



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년10월31일
(11) 등록번호 10-1791836
(24) 등록일자 2017년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A23L 33/15 (2016.01) A23G 4/06 (2006.01)
A23L 1/00 (2006.01) A23L 1/304 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01) A23L 1/308 (2006.01)
A23L 2/52 (2006.01) A23L 29/206 (2016.01)
A23L 29/269 (2016.01) A23L 33/00 (2016.01)
(21) 출원번호 10-2011-7016743
(22) 출원일자(국제) 2009년12월17일
심사청구일자 2014년12월02일
(85) 번역문제출일자 2011년07월18일
(65) 공개번호 10-2011-0135918
(43) 공개일자 2011년12월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/068608
(87) 국제공개번호 WO 2010/080557
국제공개일자 2010년07월15일
(30) 우선권주장
12/337,022 2008년12월17일 미국(US)
PCT/US2008/087104 2008년12월17일 세계지적재
산권기구(WIPO)(WO)
(56) 선행기술조사문헌
JP08509734 A*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 24 항
(54) 발명의 명칭 생체내 영양소의 지속적 방출

(73) 특허권자
뉴 월드 파마슈티컬스, 엘엘시
미국 07760 뉴저지주 린슨 에드워즈 포인트 로드
6
(72) 발명자
섹스턴 프레데릭 에이
미국 07760 뉴저지주 린슨 에드워즈 포인트 로드
6
크리쉬난 시타라만
미국 13676 뉴욕주 포츠담 스완 스트리트 402
벤드라 벤캣 칼리안
미국 13676 뉴욕주 포츠담 마켓 스트리트 34 1/2
아파트먼트 3
(74) 대리인
특허법인코리아나

심사관 : 염금희

(57) 요약

장기간에 걸쳐 지속가능한 시간 제어적 방식으로 생체내 전달되는 영양 조성물은 운동 수행능, 손과 눈의 협응성 및 당면 과제에 대한 집중력 증대를 제공한다.

(56) 선행기술조사문헌

KR1020050083816 A*

JP09095440 A*

JP07255436 A*

US05795606 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 함유하는 수성 현탁액을 함유하는 생체내 소비용 조성물로서:

- (a) 영양 보조제; 및
- (b) (a)의 하나 이상의 영양 보조제를 캡슐화하는 하나 이상의 히드로겔 입자로서, 상기 하나 이상의 히드로겔 입자는
 - (i) 나노입자 또는 마이크로입자이고;
 - (ii) 생체내에서 시간 제어적이고 지속적인 방출 방식으로 캡슐화된 하나 이상의 영양 보조제를 방출하는, 가교된 하나 이상의 화합물을 함유하고;
 - (iii) pH-응답성으로, 하나 이상의 히드로겔 입자가 위의 산성 환경에서는 팽창하지 않으나, 소장 내로 들어 가면 팽창하고; 또한
 - (iv) 온도-응답성으로, 히드로겔 입자의 하나 이상의 화합물이 수용액 중 하부 임계 공용 온도(lower critical solution temperature)를 가짐,

상기 조성물의 하나 이상의 영양 보조제의 탄수화물 방출 및 흡수 동역학이, 생체내에서 영양 보조제의 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 화합물이 없는 조성물의 하나 이상의 영양 보조제의 탄수화물 방출 및 흡수 동역학과 상이한 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 탄수화물 방출 및 흡수 동역학이 혈중 글루코오스 농도에서의 변화를 포함하는 조성물.

청구항 3

하기 단계를 포함하는, 생체내에서 영양 보조제의 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 입자의 제조 방법:

- (a) 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) 의 수용액을 하부 임계 공용 온도를 초과하여 가열하는 단계;
- (b) 단계 (a) 의 HPC 의 중합체 사슬을 공유결합으로 가교하여 마이크로입자 히드로겔을 수득하는 단계; 및
- (c) 상기 마이크로입자 히드로겔에 하나 이상의 탄수화물을 로딩(loading)하는 단계,

여기서, 상기 입자는 하나 이상의 영양 보조제를 캡슐화하여, 하나 이상의 영양 보조제가 시간 제어적이고 지속적인 방식으로 입자로부터 방출되는 분배 계수가 발생하도록 함.

청구항 4

제 3 항에 있어서, (c) 단계에서의 하나 이상의 탄수화물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법: 단당류, 이당류, 다당류 및 이들의 조합.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 하나 이상의 탄수화물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법: 텍스트로오스, 프룩토오스, 갈락토오스, 수크로오스, 말토오스, 락토오스, 폴리텍스트로오스, 텍스트린, 옥수수 시럽 고형분, 전분 및 이들의 조합.

