



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0098630
 (43) 공개일자 2008년11월11일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A23L 1/30</i> (2006.01) <i>A23L 1/29</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7021239</p> <p>(22) 출원일자 2008년08월29일
 심사청구일자 2008년08월29일
 번역문제출일자 2008년08월29일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2007/003278
 국제출원일자 2007년02월07일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/092509
 국제공개일자 2007년08월16일</p> <p>(30) 우선권주장
 11/671,757 2007년02월06일 미국(US)
 60/771,003 2006년02월07일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 유.에스. 뉴트라수티칼스 엘엘씨 디비에이 발렌사 인터내셔널
 미국 플로리다주 32726 유스티스 누트라 레인 2751</p> <p>(72) 발명자
 에반스, 데이비드 에이.
 캐나다 알베르타 티6알 2에스2 에드몬톤 햄프톤 코트 933
 힐, 더블유.스테펜
 미국 플로리다주 32726 유스티스 누트라 레인 2751</p> <p>(74) 대리인
 김성기, 김진희</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 혈중 지질 건강을 위한 식이 보충 조성물

(57) 요약

본 발명은 식품 등급의 오일 또는 지방 중에 분산된 1 이상의 장쇄 (C24-C36) 1차 알코올(폴리코사놀)을 포함하는 인간용 또는 동물용 식이 보충 조성물로서, 상기 폴리코사놀 입자 크기가 실질적으로 10 마이크론 미만인 것인 식이 보충 조성물을 제공한다. 이 조성물(나노코사놀™)은 혈중 지질 건강을 유지하는데 유효하고 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

1 이상의 식품 등급의 지방 또는 오일 중에 분산된 폴리코사놀로 1 이상의 장쇄 (C24-C36) 1차 알코올을 혈중 지질 건강에 유효한 양으로 포함하는 인간용 또는 동물용 식이 보충 조성물로서, 상기 알코올의 입자 크기는 실질적으로 10 마이크론 미만인 것인 식이 보충 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 알코올의 입자 크기가 실질적으로 0.2 마이크론보다 크고 실질적으로 5.0 마이크론 미만인 것인 식이 보충 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 알코올이 적어도 옥타코사놀, 트리아콘타놀 및 헥사코사놀 중 하나로부터 선택되는 것인 식이 보충 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 알코올이 쌀겨, 밀랍, 사탕수수, 수수 또는 밀을 포함하는 천연 공급원에서 선택되는 것인 식이 보충 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 식품 등급의 지방 또는 오일이 적어도

- (a) 25 중량% 이상의 다중불포화 지방산;
- (b) 10 중량% 이상의 오메가-3 지방산;
- (c) 2.5 중량% 이상의 스쿠알렌; 및
- (d) 총 850 중량ppm 이상의 토코페롤 및 토코트리엔놀

중 하나를 함유하는 것인 식이 보충 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 식품 등급의 지방 또는 오일이 크랜베리씨유, 아마란스씨유, 어유 및 해양/해조유, 홍화유, 해바라기씨유, 대두유, 카놀라유, 올리브유, 아마인유, 아마유, 대마유, 보리지유, 달맞이유, 치아유 및 히비스커스유 중 적어도 하나를 포함하는 것인 식이 보충 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 폴리코사놀이 약 0.1 중량%의 지방 또는 오일 내지 약 6.0 중량%의 지방 또는 오일을 포함하는 것인 식이 보충 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 폴리코사놀이 약 0.5 중량%의 지방 또는 오일 내지 약 5.0 중량%의 지방 또는 오일을 포함하는 것인 식이 보충 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 폴리코사놀이 약 1.0 중량%의 지방 또는 오일 내지 약 5.0 중량%의 지방 또는 오일을 포함하는 것인 식이 보충 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 비타민, 미네랄, 항산화제, 카로테노이드, 토코페롤, 토코트리엔놀, 피토스테롤, 폴리페놀, 다당류 및 바이오플라보노이드를 비롯한, 생물학적 활성 추출물 및 화합물을 더 포함하는 것인 식이 보충 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 에멀션, 용액, 분산액, 크림, 타블렛, 캡슐 및 분말로 전달 비히클을 더 포함하는 것인 식이 보충 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 식품, 사료 또는 음료를 포함하는 조성물을 운반할 수 있는 전달 비히클을 더 포함하는 것인 식이 보충 조성물.

