

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0083451
C07J 9/00 (2006.01) (43) 공개일자 2006년07월20일

| | | | |
|-------------|-------------------|-------------|----------------|
| (21) 출원번호 | 10-2006-7004617 | (87) 국제공개번호 | WO 2005/023832 |
| (22) 출원일자 | 2006년03월06일 | 국제공개일자 | 2005년03월17일 |
| 번역문 제출일자 | 2006년03월06일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US2004/029187 | | |
| 국제출원일자 | 2004년09월03일 | | |

(30) 우선권주장 60/500,784 2003년09월05일 미국(US)

(71) 출원인 유니버시티 오브 네브라스카-링컨
미국 네브라스카주 68588-0467 링컨 유니버시티 오브 네브라스카-링컨 캔필드 어드미니스
트레이션 빌딩 307

(72) 발명자 카 티모시 피
미국 네브라스카 68506 링컨 로웰 에비뉴 8024

(74) 대리인 특허법인 신성

심사청구 : 없음

(54) 식물 스테롤 및 스타놀 에스테르의 콜레스테롤 저하 성능을촉진하는 화합물 및 이를 위한 방법

요약

본 발명은 자연적인 콜레스테롤 저하 성능을 가진 식물 스테롤(스타놀)과 자연적인 콜레스테롤 저하 성능을 가진 지방산, 특히 스테아르산이 에스테르화 반응을 통하여 결합된 화합물을 포함한다. 이러한 물질의 결합은 소화계의 위장관 내로 콜레스테롤의 정상적인 흡수를 방해함으로써 콜레스테롤의 상승적인 저하를 유도하고, 일반적으로 사용되던 콜레스테롤 저하 약물의 사용에서 전형적으로 수반되는 바람직하지 않은 부작용을 피하는데에 도움이 될 수 있다.

대표도

도 1

색인어

식물 스테롤(스타놀), 콜레스테롤, 에스테르화, 스테아르산

명세서

기술분야

본 발명은 전체적으로 인간의 혈청(serum) 콜레스테롤을 낮추는데 도움이 되는 식이성 보충용(dietary supplement) 화합물에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 에스테르화와 같은 과정을 통해서, 스테아르산과 같이 콜레스테롤을 저하는 특정 지방산을 갖는 식물 스테롤 또는 스타놀의 조합으로부터 합성된 화합물에 관한 것이다.

배경기술

상승된 혈청 콜레스테롤, 저밀도 리포프로테인(LDL·Low-Density Lipoprotein) 콜레스테롤은 관상동맥 심장 질환(coronary heart disease) 및 발작(stroke)을 포함하는 동맥경화성 질환(atherosclerotic disease)의 가장 위험한 요소이며, American Heart Association(2000), AHA dietary guidelines, Revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association, *Circulation* 102: 2296-2311에 이에 대한 내용이 그대로 언급되어 있다. 혈청 콜레스테롤 농도를 낮추는 것은 궁극적으로 이들 질병의 위험을 감소시킨다. 결과적으로, 현재의 식이요법이나 약물요법은 혈청 LDL 콜레스테롤을 수준을 낮추기 위해 계획된다. 과학적인 증거들은 혈청 콜레스테롤 수준을 낮추는 것이 심장 질환 및 발작의 위험을 낮추는 것임을 명확하게 보여주며, National Institute of Health(1985), Lowering blood cholesterol to prevent heart disease, NIH Consensus Development Conference statement. *Arteriosclerosis* 5: 404-412를 보면, 이러한 내용이 그대로 언급되어 있다. 콜레스테롤 저하제(cholesterol-lowering drug)를 사용하는 요법은 효과적임이 밝혀졌다. 그러나, 이러한 약물의 사용이 어떤 사람들에게는 심각한 부작용과 관련되어 왔다. 보다 바람직한 접근은 포화 지방의 양을 줄이거나 식이성 섬유를 증가하는 것처럼 식이성 방법을 통하여 혈청 콜레스테롤을 낮추는 것이다. 이러한 식이성 습관은 일부 사람들에게는 효과적일 수 있지만, 한계의 콜레스테롤 수치를 갖는 사람의 대다수에게 그 효과는 제한적이다. 따라서, 모든 사람을 위한 식이법의 대안이 요구되고 있다.

식물 스테롤의 콜레스테롤 저하 능력은 수년 동안 알려져 왔다. 이하에서 식물 스테롤(스타놀)로 언급되는 식물 스테롤과 스타놀은, 우선 소장으로부터의 콜레스테롤(식이성 및 내생적으로 생성된) 흡수를 억제함으로써 혈액의 콜레스테롤 수치를 낮춘다. 이러한 억제 능력은 식물 스테롤(스타놀)의 생리 화학적 성질이 콜레스테롤의 그것과 유사한 것과 관련된다. 이러한 억제가 일어나는 메커니즘으로 일반적으로 받아들여지는 하나는 혼합된 미셀(micell)에서 공간에 대한 경쟁을 통한 것이다. 이 분야의 초기 연구 중 일부는 쥐와 사람에게 있어서의 식물 스테롤의 콜레스테롤 저하 능력에 대한 연구를 포함하였는데, pollak, O. J.(1953a), Reduction of blood cholesterol in man, *Circulation* 7: 702-706; Pollak, O.J.(1953b), Successful prevention of experimental hypercholesterolemia and cholesterol atherosclerosis in the rabbit, *Circulation* 7: 696-701를 보면, 이에 대한 내용이 그대로 언급되어 있다. 또한, 이러한 연구들 중 일부에서 주목할만한 사실은, 식물 스테롤을 먹인 쥐에게서 동맥 경화증 감소가 뚜렷하였다는 것이며, Pollak, O.J.(1953b), Successful prevention of experimental hypercholesterolemia and cholesterol atherosclerosis in the rabbit, *Circulation* 7: 696-701를 보면, 이에 관한 내용이 그대로 언급되어 있고, 사람의 심장 질환의 주요 원인이 나타나 있다. 이후의 연구에서, 식물 스테롤은 동맥 경화성 심장 질환을 가진 젊은 사람의 혈청 콜레스테롤 수치를 17% 뚜렷하게 감소시키는 것이 확인되었는데, Farquhar, J.w., Smith, R. E., & Dempsey, M. E. (1956), The effect of β -sitosterol on the serum lipids of young men with atherosclerotic heart disease, *Circulation* 14: 77-82에는, 이에 대한 내용이 그대로 언급되어 있다. 몇몇 연구는 식물 스테롤-또는 그들의 포화된 대응물-을 하루에 1-4 그램 수준으로 섭취하는 것이 사람 혈청의 LDL 콜레스테롤 농도를 낮추기 위한 효과적인 비-약물수단으로 보고해 왔으며, Law, M.(2000), Plant sterol and stanol margarines and health, *British Medical Journal* 320: 861-864; Nguyen, T. T. (1999), The cholesterol-lowering action of plant stanol ester, *Journal of Nutrition* 129: 2109-2112에는, 이에 대한 내용이 그대로 언급되어 있다.

식물 스테롤(스타놀)은 사람 몸에서 만들어지지 않는다는 점을 제외하면 콜레스테롤의 구조와 유사하다. 식물 스테롤(스타놀)은 소장에서의 콜레스테롤의 흡수를 차단함으로써 콜레스테롤 감소 효과를 유도하는데, 이러한 내용이 Lees, A. M., Mok, H. Y. I., Lees, R. S., McCluskey, M. A., & Grundy, S. M. (1997), Plant sterols as cholesterol-lowering agents: Clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance, *Atherosclerosis* 28: 325-338; Mattson, F. H., Grundy, S. M., & Crouse, J. R. (1982), Optimising the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man, *American Journal of Clinical Nutrition* 35: 697-700; Mattson, F. H., Volpenhein, R. A., & Erickson, B. A. (1977), Effect of plant sterol esters on the absorption of dietary cholesterol, *Journal of Nutrition* 107: 1139-1146에 그대로 언급되어 있다. 사실, 콜레스테롤 흡수는 LDL 콜레스테롤 농도와 직접적으로 관련되며, Gylling, H., & Miettinen, T. A. (1995), The effect of cholesterol absorption inhibition on low density lipoprotein cholesterol level, *Atherosclerosis* 117: 305-308; Kesaniemi, Y. A., & Miettinen, T. A. (1987), cholesterol absorption efficiency regulates plasma cholesterol level in the Finnish population, *European Journal of Clinical Investigation* 17: 391-395; Rudel, L. L., dECKELMAN, C., Wilson, M. D., Scobey, M., & Anderson, r. (1994), Dietary cholesterol and downregulation of cholesterol 7 α -hydroxylase and cholesterol absorption in African green monkeys, *Journal of Clinical Investigation* 93: 2463-2472에 그러한 내용이 그대로 언급되어 있고, 현