청구항 6

제 3 항에 있어서, 중합체 사슬이 제3나트륨 트리메타포스페이트 (TSTMP) 로 가교되는 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

하기를 함유하는 수성 현탁액을 함유하는 생체내 소비용 조성물:

(a) 하나 이상의 탄수화물; 및

(b) (a)의 하나 이상의 탄수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 히드로겔 입자로서, 상기 하나 이상의 히드로겔 입자는

(i) 나노입자 또는 마이크로입자이고;

(ii) 생체내에서 시간 제어적이고 지속적인 방출 방식으로 캡슐화된 하나 이상의 탄수화물을 방출하는, 가교된 하나 이상의 화합물을 함유하고;

(iii) pH-응답성으로, 하나 이상의 히드로겔 입자가 위의 산성 환경에서는 팽창하지 않으나, 소장 내로 들어가면 팽창하고; 또한

(iv) 온도-응답성으로, 히드로겔 입자의 하나 이상의 화합물이 수용액 중 하부 임계 공용 온도(lower critical solution temperature)를 가짐.

청구항 13

삭제

청구항 14

제 1 항 또는 제 12 항에 있어서, 히드로겔 입자가 탄수화물을 격리시키는 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 히드로겔 입자 내에서의 탄수화물의 확산에 의해 결정되는 속도로 탄수화물이 히드로겔 입자로부터 방출되는 조성물.

청구항 16

제 1 항 또는 제 12 항에 있어서, 히드로겔 입자가 다당류를 함유하는 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 다당류가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물: 열 응답성 다당류, 소수성으로 개질된 다당류, pH 응답성 다당류 및 이들의 조합.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 다당류가 히드록시프로필 셀룰로오스인 조성물.

청구항 19

제 17 항에 있어서, 다당류가 나트륨 알기네이트인 조성물.

청구항 20

제 1 항 또는 제 12 항에 있어서, 히드로겔 입자가 중합체로 코팅되어 있는 조성물.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 중합체가 pH-응답성 다당류인 조성물.

청구항 22

제 1 항에 있어서, 생체내에서 영양 보조제의 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 화합물이 없는 동등한 부피의 조성물에 비해, 더 긴 기간 동안 휴식시 공복 상태 수준을 상회하는 혈중 글루코오스 농도를 지속할 수 있는 조성물.

청구항 23

제 1 항에 있어서, 생체내에서 영양 보조제의 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 화합물이 없는 동등한 부피의 조성물에 비해, 더 긴 기간 동안 저-, 중- 또는 고-강도 운동 동안 공복 상태 수준을 상회하는 혈중 글루코오스 농도를 지속할 수 있는 조성물.

청구항 24

제 1 항에 있어서, 그의 생체내 투여가 영양 보조제의 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 화합물이 없는 조성물의 생체내 투여보다 더 낮은 인슐린 응답성을 제공하는 조성물.

청구항 25

제 1 항에 있어서, 그의 생체내 투여가 영양 보조제의 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 화합물이 없는 조성물의 생체내 투여보다 지방 저장물의 이용을 증가시키는 조성물.

청구항 26

제 12 항에 있어서, 탄수화물이 높은 혈당 지수를 갖는 조성물.

청구항 27

제 1 항에 있어서, 영양 보조제가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물: 탄수화물, 아미노산, 지질, 전해질 및 비타민.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 전해질이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물: 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 클로라이드, 칼슘, 바이카르보네이트, 포스페이트 및 셀레이트.

청구항 29

제 3 항에 있어서, 분배 계수 및 관련 입자 방출 및 흡수 동역학이 입자 내에서의 (c) 단계의 하나 이상의 탄수화물 분자에 대한 산성 pH 에서의 확산 장벽을 포함하는 방법.

청구항 30

제 29 항에 있어서, 산성 pH 가 pH 3.8 미만인 방법.

발명의 설명

기술 분야

참조 인용

[0001]

[0002]

본 출원은, 2007 년 12 월 17 일에 제출된 미국 가특허 출원 시리즈 제 61/014,251 호의 우선권을 주장하는 두

문헌인, 2008 년 12 월 17 일에 제출된 국제 출원 제 PCT/US2008/087104 호 및 2008 년 12 월 17 일에 제출된 미국 특허 시리즈 제 12/337,022 호의 우선권을 주장한다.