청구항 13

1 이상의 식품 등급의 지방 또는 오일 중에 분산된 폴리코사놀로 1 이상의 장쇄 (C24-C36) 1차 알코올을 혈중 지질 건강에 유효한 양으로 포함하는 인간용 또는 동물용 식이 보충 조성물을 경구 투여함으로써, 인간 및 동물 피험체에서, 건강한 혈중 지질 수치 유지에 도움을 주고, 혈청 콜레스테롤 수치를 감소시키며, 과콜레스테롤혈증을 치료하는 방법으로서, 상기 알코올의 입자 크기는 실질적으로 10 미크론 미만인 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 조성물이 하루당 체중 kg당 약 0.125 mg의 폴리코사놀 내지 하루당 체중 kg당 약 0.750 mg의 폴리코사놀, 바람직하게는 하루당 체중 kg당 약 0.3 mg의 폴리코사놀 범위로 일일 섭취량을 제공하도록 하는 양으로, 인간 또는 동물 피험체에 투여되는 것인 방법.

명세서

기술 분야

<1> 관련 출원

<2> 본 출원은 앞서 출원되어 동시에 계류중인 가출원 제60/771,003호(2006년 2월 7일 출원)에 대해 우선권주장출원된 것으로, 상기 가출원의 전체 청구하는바는 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함된다.

<3> 발명의 분야

<4> 본 발명은 식이 보충물, 및 보다 상세하게는 지방 알코올을 함유하는 이러한 보충물의 제제에 관한 것이다.

배경 기술

<5> 콜레스테롤 효과에 대해서는 수년간 연구되어 왔다. 이러한 연구의 예는 이하 문헌들에서 찾을 수 있으며, 그 공개내용은 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함된다.

<6> 문헌[Albert, CM., K Oh, W Whang, JE Manson, CU Chae, MJ Stampfer, WC Willett and FB Hu. 2005. Dietary α -linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation* 112: 3232-3238].

<7> 문헌[Castano, G, R Mas, M Arruzazabala et al., 1999. Effects of policosanol and pravastatin on lipid profile, platelet aggregation and endothelium in older hypercholesterolemic patients. *Int J Clin Pharm Res.* 4: 105].

<8> 문헌[Gershkovich, P, A Hoffman. 2005. Uptake of lipophilic drugs by plasma derived isolated chylomicrons: Lateral correlation with intestinal lymphatic bioavailability. *Eur J Pharm Sci.* 26: 394-404].

<9> 문헌[Law, MR, NJ WaId and SG Thompson. 1994. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 308: 367-372].

<10> 문헌[Lusis, AJ. 2000. Atherosclerosis. *Nature.* 407: 233-241].

<11> 문헌[Mantzioris, E., LG Cleland, RA Gibson, MA Neumann, M Demasi and MJ James. 2000. Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 72: 42-48].

