



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0096168
(43) 공개일자 2014년08월04일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A23L 1/29</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7018146(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년07월22일 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2012-7004812 원출원일자(국제) 2010년07월22일 심사청구일자 2012년02월24일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년06월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2010/042909</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/011604 국제공개일자 2011년01월27일</p> <p>(30) 우선권주장 12/840,372 2010년07월21일 미국(US) (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인 유.에스. 뉴트라수티칼스, 엘.엘.씨. 미국 플로리다주 32726 유스티스 누트라 라인 2751</p> <p>(72) 발명자 미나텔리 존 미국 32726 플로리다주 에우스티스 누트라 라인 2751</p> <p>메록 루디 미국 32771 플로리다주 샌포드 벤트 파인 코트 564 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 김진희, 김성기</p> |
|--|--|

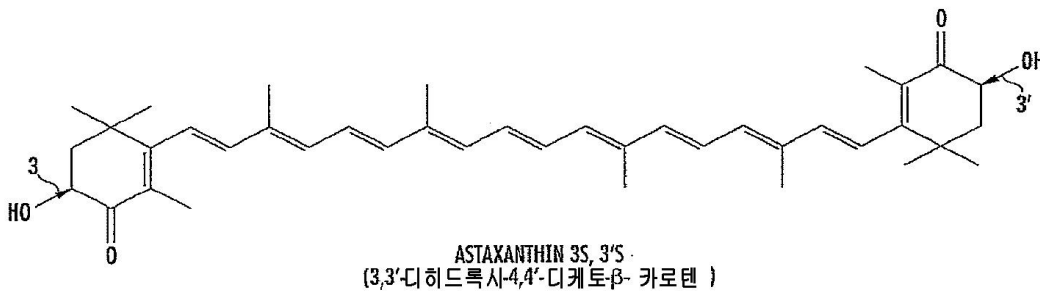
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **관절 동통을 경감시키기 위한 조성물 및 방법**

(57) 요약

본 발명은, 경구용 제형(oral dosage form) 중에 크릴 오일 및/또는 마린 오일을, 아스타잔틴 및 중합체성 히알루론산 또는 히알루론산 나트륨(히알루로난)을 비롯한 다른 활성 구성성분과의 조합으로 사용하여, 골관절염 및/또는 류마티스성 관절염의 증상 및 관절 동통을 경감시키는 유익하고 상승작용적인 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다.

대표도



(72) 발명자

힐 스티븐

미국 34471 플로리다주 오칼라 에스이 34쓰 스트리트 140

토마스 스와티

인도 600 019 체나이 티루보티유르 카르보분담 유니버설 리미티드 분갈로우 노. 6

라젠드란 린간

인도 622 505 오오나이유르 타밀 나두 푸두코타이 디스 카디아파티-네마탄파티 로드

(30) 우선권주장

61/227,872 2009년07월23일 미국(US)

61/345,652 2010년05월18일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

관절 동통의 증상을 치료 및 경감시키는 치료적 유효량으로 제형화된 (formulated) 식이 보조제 조성물로서, 경구용 제형(oral dosage form) 중에 크릴 오일(krill oil)을 아스타잔틴(astaxanthin) 및 0.5 내지 100 킬로달톤(kDa)의 분자량을 갖는 저분자량 히알루론산 또는 히알루론산 나트륨과의 조합으로 포함하는 식이 보조제 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원(들)

[0002] 본 출원은 2009년 7월 23일자로 제출된, 선출원된 가출원 연속 번호 61/227,872 그리고 2010년 5월 18일자로 제출된 가출원 연속 번호 61/345,652 및 2010년 7월 21일자로 제출된 미국 특허 출원 연속 번호 12/840,372에 기초한 것이다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 크릴 추출물 및/또는 마린 오일 조성물 및 상승작용성 첨가제로부터 유도된 치료 조성물 및 방법을 이용하여 골관절염 및/또는 류마티스성 관절염의 증상을 치료 및 경감시키는 것에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 크릴 및/또는 마린 오일의 용도는 미국 특허 공개 번호 2004/0234587; 2004/0241249; 및 2007/0098808에 개시되어 있으며, 이들 특허 공개의 개시내용은 그 전체가 본원에 참고 인용되어 있다. 크릴 및/또는 마린 오일의 유리한 양태들은 문헌[the Journal of the American College of Nutrition, Volume 26, No. 1, 39-49 (2007)]에 공개되어 있는, 제목이 "만성 염증 및 관절염 증상에 미치는 넵툰 크릴 오일의 효과의 평가"인 L. Deutsch에 의해 공개된 연구개발 논문에 제시되어 있으며, 이 문헌의 개시내용은 그 전체가 본원에 참고 인용되어 있다.

[0006] 그 공개된 '587, '249 및 '808 출원에는 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 크릴 오일을 사용하는 유리한 양태들이 논의되어 있다. 이러한 크릴 및/또는 마린 오일은, '808 출원에 개시된 바와 같은 세부적 단계들을 조합함으로써, 예를 들면 크릴 및/또는 마린 물질을 케톤 용매 중에 넣고, 액체 및 고체 함량을 분리하며, 그 액체 함량으로부터 증발에 의해 제1 지질 농후 분획을 회수하고, 고체 함량 및 유기 용매를 그 명세서에 교시되어 있는 바와 같은 유형의 유기 용매 중에 넣으며, 액체 함량 및 고체 함량을 분리하고, 액체 함량으로부터 용매를 증발하여 제2 지질 농후 분획을 회수하며, 그리고 고체 함량을 회수함으로써 얻어질 수 있다. 결과로 생성된 크릴 오일 추출물은 또한 과지질혈증을 지닌 환자에서 지질 프로파일을 감소시키는 시도로서 사용되고 있다. 그 '808 공개는 상기 확인된 일반적인 단계들을 이용하여 유도된 바와 같이 크릴 오일에 관한 상세 내용을 제공한다.

[0007] 그 공개된 논문은 왜 처리된 크릴 오일이 단독으로 3000 mg/1일 용량에서 만성 염증 및 관절염 증상을 치료하는데 도움을 주는 생성물인지에 관한 보다 상세한 설명을 제시하고 있다. 그 논문은 몇가지 목적: (a) 만성 염증을 지닌 환자에 있어서 C-반응성 단백질(C-RP: C-reactive protein)에 미치는 넵툰 크릴 오일(Neptune Krill Oil)의 효과를 평가하는 목적, 및 (b)관절염 증상에 미치는 넵툰 크릴 오일의 효능을 평가하는 목적을 갖는 연구를 기술하고 있다. 이 방법은 무작위, 이중 맹검, 플라시보 대조된 연구 프로토콜을 이용하였다. 심혈관 질환 및/또는 류마티스성 관절염 및/또는 골관절염의 확인된 진단을 갖고 있으며 그리고 크릴 오일에 의한 경구 치료의 개시 전에 3 연속적 매주 혈액 분석(three consecutive weekly blood analysis)시 C-RP의 증가된 수준(> 1.0 mg/dl)을 지닌 90명 환자를 채용하였다. C-RP가 심혈관 질환의 위험에 대한 잘 알려진 바이오마커이므로, 그러한 시험에서는 공지된 심혈관 질환 상태를 지닌 환자가 그러한 시험으로부터 배제되지 않기 때문에, 그 프로토콜이 심혈관 위험 인자에 미치는 크릴 오일의 효과를 평가하고, 동시에 OA 및 RH와 관련된 통통 및 불안에 미치는 크릴 오일 보충의 효과를 평가하게 된다는 점을 유의하는 것이 중요하다. 군 A은 넵툰 크릴 오일(300 mg/1일)을 복용하고, 군 B은 플라시보를 복용하였다. C-RP 및 WOMAC(Western Ontario and McMaster Universities) 골관절염 점수는 베이스라인 및 7, 14 및 30일에서 측정하였다. 치료 7일 후, 넵툰 크릴 오일은

플라시보 군에서 관찰된 15.7% 증가($P=0.049$)와 비교하여 C-RP를 19.3% 감소시켰다. 치료 14 및 30일 후, 넵툰 크릴 오일은 각각 C-RP를 29.7% 및 30.9% 추가 감소시켰다($P<0.001$). 플라시보 군의 C-RP 수준은 14일 후 32.1%로 증가시키고, 이어서 30일에서 25.1%로 감소시켰다. 군 간의 차이는 통계적 유의 수준: 14일에서 $p=0.004$ 및 30일에서 $p=0.008$ 이었다. 처리된 넵툰 크릴 오일의 적용은 모든 3개의 WOMAC 점수에서 유의적 감소를 나타내었다. 치료 7일 후, 넵툰 크릴 오일은 동통 점수를 28.9% 감소시키고($P=0.050$), 경직을 20.3% 감소시키며($P=0.001$), 기능 손상을 22.8% 감소시켰다($P=0.008$). 그 연구의 결과들은 약 300 mg의 1일 용량에서 넵툰 크릴 오일이 염증을 유의적으로 억제하고, 7일 및 14일의 짧은 치료 기간 내에 관절염 증상을 감소시키며, 그리고 고용된 환자 집단에서 C-RP의 감소에 의한 심혈관 질환의 위험을 감소시키는 경우에 효과적일 수 있다는 점을 보여준다.