재 콜레스테롤 흡수 효율은 서양인들의 혈청 콜레스테롤의 주요 결정인자로 인정되고 있다. 콜레스테롤 흡수가 LDL 콜레스테롤 농도의 매우 중요한 조절 인자이기 때문에, 이들 약제와 관련된 장기 사망률(long-term mortality) 및 이병률(morbidity)이 아직 알려져 있지 않음에도 불구하고, 신약은 콜레스테롤 흡수를 차단하는 용도를 나타내며, Bays, H. (2002), Ezetimibe, Expert Opinion on Investigational Drugs, 11: 1587-1604; Turley, S. D., & Dietschy, J. M. (2003), The intestinal absorption of biliary and dietary cholesterol as a drug target for lowering the plasma cholesterol level, Preventive Cardiology 6: 29-33에는 이에 대한 내용이 그대로 언급되어 있다. 식이요법으로 콜레스테롤 수치를 유지하는 것은 여전히 가장 바람직한 방법이다. 특히, 이들 자연 식물성 물질은 약물과 달리 본질적으로 소장으로 흡수되지 않고, 콜레스테롤 흡수를 차단하는 동안 정상적인 배출을 통하여 몸으로부터 배설되기 때문에, 식물 스테롤(스타놀)로 콜레스테롤을 낮추는 것은 매우 매력적이며, Ostlund, R. E., Jr. (2002), Phytosterols in human nutrition, Annual Review of Nutrition 22: 533-549에는 이에 대한 내용이 그대로 언급되어 있다. 식물 스테롤(스타놀)은 식물이나 목재 펄프에서 발견되는 자연적으로 생겨나는 물질/성분이다. 식물 스테롤은 식물성 기름(vegetable oil)과 목재 펄프 산업에서 나오는 송유(Tall Oil)와 같은 식물 기름 원료로부터 얻을 수 있다. 식물 스테롤의 분리, 추출 및 복구하는 다양한 방법이 특허받아 왔으며, U.S. Patent Nos. 3,993,156; 2,835,682; 2,866,797; 3,691,211; 및 4,420,427에는 이러한 내용이 그대로 언급되어 있다.

또한, 어떤 지방산은 콜레스테롤의 흡수를 차단함으로써 자연적으로 혈청 콜레스테롤의 농도를 낮추는 것으로 알려져 있다. 이전의 기술에서 현저하게 결여된 것은, 식물 스테롤과는 독립적으로 콜레스테롤 저하 성능을 갖는 것으로 알려진 지방산과 결합된 식물 스테롤(스타놀)이다. 최근에 식품 산업은 식물성 기름이나 목재 송유(wood tall oil)로부터 추출된 식물 스테롤(스타놀)을 사용하여 지방산과 에스테르화하여 식물 스테롤(스타놀) 에스테르를 형성한다. 불행히도, 현재 식품 산업에서 사용되고 있는 지방산은 독립적인 콜레스테롤 저하 성능을 제공하지 못한다. 이는 결국 식물 물질과 지방산 물질 모두를 함유한 화합물에서 자연적으로 발생하는 콜레스테롤 저하 성능의 최적의 활용보다 낮은 결과를 초래한다. 그러므로, 식물 스테롤(스타놀) 및 지방산의 자연적인 콜레스테롤 저하 능력을 이용한 새로운 식물 스테롤(스타놀) 에스테르 화합물의 제공이 요구된다.

또다른 문제는, 식물성 기름으로 만들어진 현재 사용가능한 식물 스테롤(스타놀) 에스테르는, 식물 스테롤(스타놀)이 성공적으로 식료품(예를 들면, 마아가린 또는 샐러드 드레싱)에 편입되도록 하기 위해서 음식물에 존재하는 지방을 상당량 요구한다는 점이다. 식물성 기름으로 만들어진 식물 스테롤(스타놀) 에스테르는 쉽게 퍼지지 않는 무른 점착성 덩어리(soft sticky mass)를 생성하기 때문에, 그들을 음식에 이용할 때에는 지방 함량을 높여야 하는 제한이 따른다. 그러므로, 상당량의 지방이 존재할 것을 요구하지 않고, 음식물 및 식료품과 같은 영양물 전달 체계(nutritional delivery system)로 성공적으로 편입됨으로써, 소비자에게 보다 다양하고 유익한 음식 선택을 하도록 할 수 있는 새로운 식물 스테롤(스타놀) 에스테르의 제공이 요구된다.

따라서, 식물 스테롤(스타놀) 단독으로 사용할 때보다 콜레스테롤 저하 능력이 증가하고, 현재 사용 가능한 콜레스테롤 저하 제제 사용시에 발생하는 부작용을 방지할 수 있는 화합물의 제공이 요구된다. 또한, 현재 식품 산업에서 사용되는 것 이상의 증가된 콜레스테롤 저하 능력을 가진 지방산을 사용하는 화합물의 제공이 요구된다. 또한, 다양한 영양물 전달 체계(즉, 음식물 및 식료품)에서 현재 이용할 수 있는 것보다 광범위하게 이용할 수 있는 화합물의 제공이 요구된다. 또한, 식물 스테롤(스타놀) 물질 및 지방산의 콜레스테롤 저하 능력을 포함하는 화합물의 제조방법이 요구된다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명은 식물 스테롤(스타놀)과 같은 식물성 물질의 자연 발생적인 콜레스테롤 저하 성능을, 지방산, 특히 스테아르산의 그것과 결합하여, LDL 콜레스테롤의 저하에 상승적인 증가를 초래하는 새로운 화합물을 제공한다. 본 발명은 소장(small intestine)의 장벽(intestinal wall)에서 콜레스테롤 흡수를 차단하는 것을 목적으로 한다. 본 발명의 콜레스테롤 저하 성능은 당업자가 예상하는 것과 같이 다양한 메커니즘으로 입증될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 새로운 화합물은 소장 벽에서 콜레스테롤과 결합자리(binding site)에 대한 경쟁(혼합된 미셀과 경쟁)을 하거나 미셀(micelle) 형성을 방해한다.

본 발명의 또다른 목적은, 현재 사용 가능한 약물 요법의 이용을 통해 발생할 수 있는 독성을 막는 것을 돕는 것과 동시에, 콜레스테롤 흡수를 낮추는 것이다. 본 발명의 새로운 화합물은 모두 위장관(gastrointestinal tract), 특히 소장 내에서 행동하며, 소화계(digestive System)를 통하여 배출된다. 본 발명의 식물 스테롤(스타놀) 및 지방산의 결합은 혈관계(vascular system)와 같은 다양한 다른 기관계로 흡수되는 것을 막아, 현재 사용 가능한 콜레스테롤 저하 약물 요법에서 수반되는 독성 문제를 막는다.

본 발명은 식물 스테롤(스타놀)과 지방산에서 발견된 자연적인 콜레스테롤 저하 성능을 새로운 화합물로 결합되도록 하며, 상기 화합물은 고체 또는 액체와 같은 다양한 상태로 존재할 수 있다. 본 발명의 새로운 화합물의 전달은 상기 화합물의 고체 또는 액체 형태의 섭취를 통해 일어나는 것으로 추측되는데, 이것은 사람과 같은 포유동물을 포함한 동물의 소화계의 위장관으로 이 화합물이 수용되는 능력을 증가시키며, 또한 사람의 혈청 콜레스테롤을 낮추는 데에 도움이 될 수 있다.

본 발명의 또다른 목적은, 더 큰 용해성(solubility)과 분산하는 특성(분산성, dispersibility)과 같은 향상된 물리적 특성과, 현재 사용 가능한 다른 콜레스테롤 저하 물질보다 음식물 및 식료품과 같은 다양한 영양물 전달 체계에 더 광범위한 적응성을 가진 콜레스테롤 저하 화합물을 제공하는 것이다. 향상된 용해성과 분산성은 콜레스테롤 흡수가 일어나는 자리에 도달하는 본 발명의 콜레스테롤 저하 화합물의 활성 물질의 농도를 높이고, 콜레스테롤의 흡수를 억제하는데에 도움이 될 수 있다.

상기한 일반적인 서술과 이하의 상세한 설명은 본 발명의 대표적이고 설명적인 서술일 뿐, 본 발명이 이들에 한정되는 것은 아니다. 본 명세서에 포함되어 있고 이를 구성하는 이하의 도면은, 상기한 일반적인 서술과 함께 상기 발명의 실시예를 도시한 것이며, 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다.

도면의 간단한 설명

본 발명의 수많은 이점들은 이하의 도면에 의하여 당업자에게 보다 잘 이해될 것이다:

도 1은 스테아르산 분자, 식물 스테롤 분자, 및 그들이 에스테르화 한 결과물인 식물 스테롤 에스테르를 도시한 것이다;

도 2는 식물 스테롤 에스테르를 먹인 햄스터의 혈청 및 간의 콜레스테롤 농도를 표로 도시한 것이다;

도 3은 식물 스테롤 에스테르를 먹인 햄스터의 일일 콜레스테롤 배출 및 흡수를 표로 도시한 것이다;

도 4는 식물 스테롤 에스테르를 먹인 햄스터의 일일 콜레스테롤 흡수와 분비를 표로 도시한 것이다 ;

도 5는 본 발명의 새로운 화합물을 동물에게 수용되는 방법을 ब्लक 도표로 도시한 것이다;

도 6은 본 발명의 대표적인 실시예에 따라 새로운 화합물을 제조하는 방법을 ब्लक 도표로 도시한 것이다;

도 7은 본 발명의 새로운 화합물의 두번째로 대표적인 제조방법을 ब्लक 도표로 도시한 것이다.

