 발명의 촉진제는 음식물 또는 음료와 함께 또는 단독으로 경구로 섭취될 수 있다. 상기 촉진제의 섭취량은 각 식품 또는 음료의 제형; 및 상기 촉진제를 섭취하는 사람의 성별, 연령 및 체중에 따라 좌우되지만, 통상적으로는, 1 ~ 100 g/일, 바람직하게는 10 ~ 50 g/일, 더욱 바람직하게는 10 ~ 20 g/일이다. 상기 촉진제는 냉수, 뜨거운 물 또는 알코올에 용해 또는 현탁된 후, 각종 제형 형태로 섭취될 수 있다.

실시예

- <43> 창자로부터의 칼슘 흡수에 대한 GA 의 효과를 이하의 방법에 따라 어세이하였다.
- <44> 각 시험에서, SANKYO Foods Industry Corp. 사에서 수득한 정제된 GA 및 칼슘 L-락테이트 (Sigma) 를 이용하였는데, 후자는 용해도가 높고 (9600 mg/100 g H₂O), 식품 맛에 영향을 끼치지 않는 것으로 공지되어 있다. 체중이 200 내지 250 g, 특히 칼슘 골 흡수 연구 실험 (시험예 3) 에서는 약 120 g 인 수컷 Wistar 래트를 실험 동물로 사용했다.
- <45> 시험예 1 - 관류법 (인 시츄 (in situ)) 을 이용한 소장으로부터의 흡수 효율 연구
- <46> 1. 방법
- <47> 펜토바르비탈 (50 mg/mL/kg, i.p.) 로 마취된 래트를 개복해 실리콘 튜브를 십이지장 및 충수에 삽입했다. 칼슘 (1 mg/mL), 또는 칼슘 및 GA (7.5%) 을 함유하는 관류 용액을 창자에 흘려보내고, 상기 관류 용액을 시간 경과에 따라 기록하고, 칼슘 함량을 어세이하였다.
- <48> 2. 결과