- <12> 문헌[Mas R. 2000. Policosanol. *Drugs Future*. 25: 569-586].
- <13> 문헌[Oh, SY, J Ryeu, C Hsieh and DE Bell. 1991. Eggs enriched in ω -3 fatty acids and alterations in lipid concentrations in plasma and lipoproteins and in blood pressure. *Am J Clin Nutr*. 54: 689-695].
- <14> 문헌[Rang, HP, MM Dale and JM Ritter. 1999. Pharmacology. 4th ed. Churchill Livingstone, London. 830].
- <15> 문헌[Simopoulos, AP. 1999. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 70 (suppl): 560S-9S].
- <16> 문헌[Taylor, JC, L Rapport and GB Lockwood. 2003. Octacosanol in human health. *Nutrition*. 19: 192-195].
- <17> 문헌[Zhao, G, TD Etherton, KR Martin, SG West, PJ Gille[epsilon] and PM Kris-Etherton. 2004. Dietary α -linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 134: 2991-2997].
- <18> 콜레스테롤은 체내 필수 성분으로 세포막에서 사용된다. 그러나, 과도한 수치로 존재하는 경우, 과콜레스테롤혈증 및 아테롬성동맥경화증을 유발할 수 있으며, 결과적으로 관상동맥 심장 질환을 초래할 수 있다. 콜레스테롤은 고밀도, 저밀도, 중간밀도, 및 극저밀도 지단백질; 카일로미크론(chylomicron) 잔존물; 및 카일로미크론을 통해 이송된다. 고밀도 지단백질은 말초 조직으로부터 간으로 콜레스테롤을 이송시켜 콜레스테롤 항상성을 유지시켜주기 때문에, 높은 수치의 고밀도 지단백질이 바람직하다. 그러나, 주된 이송 메커니즘은 혈청 중 콜레스테롤을 이동시켜 세포막에 통합시키는 저밀도 지단백질에 의해 일어난다. 그러나, 저밀도 지단백질의 수치가 증가하면 섭취 결합 메커니즘(uptake binding mechanism)을 저해할 수 있다.
- <19> 아토바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴 및 심바스타틴과 같은 스타틴 약물은 종종 콜레스테롤 문제를 겪고 있는 피험체에 투여된다. 이들 약물은 3-히드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A 환원효소를 경쟁적으로 저해하여, 콜레스테롤 합성을 감소시킨다. 스타틴의 부작용에는, 근육, 두통, 발진, 혈관부종, 위장에 대한 영향 및 간기능의 변화가 포함될 수 있다. 또한, 이들 약물은 신부전증을 가진 환자나 면역반응이 제대로 작용하지 못하는 간 기능을 갖는 사람에서 사용되어서는 안 된다(Taylor et al. 2003).
- <20> 식이 지방산 섭취는 여러 건강 인자에 영향을 줄 수 있으나, 많은 관심은 n-3(오메가-3) 지방산에 집중되어 왔다. 이러한 필수 지방산에는 α -리놀렌산(ALA), 에이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA)이 포함된다. 여러 연구들이 n-3 지방산이 정상적인 성장 및 발육에 필수적이라는 점을 보여주었다. 이들은 또한 관상동맥 심장 질환, 고혈압, 당뇨 및 기타 염증성 및 자가면역 질병의 예방 및 치료에서 중요한 역할을 할 수 있다(Simopoulos 1999). ALA는 특정 식물유(아마씨, 그랜베리씨, 카놀라 및 치아(chia))에 존재하고, EPA 및 DHA는 어류, 어유 및 조류(algae) 제품에서 발견된다.
- <21> 민족 특유의 식이군 중에서, 혈소관 인지질 중 n-6의 n-3 대한 비율이 높은 경우 심장혈관 질환으로 사망할 확률이 높을 수 있다는 점이 밝혀져 왔다. 이러한 비율의 증가는 또한 아테롬성동맥경화증이 주요 합병증인 유형 2 당뇨를 증가시킨다(Weber, 1991). n-3 지방산의 표적 수치를 달성하는 것은 ALA, EPA 및 DHA가 결합되고 n-6 리놀렌산이 과도한 현대 서양 식이에서는 어려울 수 있다. ALA 및 EPA의 표적 조직 농도는 ALA의 소비와 부합될 수 있다(Mantzioris et al. 2000). n-3 지방산 섭취가 심장혈관에 주는 주된 이점은 혈관벽에 혈액이 응고되는 것을 감소시키고 심실 부정맥을 감소시킬 수 있다는 것이다(Zhao et al. (2004)). 몇가지 연구에서는 n-3 섭취와 심장혈관 질환 위험 인자에 주는 유익한 효과 간의 투여 반응 관계를 밝혔다. 일부 연구에서는 ALA 섭취와 급성심장사의 위험 사이의 역관계에 대해 밝혔다(Albert et al. (2005)).
- <22> 폴리코사놀은 사탕수수, 쌀겨, 밀랍, 밀 또는 수수에서 통상 유래된, 장쇄 (C24-C36) 지방족 1차 알코올들의 혼합물로 정의될 수 있다. 이 군의 주된 알코올로 테트라코사놀, 헥사코사놀, 옥타코사놀 및 트리아콘타놀을 들 수 있다.
- <23> 폴리코사놀은 3-히드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A 효소 발현을 하향조절하여 콜레스테롤 생합성을 저해함으로써 콜레스테롤 수치를 낮출 수 있다(Menendez et al. 1994, McCarty 2002). 문헌[Hernandez et al. (1992)]의 연구에서 4주 동안 하루당 20 mg의 폴리코사놀을 섭취한 피험체에서 혈청 콜레스테롤 수치가 감소됨을 밝혔다. HDL 수치의 증가와 함께 LDL 수치의 현저한 감소가 또한 보고되었다. 문헌[Castano, et al. (1999)]에 의한 다른 이중 맹검 무작위 추출(double-blind randomized) 연구에서는, 고령의 과콜레스테롤혈증 환자에서 폴리코사놀과 프라바스타틴이 지질 프로파일에 미치는 영향을 조사하였다. 폴리코사놀은 HDL 수치를 증가시키지만, 또한