발명의 내용

- [0008] 발명의 개요
- [0009] 비제한적인 실시예에 따르면, 관절 동통 및 골절염 및/또는 류마티스성 관절염의 증상을 경감시키는 훨씬 더 유익하고 상승작용적인 효과는 크릴 오일 및/또는 마린 오일이 다른 활성 구성성분과의 조합으로 사용되는 경우에 발견되었다.
- [0010] 비제한적인 실시예에 따르면, 그 방법은 경구용 제형(oral dosage form) 중에 크릴 오일을 아스타잔틴(astaxanthin) 및 히알루론산 또는 히알루론산 나트륨(히알루로난)의 저분자량 중합체와의 조합으로 포함하는 조성물을 치료적 유효량으로 투여함으로써 환자에서 골관절염 및/또는 류마티스성 관절염의 증상을 치료 및 경감시킨다. 하나의 실시예에서, 크릴 오일은 지방산인 아이코사펜타엔산(EPA: Eicosapentaenoic acid) 및 도코사헥사엔산(DHA: Docohexaenoic acid)을 트리아실글리세라이드 및 인지질의 형태로 포함하는 것으로 *유파시아* 종(*Euphasia spp.*)으로부터 유도되며, 한편 1% 이상 EPA 및 5% DHA가 유리한 것으로 밝혀졌다. 다른 실시예에서, 크릴 오일은 45% 이상이 인지질의 형태로 존재하는 적어도 15% EPA 및 9% DHA를 포함한다. 그 조성물은 크릴 오일이 1일 용량 당 1-4000 mg으로 전달된 치료적 결과를 위해 유리하게 전달될 수 있다. 다른 실시예에서, 아스타잔틴이 1일 용량 당 0.1-50 mg으로 크릴 오일에 보충된다.
- [0011] 그 아스타잔틴은 *해마토코쿠스 플루비알리스*(*Haematococcus pluvialis*) 조류, *파피아*(*Pfaffia*), 크릴로부터 또는 합성 경로에 의해 유리 디올, 모노에스테르 또는 디에스테르 형태로 유도되는 것이 바람직하다. 그 히알루론산 또는 히알루론산 나트륨(히알루로난)의 중합체는 미생물 발효 또는 동물 조직으로부터 유도될 수 있다. 히알루로난은 1일 용량 당 약 1-500 mg으로 전달될 수 있다. 그 히알루로난은 하나의 바람직한 실시예에서 그 조성물 내에 마이크로 분산 또는 나노 분산된다. 바람직한 실시예에서, 히알루론산은 바이오발효(biofermentation) 공정으로부터 유도되고, 놀랍게도 0.5 내지 100 kDa(kilodalton)의 비교적 저분자량을 갖는다. 다른 실시예에서, 히알루론산 또는 히알루론산 나트륨(히알루로난)의 중합체는 동물 조직으로부터 유도되고 100 kDa를 초과하는 분자량을 갖는다. 그러한 고분자량 히알루로난은 전형적으로 수달 비늘로부터 유도되고, 보고된 바에 의하면 온화한 정도로 항염증성이 있으며, 하지만 이 사실은 다소 논쟁의 여지가 있다. 그 문헌은 히알루론산 및 이의 염의 분자량이 증가함에 따라, 그 면역원성이 현저하게 강하한다는 점을 명백하게 보여주고 있다. 게다가, 그 과학 문헌은 저분자량 히알루론산 단편이 선천성 면역계와 관련하여 예기치 못하게 고도로 프로-염증성이고, 따라서 염증성 질환 상태, 특히 OA 및/또는 RH와 관련된 관절 동통의 치료에 유용할 것으로 예상되지 않는다는 점을 명백히 지적하고 있다.
- [0012] 또한, 그 조성물은 아스피린, 아세트아미노펜, 스테로이드, 프레드니손 또는 NSAID를 포함하는 천연 또는 합성 시클로옥시게나제-1 또는 -2 억제제를 포함할 수 있다. 그 조성물은 또한 보라지(*Borage*)(*Borago officinalis* L.) 또는 사플라워(*Carthamus tinctorius* L.)를 포함하는 감마-리놀레산 농후 오일을 포함할 수 있다.
- [0013] 그 조성물은 또한 어유(EPA 및 DHA), 조류(algae) 오일(EPA 및 DHA), 아마인(flax seed) 오일(ALA), 들깨(perrilla seed) 오일(ALA) 또는 치아씨(chia seed) 오일(ALA)로부터 유도된 n-3 (오메가-3) 지방산 농후 오일을 포함할 수 있고, 이 n-3 지방산은 알파-리놀레산, 스테아리돈산, 아이코사펜타엔산 또는 도코사펜타엔산을 단독으로 또는 조합으로 포함한다. 콜라겐 및 엘라스틴의 용해성 또는 불용성 형태, 예컨대 가수분해되거나 미 가수분해된 알 껍질 막으로부터 유래된 것들도 마찬가지로 첨가될 수 있다. 그 조성물은 또한 초록입 홍합(green lipped mussel)(*Perna canaliculus*), 보즈웰리아 세라타(*Boswellia serrata*), 심황(turmeric)(*Curcuma longa*), 시팅잉 네틀(stinging nettle)(*Urtica dioica*), 안드로그라피스(*Andrographis*), 고양이 발톱(Cat's claw)(*Uncaria tomentosa*), 브로멜라인(bromelain), 메틸설포닐메탄(MSM), 콘드로이친 설페이트, 글루코사민 설페이트, s-아데노실-메티오닌, 프로안토시아니딘, 프로시아니딘 또는 플라보노이드의 제제 및 가수분해되거나

미가수분해된 알 껍질 막의 제제 중 하나 이상을 포함하는 항-염증성 및/또는 관절 건강 증진 화합물을 포함할 수 있다. 그 조성물은 다중불포화 지방산의 분해를 지연시키는데 첨가되는 천연 유도된 항산화제 및 합성 항산화제 및/또는 강력한 항산화제 아스타잔틴을 포함할 수 있다.

- [0014] 다른 조성물은 크릴 오일, 아스타잔틴 및 히알루론산염과의 조합으로 다른 성분을 사용할 수 있으며, 그리고 보다 특수한 목적으로 다른 성분 및 보조 조성물이 조합될 수 있다.
- [0015] 약학 허용가능한 조성물은 골관절염 및 류마티스성 관절염(이에 국한되는 것은 아님)을 비롯한 관절 질환 또는 관절 동통과 관련된 증상을 치료하기 위해 크릴 오일을 아스타잔틴 및 히알루론산염과 조합하며, 그리고 임의로 글루코사민 설페이트, 콘드로이친 설페이트, 콜라겐, 메틸셀폰메탄, 감마-리놀레산 또는 오메가-3 지방산 농후 오일, 또는 시클로옥시게나제 억제제와 조합하여 포함한다.
- [0016] 또다른 실시예에서, 식이 보조제 허용가능한 조성물은 골관절염 및 류마티스성 관절염(이들에 국한되는 것은 아님)을 비롯한 관절 질환 또는 관절 동통과 관련된 증상을 치료하기 위해 크릴 오일을 아스타잔틴 및 히알루론산염과 조합하며, 그리고 임의로 글루코사민 설페이트, 콘드로이친 설페이트, 콜라겐, 메틸셀폰메탄, 감마-리놀레산 또는 오메가-3 지방산 농후 오일, 및 시클로옥시게나제 억제제와 조합하여 포함한다.
- [0017] 또다른 실시예에서, 의학적 식품 허용가능한 조성물은 골관절염 및 류마티스성 관절염(이들에 국한되는 것은 아님)을 비롯한 관절 질환 또는 관절 동통과 관련된 증상을 치료하기 위해 크릴 오일을 아스타잔틴 및 히알루론산염과 조합하며, 그리고 임의로 글루코사민 설페이트, 콘드로이친 설페이트, 콜라겐, 메틸셀폰메탄, 감마-리놀레산 또는 오메가-3 지방산 농후 오일, 및 시클로옥시게나제 억제제와 조합하여 포함한다.
- [0018] 또다른 실시예에서, 조성물은 골관절염 및/또는 류마티스성 관절염의 증상을 치료 및 경감시키는 치료적 양으로 제형화되고, 여기서 그 조성물은 경구용 제형 중에 크릴 오일을 아스타잔틴 및 히알루론산 또는 히알루론산 나트륨(히알루로난)의 중합체와 조합하여 포함한다. 이 조성물은 조성물 및 방법에 대하여 상기 설명 및 확인된 바와 같은 다른 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0019] 본원에는 헤마토코쿠스 플루비알리스 조류 바이오매스로부터 아스타잔틴을 추출하기 위한 공정이 또한 개시되어 있으며, 이 공정은 헤마토코쿠스 플루비알리스의 건조된 형태를 제공하는 단계, 극성 및 비극성 용매 중 하나 이상을 사용하여 아스타잔틴을 추출하여 슬러리를 얻는 단계, 슬러리를 여과하여 추출물로부터 세포를 분리하는 단계, 및 추출물로부터 용매를 제거하여 아스타잔틴 올레오레진(oleoresin) 농축물을 얻는 단계를 포함한다. 이 아스타잔틴 올레오레진 농축물은 하나의 예에서 골관절염 및/또는 류마티스성 관절염을 치료 및 경감하는 아스타잔틴 올레오레진 복합체 1-50 mg을 함유하는 경구용 제형으로 인간 환자에게 투여된다.
- [0020] 도면의 간단한 설명
- [0021] 본 발명의 다른 목적, 특색 및 이점은 첨부된 도면에 비추어 고려할 때 후술하는 발명의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그 도면은 다음과 같다:
- [0022] 도 1은 비제한적인 실시예에 따라 사용될 수 있는 아스타잔틴의 화학 구조식을 나타내는 도면이다.
- [0023] 도 2는 비제한적인 실시예에 따라 사용될 수 있는 아스타잔틴 올레오레진 복합체에 의해 투여된 골관절염(OA) 환자에서 MMP3 농도를 도시한 것이다.
- [0024] 도 3은 플라시보에 의해 투여된 OA 환자 상의 MMP3 결과를 도시한 것이다.
- [0025] 바람직한 실시양태에 관한 상세한 설명
- [0026] 이하 본 발명은 본 발명의 바람직한 실시양태가 도시되어 있는 첨부된 도면을 참조하여 이후에 보다 충분히 설명을 할 것이다. 그러나, 본 발명은 많은 다른 형태로 실시될 수 있으며, 본원에 설정된 실시양태에 국한되는 것으로서 해석되어서는 안된다. 오히려, 이러한 실시양태는 본 개시내용이 철저하면서 완전하고 해당 기술 분야의 당업자에게 본 발명의 영역을 충분히 전달하도록 제공된다.
- [0027] 조성물은 경구용 제형 중에 크릴로부터 유도된 마린 인지질 및 아실트리글리세라이드로서 작용화된 EPA 및 DHA, 및 에스테르화 아스타잔틴, 그리고 하나의 비제한적인 실시예에서, 히알루론산 또는 히알루론산 나트륨(히알루로난)의 저분자량 중합체를 포함한다. 이들 성분 중 일부는 하기 표에 설명되어 있다.

| 성분 | 백분율(%) |
|---|---------------------------------------|
| 인지질 PC, PE, PI, PS, SM, CL | > 40 |
| 오메가-3(PL 상에 작용화된 것) | > 30 |
| 아이코사펜타엔산(EPA) ⁺ | > 17(하나의 실시예에서 15%, 그리고 다른 실시예에서 10%) |
| 도코사헥사엔산(DHA) ⁺ | > 11(하나의 실시예에서 9%, 그리고 다른 실시예에서 5%) |
| 항산화제 아스타잔틴, 비타민 A, 비타민 E | > 1.25(mg/100 g) |
| ⁺ > 55% PL-EPA/총 EPA ⁺ > 55% PL-DHA/총 DHA 이들 양은 적용 및 사람에 따라 달라질 수 있다. | |

[0028]

[0029]

앞에서 주지되어 있는 바와 같이, 놀랍게도 조성물은 프로-염증성 저분자량 히알루론산(LMWtHA)을 포함한다. 천연 고분자량 히알루론산은 활액의 주요 유체역학적(hydrodynamic) 성분이고 중요하게도 선천성 면역계에 대하여 면역 작용하지 않는 것(immuno-neutral)으로 알려져 있다. 그것은 자연계 골 관절 충격 흡수제 및 윤활제이다. 표적 활액 생성 세포와의 상호작용을 최대화하는, 결합 조직에 특이적인 LMWtHA 단편의 매우 우수한 경구 생체 이용효율이 존재하는 것으로 밝혀졌다. 그러므로, 크릴 오일, 아스타잔틴 및 LMWtHA를 함유하는 바람직한 조성물에서, 2가지 항염증성 성분이 하나의 고 염증성 성분과 그렇게 조합된다. 그 과학 문헌은 LMWtHA 단편이 강력한 프로-염증성 거동을 나타낸다는 점을 보여주고 있다. 그러므로, 왜 프로-염증성 성분이 염증 난 관절 조직에서 바람직한 전체 반응을 유도하는지가 불명료하게 남아 있다. 그러한 프로-염증성 LMWtHA 단편은 선천성 면역계 수선 메카니즘의 자극에 의해 그리고 관절을 다시 항상성으로 유도하는 비면역원성 고분자량 HA의 생성 자극에 의해 부위 수선을 촉진할 수 있는 것으로 생각되지만, 이들은 이론이다. 선도하는 면역학자들에 의한 다량의 연구는 선천성 면역계와 관련된 복잡한 신호전달 과정의 모든 측면을 해명하는 시도를 여전히 행하고 있다. 골 관절염의 대형 동물 모델을 이용하는 연구는 $0.5 - 1.0 \times 10^6$ Da(Dalton)의 범위에 속하는 분자량을 지닌 완전한 면역원성 히알루론산이 일반적으로 $> 2.3 \times 10^6$ Da의 분자량을 지닌 비면역원성 HA에 비하여 활액 염증의 지수를 감소시키고 SF의 유동학적 특성(점성 유도)을 복원시키는 경우에 보다 더 효과적이었음을 제시하고 있다.