[0003] 상기 출원 및 상기 출원에서 또는 그 절차 동안에 인용된 모든 문헌 ("출원 인용 문헌") 및 출원 인용 문헌에서 인용 또는 참조된 모든 문헌, 및 본원에서 인용 또는 참조된 모든 문헌 ("본원에서 인용된 문헌") 및 본원에서 인용된 문헌에서 인용 또는 참조된 모든 문헌은, 본원에서 참조로써 삽입된 임의의 문헌 또는 본원에서 언급된 임의의 제조자 지침서, 기재, 제품 설명서 및 임의의 제품에 대한 제품 시트와 함께, 본원에서 참조로 삽입되어 있으며, 본 발명의 현장에서 사용될 수 있다.

[0004] **본 발명의 기술 분야**

[0005] 본 발명은 탄수화물, 아미노산 및 전해질을 비롯한 영양소를 적절히 시간안배하여 방출하고 흡수를 증가시킴으로써 운동선수의 수행능 (performance) 을 증대시키는 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0006] 스포츠 연관 영양 요구량에 대해 현대적으로 해석하면, 탄수화물의 소비가 운동선수의 지구력 및 수행능을 개선하는데 주요한 역할을 한다고 말한다. 1960 년대 중반부터 게토레이 (Gatorade®) 와 기타 유사 스포츠 음료수가 등장하면서, 운동 종목에 있어서 인간 수행능에 대한 각종 영양소의 역할을 이해하는데 더 많은 관심을 기울여왔다.

[0007] 최대의 수행능 결과를 도출하도록 탄수화물 및 기타 영양소를 흡수하고 프로세스하는 신체의 능력을 이해하는 것이 다수에 의해 연구되어 왔다. 2003 년에, 운동선수의 영양에 관하여서 국제 올림픽 위원회에서는, 경기 전날 고탄수화물 음식이 수행능을 향상시키는데 도움이 되며, 약 60 분을 초과하여 운동을 지속하는 경우에 특히 그러하므로, 운동선수들은 그들의 트레이닝 프로그램의 연료 요구량을 충족시키는 탄수화물을 섭취해내는 것을 목표로 하고 또한 트레이닝 세션과 경기 사이 회복기 동안 탄수화물 저장물을 적절하게 교체해야한다는 입장을 밝혔다. 그러나, 이는 특히 향상된 수행능을 유지하는데 필수적인 음식물 요구량을 충족하기 위해, 다량 또는 소량, 그러나 보다 규칙적인 간격으로 음식을 섭취해야 하는 단점 없이, 탄수화물 및 기타 영양소의 지속적인 공급을 필요로 하는 트레이닝 중인 운동선수에게는 어려운 과제이다.

[0008] 따라서, 과도한 음식 및 간식의 섭취를 필요로 하지 않으면서, 개인에게 탄수화물 및 기타 영양소를 지속적이고도 제어적으로 공급하는 것이 당업계에서는 필요하다.

[0009] 본 출원 내에 임의 문헌의 인용 또는 동정이, 본 발명의 종래 기술로서 그러한 문헌을 이용할 수 있다는 점을 인정하는 것은 아니다.

발명의 내용

[0010] **본 발명의 개요**

[0011] 본 발명자들은 놀랍게도 게토레이 (GATORADE®) 와 같은 통상의 식료품에 비해 증진되고 연장된 혈당 반응을 제공하는 생체내 투여를 위한 조성물을 발견했다. 본 발명은, 운동 수행능이 영양 보조제 (예컨대, 탄수화물 및 전해질) 의 제어된 방출을 제공함으로써 개선될 수 있다는 전제에 근거를 둔다.

[0012] 본 발명은, 인간에게 투여시 연장된 기간에 걸쳐 영양 보조제의 지속적 방출을 제공하는 영양 보조제 (예컨대, 탄수화물, 아미노산, 비타민 및/또는 전해질) 함유조성물에 관한 것이다. 바람직하게, 영양 보조제는 절정의 운동 수행능 및 회복을 위해 지속적이고 연장된 방식으로 전달될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 외인성 탄수화물의 흡수 및 산화 속도가 운동 동안 증가되도록 영양 보조제를 방출할 수 있다. 한 구현예에 따르면, 상기 조성물은 운동 동안 외인성 탄수화물로 SGLT1 및 GLUT-5 전달체의 포화가 유지되도록 영양 보조제를 방출한다.