LDL 수치와 LDL:HDL 비율을 낮추는데 있어서도 프라바스타틴보다 효과적임을 밝혔다.

- <24> 폴리코사놀은 또한 지질과 단백질 부분 모두에서 지단백질이 과산화되는 것을 방지할 수 있다(Menendez et al. 1999). LDL 산화는 아테롬성동맥경화증의 발생에 있어 필수적인 단계로 생각되므로 이는 중요한 영향일 수 있다.
- <25> 폴리코사놀은 스타틴보다 부작용이 적으며, HDL 콜레스테롤 수치를 증가시키고, 비용 절감 효과가 있을 수 있다 (Taylor et al. 2003).
- <26> 폴리코사놀과 관련된 문제점은 난용성과 소화관 내에서 흡수가 어렵다는 점을 들 수 있다. [³H]-옥타코사놀을 이용한 인간 연구에서, 전체 방사능의 대부분(81-91%)이 대변으로 배설되었으며, 전체 방사능의 단지 1.2%만이 소변에서 관찰되었다(Mas, 2000).
- <27> 폴리코사놀과 같은 난용성 화합물의 입자 크기를 마이크론 범위나 마이크론 이하의 범위로 축소시키는 경우, 흡수율 및 생체이용성이 개선되어 바람직하다.

발명의 상세한 설명

- <28> 발명의 개요
- <29> 본 발명의 인간용 또는 동물용 식이 보충 조성물은 1 이상의 식품 등급의 지방 또는 오일 중에 분산된 1 이상의 장쇄 (C24-C36) 1차 알코올(폴리코사놀)을 혈중 지질 건강에 유효한 양으로 포함하며, 상기 알코올의 입자 크기는 실질적으로 10 마이크론 미만이다.
- <30> 상기 알코올의 입자 크기는 실질적으로 0.2 마이크론보다 크고 실질적으로 5.0 마이크론 미만일 수 있다. 상기 알코올은 적어도 옥타코사놀, 트리아콘타놀 및 헥사코사놀 중 하나로부터 선택될 수 있다. 상기 알코올은 또한 쌀겨, 밀랍, 사탕수수, 수수 또는 밀을 포함하는 천연 공급원에서 유래될 수 있다.
- <31> 다른 양태에서, 상기 식품 등급의 지방 또는 오일은 적어도 (a) 25 중량% 이상의 다중불포화 지방산; (b) 10 중량% 이상의 오메가-3 지방산; (c) 2.5 중량% 이상의 스쿠알렌; 및 (d) 총 850 중량ppm 이상의 토코페롤 및 토코트리엔놀 중 하나를 함유한다.
- <32> 상기 식품 등급의 지방 또는 오일은 크랜베리씨유, 아마란스씨유, 어유 및 해양/해조유, 홍화유, 해바라기씨유, 대두유, 카놀라유, 올리브유, 아마인유, 아마유, 대마유, 보리지유, 달맞이유, 치아유 및 히비스커스유 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- <33> 또다른 양태에서, 상기 폴리코사놀은 약 0.1 중량%의 지방 또는 오일 내지 약 6.0 중량%의 지방 또는 오일을 포함한다. 상기 폴리코사놀은 또한 약 0.5 중량%의 지방 또는 오일 내지 약 5.0 중량%의 지방 또는 오일, 또는 약 1.0 중량%의 지방 또는 오일 내지 약 5.0 중량%의 지방 또는 오일을 포함할 수 있다.
- <34> 상기 조성물은 비타민, 미네랄, 항산화제, 카로테노이드, 토코페롤, 토코트리엔놀, 피토스테롤, 폴리페놀, 다당류 및 바이오플라보노이드를 비롯한, 생물학적 활성 추출물 및 화합물로부터 형성될 수 있다.
- <35> 상기 조성물용 비히클은 에멀션, 용액, 분산액, 크림, 타블렛, 캡슐 및 분말일 수 있다. 상기 조성물을 운반할 수 있는 비히클은 식품, 사료 또는 음료일 수 있다.
- <36> 방법적인 양태에 대해서도 서술한다.
- <37> 바람직한 구체예의 상세한 설명
- <38> 이제 상이한 구체예들을 바람직한 구체예를 보여주는 도면을 참고로 하여 이하 보다 상세히 설명할 것이다. 여러 상이한 형태들이 설명될 수 있으며, 서술된 구체예들은 여기에 서술된 구체예로 한정되어 해석되어서는 안 된다. 또한, 이러한 구체예들은 본 공개내용을 전적이고 완성된 것이며, 당업자에게 발명의 범위를 충분히 전달 하도록 제공된다.
- <39> 천연 식이 보충물 산업은 3천억 달러의 전세계 시장을 나타낸다. 여러 천연 식물 재료와 추출물이 수천년 동안 건강 목적으로 인류에 의해 사용되어왔다. 세계 일부에서는, 종교, 문화, 안전, 비용 및 실제 효능의 이유로 인해, 천연 건강 제품이 화학 제품이나 약학 제품보다 바람직하다.
- <40> 인간 혈중 지질 건강을 유지하는데 사용되어온 역사를 갖는 식물 제품 중에는, 식물 왁스, 예를 들어, 사탕수수