[0030]

아스타잔틴은 본 발명의 필요한 성분이다. 관련 과학 문헌은 리포사카라이드 유도된 염증성 래트 모델에서, 시험관내 및 생체내에서 단지 1 mg/kg로 존재하는 아스타잔틴은 (1) TNF-알파 생성을 75% 하향 조절하고, (2) 프로스타글란딘 E-2(PGE-2) 생성을 75% 하향 조절하며, (3) 일산화질소의 일산화질소 합성효소(NOS) 발현을 58% 억제하며, 그리고 (4) 염증성 마커에 미치는 효과는 본 모델에서의 프레드니솔론과 거의 같이 효과적이었던 점을 나타내고 있다. 도 1은 아스타잔틴 3S, 3'S(3,3'-디히드록시-4,4'-디케토-β-카로펜)으로서 아스타잔틴의 예를 도시한 것이다. 이러한 정보는 아스타잔틴이 OA 및/또는 RH 동통 또는 OA 및/또는 RH와 관련된 다른 증상을 감소시키는데 효과적인 독립된 생성물일 수 있다는 점을 제시하지만, 입증하지 못하고 있다.

[0031]

유도된 포도막염에서, 아스타잔틴은 또한 NO 합성효소 활성을 직접 차단함으로써 NO, PGE-2 및 TNF-알파의 억제에 의한 용량 의존적인 안구 항염증 활성을 나타내었다. 아스타잔틴은 또한 생체내에서 C-반응성 단백질(C-RP) 혈액 수준을 감소시키는 것으로 공지되어 있다. 예를 들면, C-RP의 고 위험 수준을 지닌 인간 대상자에서, 3개월의 아스타잔틴 치료에 의해 결과적으로 환자의 43%는 혈청 C-RP 수준이 위험 수준 아래로 강하되었다. 이는 왜 C-RP 수준이 상기 문헌(Deutsch) 상의 연구에서 유의적으로 강하되었는지를 설명할 수 있다. 아스타잔틴은 매우 강력하므로, 심장 발작 및 뇌졸중에 이르는 세포 막 지질 과산화를 야기하는 것으로 알려져 있는 NSAIDS 약물 부류에 속하는 COX-2 억제제, Vioxx의 프로-산화제 활성을 무효화하는 것으로 제시되어 있다. 이러한 이유로, Vioxx는 미국 시장에서 제거되었다. 아스타잔틴은 시험관내에서 수정체 상피 세포에 의해 흡수되고, 그 상피 세포에서 아스타잔틴은 UVB 유도된 지질 과산화적 매개된 세포 손상을 $\mu\text{mol/L}$ 농도로 억제한다. 인간 시험에서, 4 mg/일로 아스타잔틴은 미처리된 대상자와 비교할 때 활발한 무릎 운동을 수행한 후에 운동후 관절 피로를 방지하였다. 이들 결과는 하기 문헌들에 제시되어 있다:

[0032]

(1) 문헌[Lee et al., Molecules and Cells, 16(1):97-105; 2003];

[0033]

(2) 문헌[Ohgami et al., Investigative Ophthalmology and Visual Science

- [0034] 44(6):2694-2701, 2003];
- [0035] (3) 문헌[Spiller et al., J. of the Amer. College of Nutrition, 21(5): October 2002]; 및
- [0036] (4) 문헌[Fry et al., Univ. of Memphis Human Performance Laboratories, 2001 and 2004, Reports 1 & 2].
- [0037] 하나의 실시양태에서 바람직한 조성물은 크릴 오일 300 mg, 저분자량 HA 45 mg 및 아스타잔틴 2 mg을 포함한다.
- [0038] 아스타잔틴은 강력한 단일항 산소 켄칭 활성을 보유한다. 아스타잔틴은 전형적으로 β -카로텐, 루테인, 제아잔틴 그리고 비타민 A 및 E와 다른 프로-산화제 활성을 억제하지 않는다. 일부 연구에서 아스타잔틴은 단일항 산소의 켄칭에서 비타민 E보다 약 50배 더 강력하고, β -카로텐보다 11배 더 강력하며, 루테인보다 3배 더 강력한 것으로 밝혀졌다. 아스타잔틴은 또한 자유 라디칼을 켄칭할 수 있는 그 성능에 대해서도 잘 알려져 있다. 비교 연구는 아스타잔틴이 자유 라디칼 켄칭 성능에서 비타민 C보다 약 65배 더 강력하고, β -카로텐보다 54배 더 강력하며, 루테인보다 47배 더 강력하고, 비타민 E보다 14배 더 강력한 것으로 밝혀졌다.
- [0039] 개시 내용 전체가 본원에 참고 인용되어 있는 미국 특허 번호 5,527,533(Tso 특허)는 중추 신경계 및 눈 손상을 지연 및 완화시키기 위해 아스타잔틴의 이점을 개시하고 있다. 아스타잔틴은 혈-뇌-망막 장벽을 횡단하고 이는 망막 아스타잔틴 농도의 직접 측정으로 측정할 수 있다. 따라서, 상기 특허(Tso)는 광 수용체의 광자 유도된 손상, 결절종 및 뉴런 세포 손상으로부터의 보호를 입증하였다.
- [0040] 연구에 의해 밝혀진 바에 따르면, HA는 수지상 세포("DC") 및 자극된 T-세포의 표면에 결합한다. CD44-HA 상호작용의 차단은 시험관내에서 그리고 생체내에서 모두 손상된 T-세포 활성화를 유발한다. 연구에 의해 밝혀진 바에 따르면, 암 세포주에서, LMWtHA 단편은 수지상 세포에서 일산화질소 합성효소를 특이적으로 감소시킨다. DC에서, NO 발현은 수지상 세포 아포토시스(세포 치사)를 야기하였다. DC는 T-세포에 항원을 제공함으로써 작용하는 기본적인 T-세포 활성화이고, 따라서 DC의 아포토시스는 적응성 면역계 반응을 단락시킬 수 있다. 이러한 효과는 명백하게 CD44 의존적이었는데, 그 이유는 항-CDD 44 모노클로날 항체에 의한 DC의 전처리나 DC 아포토시스의 NO 매개된 유도를 차단하기 때문이었다. 저분자량 HA 단편은 잘 알려진 T-세포 매개된 적응성 면역계 반응의 정상 과정을 차단하는 것으로 생각된다. CD44는 림프구 활성화(또한 T-세포 활성화이라고도 공지되어 있음)에 부분적으로 원인이 되는 글리코프로테인이고, HA에 특이적으로 결합하는 것으로 공지되어 있다. 다른 한편으로는, 앞서 논의된 바와 같이, 저분자량 HA 단편은 선천성 면역 반응을, 특히 만성 염증성 병태에서 상향 조절하는 것으로 간주되고, 여기서 선천성 면역계는 일부 방식으로 손상될 수 있다.
- [0041] 그러한 교시내용에 대한 지지는 하기 문헌에서 찾아 볼 수 있다:
- [0042] (1) 문헌[Mummert et al., J. of Immunol. 169, 4322-4331],
- [0043] (2) 문헌[Termeer et al., Trends in Immunology, Vol. 24, March 2003];
- [0044] (3) 문헌[Yang et al., Cancer Res. 62, 2583-2591]; 및
- [0045] (4) 문헌[KcKee et al., J. Biol. Chem. 272, 8013-8018].
- [0046] 추가적인 정보는 다음의 참고 문헌: 문헌[Ghosh P. Guidolin D. Semin Arthritis Rheum., 2002 Aug; 32(1):10-37]; 및 문헌[P. Rooney, M. Wang, P. Kumar and S. Kumar, Journal of Cell Science 105, 213-218(1993)]에서 찾아 볼 수 있다.
- [0047] 앞에서 주지되어 있는 바와 같이, 크릴 오일은 전형적으로 동물성 플랑크톤(먹이 사슬의 근거)인 남극 크릴(Antarctic krill)(*euphausia superba*)로부터 제조된다. 그것은 일부 평가에 따르면 약 5억 톤인 가장 풍부한 마린 바이오매스 중 하나이다. 남극 크릴은 순수 미오염된 심해수에서 번식한다. 그것은 미개발된 마린 바이오매스이고, 일년 포획은 일부 평가에 따르면 약 0.02% 미만 또는 그와 동등하다.
- [0048] 세포막 내로 흡수된 크릴 오일계 인지질 결합된 EPA 및 DHA는, 트리아실글리세라이드의 간 전환율이 매우 비효율적이기 때문에 그리고 인지질 결합된 EPA 및 DHA가 림프계를 통해 혈류 내로 수송될 수 있어서 간 분해를 피하기 때문에, 트리아실글리세라이드 결합된 EPA 및 DHA보다 훨씬 더 효율적인 것으로 밝혀졌다. 게다가, 크릴 오일 소비는 어유계 생성물에 의해 관찰된 트림(burp-back)을 생성하지 않는다. 이러한 어유의 트림 특색 때문에, 어유를 시도하는 모든 소비자의 대략 50%는 그 어유를 결코 다시 구입하지 않는 것으로 밝혀졌다.
- [0049] 아스타잔틴은 매우 우수한 안전성 기록을 갖는다. 수행된 연구에 의하면, 다음과 같은 결과를 얻었다:
- [0050] 경구 LD 50: 600 mg/kg(랫)