실시예

이하에서는, 본 발명의 바람직한 실시예들과 이하의 도면에 도시된 예들을 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

도 1 내지 도 4는 본 발명의 대표적인 실시예를 개괄적으로 언급하고 있는 것을 나타낸다. 도 1에 나타난 바와 같이, 하나의 바람직한 실시예에서, 본 발명의 콜레스테롤 저하 화합물은 식물 스테롤 에스테르이다. 식물 스테롤 에스테르는 지방산, 특히 스테아르산을 포함하며, 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질, 특히 식물 스테롤을 에스테르화 한 것이다. 또는, 또 다른 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질인 식물 스테롤을 스테아르산과 같은 지방산으로 에스테르화 될 수 있다. 상기 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질은, 다른 언급이 없는 한 이하에서는 식물 스테롤(스타놀)이라 언급될 것이다. 도 1의 실시예에서, 식물 스테롤의 에스테르화에 사용된 스테아르산은 정제된 스테아르산이다. 식물 스테롤(스타놀)에 대한 지방산(스테아르산)의 에스테르화는, 사람에 의해 소비되는 식료품처럼, 본 발명의 새로운 화합물이 다양한 영양물 전달 체계로 도입되는 것을 촉진한다. 따라서, 본 발명은 식물 스테롤(스타놀) 및 지방산(스테아르산)의 자연적인 콜레스테롤 저하 능력을 이용함으로써, 사람, 가축, 반려동물(companion animal) 등을 포함하는 포유동물과 같은 동물의 상승적인 콜레스테롤 저하 결과를 나타내는 화합물을 제공한다.

또다른 실시예에서, 식물 스테롤(스타놀)은 스테아르산을 포함한 지방산에 의해 에스테르화 되는데, 상기 지방산은 모노글리세리드(mono-glyceride), 디글리세리드(di-glyceride), 및 트리글리세리드(tri-glyceride)와 같은 다양한 형태로 존재할 수 있다. 이러한 지방산의 형태는 순수한 지방/기름(whole fat/oil)이나 이들의 블렌드(blends)에 포함될 수 있으며, 스테아르산, 미리스트산(miristic acid), 팔미트산(palmitic acid), 트랜스 지방산, 시스 올레인산, 또는 리놀산(linoleic acid)과 같은 지방산의 혼합물을 포함한다. 바람직한 실시예에서, 상기 순수한 지방/기름 또는 이들의 블렌드는 높은 비율(농도)

의 스테아르산을 함유하거나, 스테아르산이 풍부하다. 모노글리세리드, 디글리세리드, 및 트리글리세리드 형태로 존재하는 지방산의 활용은 에스테르화 과정이 진행되는 것을 고려한다. 이러한 지방산의 형태는 그들이 다양한 식품(성분으로서) 및/또는 건강보조식품(Food Supplement)과 같은 다양한 영양물 전달 체계에 상대적으로 쉽게 유입되기 때문에 본 발명을 이용하는데에 유리하다.

지방산의 전형적인 원료는 소기름(Beef Tallow), 코코아 버터, 쿠파 아수 커널 오일(cupu assu kernel oil), 두파 오일(dhupa oil), 갬부즈 버터(gamboge oil), 코쿰 버터(Kokum butter), 망고 시드 오일, 염 지방(sal fat), 세쿠아 오일(sequa oil), 쉬넛 오일(sheanut oil)과 같은 다양한 기름과 지방을 포함한다. 상기 다양한 기름과 지방은 식물 또는 동물에서 유래하는 것이라 예상된다. 이들 지방산의 원료는 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 및 인지질(phospholipid) 형태로 지방산을 제공할 수 있다. 또한, 이들 원료는 스테아르산과 같이 본 발명의 새로운 화합물에 사용되는 특정 지방산을 자연적으로 포함할 수 있다. 예를 들면, 미국에서 소기름은 스테아르산의 매우 저렴한 원료이며, 경제적인 방법으로 식물 스테롤(스타놀)을 에스테르화 하는데에 사용되곤 한다.

하나의 바람직한 실시예에서, 자연적으로 생성된 기름과 지방은 높은 비율(농도) 또는 주목할 만한(non-negligible) 양의 원하는 지방산, 특히 스테아르산을 포함한다. 지방 및 기름에 들어있는 스테아르산과 같은 지방산의 주목할 만한 양은 원하는 지방산(스테아르산)의 30% 농도를 제공한다. 원하는 지방산의 주목할 만한 양이란, 본 발명에서 20% 내지 100% 농도의 범위일 수 있다. 또는, 상기 주목할 만한 양이란, 10% 내지 100% 농도의 범위일 수 있다. 대두유와 같은 지방산 원료로부터 스테아르산과 같은 원하는 지방산의 무시할 수 있는(negligible) 양은, 원하는 지방산의 10% 미만을 포함하는 것이다. 스테아르산과 같은 지방산의 농도가 무시할 수 있는지 또는 주목할 만한지는 당업자에 의하여 예상될 수 있다.

식물 스테롤의 전형적인 원료는 식물과 목재 펄프를 포함한다. 예를 들면, 대두(soybean)가 식물 스테롤의 풍부한 원료라는 것이 알려져 있다. 또한, 식물 스테롤은 식물성 기름 및 송유(tall oil)와 같은 식물 기름 원료로부터 얻을 수 있다. 식물 스테롤의 다른 원료는 본 발명의 범위 및 의도를 벗어나지 않는 범위 내에서 당업자에 의해 본 발명에 이용될 수 있다.

본 발명은 스테아르산과 같은 원하는 지방산을 높은 비율이나 농도로 함유하고 있지 않은 지방 및 기름을 수소화하여(hydrogenate), 본 발명에 사용되는 원하는 지방산의 농도를 증가시킨다. 따라서, 원하는 지방산을 미량 함유한 식물성 기름(예를 들면, 평지씨(rapeseed), 대두) 및 송유와 같은 상기 지방산의 오일 및 지방 원료는 스테아르산과 같은 원하는 지방산과 수소화함으로써 풍부해질 수 있다. 이는 본 발명이 특정 지방산의 원하는 농도를 포함하든 포함하지 않든, 원료로서 다양한 기름 및 지방을 이용할 수 있도록 한다는 점에서 유리하다.

도 1에 도시된 에스테르화 과정은 식품 산업에서 광범위하게 이용되고 있는 잘 알려진 공정 중의 하나이다. 특히, 식품 산업에서 주로 사용되는 에스테르화 과정은 식용 기름으로부터 유래된 유리 스테롤(free sterol)과 지방산 메틸 에스테르가 관여하는 염기-촉매된 반응이며, 미국 특허 제5,522,045호에 이에 대하여 그대로 언급되어 있다. 다량의 지방산 메틸 에스테르가 반응을 일으키기 위해 필요한데, 이는 또한 메탄올을 생성하여 식품 등급 물질(food grade material)의 정제를 어렵게 한다. 또는, 유리된 스테롤은 지방산 메틸 에스테르, 용제, 촉매를 사용하지 않고, 진공하에서 식물성 지방산으로 가열될 수 있는데, 미국 특허 제6,410,758호에는 이에 대한 내용이 언급되어 있다.

수소화 반응으로 스테롤을 스타놀로 변환하는 것 또한 식품 산업에서 일반적인 실험이며, 미국 특허 제5,244,887호에 이에 대한 내용이 그대로 포함되어 있다. 쥐에 대한 초기 연구는 스타놀이 콜레스테롤 수치를 낮추는데에 스테롤보다 좀 더 효과적임을 제안하였으며, Sugano, M., Morioka, H., & Ikeda, I. (1977), A comparison of hypocholesterolemic activity of β -sitosterol and β -sitostanol in rats, *Journal of Nutrition* 107: 2011-2019에 이에 대한 내용이 그대로 포함되어 있다. 그러나, 사람에게 대한 보다 최근의 연구는 스테롤이 대등하게 효과적임을 나타내고 있으며, Miettinen, T. A., & Vanhanen, H. (1994), Dietary sitostanol related to absorption, synthesis and serum level of cholesterol in different apolipoprotein E phenotypes, *Atherosclerosis* 105: 217-226; Weststrate, J. A., & Meijer, G. W. (1998), Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolesterolaemic subjects와 *European Journal of Clinical Nutrition* 52: 334-343, 이들 둘에는 이에 대한 내용이 그대로 포함되어 있고, Jones, P. J. H., Raeni-Sarjaz, M., Ntaniou, F. Y., Vanstone, C. A., Feng, J. Y., & Parsons, W. A. (2000), Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters, *Journal of Lipid Research* 41: 697-705에는, 스테롤이 혈청 LDL 콜레스테롤 농도를 낮추는데에 스타놀 보다 더 효과적이라는 내용이 그대로 포함되어 있다. 지금은, 식물 스테롤 및 스타놀이 대등한 콜레스테롤 저하 능력을 가지며, 에스테르화 또는 유리된 형태 중의 하나로 섭취되는 것이라고 일반적으로 받아들여지며, Ostlund R. E., Jr (2002), Phytosterols in human nutrition, *Annual Review of Nutrition* 22: 533-549에는 이러한 내용이 그대로 포함되어 있다.