- <49> 그 결과를 도 1 에 나타낸다. 이는 GA 가 소장으로부터의 칼슘 흡수 효율을 상승시킴을 시사하였다.
- <50> 시험예 2 - 뇨 배출량 효과
- <51> 통상적으로, 칼슘의 혈중 농도는 생체 항상성으로 일정하게 유지되어, 칼슘 흡수의 지표로서 이를 사용하는 것이 곤란하다. 따라서, 이를 대신해 칼슘의 뇨 중 배출량을 어세이하였다.
- <52> 1. 방법
- <53> 래트를 대사 우리에 넣고, 3 일 동안 칼슘 (Ca), 아라비아고무 (GA), 또는 Ca 및 GA (Ca + GA) 를 함유하는 물 40 ml 을 제공했다. 더욱이, 통상식에 함유된 칼슘의 영향을 배제하기 위해서 칼슘 결핍식을 먹였다. 소변을 회수한 후, 뇨 중 칼슘의 농도 및 뇨 부피를 측정했다.
- <54> 2. 결과
- <55> 그 결과를 도 2 에 나타낸다. 대사 우리를 이용해 3 일 동안 소변을 회수하고 뇨 중 칼슘의 배출량을 어세이하였다. 칼슘의 뇨 중 배출량은, Ca- 및 GA-처리군에서는 증가하지 않았으나, (Ca + GA)-처리군에서의 뇨 중 배출량은 현저하게 증가했다. 따라서, 이는 또한 생체내 GA-섭취가 칼슘 흡수의 효율을 증대시키는 것을 시사하였다.
- <56> 시험예 3 - 칼슘의 골 흡수에 대한 효과
- <57> 다음으로, 칼슘 흡수에 대한 GA 의 촉진 효과가 골 흡수에도 미쳐, 골에서 칼슘 함량의 감소를 방지하는지 여부에 대해 칼슘 결핍식을 먹인 래트를 이용해 연구하였다.
- <58> 1. 방법
- <59> 칼슘 (Ca-처리군), 또는 칼슘 및 GA ([Ca + GA]-처리군) 을, 30 일 동안 1 mg (ca)/일의 양으로 래트에 경구투여하고, 대퇴골에서의 미네랄 (Ca, Mg, P, Zn) 함량 및 경도, 또는 혈중 ALP 의 변화를 관찰했다. 통상식에 함유된 칼슘의 영향을 배제하기 위해 칼슘결핍식을 래트에 먹였다.
- <60> 2. 결과
- <61> 그 결과를 도 3 내지 6 에 나타낸다.
- <62> 투여 후 30 일 쯤 체중을 개시 때와 비교하였을 때, [Ca + GA]-처리군에서는 체중이 증가함을 보였다 (도 3). 투여 개시 후 30 일에 측정된 대퇴골의 경도로 Ca-처리군 또는 대조군과 비교했을 때 [Ca + GA]-처리군의 골에서 경도가 증가하는 경향이 증명되었다.
- <63> 또한, 골 중 각종 미네랄, 즉 Ca, Zn, Mg 및 P 의 함량을 측정하였는데, [Ca + GA]-처리군의 골 중 Ca, Mg 및 P 함량 감소가 유의하게 줄어들었다. 알칼리 포스파타아제 (ALP) 는 칼슘의 골 흡수를 촉진하는 효소로, 골 중 칼슘 함량이 감소된 경우에 이는 혈중 상승하는 것으로 공지되어 있는데, 이 실험에서도 또한 Ca-처리군에서는 혈중 ALP 상승이 관찰되었다. 그러나, GA 와의 공동투여는 Ca-처리군과 비교할 때 ALP 상승이 감소되는 경향을 보였다.
- <64> 이들 실험 결과는 Ca 및 GA 의 공동 투여가 소장으로부터의 칼슘 흡수 효율을 개선하고, 장기간의 투여는 골 중 칼슘 함량 저하를 감소시키는 것을 나타내었다. 따라서, 골흡수 촉진제를 위한 GA 의 신규한 용도가 제시되었다.
- <65> 드링크제의 제조
- <66> GA (10 g) 을 온수 (40℃, 30 mL) 중에서 교반으로 분산시킨다. 혼합물을 25℃ 로 냉각시킨 후, 비타민 B1 (10 mg), 비타민 B6 (10 mg), 카페인 (50 mg), 설탕 (5 g), 꿀 (5 g), 시트르산 (400 mg), 소듐 시트레이트 (50 mg) 및 소듐 벤조에이트 (35 mg) 을 교반하면서 첨가한다. 생성 혼합물의 pH 값을 락트산 및/또는 0.1 N 수산화나트륨의 첨가로 6.0 으로 조절한다. 이어서, 생성 용액의 총 부피를 물을 첨가하여 5 ml 로 조절한다.
- <67> 이 실시예에서 사용된 GA 를 하기와 같이 정제한다: Sudan 산 아카시아 세네갈에서 수득한 GA 를 분쇄하고 수중에 용해시킨다. 이어서, 생성 용액을 여과시키고 여과액을 분무-건조시켜 상기 GA 를 수득한다.