[0013] 바람직한 구현예에서, 생체내 소비를 위한 조성물은 영양 보조제; 및 생체내 영양 보조제의 지속적 방출을 위한 화합물을 함유할 수 있다. 바람직하게, 영양 보조제는 탄수화물, 아미노산, 비타민 및 전해질을 포함할 수 있다.

[0014] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양 보조제의 지속적 방출을 위한 화합물은 생분해성 중합체, 생접착제, 나노입자, 콜로이드성 현탁액 및 결합제로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 포함할 수 있다.

[0015] 한 구현예에 따르면, 생분해성 중합체 및 결합제는, 폴리(락타이드), 폴리(글리콜라이드), 폴리(락타이드-코

(co)-글리콜라이드), 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리(락트산-코-글리콜산), 폴리카프로락톤, 폴리카르보네이트, 폴리에스테르아미드, 폴리안히드라이드, 폴리(아미노산), 폴리오르토에스테르, 폴리아세틸, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리에테르에스테르, 폴리(디옥사논), 폴리(알킬렌 알킬레이트), 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리오르토에스테르의 공중합체, 생분해성 폴리우레탄, 히드로겔, 이들의 배합물 및 공중합체로부터 선택될 수 있다.

[0016] 유리한 구현예에서, 본 발명은 히드로겔을 포함하는 나노입자 및 마이크로입자를 포함한다. 유리하게, 히드로겔은 개질 다당류를 포함할 수 있다. 다당류는 카르복실산 (카르복시메틸 셀룰로오스 [CAS 번호 9000-11-7], 전분 글리콜레이트 [CAS 번호 9057-06-1], 등에서), 아크릴로일 또는 메타크릴로일 (전분 아크릴레이트 [CAS 번호 39316-65-9], 히드록시프로필 셀룰로오스 아크릴레이트 [CAS 번호 94187-94-7], 히드록시에틸 전분 아크릴레이트, 등에서), 히드록시알킬 (히드록시프로필 셀룰로오스 [CAS 번호 9004-64-2], 히드록시에틸 전분 [CAS 번호 9005-27-0], 히드록시에틸 셀룰로오스 [CAS 번호 9004-62-0], 등에서), 및 에스테르 (전분 아세테이트, 전분 포스페이트, 등에서) 등의 화학기를 이용한 개질을 포함할 수 있다. 개질된 전분은 또한 하기를 포함할 수 있다: 그래프팅된 (grafted) 지방산 부분 (전분 아디페이트 [CAS 번호 39347-22-3], 등에서), 올리고 (알킬렌 옥시드) 그래프트 (graft) (히드록시프로필 셀룰로오스, 등에서), 그래프팅된 소수성 물질, 예컨대 콜레스테롤, 그래프팅된 양친매성 물질, 예컨대 알케닐숙시네이트 (1-옥테닐숙신산 무수물 개질된 전분, 등에서) 또는 측쇄 유도물로, 알데히드 또는 카르복실기를 도입함.

[0017] 또 다른 유리한 구현예에서, 본 발명은 또한 히드로겔을 형성하는 본 발명의 나노입자 및 마이크로입자의 가교결합 방법을 포함할 수 있다. 가교결합은 자유 라디칼 개시제, 예컨대 퍼슬페이트 염, 또는 아스코르브산 수반 산화환원제, 또는 천연 발생 가교결합제, 예컨대 제니핀 (genipin) 을 이용하여 수행될 수 있다. 겔란 (gellan) 과 같은 음이온성 다당류를 이용하는 등의 이온성 가교결합도 또한 고려될 수 있다.

[0018] 또한 또 다른 유리한 구현예에서, 본 발명은 또한 히드로겔의 제조도 포함할 수 있다. 유리한 구현예에서, 소수성으로 개질된 다당류의 배합물, 예컨대 이로 제한되는 것은 아니지만, 히드록시프로필 셀룰로오스 및 카르복시 함유 다당류, 예컨대 이로 제한되는 것은 아니지만 알기네이트 또는 카르복시메틸 셀룰로오스가 사용되어 본 발명의 히드로겔 입자를 제조할 수 있다. 또 다른 유리한 구현예에서, 나노입자 현탁액은 키토산과 카르복시메틸 셀룰로오스 가수분해물의 자가-구축 (self-assembly) 에 의해 합성될 수 있는데, 이때 중합체는 효소인 키토사나아제 및 셀룰라아제 각각으로 가수분해될 수 있다.