- [0051] NOAEL: 465 mg/kg(랫), 또는
- [0052] 혈청 약리학: 문헌[Stewart et al.. 2008]
- [0053] 1) $T_{1/2}$: 16 시간
- [0054] 2) T_{max} : 8 시간
- [0055] 3) C_{max} : 65 μ g/L.
- [0056] 1일 당 6 mg으로 보충 8 주에서, 건강한 성인에서 부정적인 효과가 전혀 존재하지 않았다(Spilier et al., 2003).
- [0057] 하나의 비제한적인 실시예에 따르면, 아스타잔틴은 3가지 주요 공급원을 갖는다: 비사육된 성장 연어의 240 g 급식 중 3 mg 아스타잔틴 또는 1% 내지 12% 아스타잔틴 올레오레진 또는 1.5-2.5%의 미세조류(mircoalgae)로부터 유도된 비들렛(beadlet). 추가 검증은 문헌[Lee et al., *Molecules and Cells* 16(1): 97-105, 2003]; 문헌 [Ohgami et al., *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 44(6): 2694-2701, 2003]; 문헌[Spilier et al., *J. of the American College of Nutrition* 21(5): October 2002]; 및 문헌[Fry et al., University of Memphis, Human Performance Laboratories, 2001 and 2004, Reports 1 and 2]에 반영되어 있다.
- [0058] 많은 유익하고 상승작용적 효과는, 본원에 보고되어 있는 것으로, 크릴 오일이 다른 활성 성분과의 조합으로, 보다 구체적으로 크릴이 아스타잔틴과 히알루론산 또는 히알루론산 나트륨의 중합체와의 조합으로, 바람직하게는 운동의 관절 동통 범위 및 경직의 제어를 위한 경구용 제형 중에 사용될 때에 관찰되지만, 조성물 내의 성분의 상이한 비율 및 백분율은 환자를 치료할 때 최종 목적 용도 및 다른 환경적 및 생리학적 인자에 따라 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0059] 비제한적인 실시예에 따르면, 방법은 경구용 제형 중에 크릴 오일을 아스타잔틴 및 히알루론산 또는 히알루론산 나트륨(히알루로난)의 중합체와의 조합으로 포함하는 조성물을 치료적 유효량으로 투여함으로써 환자에서 골관절염 및/또는 류마티스성 관절염의 증상을 치료 및 경감시킨다. 하나의 실시예에서, 그 크릴 오일은 트리아실글리세라이드 및 인지질의 형태로 지방산인 아이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA)을 포함하는 것으로 유파시아 종으로부터 유도되며, 한편 1% 이상 EPA 및 5% DHA가 유리한 것으로 밝혀졌다. 다른 실시예에서, 크릴 오일은 45% 이상이 인지질의 형태로 존재하는 적어도 15% EPA 및 9% DHA를 포함한다. 그 조성물은 크릴 오일이 1일 용량 당 1-4000 mg으로 전달된 치료적 결과를 위해 유리하게 전달될 수 있다. 다른 실시예에서, 아스타잔틴이 1일 용량 당 0.1-50 mg으로 크릴 오일에 보충된다.
- [0060] 그 아스타잔틴은 *해마토코쿠스 플루비알리스* 조류, *파피아*, 크릴로부터 또는 합성 경로에 의해 1일 용량 0.5-8 mg으로 존재하는 유리 디올, 모노에스테르 또는 디에스테르 형태로 유도되는 것이 바람직하다. 그 히알루론산 또는 히알루론산 나트륨(히알루로난)의 중합체는 미생물 발효 또는 동물 조직으로부터 유도될 수 있다. 히알루로난은 1일 용량 당 약 1-500 mg, 바람직하게는 10 내지 70 mg/용량으로 전달될 수 있다. 그 히알루로난은 하나의 바람직한 실시예에서 그 조성물 내에 마이크로 분산 또는 나노 분산된다. 다른 실시예에서, 히알루론산은 바이오발효(biofermentation) 공정으로부터 유도되고, 0.5 내지 100 kDa의 분자량을 갖는다. 다른 실시예에서, 히알루론산 또는 히알루론산 나트륨(히알루로난)의 중합체는 미생물 발효 또는 동물 조직으로부터 유도되고 100 kDa를 초과하고 바람직하게는 10^6 kDa 이하의 분자량을 갖는다.
- [0061] 또한, 그 조성물은 예를 들어 아스피린, 아세트아미노펜, 스테로이드, 프레드니손 또는 NSAID를 포함하는 천연 또는 합성 시클로옥시게나제-1 또는 -2 억제제를 포함할 수 있다. 그 조성물은 또한 보라지(*Borago officinalis* L.) 또는 사플라워(*Carthamus tinctorius* L.)를 포함하는 감마-리놀레산 농후 오일을 포함할 수 있으며, 그 오일은 대사 전구체를 PGE₁ 합성으로 전달하게 된다.
- [0062] 그 조성물은 또한 어유, 조류 오일, 아마인 오일, 들깨 오일 또는 치아씨 오일(ALA)로부터 유도된 n-3 (오메가-3) 지방산 농후 오일을 포함할 수 있고, 이 n-3 지방산은 알파-리놀레산, 스테아리돈산, 아이코사펜타엔산 또는 도코사펜타엔산을 단독으로 또는 조합으로 포함한다. 알 껍질 막으로부터 유래되는, 가수분해되거나 미가수분해된 콜라겐 및 엘라스틴이 마찬가지로 유리하게 첨가될 수 있다. 그 조성물은 또한 초록입 홍합(*Perna canaliculus*), 보즈웰리아 세라타, 심황(*Curcuma longa*), 시팅잉 네틀(*Urtica dioica*), 안드로그라피스, 고양이 발톱(*Uncaria tomentosa*), 브로멜라인, 메틸설포닐메탄(MSM), 콘드로이친 설페이트, 글루코사민 설페이트, s-아데노실-메티오닌, 프로안토시아니딘, 프로시아니딘 또는 플라보노이드의 제제 중 하나 이상을 포함하는 항-

염증성 및/또는 관절 건강 증진 화합물을 포함할 수 있다. 그 조성물은 지방산의 분해를 지연시키는데 첨가되는 천연 유도 및 합성 항산화제 및 아스타잔틴을 포함할 수 있다.

- [0063] 다른 조성물은 크릴 오일, 아스타잔틴 및 히알루론산염과의 조합으로 다른 성분을 사용할 수 있으며, 그리고 보다 특수한 목적으로 다른 성분 및 보조 조성물이 조합될 수 있다.
- [0064] 약학 허용가능한 조성물은 골관절염 및 류마티스성 관절염(이에 국한되는 것은 아님)을 비롯한 관절 질환과 관련된 증상을 치료하기 위해 크릴 오일을 아스타잔틴 및 히알루론산염과 조합하며, 그리고 임의로 글루코사민 설페이트, 콘드로이친 설페이트, 콜라겐, 메틸셀폰메탄, 감마-리놀레산 또는 오메가-3 지방산 농후 오일, 시클로옥시게나제 억제제, 또는 리포게나제(이들에 국한되는 것은 아님)를 비롯한 하나 이상의 성분과 조합하여 포함한다.
- [0065] 또다른 실시예에서, 식이 보조제 허용가능한 조성물은 골관절염 및 류마티스성 관절염(이들에 국한되는 것은 아님)을 비롯한 관절 질환과 관련된 증상을 치료하기 위해 크릴 오일을 아스타잔틴 및 히알루론산염과 조합하며, 그리고 임의로 글루코사민 설페이트, 콘드로이친 설페이트, 콜라겐, 메틸셀폰메탄, 감마-리놀레산 또는 오메가-3 지방산 농후 오일, 시클로옥시게나제 억제제, 또는 리포옥시게나제(이들에 국한되는 것은 아님)를 비롯한 하나 이상의 성분과 조합하여 포함한다.
- [0066] 또다른 실시예에서, 의학적 식품 허용가능한 조성물은 골관절염 및 류마티스성 관절염(이들에 국한되는 것은 아님)을 비롯한 관절 질환과 관련된 증상을 치료하기 위해 크릴 오일을 아스타잔틴 및 히알루론산염과 조합하며, 그리고 임의로 글루코사민 설페이트, 콘드로이친 설페이트, 콜라겐, 메틸셀폰메탄, 감마-리놀레산 또는 오메가-3 지방산 농후 오일, 시클로옥시게나제 억제제, 또는 리포옥시게나제 억제제(이들에 국한되는 것은 아님)를 비롯한 하나 이상의 성분과 조합하여 포함한다.
- [0067] 또다른 실시예에서, 조성물은 골관절염 및/또는 류마티스성 관절염의 증상을 치료 및 경감시키는 치료적 양으로 제형화되고, 여기서 그 조성물은 경구용 제형 중에 크릴 오일을 아스타잔틴 및 히알루론산 또는 히알루론산 나트륨(히알루로산)의 중합체와 조합하여 포함한다. 이 조성물은 조성물 및 방법에 대하여 상기 설명 및 확인된 바와 같은 다른 활성 성분을 포함한다.
- [0068] 본원에는 헤마토코쿠스 플루비알리스 조류 바이오매스로부터 아스타잔틴을 추출하기 위한 공정이 또한 개시되어 있으며, 이 공정은 헤마토코쿠스 플루비알리스의 건조된 형태를 제공하는 단계, 극성 및 비극성 용매 중 하나 이상을 사용하여 아스타잔틴을 추출하여 슬러리를 얻는 단계, 슬러리를 여과하여 추출물로부터 세포를 분리하는 단계, 및 추출물로부터 용매를 제거하여 아스타잔틴 올레오레진 농축물을 얻는 단계를 포함한다. 하나의 실시예에서, 그 아스타잔틴 올레오레진 농축물은 골관절염 및/또는 류마티스성 관절염의 증상을 치료 및 경감하기 위해 아스타잔틴 올레오레진 복합체 1 내지 50 mg을 함유하는 경구용 제형으로 인간 환자에게 투여된다.
- [0069] 이용될 수 있는 (초임계 CO₂ 추출로서) CO₂ 추출 유형 및 처리 기술 및 과산화 블록커 기술의 다른 상세내용은 공동으로 양도된 미국 특허 공개 번호 2009/0181127; 2009/0181114; 및 2009/0258081에 개시되어 있으며, 이들의 개시내용은 전체가 본원에 참고 인용되어 있다.
- [0070] 헤마토코쿠스 플루비알리스로부터 형성될 수 있는 아스타잔틴 추출물 및 관련된 그 제조 방법에 대한 추가 상세한 내용이 이하 후술된다. 하기 설명되어 있는 바와 같이, 그러한 아스타잔틴 추출물 및 방법은 유리하게도 골관절염 및/또는 류마티스성 관절염의 증상을 치료 및 경감시키는 경구용 제형 중에 단독으로 이용될 수 있다. 또한, 그것은 상기 설명된 바와 같이 크릴 오일과 LMWtHA의 조합으로 적용되기도 한다.
- [0071] 이 실시예에서, 아스타잔틴 올레오레진 복합체는 조류 헤마토코쿠스 플루비알리스로부터 유도되고, 여기서 아스타잔틴 올레오레진 복합체는 골관절염 환자에서 통증을 완화시키기 위해 사용된다.
- [0072] 근육 기능, 근육 장애, 근육 질환 및 수관근 증후군의 개선을 위한 조류 헤마토코쿠스 플루비알리스로부터 유래된 아스타잔틴의 적용은 보고된 것으로 이해해야 한다. 이러한 많은 연구에서는, 초임계 CO₂ 추출을 통해 추출된 아스타잔틴 올레오레진이 사용되었다. 그러나, 특이적으로 골관절염의 증상을 경감시키기 위해 아스타잔틴 올레오레진을 사용하는 연구 또는 임상 시험이 전혀 없었다.
- [0073] 골관절염(OA)은 관절염의 가장 유행하는 형태이다. 골관절염은 관절내 골들 간의 쿠션으로서 작용하는 연골이 닳아 없어지기 시작하여 골이 골 관절 팽창 및 관절 통증을 야기하게 하는 질환이다. 이것은 관절주위 골 반응에 따라 관절 연골의 퇴화를 특징으로 한다. 그것은 양쪽 성에, 주로 수명의 40대 및 50대에서 영향을 미친다. 무릎 관절은 가장 일반적으로 병에 걸리는 관절이다. 현재 그 관리는 약리학적 및 비약리학적 요법에 의해 이루어

어지고 있다. 교정 수술 요법 및/또는 관절 대체 요법이 일부 경우에 가능하지 않을 수 있다.