따라서, 본 발명은 용해성과 분산성을 증가시킨 것이 식물 스테롤(스타놀)의 에스테르 유도체라고 예상된다. 하나의 바람직한 실시예에서, 본 발명의 화합물은 섭취를 통해 전달되고, 소화계 내로 수용된다. 위장관 내에서 본 발명의 화합물의 효능은 그것의 용해성과 분산성의 요인이 될 수 있다. 용해성은 액체 용액 내에 용해된 화합물의 양을 의미한다. 용해성 증가는 사람과 같은 동물에게 1회 투여량 또는 섭취 형태(즉, 캡슐, 정제, 보충제, 소프트 젤)로 수용된 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질의 양을 증가시킨다. 분산성은 위장관으로 섭취되는 방법 등으로 수용된 상기 화합물을 파괴하여 분포시키는 것을 의미한다. 분산성이 증가하면, 소화계에서 상기 화합물의 분포를 증가시켜, 상기 화합물을 포함하는 위장관 영역을 증가시키고 콜레스테롤 흡수의 차단이 증가 되도록 한다.

본 발명의 새로운 화합물은 액체 및/또는 고체 등의 다양한 상태로 존재할 수 있다. 이러한 다양한 상태로 본 발명의 화합물을 형성하는 능력은 소화계를 갖는 포유동물(즉, 사람), 가축, 반려동물 등이 상기 새로운 화합물을 수용, 전달, 또는 투여하는데 유리하다. 고체로서, 식물 스테롤(스타놀) 및 지방산(스테아르산)을 포함하는 본 발명의 화합물은, 소화계로 상기 화합물이 수용, 전달, 또는 투여되는 능력을 증가시키는데 도움이 되도록 보충식, 정제, 과립(granule), 캡슐(즉, 소프트 젤 캡슐), 분말(powder) 등의 다양한 형태로 섭취되도록 형성될 수 있다. 예를 들면, 상기 본 발명의 새로운 화합물은 에너지 바(energy bar), 또는 액체와 섞인 가루 혼합물의 형태로 섭취할 수 있다. 예를 들면, 소기름으로부터 유래된 스테아르산을 가진 상기 식물 스테롤(스타놀) 에스테르는 현재 이용 가능한 식물 스테롤(스타놀) 에스테르보다 음식으로 더 쉽게 유입되는 건조한 분말로 존재한다. 따라서, 본 발명에 따른 새로운 화합물의 상승적인 콜레스테롤 저하 효과는 광범위한 영양물 전달 체계 내에서 고려될 수 있다.

액체 상태에서, 본 발명의 새로운 화합물은 수용액(aqueous solution), 유기 용액(organic solution), 현탁액(suspension), 및 에멀전(emulsion)으로 다양하게 형성될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 액체이기 때문에 다양한 음료나 액체 음식에 쉽게 포함될 수 있다. 또한, 액체 용액은 액체 화합물이 고체 형태보다 더 바람직한 경우에, 음식물과 같이 다양한 영양물 전달 체계 내에서 상기 화합물의 적응성을 증가시킨다. 또한, 유화 및/또는 현탁된 형태는 이러한 형태가 바람직한 다양한 영양물 전달 체계로 유입될 수 있다.

따라서, 본 발명은 본 발명의 고체 또는 액체 형태를 사람의 소화계로 섭취함으로써 그들의 혈청 LDL 콜레스테롤 수치를 감소 또는 저하하는데 도움이 될 수 있다. 또한, 상기 새로운 화합물은 콜레스테롤 수치가 높은 대상 환자에게 동맥 경화증과 같은 질환의 발병을 줄이는데 도움이 되는 예 등과 같이, 치료 시장에서도 유용할 수 있다. 또한, 가축/동물 식료품 시장과 반려동물 시장에서 콜레스테롤 및 콜레스테롤 관련 질환의 치료에 적합한 추가적인 용도는 본 발명의 범위 및 의도 내에 있다.

양자 택일로, 본 발명의 새로운 화합물은 유리 식물 스테롤(스타놀) 및 유리 지방산(스테아르산) 형태를 포함하는 혼합물로 구성되어 있다고 예상된다. 이러한 혼합물에서, 스테아르산은 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 또는 인지질의 형태로 존재하는 지방산의 작용제(agent)로서 제공된다. 하나의 바람직한 실시예에서, 상기 지방산은 높은 비율의 스테아르산을 포함한다. 또는, 사용되는 지방산은 무시할 만한 양의 스테아르산 만을 포함할 수 있지만, 스테아르산이 풍부할 수도 있다. 상기한 본 발명의 새로운 화합물의 혼합물 형태는 상기 화합물을 생산하는데 필요한 공정을 줄인다는 점에서 에스테르화 된 형태가 유리하다.

본 발명의 새로운 화합물의 에스테르화 된 형태 및 혼합 형태는 식물 스테롤(스타놀) 및 지방산(스테아르산)을 상기 두 물질의 유리한 콜레스테롤 저하 성능을 발휘할 수 있는 형태로 제공한다. 분리된 성분 물질로서 식물 스테롤(스타놀)과 지방산은 둘 다 콜레스테롤 흡수 차단을 촉진한다. 앞에서 언급한 바와 같이, 식물 스테롤(스타놀)은 소장 벽에서 콜레스테롤과 결합자리(binding site)에 대한 경쟁(혼합된 미셀과 경쟁)을 하여 콜레스테롤 흡수 차단을 촉진하고, 지방산은 미셀 형성을 방해한다. 각 물질에 의한 콜레스테롤 흡수 차단 메커니즘은 본 발명의 범위 및 의도 내에서 다양할 수 있다.

에스테르화 된 형태로, 상기 식물 스테롤(스타놀) 에스테르는 콜레스테롤 흡수를 차단하는 기능을 한다. 지방산(스테아르산)의 카르복실 작용기를 식물 스테롤(스타놀)과의 에스테르화로 가리면(masking), 식물 스테롤(스타놀)과 스테아르산, 또는 자연적으로 콜레스테롤 저하 성능을 나타내는 다른 지방산이, 상기 물질들의 콜레스테롤 차단 기능이 발휘되는 장(intestine)으로 전달되는 효율을 증가시킨다. 식물 스테롤(스타놀) 및 스테아르산의 증가된 안정성과 향상된 용해성 및 분산성은, 이러한 물질들이 에스테르화 되지 않은 형태로 전달될 때 달성되는 것보다 소화계, 특히 장관(intestinal tract)에서의 성분 물질 농도를 더 높이는 결과를 초래한다. 따라서, 본 발명을 이용하여 콜레스테롤 농도, 특히, 혈청 LDL 콜레스테롤 농도를 저하시키는 것은, 스테아르산에 의한 식물 스테롤(스타놀)의 에스테르화를 통하여 증가될 수 있다.

상기 화합물의 에스테르화 된 형태는 소화계에 존재하는 에스테라아제(esterase)와 같은 효소에 의해 각각의 성분 물질로 나누어져서, 그들 각자의 유리된 형태인 식물 스테롤(스타놀)과 지방산(스테아르산)으로 다시 전환될 수 있다. 전술한 바

와 같이, 두 물질의 유리된 형태는 기능적으로 콜레스테롤 흡수 차단을 촉진할 수 있다. 에스테르화 된 형태의 대다수는 에스테라아제의 상호작용을 통하여 위장관에서 각각의 성분으로 쪼개질 수 있다. 또는, 위 리파아제(gastric lipase), 이차 리파아제 등과 같은 다른 여러가지 효소는 지방산이 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 또는 인지질의 형태로 존재할 때, 지방산을 쪼갤 수 있으며, 결과적으로 유리된 지방산과 식물 스테롤(스타놀)을 만든다.

에스테르화 된 형태에서, 본 발명의 화합물은 유용한 특성을 가질 수 있다. 하나의 바람직한 예에서, 본 발명의 화합물은 (입으로의) 섭취를 통하여 전달될 수 있다. 에스테르화 된 화합물은 상기 화합물의 식물 스테롤(스타놀) 및 지방산의 더 많은 유효량을 전달할 수 있는 이러한 섭취 가능한 형태를 촉진하며, 그것의 효능은 소화계로 수용될 때 결정된다. 예를 들면, 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질의 단독 투여는 소화계 내에 일단 수용되면 겪게되는 생물학적으로 자연적인 방법에 의해 양적으로 제한된다. 에스테르화 된 형태는 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질을 사람과 같은 동물에 증가된 양으로 수용되도록 한다. 에스테르화 된 식물 스테롤(스타놀)의 증가된 유입량은 하나의 섭취 형태(즉, 캡슐, 정제, 보충제)로 섭취됨으로써 일어날 수 있다. 따라서, 본 발명은 현재 사용 가능한 다른 물질보다 증가된 콜레스테롤 저하 성능을 갖는 화합물을 제공할 뿐만 아니라, 증가된 용해성과 다른 물리적 특성들을 가짐으로써 다양한 범주의 식료품에 상기 화합물의 투입을 촉진할 수 있는 화합물을 제공한다는 점에서, 추가적인 장점을 가진다.