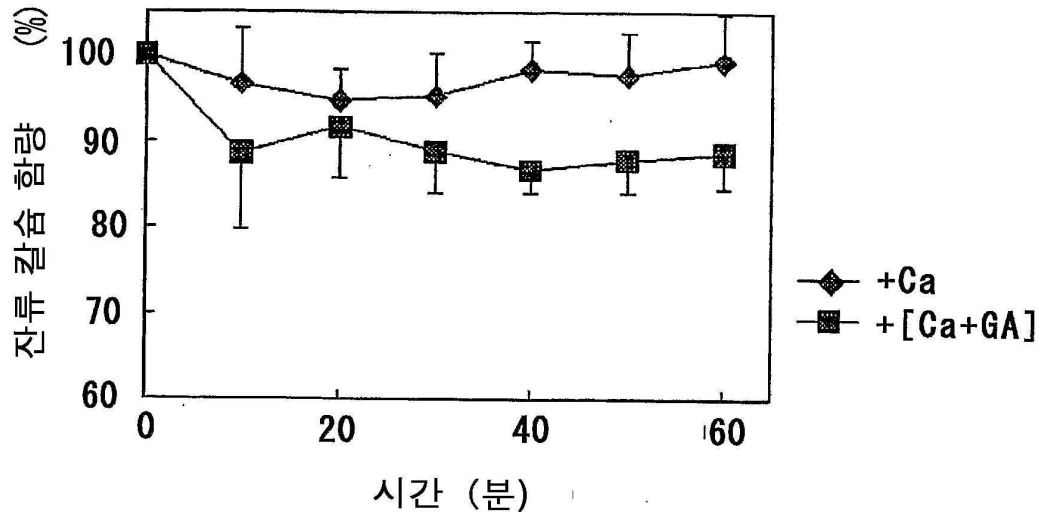
산업상 이용 가능성

<68>

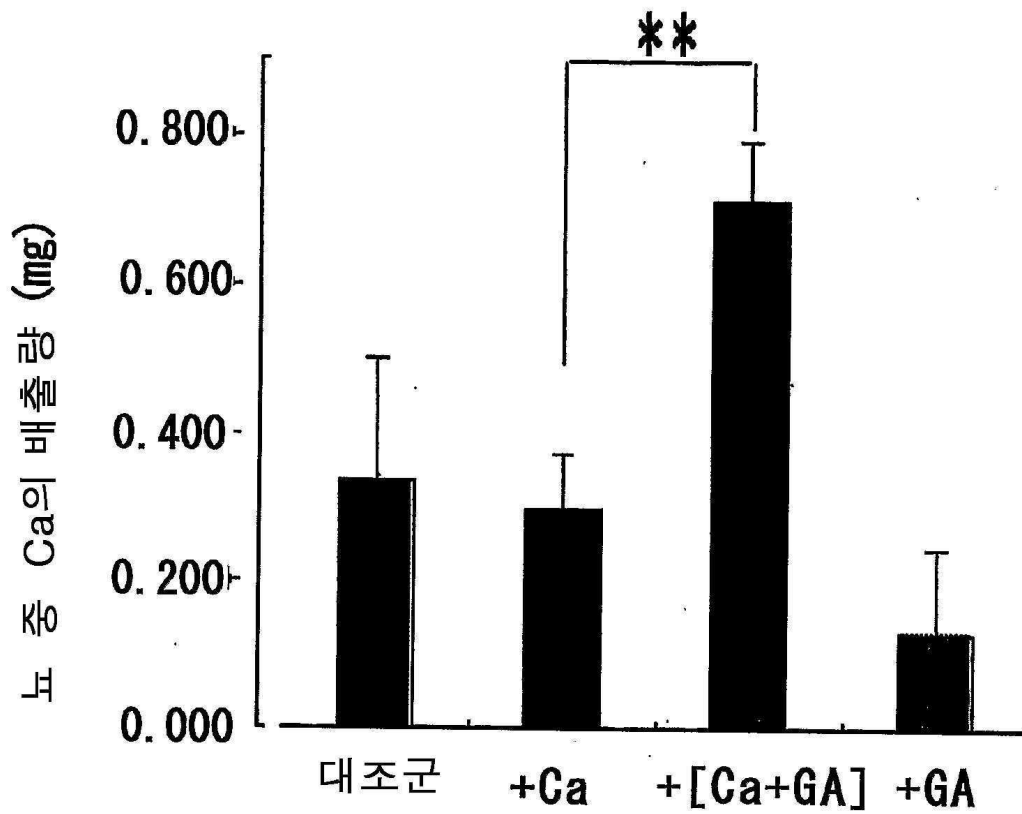
본 발명에서 제공된 칼슘 흡수의 촉진제는 예를 들어 각종 식품 및 음료와의 혼합뿐 아니라 그 자체를 칼슘제와의 조합에 의해서, 칼슘강화식품 분야에서 사용될 수 있다.