- [0074] 골관절염에 대한 전통적인 치료는 진통제, 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAID) 또는 시클로옥시게나제-2 특이적(COX-2) NSAID를 단독으로 또는 조합으로 사용하는 것을 수반한다. 재조합 단백질 합성에서의 진보는 또한 OA 및 RH의 증상으로부터 완화를 제공한다. 스테로이드 또는 고분자량 히알루론산 주입은 또한 일부 성공에 의해 사용되고 있지만, 이들 요법은 잘 알려진 유해한 부작용을 갖고 있다.
- [0075] 이들 치료 중 많은 것들은 오직 임상 시험에서 제한된 효능을 나타내었다. 전형적인 OA 치료(특히 장시간 사용에 의한 것)와 관련된 심장 위험 및 위장관 문제를 피하기 위해서, 많은 환자들은 식이 보조제와 같은 보완 대체 의학(CAM)으로 전환되고 있다. 글루코사민 및 콘드로이친은 단독으로 또는 조합으로 OA에 기인한 관절 동통을 치료하는 식이 보조제로서 광범위하게 시판되고 있다. 글루코사민 및 콘드로이친에 대한 2가지 주요 임상 시험(GAIT 연구)은 연구된 환자의 가장 높은 사분위수(quartile)에서 제외하고는 플라시보에 대한 WOMAC 점수에서의 임의 유의적인 개선을 나타내지 못하였다. 이들의 제한된 효능 때문에, OA를 치료하는 추가적인 CAM에 대한 연구가 지속되고 있다(예를 들면, 문헌[Ruff et al., Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from Osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study, Clin. Rheumatol (2009) 28:907-914])을 참조할 수 있다).
- [0076] 비제한적인 실시예에 따르면, 조성물은 OA의 증상을 완화하는 단일 성분 치료로서 헤마토코쿠스 플루비알리스 조류 바이오매스로부터 유도된 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 포함한다. 조류 헤마토코쿠스 플루비알리스로부터 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 추출하기 위한 방법이 또한 제공한다. 조류 헤마토코쿠스 플루비알리스로부터 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 추출하기 위한 공정이 또한 제공된다. 아스타잔틴 올레오레진 복합체의 용도가 제공되며, 여기서 그 아스타잔틴 올레오레진 복합체는 유효량으로 투여될 때 골관절염 환자에서 동통을 완화하는데 유용하다. 개시된 바와 같은 아스타잔틴 올레오레진 복합체는 요구량의 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 투여함으로써 삶의 질 및 기능성을 개선시키는데 도움을 준다.
- [0077] 개시된 바와 같은 아스타잔틴 올레오레진 복합체는 비제한적인 실시예에서 극성/비극성 용매를 사용하는 용매 추출에 의한 헤마토코쿠스 플루비알리스 조류 바이오매스의 추출로 유도된다. 그 헤마토코쿠스 플루비알리스 바이오매스는 열려 있는 연못에서 조류를 재배하며, 아스타잔틴 농후 바이오매스를 수집하고, 수집된 바이오매스를 건조하여 수분을 제거하며, 그리고 상기 조류 바이오매스로부터 아스타잔틴 올레오레진 복합체의 추출을 위한 건조된 바이오매스를 부수는 공정으로부터 얻어진다.
- [0078] 주제는 (a) 동통의 완화 및 (b) 개시된 바와 같은 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 사용하는 1일 삶의 개선된 기능의 관점에서 골관절염을 지닌 환자의 장기간 관리에 관한 것이다.
- [0079] 하나의 실시양태에서, 그것은 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 포함하는 조성물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 그것은 헤마토코쿠스 플루비알리스 조류로부터 유도된 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 포함하는 조성물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 그것은 헤마토코쿠스 플루비알리스 조류 바이오매스로부터 아스타잔틴을 추출하기 위한 공정을 제공하며, 여기서 그 공정은 헤마토코쿠스 플루비알리스의 건조된 형태를 제공하는 단계, 극성 및/또는 비극성 용매를 사용하여 아스타잔틴을 추출하여 슬러리를 얻는 단계, 슬러리를 여과하여 추출물로부터 세포를 분리하는 단계, 및 추출물로부터 용매를 제거하여 아스타잔틴 올레오레진 농축물을 얻는 단계를 포함한다. 다른 실시양태에서, 그것은 헤마토코쿠스 플루비알리스 조류를 제공하고, 여기서 그 조류는 열려 있는 연못에서 또는 닫혀 있는 광생물반응기에서 재배된다. 하나의 실시양태는 헤마토코쿠스 플루비알리스 조류 바이오매스의 추출을 위한 공정을 제공하며, 여기서 아스타잔틴에 의해 축적된 헤마토코쿠스 플루비알리스는 수집되어 바이오매스를 농축하게 된다. 다른 실시양태에서, 그것은 헤마토코쿠스 플루비알리스 조류 바이오매스로부터 아스타잔틴의 추출을 위한 공정을 제공하며, 여기서 헤마토코쿠스 플루비알리스의 적색 낭포는 건조되어 수분을 제거하게 된다. 다른 실시양태에서, 그것은 헤마토코쿠스 플루비알리스 조류 바이오매스로부터 아스타잔틴의 추출을 위한 공정을 제공하며, 여기서 헤마토코쿠스 플루비알리스의 적색 낭포는 건조되어 수분을 제거하게 되고, 건조된 적색 낭포는 아스타잔틴의 최적 추출을 위해 부수어진다. 방법은 경구용 제형 중의 아스타잔틴 올레오레진 복합체의 요구량을 투여함으로써 골관절염 환자의 삶의 질 및 기능성을 개선시킨다.
- [0080] 하나의 실시양태에서, 그것은 아스타잔틴 올레오레진 복합체 1-50 mg을 함유하는 경구용 제형으로 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 투여함으로써 골관절염 환자의 삶의 질 및 기능성을 개선시키는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 그것은 아스타잔틴 올레오레진 복합체 1-30 mg을 함유하는 경구용 제형으로 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 투여함으로써 골관절염 환자의 삶의 질 및 기능성을 개선시키는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 그것은 아스타잔틴 올레오레진 복합체 1-20 mg을 함유하는 경구용 제형으로 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 투

여함으로써 골관절염 환자의 삶의 질 및 기능성을 개선시키는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 그것은 아스타잔틴 올레오레진 복합체 10-25 mg을 함유하는 경구용 제형으로 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 투여함으로써 골관절염 환자의 삶의 질 및 기능성을 개선시키는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 그것은 아스타잔틴 올레오레진 복합체 15 mg을 함유하는 경구용 제형으로 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 투여함으로써 골관절염 환자의 삶의 질 및 기능성을 개선시키는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 그것은 아스타잔틴 올레오레진 복합체 3-8 mg, 바람직하게는 4 mg, 가장 바람직하게는 5 mg을 함유하는 경구용 제형으로 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 투여함으로써 골관절염 환자의 삶의 질 및 기능성을 개선시키는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 그것은 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 함유하는 경구용 제형으로 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 투여함으로써 골관절염 환자의 삶의 질 및 기능성을 개선시키는 방법을 제공하며, 여기서 골관절염 환자에서 골관절염 평가는 WOMAC(Western Ontario and McMasters Universities) 골관절염 인덱스를 기초로 한다.

[0081] 하나의 실시양태에서, 그것은 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 단독으로 또는 아스타잔틴의 흡수 및 이로 인한 아스타잔틴의 생체이용효율을 개선시키는 계면활성제와의 조합으로 포함하는 식이 보조제 제형을 제공하며, 여기서 그 제형은 골관절염에서 삶의 질, 기능성 및 동통 완화를 개선시키는데 유용하고, 그 제형은 아스타잔틴 올레오레진 복합체 1-50 mg을 포함한다. 다른 실시양태에서, 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 단독으로 또는 아스타잔틴의 흡수 및 이로 인한 아스타잔틴의 생체이용효율을 개선시키는 계면활성제와의 병용으로 포함하는 식이 보조제 제형을 제공하며, 여기서 그 제형은 골관절염에서 삶의 질, 기능성 및 동통 완화를 개선시키는데 유용하고, 그 제형은 아스타잔틴 올레오레진 복합체 1-50 mg을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 그것은 골관절염에서 삶의 질, 기능성 및 동통 완화를 개선시키기 위한 아스타잔틴을 포함하는 식품 제형을 제공하며, 여기서 그 제형은 아스타잔틴 올레오레진 복합체 1-50 mg을 단독으로 또는 아스타잔틴의 흡수 및 이로 인한 아스타잔틴의 생체이용효율을 개선시키는 계면활성제와의 병용으로 포함한다. 또다른 실시양태에서, 그것은 골관절염에서 삶의 질, 기능성 및 동통 완화를 개선하기 위한, 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 단독으로 또는 아스타잔틴의 흡수 및 이로 인한 아스타잔틴의 생체이용효율을 개선시키는 계면활성제와의 병용으로 포함하는 식품 및/또는 음료 제품 제형을 제공하며, 여기서 그 제형은 아스타잔틴 올레오레진 복합체 1-50 mg을 포함한다. 하나의 실시양태는 아스타잔틴 2-20 mg을 포함하는 개시된 바와 같은 아스타잔틴 제형을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0082] 본 발명의 다른 목적, 특색 및 이점은 첨부된 도면에 비추어 고려할 때 후술하는 발명의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그 도면은 다음과 같다:

도 1은 비제한적인 실시예에 따라 사용될 수 있는 아스타잔틴의 화학 구조식을 나타내는 도면이다.

도 2는 비제한적인 실시예에 따라 사용될 수 있는 아스타잔틴 올레오레진 복합체에 의해 투여된 골관절염(OA) 환자에서 MMP3 농도를 도시한 것이다.

도 3은 플라시보에 의해 투여된 OA 환자 상의 MMP3 결과를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0083] **헤마토코쿠스 플루비알리스 조류의 재배**

[0084] 헤마토코쿠스는 적당한 성장 조건 하에 잔토필/카로테노이드 안료 아스타잔틴을 그 세포 내에 농축하는 성능을 갖는 단세포 녹색 미세조류이다. 아스타잔틴은 특징적인 적색을 보유한다. 헤마토코쿠스 조류는 열려 있는 연못 재배에서 그 체중의 1.0% 내지 2%까지, 또는 광생물반응기에서 5%까지 아스타잔틴을 농축할 수 있다. 그 조류는 조류 성장을 위한 질산염, 인산염, 마그네슘, CO₂, 미네랄 등의 영양분이 농후한 물을 함유하는 열려 있는 연못에서 재배된다. 조류의 재배는 연속적인 공정이 아니고, 7-10일의 배치 과정 하에 수행된다.

[0085] 아스타잔틴 농후 조류는 기계적 방법/세퍼레이터 기기를 사용하여 연못 배양 배지로부터 분리/수집되고, 그 연못으로부터 유래된 여과물은 세정 및 세순환된다. 그 수집된 조류 슬러리는 신선한 물을 사용하여 세정하고 농축하게 된다. 이후, 향산화제와 함께 습윤 형태의 슬러리는 분무 건조기를 통해 건조된다. 그 분말은 정상적인 웨어하우스 조건 하에 보관하고/하거나, 저온 보관하고, 이어서 부수고 질소 하에 보관하거나 진공 포장한다. 예가 "헤마토코쿠스 플루비알리스 조류로부터 아스타잔틴 농후 바이오매스를 생성하기 위한 순환식 공정"을 발명의 명칭으로 하는 인도 특허 번호 201526에 제시되어 있다(Swati S Thomas, Kumaravei S and Jeeji Bai N -2003 - A cyclic process for the production of astaxanthin enriched biomass from Haematococcus algae).