본 발명은 식물 스테롤(스타놀)과 같은 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질과 지방산, 특히 정제된 스테아르산 또는 높은 비율의 스테아르산을 함유하거나 스테아르산이 풍부한 지방/기름을 결합시키는 에스테르화 과정에 관한 것이다. 선행 기술에 명확하게 결여된 것은, 지방산과 결합된 식물 스테롤(스타놀) 에스테르가 식물 스테롤(스타놀)에 독립적인 콜레스테롤 저하 성능을 갖는다는 것이다. 현재, 식품 산업은 높은 농도의 스테아르산을 함유하지 않은 식물성 기름(예를 들면, 평지씨, 대두)이나 목재 송유에서 유래한 지방산으로 에스테르화 된 식물 스테롤(스타놀)을 이용한다. 새로운 식물 스테롤(스타놀) 에스테르는 식료품 성분, 식이 보충식으로 이용될 수 있고, 또는 혈청 콜레스테롤을 낮추는 것을 돕기 위하여 다양한 영양물 전달 체계로 유입될 수 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 전형적인 식물 스테롤(스타놀)을 스테아르산과 에스테르화 하면 상승적인 콜레스테롤 차단 효과를 제공하는 본 발명의 새로운 식물 스테롤(스타놀) 에스테르가 생성된다. 따라서, 식사 요법과 같은 식물 스테롤(스타놀) 에스테르의 유입은 식물 스테롤(스타놀)이나 지방산(스테아르산)이 각각 독립적으로 갖고 있는 것보다 더 향상된 혈청 콜레스테롤 수치 저하 능력을 제공한다.

식물 스테롤(스타놀)이 정제된 스테아르산 또는 높은 비율(농도)의 스테아르산을 포함하거나 스테아르산이 풍부한 지방/기름과 에스테르화 될 때에는, 콜레스테롤 흡수는 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질이나 스테아르산이 각각 소비되거나 무시할 만한 양의 스테아르산을 포함하는 대두유 지방산과 같은 다른 지방산으로 에스테르화 된 대등한 양의 식물 스테롤(스타놀)이 소모될 때보다 상당히 더 많은 양이 차단된다. 이러한 상승적인 효과는, 본 발명의 새로운 화합물에 대한 단지 식물 스테롤(스타놀)의 콜레스테롤 저하 성능만을 제공하는 현재 사용되는 식물 스테롤(스타놀) 에스테르에 비하여 상당한 장점을 제공한다. 따라서, 스테아르산으로 에스테르화 된 식물 스테롤(스타놀)은 매우 효과적인 자연 물질로, 즉 소비되었을 때 혈청 콜레스테롤을 상당히 낮춘다. 다양한 범위에 적용할 수 있는 결과물과 영양물 전달 체계를 갖는 본 발명의 식물 스테롤(스타놀) 에스테르가 도입되어, 본 발명은 혈청 콜레스테롤 및 심장 질환과 발작의 위험을 저하시키는 자연적이고 비약물적 접근법을 제공한다.

도 2에 도시된 바와 같이, 정제된 스테아르산 및/또는 소기름(높은 비율의 스테아르산)이나 주목할 만한 양의 스테아르산과 같은 순수한 지방/기름 또는 이들의 블렌드를 식물 스테롤과 에스테르화 함으로써 생성된 화합물인 식물 스테롤 에스테르를 먹인 햄스터 그룹은, 스테아르산을 미량 함유한 대두유 지방산과 같은 다른 지방산으로 만들어진 식물 스테롤 에스테르를 먹인 햄스터와 비교하여 혈청 전체 및 LDL 콜레스테롤 수치를 상당히 줄이는 결과를 보였다.

식물 스테롤과 결합한 다양한 지방산의 이용이 비교되어 왔는데, 소기름으로부터 유래한 스테아르산이 식물 스테롤과 결합하여 본 발명의 스테롤 에스테르 화합물을 형성하는 경우에는, 미량의 스테아르산을 함유한 대두유 지방산과 식물 스테롤을 결합한 식물 스테롤 에스테르와 비교할 때 예상하지 못한 결과가 나타났다. 특히, 대두유 지방산으로 만든 식물 스테롤 에스테르를 먹인 햄스터에서의 평균 LDL 콜레스테롤 농도는 108 mg/dL인 반면, 정제된 스테아르산으로 만든 식물 스테롤 에스테르를 먹인 햄스터의 LDL 콜레스테롤 농도는 30 mg/dL였다. 이러한 점은 소비자들이 현재 사용할 수 있는 콜레스테롤 저하 마아가린은 미량의 스테아르산을 함유한 식물성 기름으로 만든 식물 스테롤(스타놀) 에스테르를 포함하고 있기 때문에 특히 주목할 만하다. 따라서, 본 발명은 공지의 식료품에 유입됨으로써, 이러한 식료품의 소비자에게 LDL 콜레스테롤 농도 저하 능력이 증가된 음식을 제공할 수 있다.

도 4에 나타난 바와 같이, 정제된 스테아르산 또는 소기름 지방산으로 만들어진 식물 스테롤 에스테르를 먹인 햄스터의 장콜레스테롤 흡수에서 유사한 감소가 발견되었다. 도 2에 나타난 바와 같이, 정제된 스테아르산과 소기름 지방산(스테아르산을 포함한)과 같은 순수한 지방 블렌드로 만들어진 식물 스테롤 에스테르를 먹인 햄스터에서도 간 콜레스테롤의 비슷한 감소가 관찰되었다. 도 2, 도 3, 및 도 4에 나타난 바와 같이, 이들을 종합한 상기 데이터는, (i) 식물 스테롤 에스테르가 같

거나 다진 소고기(ground beef)를 함유한 음식물로 성공적으로 유입될 수 있고, (ii) 식물 스테롤 에스테르가 풍부한 다진 소고기의 소비는 혈청과 간의 콜레스테롤 농도를 상당히 낮추고, (iii) 식물 스테롤로 인한 혈청 및 간의 콜레스테롤 저하는 콜레스테롤의 흡수가 감소되기 때문이며, (iv) 소기름 지방산으로 만들어진 식물 스테롤 에스테르는 혈청 콜레스테롤, 간 콜레스테롤을 줄일 뿐만 아니라, 대두유 지방산으로 만들어진 식물 스테롤 에스테르보다 콜레스테롤 흡수를 상당히 많이 낮춘다는 것을 나타낸다.

즉시 적용할 수 있는 본 발명은, (1) 소비자, (2) 식품 산업, 및 (3) 1차 산업(commodity industry)의 주로 3가지 영역에서 유익한 효과를 제공하는 것으로 설명될 수 있다.

우선, 소기름과 같은 원료로부터 스테아르산을 가진 식물 스테롤(스타놀) 에스테르를 포함하는 식품은, 소비자에게 콜레스테롤을 낮추는 효과적인 수단이 될 수 있다. 이러한 식물 스테롤(스타놀) 에스테르의 콜레스테롤 저하 능력은 매우 효율적이기 때문에, 이들은 콜레스테롤 저하를 위한 약물의 대용물로 고려될 수 있다. 이는 소비자로 하여금 비용과 콜레스테롤 저하 약물(처방 또는 비처방)의 많은 사용자들이 겪는 부작용을 줄일 수 있다. 전술한 바와 같이, 소기름 등의 원료로 된 스테아르산과 같은 지방산으로 만들어진 식물 스테롤(스타놀) 에스테르는 소비자에게 많은 음식의 선택을 가능케 한다. 소비자에게 보다 건전한 음식을 제공하는 것은 바쁜 일상 속에서 그들의 영양을 최상으로 유지하기 위하여 중요하다.

식품 산업에서 영양약학 제품(nutraceuticals)과 기능성 식품(functional foods), 강화 식품(fortified food), 및 다른 "건강" 식품의 판매는, 최근 급속한 성장을 보여왔다. 예를 들어, 2000년에는 영양약학 제품과 이러한 유형의 식품의 판매가 500억 달러(미국 달러)를 초과하였다. 스테아르산과 같은 지방산으로부터 생산된 본 발명의 새로운 식물 스테롤(스타놀) 에스테르를 더 넓게 응용할 수 있기 때문에, 이러한 부류의 식료품 산업은 더욱 발달할 것이다. 또다른 중요한 요인은 이러한 식품류에 대한 일반 대중의 인식이다. 현재, 대중의 인식은 매우 긍정적이어서, 이러한 종류의 음식에 대한 요구가 늘어나는 결과를 초래하고 있다. 본 발명은 소비자들의 요구를 충족할 수 있도록 이러한 부류의 다양한 음식들에 적용될 수 있는 새로운 화합물을 제공한다.

세번째 효과는 1차 산업 및 특히 소와 대두의 생산자에게 미친다. 식물 스테롤(스타놀)을 주목할 만한 양의 스테아르산을 함유하는 소기름 지방산과 결합하는 것은, 본 발명이 이전에는 확인되거나 이용되지 않던 소기름에 대한 유용하고 "건강에 유익한" 응용을 제공하여, 존재하는 짐승 기름의 잉여물의 가치를 높일 수 있다. 또한, 상당량의 식물 스테롤은 대두, 땅콩, 또는 다른 자연적으로 생성되는 원료로부터 생산되기 때문에, 대두 산업에도 유리하다. 게다가, 대두로부터 식물 스테롤을 분리하는 것은, 예를 들면 콩 단백질과 같은 다른 콩 생산물의 공정 및 이용을 방해하지 않는다. 그러므로, 지방산과 식물 스테롤의 생산을 위한 소기름 및 대두의 이용 증가는 현재 이들의 사용되는 성분과 같은 관련되는 산업의 가치를 증대시킨다.