도면

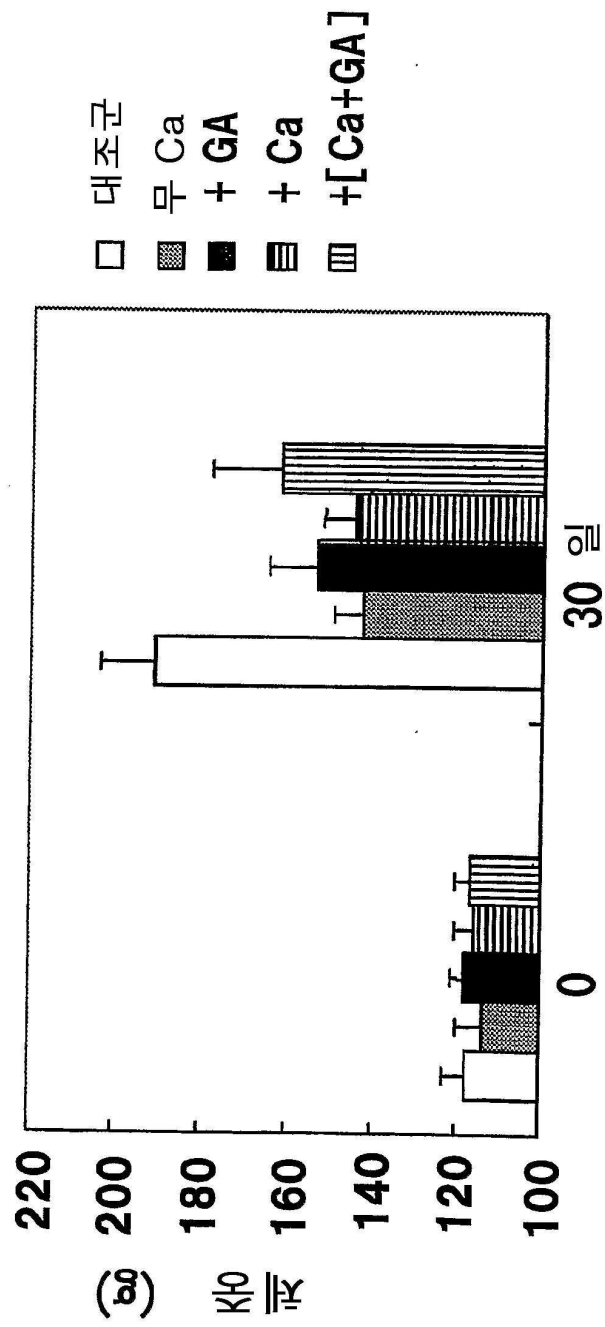
도면1



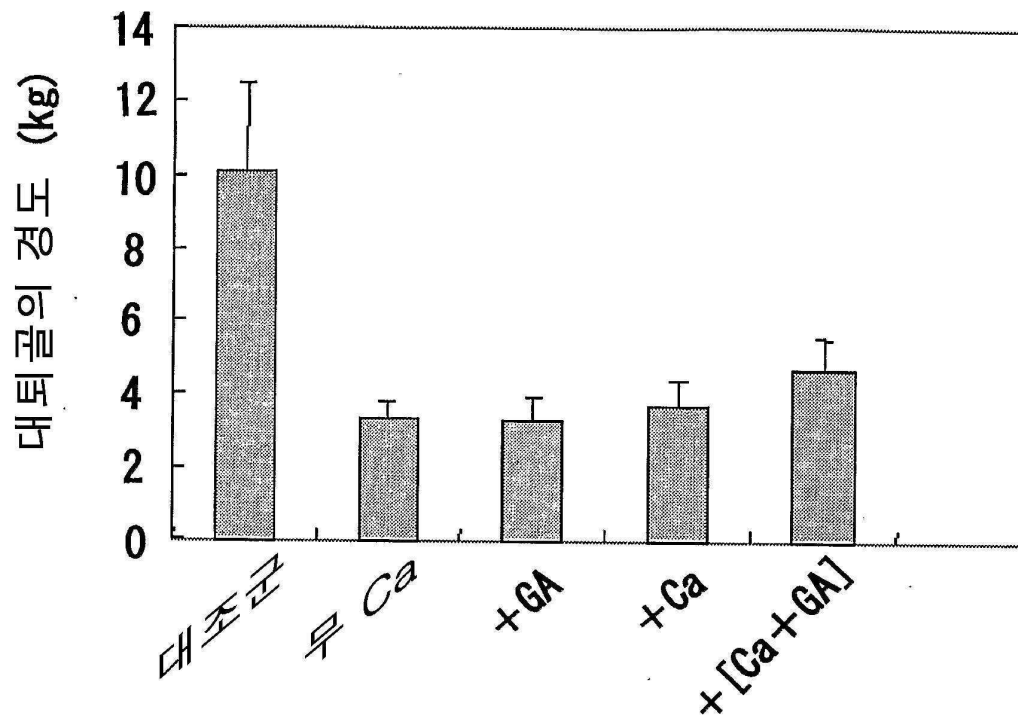