왁스, 쌀겨 및 기타 시리얼 왁스 및 밀랍에서 유래된 특정 지방산 알코올이 있다. 이들 중 가장 중요한 것은 장쇄 (C24-C36) 1차 알코올, 옥타코사놀, 트리아콘타놀 및 헥사코사놀을 들 수 있다.

- <41> 전술한 폴리코사놀은 혈중 지질 건강에 여러 유익한 효과를 가진다고 알려져 있다. 이러한 유익한 효과에는, 혈중 콜레스테롤 수치의 저하, 저밀도 지단백질(LDL) 감소, 고밀도 지단백질(HDL) 증가, 및 혈중 트리글리세리드 감소가 포함된다.
- <42> 혈중 지질 건강을 개선하기 위해 폴리코사놀을 사용하는 데 있어 몇 가지 문제점을 겪어왔다. 예를 들어, 이러한 지방산 알코올은 지질 담체에 난용성을 가지며, 수성 담체에는 완전히 불용성이다. 이는 소화관 내에서의 유용성을 현격히 감소시킨다. 포유류 식이에서 지방과 오일의 정상적인 소화는 담즙산염과 인지질을 이용한 유화와, 이에 후속하여 생성된 카일로미크론이 장벽을 통해 직접 흡수되어 일어난다. 전형적인 카일로미크론의 크기는 0.5 미크론 내지 2 미크론이다.
- <43> 현대 유화 기술(나노기술)은 액체 담체 내 분산되는 입자 크기를 1 미크론 크기로 하는 것이 가능하다. 전술한 바와 같이, 여러 상이한 물리적 유화 기술이 이용가능하다.
- <44> 본 발명의 비제한적인 예에 따르면, 1 이상의 이러한 기술을 사용하여 허용가능한 오일 담체 이내의 폴리코사놀 입자 크기가 실질적으로 10 미크론 미만인 식이 보충 조성물을 제조한다(나노코사놀™). 이러한 조성물은 식품 등급의 유화제, 예를 들어, 폴리소르베이트, 레시틴, 가수분해 레시틴, 모노글리세리드, 디글리세리드, 아크릴화 모노글리세리드 및 아크릴화 디글리세리드의 사용을 포함할 수 있다. 유화제의 존재는 정전기적 인력에 입자들이 접촉되는 경향을 저해하여 준다. 이러한 조성물은 소화력 증가 및 저장 안정성 증가라는 이점을 가진다.
- <45> 한 양태에서, 조성물은 유익한 혈중 지질 성질을 갖는 오일 담체의 선택을 포함한다. 이러한 지방 및 오일에는 다중불포화 지방산, 오메가-3 지방산, 스쿠알렌, 피토스테롤, 토코페롤 및 토코트리에놀이 포함될 수 있다. 전형적인 지방 및 오일에는, 예를 들어, 어유, 상어간유, 크랜베리씨유, 아마란스씨유, 해바라기씨유, 아마인유, 치아유 및 달맞이씨유가 포함된다.
- <46> 다른 양태에서, 조성물은 폴리코사놀과 유익한 지질 담체 모두의 균형적인 섭취를 최적화해준다. 담체 오일의 폴리코사놀에 대한 비율을 적절히 선택함으로써, 폴리코사놀과 유익한 지질 모두의 바람직한 섭취량이 허용가능한 단위 투여량 및 일일 투여량으로 편리하게 투여될 수 있도록 조성물을 제조하는 것이 가능하다.