- [0086] **아스타잔틴 올레오레진 복합체의 제조를 위한 추출 공정**
- [0087] 헤마토코쿠스 플루비알리스 조류의 건조된 형태는 추출 공정을 위한 원료로서 사용된다. 조류 분말은 부수는 분쇄기를 사용하여 부순다. 이어서, 그 부서진 세포는 적합한 극성/비극성 용매 중에 침지되고 혼합된다. 아스타잔틴 추출에 충분한 시간을 부여한 후, 그 혼합물은 여과 유닛에 통과시켜 추출물로부터 세포를 분리하게 된다. 이어서, 그 용매에 의해 소모된 세포는 유닛에 통과시켜 세포로부터 용매를 제거하게 된다. 이어서, 아스타잔틴을 지닌 투명 여과액은 증류 유닛에 통과시켜 용매를 제거하게 된다. 이 농축된 아스타잔틴은 최종으로 고 진공 증류 유닛에 통과시켜 추출 용매 잔류물을 100 ppm 수준 이하로 스트립핑하게 된다. 모든 조작은 진공 하에 또는 질소 대기 하에 수행되어 임의의 열화를 피하게 된다. 아스타잔틴 올레오레진은 색상이 적색이고, 아스타잔틴의 농도는 조류 분말에서의 아스타잔틴의 수준에 따라 2.5% 내지 10% 범위에 있다.
- [0088] **헤마토코쿠스 플루비알리스 세포 분말 & 아스타잔틴 올레오레진 복합체의 조성물**
- [0089] 아스타잔틴(3,3'-디히드록시-b,b-카로텐-4,4'-디온)은 성질상 광범위하게 분포되고, 갑각류(crustacean) 및 연어과(Salmonoid), 홍학(flamingo) 및 홍다오기(scarlet ibis)를 비롯한 각종 조류에서 주요 안료이다. 카로테노이드는 독특한 오렌지 적색 천연색을 부여한다(Bjørn Bjerkeng, Marianne Føllingb, Stephen Lagockia, Trond Storebakkena, Jan Ollic and Niels Alstedd. Bioavailability of all-E Eastaxanthin and Z-isomers of astaxanthin in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture*, (1997). 157: 63-82).
- [0090] 아스타잔틴은 분자식이 $C_{40}H_{52}O_4$ 인 케토 (옥시젠화) 카로테노이드이고, 596.86의 분자량을 보유한다. 아스타잔틴은 공급원에 따라 여러 입체화학 형태, 즉 3S,3'S; 3R,3'R; 3S,3'R; 및 3R,3'S로 존재한다(Schiedt, K., Leuenberger, F.J., Vecchi, M. Analysis of astaxanthin as found in wild salmon and synthetic astaxanthin, *Helv. Chim. Acta*(1981) 64: 449-457). 아스타잔틴의 주요 천연 공급원은 조류 헤마토코쿠스, 효모 파피아 및 연어 및 송어를 제외한 크릴을 포함한다. 이들 중에서도 특히 헤마토코쿠스는 이 건조 중량의 1% 내지 4%로 아스타잔틴을 생성하는 가장 풍부한 공급원이다(Maher, T.J. Astaxanthin: A versatile carotenoid antioxidant. *International Journal of Integrative Medicine*(2000) Volume 2 (number 4)). 헤마토코쿠스 조류에서 아스타잔틴은 3S,3'S 이성질체로서 존재하고, 반면에 효모에서 그것은 3R,3'R 이성질체의 형태로 존재한다. 아스타잔틴은 모노에스테르 및 디에스테르의 형태로 헤마토코쿠스 세포에 존재하고, 그 형태는 총 아스타잔틴의 90% 이상을 설명한다. 다른 카로테노이드, 예컨대 베타-카로텐, 칸타잔틴 및 루테인은 미량으로 존재한다(Lee, Y-K., Zhang, and D. H. Production of astaxanthin by *Haematococcus*. In: *Chemicals from Microalgae*. Ed: Zvi Cohen, Taylor and Francis, UK (1999). Pp. 173-195). 아스타잔틴은 합성 아스타잔틴 및 파피아 효모에서 유리 형태로 존재한다. 결과들의 요약은 하기 표 1 및 2에 제시되어 있다.
- [0091] **골관절염 환자에서 헤마토코쿠스 플루비알리스 아스타잔틴 올레오레진 복합체의 효능을 평가하는 임상 시험**
- [0092] 연구는 12주 기간 동안 n=60(30A+30P)에 대한 플라시보 대조군과 비교되는 60명 골관절염 환자에서 아스타잔틴 올레오레진 복합체의 비교용 단일 맹검 임상 시험으로서 수행하였다. 그 용량은 12주 동안 아침식사 중에 1일 한번씩 아스타잔틴 15 mg을 함유하는 하나의 소프트겔로 구성하였다. 총 70명의 대상자를 연구에 채용하고, 양쪽 성의 각 군 당 35명(아스타잔틴 올레오레진 복합체 및 플라시보-대조군)으로 하였다. 환자 대상자는 주요 연구자 및 팀에 의해 임상 검사하였다. X선 및 혈액 샘플은 연구 시간의 개시점 및 종점에서 채취하였다. 사례 기록 양식지는 주요 연구자에 의해 채우고, 임상 연구개발 동료자에 의해 재확인하였다. 60명 환자 대상자가 그 연구를 완료하였다. 10명은 다양한 이유로 배제하지만, 아스타잔틴 올레오레진 복합체 또는 대조군 플라시보에 대한 불내성(intolerance) 때문에 배제되는 것이 아니다. 결과들은 생물 측정학 전문가의 관리 하에 전문 데이터 엔트리 조작자에 의해 표로 작성하였다. 결과들은 독립 분석자에 의해 통계 분석으로 처리하였다.
- [0093] 골관절염 증상의 평가는 방사선학적 조사 이외에도 추가적인 파라미터로서 WOMACE 골관절염 인덱스, VAS 척도, 레쿠에스 기능적 척도(Lequesne's functional scale) 뿐만 아니라 수면 점수(Sleep score)를 기초로 하였다. 골관절염 증상의 추가 평가는 혈액학적 연구, 특히 임상 파라미터에서 MMPF3(매트릭스 메탈로프로테이나제 3)를 기초로 하였는데, 이는 골관절염 환자가 혈중에서 뿐만 아니라 활액 중에서 MMP3의 상승된 수준을 나타내기 때문이다. 그 상승된 수준은 연골 파괴를 통해 유의적인 조직 손상을 야기하였다.
- [0094] **임상 시험 결과 및 논의**
- [0095] 총 건강 평가 점수 - 골관절염 환자에 대한 총 건강 평가는 (a) 옷 입기 - 단추 채우기, 세면하기 및 머리 빗질하기, (b) 일어나기 - 의자에서 곧바로 서기, 침대에 들어가고 나오기, 바닥에 다리를 교차하여 앉고 서기, (c) 먹기 - 채소를 자르기, 가득히 찬 컵/글라스를 들어서 입에 대기, (d) 걷기 - 평탄한 땅 위로 야외 걷기, 5개

계단 오르기, (e) 위생 - 목욕하기, 씻기 및 몸 말리기, 변기에 앉기 및 일어나기, (f) 뺨기 - 뺨어서 머리 바로 위에 있는 2 kg 물체를 아래로 당기기, 굽혀서 바닥으로부터 옷을 집어 올리기, (g) 쥐기 - 사전에 열은 적이 있는 병을 열기, 테이프 부치기 및 떼어내기, 도어 래치(door latch) 열기, 및 (h) 활동 - 오피스/집에서 일하기, 가게 심부름 하기, 차/자동차 타기 및 내리기에 대한 난이도에 대하여 수행하였다. 결과들의 요약은 하기 표 3으로 제시하였다.

[0096] 3개월 종점에서 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 복용한 환자의 평균 점수의 유의적인 감소가 존재하였지만, 플라시보 군의 경우에는 그렇지 않았다. 기저 값(basal value)에서는 아스타잔틴 군과 플라시보 군 사이에 유의적인 차이가 존재하지 않았다. 3개월에서 아스타잔틴 군과 플라시보 군 사이에 유의적인 차이가 존재하였다.

[0097] WOMAC 점수 - WOMAC(The Western Ontario McMaster)는 무릎의 골관절염(OA)에서 하지통 및 기능의 평가에 대하여 특수 설계되어 있는 인증된 기기이다. 그 환자는 일상 활동을 수행할 때의 동통, 경직 및 난이성에 대하여 평가하였다. 동통 인데스는 활동 - (a) 평탄한 표면 걷기, 평탄한 표면 오르기 또는 내려오기, 밤에 침대에 있는 중에 앉기 또는 눕기, 똑바로 서기, (b) 경직 - 아침에 처음 깨어난 이후에, 하루 중 늦은 시간에 앉기/눕기 또는 쉬기, 및 (c) 계단 내려가기, 계단 오르기, 의자에서 곧바로 서기, 서 있는 중에 바닥에 굽혀서 물체를 집어 올리기, 평탄한 지면을 걷기, 오토릭샤(autorickshaw)/버스/차에 타기 및 내리기, 쇼핑하기, 침대에 누워 있는 중에 침대에서 일어나기, 의자에 앉아 중에 일어나기, 변기 앉기/일어나기, 가중한 가사 노동, 예컨대 무거운 박스 옮기기/바닥 닦기/쇼핑 백 들기, 가벼운 가사 노동, 예컨대 방/테이블 청소하기/요리하기/먼지 털기, 다리 교차한 위치에서 앉아 있는 중에 그 다리 교차한 위치에서 일어나기, 바닥에 웅크리고 있던 중에 일어나기에 대하여 평가하였다. 결과들의 요약은 하기 표 4에 제시하였다.

[0098] 3개월 종점에서 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 복용한 환자의 평균 점수의 유의적인 감소가 존재하였지만, 플라시보 군의 경우에는 그렇지 않았다. 기저 값에서는 아스타잔틴 군과 플라시보 군 사이에 유의적인 차이가 존재하지 않았다. 3개월에서 아스타잔틴 군과 플라시보 군 사이에 유의적인 차이가 존재하였다.

[0099] 동통 파라미터 상의 VAS(Visual Analog Scale) - 동통 파라미터는 VAS를 이용하여 아스타잔틴 올레오레진을 복용하는 골관절염 환자 및 플라시보 군에서 평가하였다. 그 평가는 (a) 동통 파라미터 - 계단을 이용하는 중에 동통, 평탄한 지면을 걷는 중에 동통, 곧바로 서 있는 중에 동통, 앉거나 누워 있는 중에 동통, 밤에 침대에 있는 중에 동통, (b) 신체적 기능 - 계단 오르기, 계단 내려가기, 앉기, 앉아 있는 중에 일어나기, 서 있기, 바닥에 구부리기, 평탄한 지면 걷기, 자동차 타기 및 내리기, 쇼핑하기, 양말/스타킹 신기, 양말/스타킹 벗기, 침대에 들어가기, 침대에 나오기, 욕조에 들어가기 또는 나오기, 변기 좌석에 앉기 또는 일어나기, 가중한 가사 일하기, 가벼운 가사 일하기, 가부좌로 앉기에서 수행하였다. 동통 파라미터(동통 + 신체적 기능) 점수의 결과들의 요약은 하기 표 5에 제시하였다.

[0100] 3개월 종점에서 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 복용한 환자의 평균 점수의 유의적인 감소가 존재하였지만, 플라시보 군의 경우에는 그렇지 않았다. 기저 값에서는 아스타잔틴 군과 플라시보 군 사이에 유의적인 차이가 존재하지 않았다. 3개월에서 아스타잔틴 군과 플라시보 군 사이에 유의적인 차이가 존재하였다.