본 발명은 콜레스테롤을 줄이는 방법을 제공한다(500). 첫번째 단계(510)에서 본 발명의 콜레스테롤 저하 화합물을 함유한 결과물이 동물에게 수용된다. 상기 화합물은 본 발명의 화합물을 새로운 화합물을 함유하는 재료 또는 보충식으로 유입시킨 식료품과 같이, 다양한 영양물 전달 체계로 유입될 수 있다. 또한, 상기 결과물은 소화계의 위장관으로 상기 새로운 화합물이 전달을 촉진하는 섭취를 위해 설계된 물질로 유입될 수 있다.

다른 실시예에서, 본 발명의 화합물을 함유한 결과물이 사용자에게 의하여 먼저 선별된다. 선별 후에 사용자는 상기에서 확인된 이용 중의 하나를 통하여 상기 화합물을 수용할 수 있다. 또한, 추가적인 단계로 본 발명의 화합물은 식이요법(dietary regimen)으로 도입될 수 있다. 상기 식이요법은 식이요법을 하려는 사람에게 콜레스테롤 저하 음식을 제공하기 위하여 고안된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 그 사용자의 일상생활을 더 건강하게 하고, 콜레스테롤을 낮춤으로써 순환계를 향상시키고 심장 질환의 위험을 줄일 수 있다.

본 발명의 또다른 실시예에서, 본 발명의 화합물을 제조하는 방법(600)을 제공한다. 첫번째 단계(610)에서, 식물 스테롤(스타놀)이 선별된다. 식물 스테롤(스타놀)의 선별에 앞서 원료가 선별될 것으로 예상된다. 상기 원료는 야채(즉, 대두), 식물(즉, 나무(wood tall)), 등이며, 이들은 식물 스테롤(스타놀) 물질을 제공한다. 단계 620에서, 정제된 스테아르산이 지방산으로 선별된다. 상기 정제된 스테아르산은 유리된 형태로 수집되거나, 전술한 여러가지 지방산으로부터 유래한다. 예를 들면, 지방산 원료는 모노글리세리드, 디글리세리드, 및 트리글리세리드 형태 중의 적어도 하나로 지방산을 제공하며, 이들은 높은 스테아르산 농도를 갖거나, 수소화 과정을 통하여 스테아르산이 풍부하게 될 수 있다. 단계 630에서는, 정제된 스테아르산이 식물 스테롤(스타놀)과 에스테르화 하여 본 발명의 화합물을 형성한다. 선별된 스테아르산은 모노글리세리드, 디글리세리드, 또는 트리글리세리드로 존재하며, 이 지방산은 식물 스테롤(스타놀)과 에스테르화 되는 것으로 예상된다.

도 7에서는, 본 발명의 화합물을 제조하는 두번째 대표적인 방법(700)이 제공된다. 첫번째 단계(710)에서, 식물 스테롤(스타놀)이 선별된다. 전술한 바와 같이, 식물 스테롤(스타놀)은 야채(즉, 대두), 식물(즉, 나무(wood tall)), 기타 식물 스테롤(스타놀)의 풍부한 원료와 같은 다양한 원료로부터 유래한다. 단계 720에서, 스테아르산을 포함한 지방산을 제공하는 지방산 원료가 선별된다. 상기 지방산 원료는 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 및 인지질 형태 중의 적어도 하나로 지방산을 제공하며, 이들은 높은 스테아르산 농도를 갖거나, 수소화 과정을 통하여 스테아르산이 풍부하게 될 수 있다. 단계 730에서는, 상기 지방산이 식물 스테롤(스타놀)과 혼합되어 본 발명의 화합물을 형성한다.

다양한 제조 방법은 상기 화합물을 식료품과 같은 결과물로 구체화하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 제조방법은 음식이 성분이나 다양한 영양물 전달 형태로 이용될 수 있는 형태로 새로운 화합물을 생산할 수 있다. 예를 들면, 제조방법은 상기 화합물을 고에너지 바(high energy bar)와 같은 보충식으로 형성하는 단계를 포함할 수 있다. 상기한 다양한 형태 중의 하나이며, 미량의 스테아르산을 포함하는 지방산은 본 발명에 의해 스테아르산이 풍부해져서 이용된다.

본 방법에서 단계들의 특정한 순서나 분류체계는 대표적인 연구법의 예이다. 설계 선호에 따라서, 상기 방법에서 단계들의 특정한 순서나 분류체계는 본 발명의 범위 및 의도 범위 내에서 재배열될 수 있다. 또한, 지방산(스테아르산)의 원료는 정제된 스테아르산, 순수한 지방/기름, 또는 이들의 블렌드, 및 본 발명의 범위 및 의도를 벗어나지 않는 범위 내의 전술한 풍부한 기름 중에서 다양할 수 있다. 수반되는 방법 청구항은 예시적인 순서로 다양한 단계의 요소를 가지며, 이는 특정한 순서나 분류체계로 제한되어야 함을 의미하는 것은 아니다.

본 발명과 이의 다양한 장점은 전술한 것에 의하여 이해될 수 있을 것이다. 또한, 본 발명의 범위 및 의도를 벗어나지 않는 범위 내 또는 본 발명의 이점을 해하지 않는 범위 내에서 형태, 구조 및 배열의 다양한 변화가 가능한 것이 분명하다. 본 명세서에서 상기 언급된 형태는 본 발명의 대표적인 예에 불과하다. 이러한 변화를 포함하기 위하여 이하의 청구항을 기재한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

지방산; 및

식물 스테롤 또는 식물 스타놀로 이루어진 군에서 선택된 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질,

을 포함하는 콜레스테롤 저하 화합물로서,

상기 지방산은 상기 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질로 에스테르화 되고, 동물에 의해 수용되기 적합한

화합물.

청구항 2.

제1항에 있어서,

상기 지방산은 스테아르산, 미리스트산, 팔미트산, 트랜스 지방산, 시스 올레인산, 및 리놀산으로 이루어진 군에서 선택된 지방산을 포함하는

화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서,

상기 지방산은 모노글리세리드, 디글리세리드, 및 트리글리세리드 형태 중 적어도 하나로 존재하는 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서,

상기 모노글리세리드, 디글리세리드, 및 트리글리세리드 형태는 높은 비율의 스테아르산을 함유하는 화합물.

청구항 5.

제3항에 있어서,

상기 모노글리세리드, 디글리세리드, 및 트리글리세리드 형태는 스테아르산이 풍부한 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서,

상기 지방산은 소기름, 코코아 버터, 쿠파 아수 커넬 오일, 두파 오일, 갬부즈 버터, 코콥 버터, 망고 시드 오일, 엄 지방, 세쿠아 오일, 쉬넛 오일, 및 수소화된 오일로 이루어진 군에서 선택된 원료로부터 유래된 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서,

상기 화합물은 액체 및 고체 상태 중 적어도 하나로 제공되는 화합물.

청구항 8.

제7항에 있어서,

상기 화합물의 고체 상태는 보충식, 정제, 과립, 캡슐, 소프트 젤, 및 분말 중 적어도 하나의 형태로 형성되는 화합물.

청구항 9.

제7항에 있어서,

상기 화합물의 액체 상태는 수용액, 유기 용액, 현탁액, 및 에멀전 중 적어도 하나의 형태로 형성되는 화합물.

청구항 10.

제7항에 있어서,

상기 화합물은 섭취에 의해 수용되는 화합물.

청구항 11.

제1항에 있어서,

상기 동물은 사람, 가축, 및 반려동물 중 적어도 하나로 이루어진 군에서 선택된 포유동물인 화합물.

청구항 12.

지방산; 및

식물 스테롤 또는 식물 스타놀로 이루어진 군에서 선택된 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질, 을 포함하는 콜레스테롤 저하 화합물로서,

상기 지방산은 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질과 혼합되고, 동물에게 수용되기 적합한 화합물.

청구항 13.

제12항에 있어서,

상기 지방산은 스테아르산, 미리스트산, 팔미트산, 트랜스 지방산, 시스 올레인산, 및 리놀산으로 이루어진 군에서 선택된 지방산을 포함하는 화합물.

청구항 14.

제13항에 있어서,

상기 지방산은 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 및 인지질 형태 중 적어도 하나의 형태로 존재하는 화합물.

청구항 15.

제14항에 있어서,

상기 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 및 인지질 형태는 높은 비율의 스테아르산을 함유하는 화합물.

청구항 16.

제14항에 있어서,

상기 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 및 인지질 형태는 스테아르산이 풍부한 화합물.

청구항 17.

제12항에 있어서,

상기 지방산은 소기름, 코코아 버터, 쿠파 아수 커넬 오일, 두파 오일, 갬부즈 버터, 코콤 버터, 망고 시드 오일, 엄 지방, 세쿠아 오일, 쉬넛 오일, 및 수소화된 오일로 이루어진 군에서 선택된 원료로부터 유래된 것인

화합물.

청구항 18.

제12항에 있어서,

상기 화합물은 액체 및 고체 상태 중 적어도 하나로 제공되는

화합물.