도면2



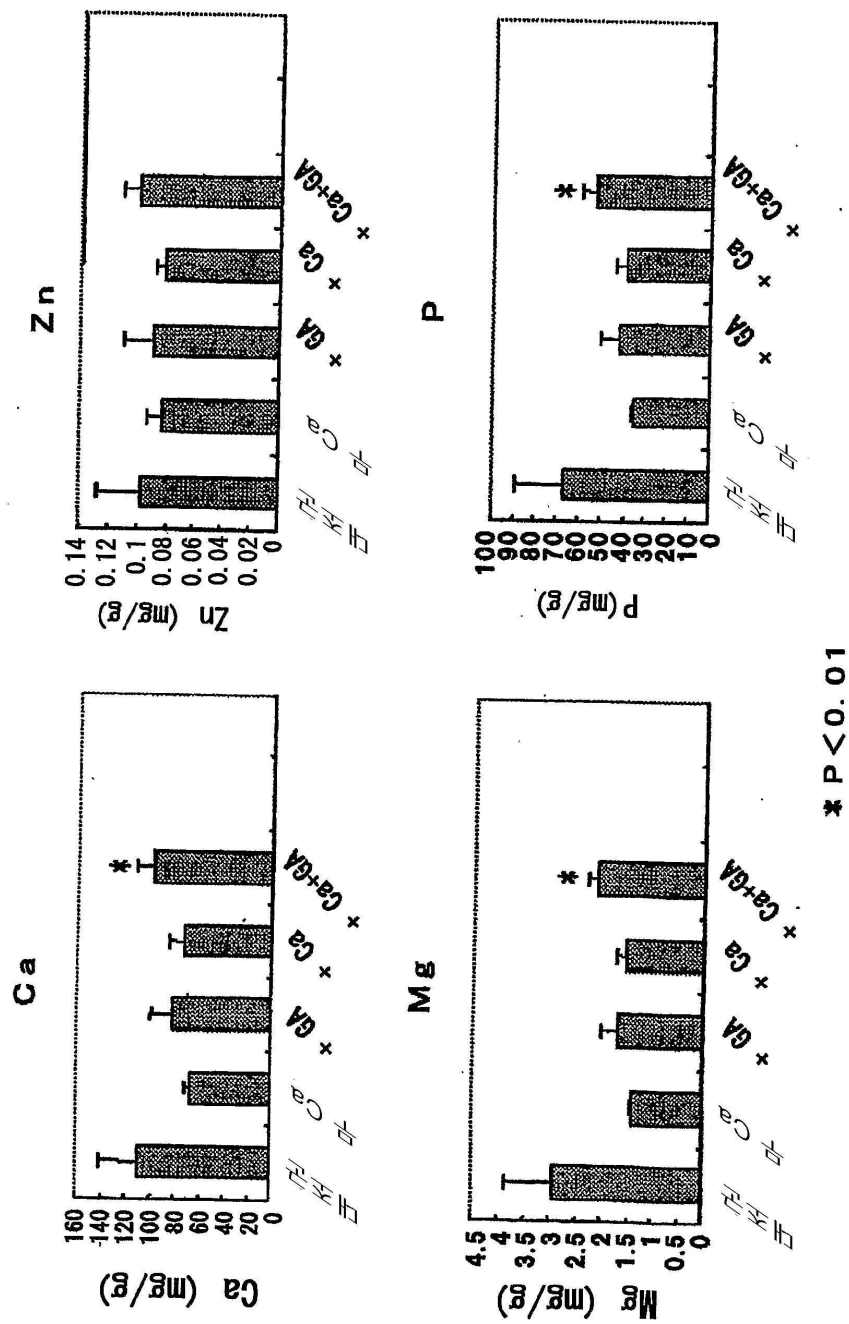
도면3



도면4



도면5



도면6