- <47> 이러한 조성물(나노코사놀™)은 혈중 지질 건강을 증진하고 유지하는데 사용될 수 있다. 이러한 조성물의 일일 섭취량은 바람직한 투여 범위로 피험체에게 소정의 일일 섭취량의 폴리코사놀 및 지질 담체로 제공되어, 혈중 지질 프로파일을 개선시킬 것이다. 이러한 것들에는, 예를 들어, 콜레스테롤 저하, 트리글리세리드 저하, 저밀도 지단백질(LDL) 저하, 및 고밀도 지단백질(HDL) 상승이 포함될 수 있다.
- <48> 본 발명의 한 양태에 따라, 난용성 폴리코사놀이 식품 등급의 오일 또는 지방에 분산되고, 조성물 내 폴리코사놀 입자 크기가 실질적으로 10 미크론 미만, 바람직하게는 약 0.2 미크론 내지 약 5.0 미크론의 범위인 식이 보충 조성물이 공개된다(나노코사놀™).
- <49> 본 발명의 다른 양태에 따라, 이 조성물 유래의 폴리코사놀의 신체 흡수율 및 유용성이, 고형 또는 타블렛 형태로 투여된 폴리코사놀의 흡수율 및 유용성과 비교시 실질적으로 개선된다. 이 조성물의 폴리코사놀 분산액은 저장시 안정하며, 지질 담체로부터 분리되지 않는다.
- <50> 이 조성물에 사용하는 공개된 지질 담체는 혈중 지질 건강에 유익한 영향을 준다고 알려진 오일 및/또는 지방의 군에서 선택될 수 있다. 이러한 유익한 지질에는, 예를 들어, 1 이상의 다중불포화 지방산, 피토스테롤, 오메가-3 지방산, 스쿠알렌, 토코페롤 및 토코트리에놀이 포함될 수 있다.
- <51> 이 조성물의 폴리코사놀 농도는 폴리코사놀과 유익한 지질 담체 모두의 일일 섭취량을 최적화해준다. 바람직한 폴리코사놀의 일일 섭취량은 성인의 경우 하루당 약 20-30 mg일 수 있다. 그러나, 유익한 지질의 바람직한 일일 섭취량은 성인의 경우 하루당 약 500 mg 내지 5,000 mg로 높다. 공개된 조성물 중 폴리코사놀의 중량은 약 0.3 중량%의 유익한 지질 내지 약 5.0 중량%의 유익한 지질이다. 이러한 공개된 조성물은 유익한 지질의 폴리코사놀에 대한 비율을 약 333:1 내지 약 20:1의 범위로 해준다. 이러한 비율은 하루당 약 25 mg의 폴리코사놀 섭취량이 하루당 약 500 mg 내지 하루당 약 5,000 mg의 유익한 지질과 항상 조합되도록 해준다. 이러한 공개된 조성물은 폴리코사놀과 유익한 지질 모두를 단일 제제로 바람직한 일일 투여량으로 전달하도록 해준다.
- <52> 당업자라면 약 500 mg 내지 약 5,000 mg의 액체 식이 보충물 일일 투여량이 약 500 mg 내지 약 1,000 mg의 캡슐 내에서 편리하게 전달될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 유익한 지질 내 폴리코사놀의 3% 분산액은,

하루에 400 mg 캡슐을 2개 섭취하는 경우, 하루당 24 mg의 폴리코사놀을 800 mg의 유익한 지질과 함께 편리하게 공급할 수 있다.