청구항 19.

제18항에 있어서,

상기 화합물의 고체 상태는 보충식, 정제, 과립, 캡슐, 소프트 젤, 및 분말 중 적어도 하나의 형태로 형성되는

화합물.

청구항 20.

제18항에 있어서,

상기 화합물의 액체 상태는 수용액, 유기 용액, 현탁액, 및 에멀전 중 적어도 하나의 형태로 형성되는 화합물.

청구항 21.

제18항에 있어서,

상기 화합물은 섭취에 의해 수용되는 화합물.

청구항 22.

제12항에 있어서,

상기 동물은 사람, 가축, 및 반려동물 중 적어도 하나로 이루어진 군에서 선택된 포유동물인 화합물.

청구항 23.

스테아르산; 및

식물 스테롤 및 식물 스타놀로 이루어진 군에서 선택된 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질, 을 포함하는 콜레스테롤 저하 화합물로서,

상기 스테아르산은 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질로 에스테르화 되고, 동물에게 수용되기 적합한 화합물.

청구항 24.

제23항에 있어서,

상기 스테아르산은 소기름, 코코아 버터, 쿠파 아수 커넬 오일, 두과 오일, 갬부즈 버터, 코콕 버터, 망고 시드 오일, 염 지방, 세쿠아 오일, 쉬넛 오일, 및 수소화된 오일로 이루어진 군에서 선택된 원료로부터 유래된 것인 화합물.

청구항 25.

제23항에 있어서,

상기 화합물은 액체 및 고체 상태 중 적어도 하나로 제공되는 화합물.

청구항 26.

제25항에 있어서,

상기 화합물의 고체 상태는 보충식, 정제, 과립, 캡슐, 소프트 젤, 및 분말 중 적어도 하나로 형성되는 화합물.

청구항 27.

제25항에 있어서,

상기 화합물의 액체 상태는 수용액, 유기 용액, 현탁액, 및 에멀전 중 적어도 하나로 형성되는 화합물.

청구항 28.

제25항에 있어서,

상기 화합물은 섭취에 의해 수용되는 화합물.

청구항 29.

제23항에 있어서,

상기 동물은 사람, 가축, 및 반려동물 중 적어도 하나로 이루어진 군에서 선택된 포유동물인 화합물.

청구항 30.

지방산을 제공하기 위한 수단; 및

식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질을 제공하기 위한 수단,

을 포함하는 콜레스테롤 저하 화합물로서,

상기 지방산을 제공하기 위한 수단은, 상기 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질을 제공하기 위한 수단으로 에스테르화 되고, 동물에 의해 수용되기 적합한

화합물.

청구항 31.

제30항에 있어서,

상기 지방산을 제공하기 위한 수단은 스테아르산, 미리스트산, 팔미트산, 트랜스 지방산, 시스 올레인산, 및 리놀산으로 이루어진 군에서 선택된 지방산을 제공하는 것을 포함하는

화합물.

청구항 32.

제31항에 있어서,

상기 지방산은 정제된 스테아르산인

화합물.

청구항 33.

제31항에 있어서,

상기 지방산은 모노글리세리드, 디글리세리드, 및 트리글리세리드 형태 중 적어도 하나로 존재하는

화합물.

청구항 34.

제33항에 있어서,

상기 모노글리세리드, 디글리세리드, 및 트리글리세리드 형태는 높은 비율의 스테아르산을 함유하는

화합물.

청구항 35.

제33항에 있어서,

상기 모노글리세리드, 디글리세리드, 및 트리글리세리드 형태는 스테아르산이 풍부한

화합물.

청구항 36.

제31항에 있어서,

상기 지방산은 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질 수단과 혼합되는
화합물.

청구항 37.

제36항에 있어서,

상기 지방산은 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 및 인지질 형태 중의 하나로 존재하는
화합물.

청구항 38.

제30항에 있어서,

상기 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질을 제공하기 위한 수단은, 식물 스테롤 및 식물 스타놀로 이루어진 군으로부터 선택된 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질을 제공하는 것을 포함하는

화합물.

청구항 39.

동물이 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질로 에스테르화 된 지방산을 포함하는 콜레스테롤 저하 화합물을 수용하는 것을 포함하는,

동물의 콜레스테롤을 낮추는 방법.

청구항 40.

제39항에 있어서,

상기 지방산은, 스테아르산, 미리스트산, 팔미트산, 트랜스 지방산, 시스 올레인산, 및 리놀산으로 이루어진 군에서 선택된 지방산을 포함하는

방법.

청구항 41.

제40항에 있어서,

상기 지방산은 정제된 스테아르산인

방법.

청구항 42.

제40항에 있어서,

상기 지방산은 모노글리세리드, 디글리세리드, 및 트리글리세리드 형태 중 적어도 하나로 존재하는 방법.

청구항 43.

제42항에 있어서,

상기 모노글리세리드, 디글리세리드, 및 트리글리세리드 형태는 높은 비율의 스테아르산을 함유하는 방법.

청구항 44.

제42항에 있어서,

상기 모노글리세리드, 디글리세리드, 및 트리글리세리드 형태는 스테아르산이 풍부한 방법.

청구항 45.

제40항에 있어서,

상기 지방산은 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질과 혼합되는 방법.

청구항 46.

제45항에 있어서,

상기 지방산은 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 및 인지질 형태 중의 하나로 존재하는 방법.

청구항 47.

제39항에 있어서,

상기 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질은, 식물 스테롤 및 식물 스타놀로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 48.

제39항에 있어서,

상기 화합물을 액체 및 고체 상태 중 적어도 하나로 준비하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 49.

제48항에 있어서,

상기 수용은 섭취에 의해 일어나는 방법.

청구항 50.

제39항에 있어서,

상기 화합물의 수용을 식이요법에 도입시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 51.

제39항에 있어서,

상기 동물은 사람, 가축, 및 반려동물 중 적어도 하나로 이루어진 군에서 선택된 포유동물인 방법.

청구항 52.

식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질을 선별하는 단계;

지방산을 선별하는 단계; 및

선별된 지방산과 선별된 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질을 포함하는 화합물을 형성하는 단계, 를 포함하는 콜레스테롤 저하 화합물을 제조하는 방법.

청구항 53.

제52항에 있어서,

상기 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질은, 식물 스테롤 또는 식물 스타놀로부터 선택된

방법.

청구항 54.

제52항에 있어서,

상기 지방산은, 스테아르산, 미리스트산, 팔미트산, 트랜스 지방산, 시스 올레인산, 및 리놀산으로 이루어진 군에서 선택된 것인

방법.

청구항 55.

제54항에 있어서,

상기 화합물을 형성하는 단계는, 지방산과 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질의 에스테르화를 통한 것인

방법.

청구항 56.

제55항에 있어서,

상기 지방산은 정제된 스테아르산, 모노글리세리드, 디글리세리드, 및 트리글리세리드 형태 중 적어도 하나로 존재하는

방법.

청구항 57.

제54항에 있어서,

상기 화합물을 형성하는 단계는, 지방산과 식물 유래의 콜레스테롤 저하 물질의 혼합을 통한 것인

방법.

청구항 58.

제57항에 있어서,

상기 지방산은, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 및 인지질 형태 중의 적어도 하나로 존재하는

방법.

청구항 59.

제52항에 있어서,

소기름, 코코아 버터, 쿠파 아수 커넬 오일, 두파 오일, 갬부즈 버터, 코쿰 버터, 망고 시드 오일, 엄 지방, 세쿠아 오일, 쉬넛 오일, 및 수소화된 오일로 이루어진 군에서 선택된 원료로부터 지방산을 얻는 단계를 더 포함하는

방법.

청구항 60.

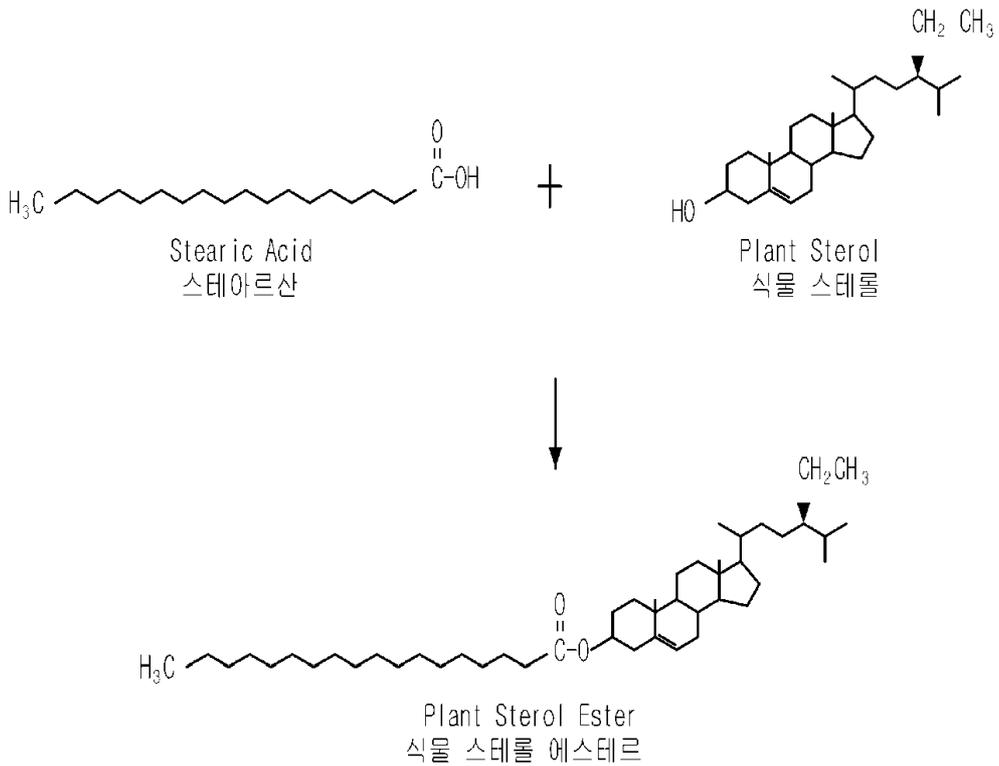
제52항에 있어서,

상기 화합물은, 액체 및 고체 상태 중 적어도 하나인

방법.