[0019] 또 다른 구현예에서, 히드로겔은, 하기의 혼합물: 산성 다당류, 예컨대 이로 제한되는 것은 아니지만, 알기네이트와, 염기성 다당류, 예컨대 이로 제한되는 것은 아니지만 키토산의 올리고당 유도체; 염기성 다당류, 예컨대 이로 제한되는 것은 아니지만 키토산 및 음이온성 다당류, 예컨대 이로 제한되는 것은 아니지만 히알루론산; 알기네이트와 키토산과 배합된 산화 알기네이트; 아크릴아미드와의 그래프팅된 아가 및 나트륨 알기네이트 배합물; 스키토클루칸과 공동-가교결합된 겔란; 광가교결합된 개질 텍스트란; 글리시딜 메타크릴레이트와 반응된 전분; 또는 예폭시 아크릴레이트 또는 메타크릴로일 클로라이드 및 아세틸 클로라이드와 당의 반응에 의해 생성된 중합성 당류 단량체, 예컨대 수크로오스로부터 제조될 수 있다. 나노입자 및 마이크로입자 히드로겔은 중합체 자가-구축 (온도, pH 또는 이온 강도 유도 침전; 미셀 형성; 반대 전하된 중합체들 간 정전기 상호작용으로 인한 콜로이드 침전) 또는 통상의 에멀전화를 기초로 하는 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0020] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양 보조제는, 운동 이전 및 동안에 어떠한 영양 보조제의 섭취도 없는 대조군과 비교할 때, 운동 지속기간 및 누적의 출력 잠재성을, 적어도 약 1% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 500% 또는 약 500% 내지 약 1000% 증가시키는데 유효한 농도로, 그리고 지속적인 방식으로 생체내에서 방출된다.

[0021] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양 보조제는 운동 이전 및 동안에 어떠한 영양 보조제의 섭취도 없는 대조군과 비교할 때, 분출 (burst) 에너지 지속기간 및 출력을 약 1% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 500% 또는 약 500% 내지 약 1000% 증가시키는데 유효한 농도로, 그리고 지속적인 방식으로 생체내에서 방출된다.

[0022] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양 보조제는 운동 이전 및 동안에 어떠한 영양 보조제의 섭취도 없는 대조군과 비교할 때, 분출 에너지 지속기간 및 출력을 약 1% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 500% 또는 약 500% 내지 약 1000% 증가시키는데 유효한 농도로, 그리고 지속적인 방식으로 생체내에서 방출된다.

[0023] 또한, 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양 보조제는 운동 이전 및 동안에 어떠한 영양 보조제의 섭취도 없는 대조군과 비교할 때, 유효 분출 이벤트 횟수를 적어도 약 1% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약

500% 또는 약 500% 내지 약 1000% 증가시키는데 유효한 농도로, 그리고 지속적인 방식으로 생체내에서 방출된다.

[0024] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양 보조제는 운동 이전 및 동안에 어떠한 영양 보조제의 섭취도 없는 대조군과 비교할 때, 분출 이벤트 사이 회복기의 지속기간을 적어도 약 1% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 500% 또는 약 500% 내지 약 1000% 감소시키는데 유효한 농도로 및 지속적인 방식으로 생체내에서 방출된다.

[0025] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양 보조제는 시중의 수행능 강화 드링크를 이용하는 경우의 수행능과 비교시, 계속적 운동 출력 (와트) 을 90 분 동안 약 VO_2 62% 에서 약 1% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 500% 또는 약 500% 내지 약 1000%, 유리하게는 약 50% 증가시키고, 및 고강도 (분출) 운동, 약 VO_2 86%, 계속적인 운동 90 분 후 출력 및 지속기간에서 약 25% 이상 증가시키며, 유효한 "분출" 기간의 횟수를 약 100% 증가하는데 유효한 농도로, 그리고 지속적인 방식으로 생체내에서 방출된다.

[0026] 또한, 또 다른 바람직한 구현예에서, 생체내 영양 보조제의 지속적 방출을 위한 화합물은, 운동 이전 및 동안에 어떠한 영양 보조제의 섭취도 없는 대조군과 비교시, 운동 지속기간 및 누적 출력 잠재성을 약 1% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 500% 또는 약 500% 내지 약 1000%, 유리하게는 적어도 약 10% 내지 약 70% 증가, 분출 에너지 지속기간 및 출력을 적어도 약 10% 내지 약 70% 증가, 유효한 분출 이벤트 횟수를 약 10% 내지 100% 증가, 분출 이벤트 사이의 회복기의 지속기간을 적어도 약 10% 내지 약 100% 감소시키도록 연장된 시간에 걸쳐 유효한 양 및 농도로 영양 보조제를 방출한다.