<53> 당업자라면 캡슐 또는 액체 형태의 이러한 조성물에, 예를 들어, 비타민, 미네랄, 항산화제, 카로테노이드, 토코페롤, 토코트리에놀, 피토스테롤, 지방 알코올, 다당류 및 바이오플라보노이드를 비롯한 기타 생물학적 활성 추출물 및 화합물을 편리하게 보충할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

<54> 공개된 식이 보충 조성물(나노코사놀™)은 혈중 지질 건강을 유지하는데 폴리코사놀을 투여하기 위한, 신규하고 개선된 보다 효과적인 비히클이다. 정상 피험체와 과콜레스테롤혈증 피험체 모두에서 혈청 콜레스테롤 수치를 저하시키는데 효과적이다.

실시예

<55> 이하 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 제한하도록 해석되어서는 안 된다.

<56> 실시예 1

<57> 크랜베리(*Vaccinium macrocarpon*)씨, 아마란스(*Amaranthus hypochondriacus*)씨, 및 쌀(*Oryza sativa*)겨 왁스의 초임계 CO₂ 추출물을, 시판중인 150 리터의 추출 유닛에서 개별적으로 제조하였다. 가열 용기 내에서, 폴리코사놀을 함유하는 쌀겨 왁스 추출물을 65°C에서 크랜베리와 아마란스씨유 추출물의 혼합물에 용해시켰다. 상온으로 냉각한 후, 대두 레시틴을 배합하였다. 얻어진 제제를 고압 균질화 유닛에서 처리하여 쌀겨 왁스의 안정한 분산액을 얻었다. 균질기는 높은 전단속도와 공동화를 내도록 고안된다. 광현미경을 사용하여, 평균 입자 크기를 측정하였다. 분산액의 조성은 다음과 같았다:

<58>	폴리코사놀: 1.45%, 평균 입자 크기 0.3 - 2.6 μm 알파-리놀렌산: 13.2% 스쿠알렌: 3% 토코페롤: 499 μg/g 토코트리에놀: 709 μg/g 피토스테롤: 4.4 mg/g
------	--

<59> 실시예 2

<60> 실시예 1의 나노코사놀 제제를 표준 젤라틴 소프트겔로 제3 제조자의 도움으로 캡슐화하였다. 소프트겔은 690 mg의 공칭 충전 중량을 가지며, 각각 10 mg의 폴리코사놀, 21 mg의 스쿠알렌, 91 mg의 n-3 지방산(알파-리놀렌산), 3.0 mg의 피토스테롤, 489 μg의 토코트리에놀 및 344 μg의 토코페롤을 함유하였다.

<61> 실시예 3

<62> 실시예 2에 따라 제조한 나노코사놀™ 소프트겔을 11명의 피험체에 대략 3달의 기간에 걸쳐 투여하였다. 본 연구는 플라시보 대조군이 없는 개방 표지 시험이었으며, 정상이거나 약간 높은 혈청 콜레스테롤 수치를 갖는 지원자를 사용하였다. 개개인의 시작점에서의 콜레스테롤 수치는 약 140 내지 약 258의 범위이었다. 투여량은 일당 2 x 600 mg 캡슐이었으며, 이는 하루당 1200 mg의 크랜베리와 아마란스씨유의 50:50 혼합물과 함께 하루당 20 mg의 폴리코사놀을 제공한다. 폴리코사놀에 추가하여, 나노코사놀™ 제제는 토코페롤, 토코트리에놀, 오메가-6 및 오메가-3 지방산, 다중불포화 지방산 및 스쿠알렌을 제공한다.

<63> 피험체의 혈액 샘플은 0(기준), 30, 60 및 90일에 독립적인 클리닉에서 채취하였다. 혈액 샘플에 대해 공인된 독립 실험실에서 혈중 지질을 측정하였다.