[0101] 레쿠에슨 인덱스(Lequesne's index) - 레쿠에슨 인덱스는 무릎의 골관절염에 대한 기능적 척도이다. 평가는 (a) 동통/불안 - 밤에 침대에서 휴식하는 동안에, 일어난 후에 아침 경직 또는 회귀성 동통, 30 분 동안 서 있는 이후에, 및 (b) 신체적 기능 - 걸어 간 최대 거리, 계단의 표준 이동 거리를 오를 수 있는 것, 계단의 표적인 이동 거리를 내려 갈 수 있는 것, 무릎상 웅크리거나 굽힐 수 있는 것, 비평탄한 지면을 걸을 수 있는 것과 같은 일상 생활의 활동에 대하여 수행하였다. 그 레쿠에슨 인덱스 결과를 하기 표 6에 제시하였다.

[0102] 3개월 종점에서 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 복용한 환자의 평균 점수의 유의적인 감소가 존재하였지만, 플라시보 군의 경우에는 그렇지 않았다. 기저 값에서는 아스타잔틴 군과 플라시보 군 사이에 유의적인 차이가 존재하지 않았다. 3개월에서 아스타잔틴 군과 플라시보 군 사이에 유의적인 차이가 존재하였다.

[0103] 수면 척도 - 수면은 기능 및 행복의 중요한 요소이다. 수면 척도는 수면 문제의 정도를 평가할 의도로 MOS(Medical Outcomes Study)에서 최초 개발되었다. 그 MOS 수면 척도는 수면 장애, 수면 걱정, 졸음, 수면 질, 코골이, 및 호흡 부족 또는 두통으로 인한 각성(깨어나기)을 평가하는 12가지 항목을 포함한다. 그 항목들을 전자 도메인 각각으로 분류하는 수면 문제 인덱스가 또한 이용가능하다. 이 평가는 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 복용하는 골관절염 환자 및 플라시보 군에서 MOS-수면 척도의 정신심리학적 측정의 특성을 평가하였다. 수면 척도 MOS에 대한 결과는 하기 표 7에 제시되어 있다.

[0104] 3개월 종점에서 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 복용한 환자의 평균 점수의 유의적인 감소가 존재하였지만, 플

라시보 군의 경우에는 그렇지 않았다. 기저 값에서는 아스타잔틴 군과 플라시보 군 사이에 유의적인 차이가 존재하지 않았다. 3개월에서 아스타잔틴 군과 플라시보 군 사이에 유의적인 차이가 존재하였다.

[0105] MMP3(Matrix Metalloproteinase 3) 검정(Assay) - 혈액학적 연구, 특히 MMP3(매트릭스 메탈로프로테이나제 3)에 기초한 골관절염 증상의 평가는 임상 파라미터로 수행하였는데, 이는 골관절염 환자가 혈액 중에 뿐만 아니라 혈액 중에 MMP3의 상승된 수준을 나타내기 때문이다. 그 상승된 수준은 연골 파괴를 통해 유의적인 조직 손상을 야기한다. 아스타잔틴 올레오레진 복합체로 투여하기 전에 그리고 투여한 지 3개월 후에 골관절염 환자에 대한 MMP3 분석의 결과는 도 2에 제시되어 있다. 플라시보로 투여하기 전에 그리고 투여한 지 3개월 후에 골관절염 환자에 대한 MMP3 분석의 결과는 도 3에 제시되어 있다. MMP3 수준은 유의적인 변화를 나타내지 않았지만, 감소하는 경향이 존재하였다.

[0106] 모두 70명 대상자를 무작위 방식으로 그 연구에 채용하였다. 그 환자들에게 연구의 성질 뿐만 아니라 활성 처리 (15 mg 아스타잔틴을 함유하는 아스타잔틴 올레오레진 복합체 소프트겔) 및 플라시보 처리를 설명하였다. 정보 제공되는 작성된 동의서는 연구 개시 전에 대상자로부터 얻었다. 연구 개시에서는, 환자 대상자를 임상 검사하고, 혈액 샘플을 CBC/ESR & MMP3 연구를 위해 수집하였다. 특이한 정형외과적 및 방사학적 검사를 수행하였다. 환자 대상자는 무작위 방식으로 12주 기간 동안 플라시보 처리 및 활성 처리로 할당하였다. 환자 대상자에게 설명 있다고 한다면 다른 일상적인 치료를 지속하도록 지시하였다. 4주 중점에서, 대상자에게 샘플을 보충하기 위해서 제2 차 방문을 요청하였다. 동일 절차를 제3차 방문에 수행하였고, 제1 차 방문의 절차를 제4 절차에 반복하였다. 결과들은 데이터 엔트리 조작자에 의해 표로 작성하였고, 이들 결과를 사용하여 상세한 통계적 분석을 수행하였다. 베이스 수준에서 군들은 유사하고 필적하였다.

[0107] **본 발명의 이점:**

[0108] 총 건강 평가 점수(일어나기, 옷입기, 먹기, 걷기, 위생, 쥐기, 뺨기, 일상 활동)는 아스타잔틴 올레오레진 복합체와 플라시보 군 간의 유의적인 변화를 나타내었다($P < 0.001$). 일상 활동의 모든 파라미터에서 개선을 나타내었다.

[0109] WOMAC 인덱스는 유의적인 차이를 나타내었다($P < 0.001$). 이 점수는 만성 관절 장애, 예컨대 골관절염을 지닌 환자에서 기능적 성능에 있어 독특하였다.

[0110] VAS 동통 파라미터(동통 + 신체적 기능) 점수: 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 복용한 환자에 대한 치료 중점에서 평균 점수의 유의적인 감소가 존재하였지만, 플라시보 군의 경우에는 그렇지 못하였다($P < 0.001$). 이는 골관절염의 동통 관련된 양태에서의 개선을 나타내었다.

[0111] 에쿠에슨 인덱스: (무릎의 OA에 대한 기능적 인덱스): 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 복용한 환자에 대한 치료 중점에서 평균 점수의 유의적인 감소가 존재하였지만, 플라시보의 경우에는 그렇지 못하였다($P < 0.05$).

[0112] 의료적 결과 연구로부터 유래된 수면 척도: 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 복용한 환자에 대한 치료 중점에서 평균 점수의 유의적인 감소가 존재하였지만, 플라시보의 경우에는 그렇지 못하였다($P < 0.001$).

[0113] 각자 밤 평균 수면 시간(hr)들 사이에는 유의적인 차이가 존재하였다. 아스타잔틴 올레오레진 복합체를 복용한 환자는 플라시보 군보다 더 높은 수면 시간을 보유하고 있었다($P < 0.01$).

[0114] 수면 시간의 개선은 아스타잔틴 올레오레진 복합체에 의한 치료의 효능을 명백하게 나타낸다. 아스타잔틴은 수면 점수로부터 명백해지는 바와 같이 보다 충분한 수면을 취하는데 도움을 준다. 이는 동통의 감소에 기인한 것이고, MMP3 관련 장애의 다른 증상은 유의적인 변화를 나타내지 못하였지만, 감소하는 경향이 존재하였다. MMP3 수준의 감소는 긍정적인 방식으로 연골 파괴의 과정의 감소에 기인하여 연골 건강을 개선시킨다는 것을 시사하지만, 그러한 효과에 대한 직접적인 증거 존재하지 않고 또한 본 연구에서 통계상 유의적인 효과가 존재하지 않는다. 방사선학적 사진에서의 변화도 보이지 않았다. 주목할 만한 부작용/불내성이 연구 기간 동안 전혀 기록되지 않았다. 아스타잔틴 올레오레진 복합체는 일반적인 소비에 안전한 것으로 보인다.

[0115] 헤마토코쿠스 플루비알리스 조류로부터 극성 용매를 통해 추출된 아스타잔틴 올레오레진 복합체는 골관절염 장애의 진행을 방지하기 위해서 그 골관절염의 초기 단계에 있는 환자에게 적합할 수 있다. 그것은 동통으로부터 증상 완화 및 개선된 삶의 질을 제공하기 위해서 입증된 골관절염을 지닌 환자에게 유용할 수 있다. 아스타잔틴 올레오레진 복합체는 유의적인 방식으로 동통과 같은 증상을 개선시킬 뿐만 아니라 일상 삶의 신체적 활동의 질을 개선시키게 된다. 골관절염은 인도에서 젊은 연령에서 그 존재가 나타나는 것으로 이해된다. 진단이 접수되자마자 개시로부터 바로 아스타잔틴 올레오레진 복합체에 의한 치료를 개시하는 것이 적당하다. 다른 센터에서

보다 큰 샘플 크기를 사용한 연구는 골관절염에서 아스타잔틴 올레오레진 복합체의 작용 메커니즘을 보다 상세히 연구하는데 권장되고 있다.

표 1

[0116]

헤마토코쿠스 플루비알리스 세포 분말 및 아스타잔틴 올레오레진 복합체의 카로테노이드 프로파일

| 카로테노이드 | 세포 분말 | 아스타잔틴 올레오레진 복합체 5% |
|-------------|------------|--------------------|
| 베타-카로틴 | 0.62±0.01 | 0.62±0.01 |
| 칸타잔틴 | 1.21±0.03 | 1.20±0.03 |
| 아스타센 | 3.09±0.06 | 3.09±0.06 |
| 세미아스타센 | 1.35±0.03 | 1.35±0.03 |
| 디-시스-아스타잔틴 | 0.07±0.02 | 1.03±0.05 |
| 트랜스-아스타잔틴 | 75.70±1.53 | 75.76±1.51 |
| 9-시스-아스타잔틴 | 9.20±0.77 | 9.19±0.77 |
| 13-시스-아스타잔틴 | 6.10±0.94 | 6.08±0.93 |
| 루테인 | 1.66±0.03 | 0.65±0.03 |

표 2

[0117]

근사 분석(proximate analysis), 아스타잔틴 올레오레진 복합체의 카로테노이드 프로파일 및 지방산 프로파일

| 파라미터 | 아스타잔틴 올레오레진 복합체, 5% |
|----------------------|---------------------|
| 물리적 특성 | |
| 외관 | |
| 색상 | 자유 유동성 |
| | 암적색 |
| 근사치 | |
| 단백질 % | 0.95±0.03 |
| 탄수화물 % | 0.11±0.01 |
| 지질 % | 94.89±0.12 |
| 회분 % | 3.82±0.08 |
| 수분 % | 0.23±0.02 |
| 카로테노이드 | 5.14±0.04 |
| 카로테노이드 % | |
| 총 카로테노이드 | 5 |
| 총 아스타잔틴 | 4.68 |
| 올-트랜스-아스타잔틴 | 3.90 |
| 9-시스-아스타잔틴 | 0.47 |
| 13-시스-아스타잔틴 | 0.31 |
| 15-시스-아스타잔틴 | 0 |
| 디-시스-아스타잔틴 | 0.05 |
| 베타카로틴 | 0.03 |
| 칸타잔틴 | 0.06 |
| 루테인 | 0.08 |
| 지방산 프로파일, 면적% | |
| C14:0 미리스트산 | 0.23 |
| C15:0 펜타데칸산 | 0.1 |
| C16:0 팔미트산 | 24.57 |
| C16:1 팔미트올레산 | 0.57 |
| C16:2 헥사데카디엔산 | 0.45 |
| C16:3 헥사데카트리엔산 | 0.14 |
| C16:4 헥사데카테트라엔산 | 1.15 |
| C17:0 헵타데칸산 | 2.14 |
| C18:0 스테아르산 | 1.61 |
| C18:1 올레산 | 38.93 |
| C18:2 리놀레산 | 17.22 |
| C18:3, n-6-감마 리놀레산 | 0.84 |

| | |
|--------------------|------|
| C18:3, n-3-알파 리놀레산 | 8.14 |
| C18:4 옥아데카테트라엔산 | 1.3 |
| C20:2 아이코사디엔산 | 0.81 |
| C20:4 아라키돈산 | 0.85 |
| C22:0 벤헨산 | 0.5 |