도면

도면1



도면2

식물 스테롤 에스테르를 먹인 햄스터의 혈청 및 간에서의 콜레스테롤 농도

| 식이 ¹ | n | 혈장 | 혈장 | 간 |
|-----------------|---|--------------------|---------------------|-----------------------|
| | | LDL 콜레스테롤 | HDL 콜레스테롤 | |
| | | mg/dL | mg/dL | mg/g |
| 대조군 | 8 | 112±8 ^b | 68±2 ^c | 12.1±0.7 ^c |
| SA | 9 | 30±3 ^a | 42±2 ^a | 1.7±0.1 ^a |
| BT | 9 | 40±2 ^a | 47±2 ^{a,b} | 2.0±0.1 ^a |
| SO | 9 | 108±9 ^b | 50±1 ^b | 7.2±0.4 ^b |

수치는 평균±SEM(표준오차)을 나타낸다. 다른 위 첨자를 가진 같은 컬럼 내의 평균은 일원분산분석(One-way Analysis of Variance)과 튜키 다중비교(tukey multiple comparison)를 이용하여 상당히 다르다(P<0.05).

¹식물 스테롤 에스테르는 스테아르산(SA), 소기름 지방산(BT), 또는 대두유 지방산(SO)으로 구성되어 있다. 대조군은 식물 스테롤을 함유하고 있지 않다.

도면3

식물 스테롤 에스테르를 먹인 햄스터의 일일 콜레스테롤 흡수 및 배출

| 식이 ¹ | n | 콜레스테롤 배출 | | 콜레스테롤 흡수 | |
|--|---|--------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|
| | | 배설물의 담즙산 | 배설물의 중성 스테로이드 ² | 소비된 콜레스테롤 | 전신 합성 ³ |
| $\mu\text{mol} \times \text{d}^{-1} \times 100\text{g body wt}^{-1}$ | | | | | |
| 대조군 | 8 | 1.48±0.17 ^b | 3.15±0.41 ^a | 2.17±0.02 ^a | 2.46±0.29 ^a |
| SA | 9 | 0.65±0.12 ^a | 8.12±0.56 ^c | 2.15±0.03 ^a | 6.63±0.59 ^c |
| BT | 9 | 0.77±0.06 ^{a,b} | 8.16±0.52 ^c | 2.31±0.05 ^b | 6.63±0.46 ^c |
| SO | 9 | 1.17±0.18 ^{a,b} | 5.82±0.48 | 2.31±0.04 ^b | 4.69±0.42 ^b |

수치는 평균±SEM(표준오차)을 나타낸다. 다른 위 첨자를 가진 같은 컬럼 내의 평균은 일원분산분석(One-way Analysis of Variance)과 튜키 다중비교(tukey multiple comparison)를 이용하여 상당히 다르다(P<0.05).

¹식물 스테롤 에스테르는 스테아르산(SA), 소기름 지방산(BT), 또는 대두유 지방산(SO)으로 구성되어 있다. 대조군은 식물 스테롤을 함유하고 있지 않다.

²는 콜레스테롤, 디하이드로콜레스테롤, 코프로스탄-3-온, 및 코프로스탄-3-올의 합을 의미한다.

³전신 합성은 일일 스테로이드 배출(담즙산+중성 스테로이드)의 합에서 일일 콜레스테롤 소비량을 빼서 계산된다.

도면4

식물 스테롤 에스테르를 먹인 햄스터의 일일 콜레스테롤 흡수와 분비

| 식이 ¹ | n | 콜레스테롤 흡수 효율 % | 흡수된 식이성 콜레스테롤 ² | 분비된 식이성 콜레스테롤 ³ | 분비된 내생적인 콜레스테롤 ⁴ |
|-----------------|---|-------------------------|---|----------------------------|-----------------------------|
| | | | μmol × d ⁻¹ × 100g body wt ⁻¹ | | |
| 대조군 | 8 | 72.9 ± 1.8 ^d | 1.58 ± 0.04 ^d | 0.59 ± 0.04 ^a | 2.56 ± 0.41 ^a |
| SA | 9 | 7.5 ± 1.9 ^a | 0.16 ± 0.04 ^a | 1.99 ± 0.05 ^d | 6.14 ± 0.58 ^b |
| BT | 9 | 29.8 ± 2.5 ^b | 0.69 ± 0.05 ^b | 1.63 ± 0.07 ^c | 6.54 ± 0.46 ^b |
| SO | 9 | 56.4 ± 2.4 ^c | 1.30 ± 0.05 ^c | 1.01 ± 0.07 ^b | 4.81 ± 0.50 ^b |

수치는 평균 ± SEM(표준오차)을 나타낸다. 다른 위 첨자를 가진 같은 컬럼 내의 평균은 일원분산분석(One-way Analysis of Variance)과 튜키 다중비교(tukey multiple comparison)를 이용하여 상당히 다르다(P<0.05).

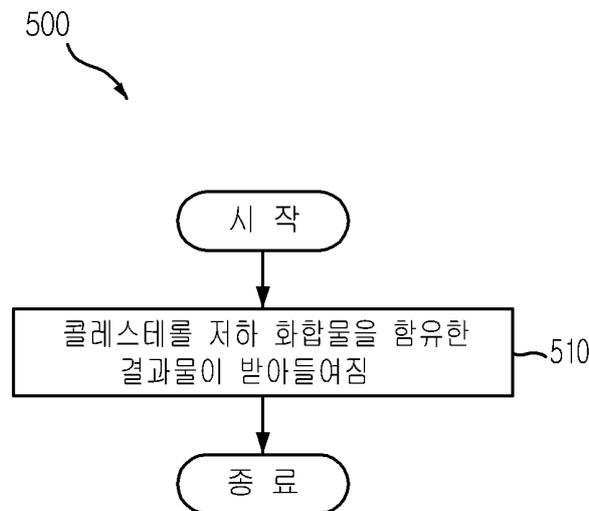
¹식물 스테롤 에스테르는 스테아르산(SA), 소기를 지방산(BT), 또는 대두유 지방산(SO)으로 구성되어 있다. 대조군은 식물 스테롤을 함유하고 있지 않다.

²는 전체 콜레스테롤 섭취에 콜레스테롤 흡수 분의 일을 곱하여 정해진다.

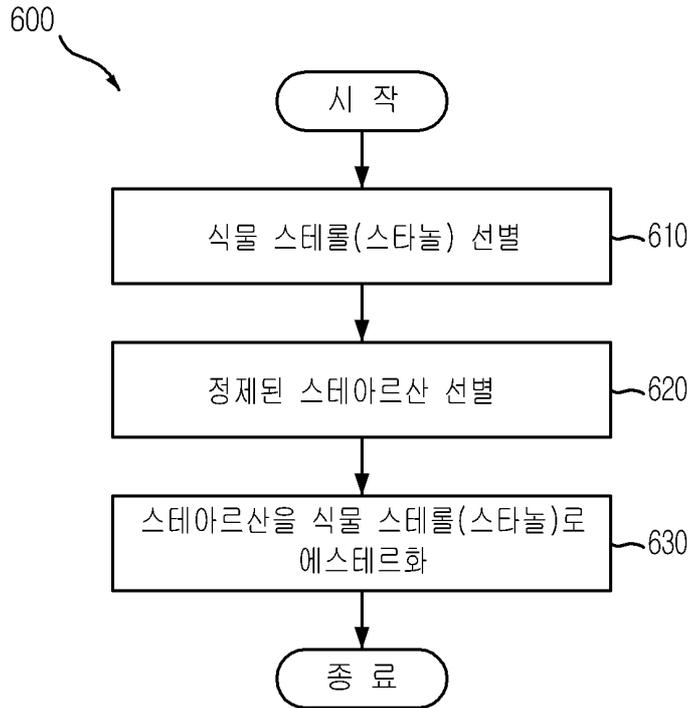
³은 전체 콜레스테롤 흡수와 흡수된 식이성 콜레스테롤 사이의 차이로 정해진다.

⁴는 분비된 전체 중성 스테로이드와 분비된 식이성 콜레스테롤 사이의 차이로 정해진다.

도면5



도면6



도면7