<64> 측정된 변수들은 트리글리세리드, 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤이었다.

<65> 모든 데이터는 피험체와 변수에 대해 기준 수치와의 차이(변화량)로 표현하였다. 한 명의 피험체는 90일째에 혈액 샘플을 취하지 못하였으며, 이로써 총 관찰 수치의 갯수는 32개이다(11, 11, 10). 분석은 모든 3가지 기간에 걸친 조합 데이터에 기초한 것이다. 혈중 지질 변수의 평균 변화량은 다음과 같다:

<66>	트리글리세리드	- 4.72%	P= 0.175
	LDL 콜레스테롤	- 10.06%	P= 0.125
	HDL 콜레스테롤	+ 1.85%	P= 0.175
	기타 콜레스테롤	- 5.23%	P= 0.125
	콜레스테롤	- 5.96%	P= 0.050
	LDL/HDL	- 11.73%	P= 0.050
	콜레스테롤/HDL	- 7.43%	P= 0.050

<67> 5.96%의 콜레스테롤 감소는 31 DF를 갖는 원사이드(One-Sided) t-테스트를 사용한 확률 5% 수치에서 현저하였으며, LDL/HDL 비율과 콜레스테롤/HDL 비율도 마찬가지였다. 기타 혈중 지질 감소는 5% 수치에서 현저하지 않았으나, 1/6 내지 약 1/8의 비율로 우연히 발생하였다.

<68> 공분산 분석을 변수 기준 수치에 대한 변수 변화량의 선형 회귀를 추정하는데 사용하였다. 대부분의 변수에 대한 기간 회귀 상수와 총 회귀 상수 이내의 폴 모두 음성이었으며, 1% 수치에서 매우 현저하였으며(1 및 30 DF), 실제 동일하였다.

<69> 추정 회귀 방정식을 사용하여, "전형적인 고-4분위수" 기준 수치로부터 초래되는 변수 감소의 추정치를 각각의 변수에 대해 계산하였다. 이들을 이하 나타낸다:

<70>	트리글리세리드	b= -0.2918	p<0.010	기준=200	변화량= -29.92(-14.62%)
	LDL	b= -0.8234	p<0.010	기준=150	변화량= -34.34(-22.89%)
	HDL	b= +0.0854	p=0.175		
	기타 콜레스테롤	b= -0.2870	p<0.010	기준=35	변화량= -4.43(-12.66%)
	콜레스테롤	b= -0.7704	p<0.010	기준=225	변화량= -24.27(-10.78%)
	LDL/HDL	b= -0.4534	p<0.010	기준=2.75	변화량= -0.52(-18.89%)
	콜레스테롤/HDL	b= -0.3577	p<0.010	기준=5.00	변화량= -0.78(-15.52%)

<71> 이 데이터로부터 나노코사놀™ 처리가 약간의 증가를 보여주는 HDL의 경우를 제외한 모든 혈중 지질 변수들이 기준 수치보다 현저하거나 거의 현저하게 감소함을 알 수 있다. 나노코사놀™은 혈중 지질 건강의 현저한 개선에 명확하고 명백하게 관여하였다. 이는 총 콜레스테롤과 임계적인 LDL/HDL 및 콜레스테롤/HDL 비율에 있어 가장 명백히 나타난다. 또한, 더 큰 샘플 크기에서도, 트리글리세리드 및 LDL의 감소, 및 HDL의 증가, 바람직한 처리 효과 모두가 현저함이 확인될 수 있을 것 같다.

<72> 또한, 혈중 지질 값의 감소가 기준 수치의 함수라는 점은 회귀 분석으로부터 명백하다. 이러한 결과는 과도하게 상승된 혈청 콜레스테롤 값을 갖는 집단 중 개체에 대해, 나노코사놀™이 약 15%-20% 감소를 초래할 잠재성을 가진다는 점을 제안해준다.

<73> 앞선 명세서와 결합된 도면에 나타난 본 발명의 교시내용의 이점을 갖는 본 발명의 여러 변형과 다른 구체예를 당업자라면 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 본 발명이 개시된 특정 구체예로 한정되는 것이 아니며, 변형과 구체예가 첨부된 청구의 범위 내에 포함됨을 이해하여야 한다.