표 3

총 건강 평가 점수

[0118]

| 총 건강 평가 점수 | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-------|------------|
| 처리 | 기저 | 지속시간 | | | 유의 수준 |
| | | 1개월 | 2개월 | 3개월 | |
| 아스타잔틴 | 18 | 14.68 | 13.19 | 12.13 | S, P<0.001 |
| 플라시보 | 20.25 | 19.8 | 19.48 | 19.51 | NS, P=0.4 |

S = 유의적, NS = 비유의적, P = 확률

표 4

WOMAC 점수

[0119]

| WONAC 점수 | | | | | |
|----------|-------|-------|-------|-------|------------|
| 처리 | 기저 | 지속시간 | | | 유의 수준 |
| | | 1개월 | 2개월 | 3개월 | |
| 아스타잔틴 | 36.29 | 31.87 | 28.42 | 26.52 | S, P<0.001 |
| 플라시보 | 38.07 | 36.62 | 36.59 | 36.1 | NS, P=0.6 |

S = 유의적, NS = 비유의적, P = 확률

표 5

VAS 동통 파라미터 점수

[0120]

| VAS 동통 파라미터 | | | | | |
|-------------|--------|--------|--------|--------|------------|
| 처리 | 기저 | 지속시간 | | | 유의 수준 |
| | | 1개월 | 2개월 | 3개월 | |
| 아스타잔틴 | 891.94 | 828.71 | 772.58 | 746.39 | S, P<0.001 |
| 플라시보 | 945.86 | 923.28 | 916.21 | 915.17 | NS, P=0.1 |

S = 유의적, NS = 비유의적, P = 확률

표 6

레쿠에슨 인덱스

[0121]

| 파라미터 | | 아스타잔틴 | 플라시보 | 유의 수준 |
|------------------------------|-----------------------------|---------|---------|-----------|
| 1. 밤 중 침대 휴식 동안 | 기저 | 0.6±0.7 | 0.6±0.7 | NS,P=1.0 |
| | 3개월 | 0.8±0.7 | 0.5±0.7 | S,P=0.05 |
| 2. 기상 후에 아침 경직 또는 회귀성 동통 | 기저 | 0.9±0.6 | 0.6±0.7 | NS,P=0.9 |
| | 3개월 | 0.6±0.6 | 0.6±0.5 | NS,P=0.9 |
| 3.30분 후 동안 서 있는 후에 | 기저 | 0.4±0.5 | 0.6±0.7 | NS,P=0.9 |
| | 3개월 | 0.3±0.6 | 0.5±0.7 | S,P=0.05 |
| 4. 걸어 간 최대 거리 | 기저 | 1.3±0.7 | 1.7±1.3 | NS,P=0.9 |
| | 3개월 | 0.6±0.5 | 1.7±1.3 | S,P=0.001 |
| 5. 일상 생활의 활동 | | | | |
| | (a) 계단의 표준 이동 거리를 오를 수 있는 것 | 기저 | 0.8±0.5 | 0.9±0.3 |
| | 3개월 | 0.7±0.5 | 1.0±0.4 | S,P=0.03 |
| (b) 계단의 표준 이동 거리를 내려갈 수 있는 것 | 기저 | 1.3±0.3 | 1.6±0.9 | NS,P=0.9 |

| | | | | |
|---------------------------|-----|---------|---------|-----------|
| (c) 무릎을 웅크리거나 굽힐 수 있는 것 | 3개월 | 0.9±0.6 | 1.6±0.9 | NS,P=0.03 |
| | 기저 | 1.3±0.3 | 1.6±0.9 | NS,P=0.9 |
| (d) 비평탄한 지면 상에서 걸을 수 있는 것 | 3개월 | 0.9±0.6 | 1.6±0.9 | S,P=0.03 |
| | 기저 | 1.3±0.3 | 1.6±0.9 | NS,P=0.9 |
| | 3개월 | 0.9±0.6 | 1.6±0.9 | S,P=0.03 |
| S=유의적, NS=비유의적, P=확률 | | | | |

표 7

수면 척도 MOS

| 수면 파라미터 | | 아스타잔틴 | 플라시보 | 유의 수준 |
|-----------------------------------|-----|---------|---------|-----------|
| 1. 지난 4주 동안 잠자는데 걸리는 시간(분) | 기저 | 2.3±1.3 | 2.6±1.3 | NS,P=0.9 |
| | 3개월 | 1.6±1.1 | 2.6±1.3 | S,P<0.001 |
| 2. 각 밤에 평균 수면 시간(hr, 지난 4주 동안) | | 6.±1.3 | 5.±1.8 | S,P<0.001 |
| 3. 수면이 조용하지 않다고 느끼는지? | 기저 | 3.±1.9 | 3.±1.9 | NS,P=0.9 |
| | 3개월 | 2.6±2.1 | 3.8±2.1 | S,P=0.02 |
| 4. 편안하게 느낄 정도로 충분하게 수면을 취하는지? | 기저 | 3.8±1.9 | 3.8±1.9 | NS,P=1.0 |
| | 3개월 | 2.9±2.1 | 3.6±2.1 | S,P=0.03 |
| 5. 호흡 부족으로 또는 두통으로 깨어나는지? | 기저 | 5.6±1.2 | 4.6±2.2 | NS,P=0.6 |
| | 3개월 | 5.6±1.2 | 4.5±2.8 | NS,P=0.6 |
| 6. 낮 동안 나른하거나 졸립다고 느끼는지? | 기저 | 5.±1.2 | 4.±2.2 | NS,P=0.6 |
| | 3개월 | 5.7±1.8 | 4.5±2.8 | NS,P=0.6 |
| 7. 수면을 취하는데 곤란한지 ? | 기저 | 3.6±2.7 | 4.6±2.2 | NS,P=0.3 |
| | 3개월 | 4.4±2.1 | 4.5±2.8 | NS,P=0.9 |
| 8. 수면 시간 동안 깨거나 다시 수면을 취하는데 곤란한지? | 기저 | 4.1±2.9 | 4.6±2.2 | NS,P=0.7 |
| | 3개월 | 4.9±2.3 | 4.5±2.8 | NS,P=0.7 |
| 9. 낮 동안 깨어 있는 상태로 유지하는데 곤란한지? | 기저 | 4.7±1.8 | 4.6±2.2 | NS,P=0.9 |
| | 3개월 | 5.4±1.8 | 4.5±2.8 | S,P=0.05 |
| 10. 수면 동안 코를 고는지? | 기저 | 5.5±1.1 | 4.4±1.5 | NS,P=0.2 |
| | 3개월 | 5.7±0.8 | 4.8±1.3 | S,P=0.05 |
| 11. 낮 동안 낮잠(5분 또는 그 이상)을 취하는지? | 기저 | 4.1±1.5 | 4.4±1.5 | NS,P=0.6 |
| | 3개월 | 3.7±1.5 | 4.8±1.3 | S,P=0.05 |
| 12. 필요한 수면의 양은 얼마인지? | 기저 | 3.2±1.8 | 4.5±1.5 | NS,P=0.6 |
| | 3개월 | 3.7±1.8 | 4.8±1.3 | S,P=0.05 |
| S= 유의적, NS=비유의적, P=확률 | | | | |

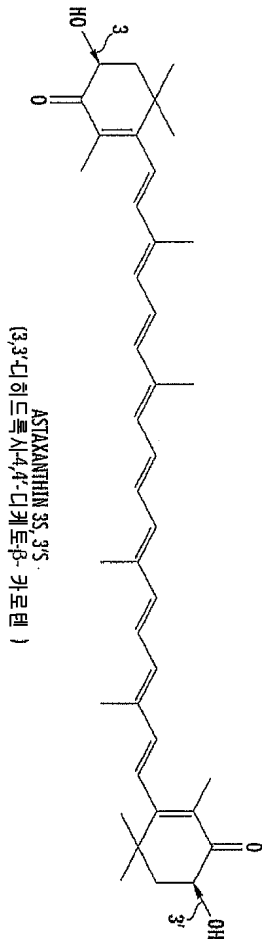
[0122]

[0123]

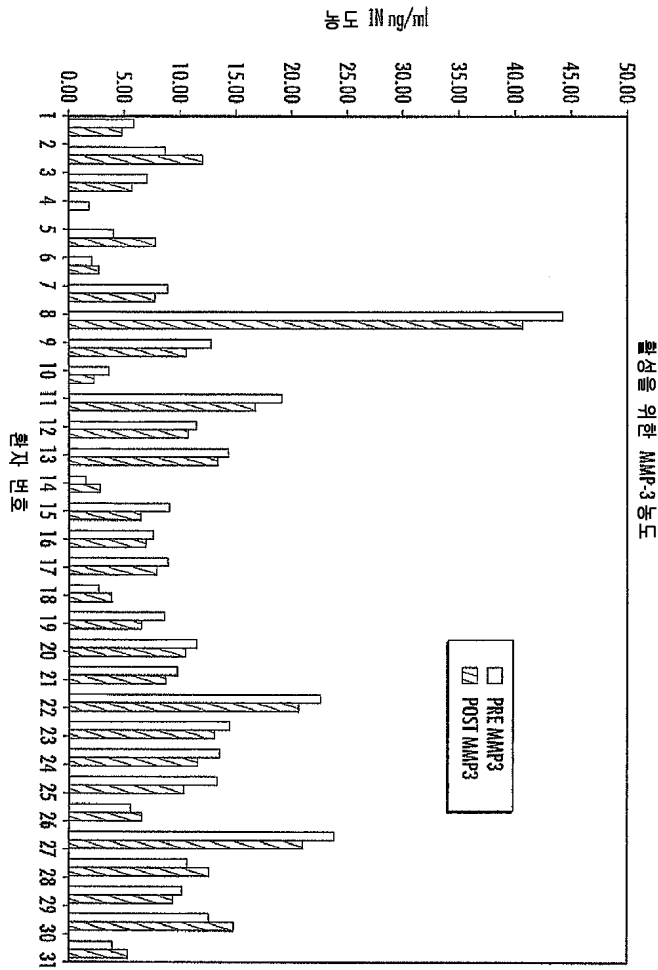
해당 기술 분야의 당업자라면, 본 발명의 많은 변경예 및 다른 실시양태는 전술한 상세한 설명 및 첨부 도면에 제공된 교시내용의 이익을 갖는 것으로 이해될 것이다. 그러므로, 본 발명은 개시된 특정 실시양태를 제한하지 않는 것으로 이해되어야 하며, 그리고 변경예 및 실시양태는 첨부된 특허청구범위의 영역 내에 포함되는 것을 의도한 것으로 이해되어야 한다.

도면

도면1



도면2



도면3