[0027] 또 다른 바람직한 구현예에서, 생체내 영양 보조제의 지속적 방출을 위한 화합물은, 운동 이전 및 동안에 어떠한 영양 보조제의 섭취도 없는 대조군과 비교시, 분출 이벤트 사이의 회복기의 지속기간을 적어도 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 100% 감소시키도록 연장된 시간에 걸쳐 유효한 양 및 농도로 영양 보조제를 방출한다.

[0028] 또 다른 바람직한 구현예에서, 생체내 영양 보조제의 지속적 방출을 위한 화합물은, 시중의 수행능 강화 드링크를 이용하는 경우의 수행능과 비교시, 계속적 운동 출력 (와트) 을 90 분 동안 약 VO_2 62% 에서 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 100%, 유리하게는 약 50% 증가시키고, 고강도 (분출) 운동, 약 VO_2 86%, 계속적 운동 90 분 후 출력 및 지속기간에서 약 25% 이상 증가시키고, 유효한 분출 기간 횟수를 적어도 약 100% 증가시키도록 연장된 기간에 걸쳐 유효한 양 및 농도로 영양 보조제를 방출한다.

[0029] 또 다른 바람직한 구현예에서, 조성물은 음료, 검, 간식용 음식, 분말 또는 임의의 기타 소비 제품으로 제형화된다.

[0030] 또 다른 바람직한 구현예에서, 운동 수행능 및 지구력을 개선시키는 방법은 개인에게 영양 보조제 및 영양 보조제의 생체내 지속적 방출을 위한 화합물을 함유하는 조성물 (이때, 상기 영양 보조제는 탄수화물, 아미노산, 비타민 및 전해질을 함유함) 을 투여하고; 및 이 조성물을 소비하는 것을 포함하는데, 이때 생체내 영양 보조제의 지속적 방출을 위한 화합물은 운동 이전 및 동안에 어떠한 영양 보조제도 섭취하지 않은 대조군과 비교시 운동 지속기간 및 누적 출력 잠재성을 적어도 약 1% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 500% 또는 약 500% 내지 약 1000% 약 10% 내지 약 70% 증가, 분출 에너지 지속기간 및 출력을 적어도 약 10% 내지 약 70% 증가, 유효한 분출 이벤트의 횟수를 약 10% 내지 100% 증가, 분출 이벤트 사이의 회복기의 지속기간을 적어도 약 10 내지 약 100% 감소시키도록 연장된 기간에 걸쳐 유효한 양 및 농도로 영양 보조제를 방출한다.

[0031] 또 다른 바람직한 구현예에서, 생체내 소비를 위한 조성물은, 하나 이상의 영양 보조제과 생체내 영양 보조제의 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 화합물을 함유하는데, 이때 조성물의 탄수화물 방출 및 흡수 동역학은 영양 보조제의 생체내 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 화합물이 없는 조성물과는 상이하다. 일부 구현예에서, 탄수화물 방출 및 흡수 동역학은 혈중 글루코오스 농도 변화를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 조성물은 히드로겔을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 영양 보조제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 탄수화물, 아미노산, 지질, 전해질, 및 비타민. 전해질의 예에는 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 클로라이드, 칼슘, 바이카르보네이트, 포스페이트 및 셀페이트가 포함된다.

[0032] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양 보조제의 생체내 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 입자를 제조하는 방법은, (a) 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) 용액을 하부 임계 공용 온도 (LCST) 초과로 가열하는 단계; (b)

중합체 사슬을 가교결합하여 마이크로입자 히드로겔을 수득하는 단계; 및 (c) 마이크로입자 히드로겔에 하나 이상의 탄수화물을 로딩하는 단계를 포함하며, 여기서 입자들은 분배 계수 및 관련 입자 방출 및 흡수 동역학을 제어하게 된다. 일부 구현예에서, (c) 단계에서의 하나 이상의 탄수화물은 단당류, 이당류, 다당류 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적합한 탄수화물의 예에는 텍스트로오스, 프룩토오스, 갈락토오스, 수크로오스, 말토오스, 락토오스, 폴리텍스트로오스, 텍스트린, 옥수수 시럽 고형분, 전분 및 이들의 조합물이 있다. 특정 구현예에서, 중합체 사슬은 제3나트륨 트리메타포스페이트 (TSTMP) 와 가교결합된다. 특정 구현예에서, 분배 계수 및 관련 입자 방출 및 흡수 동역학은 입자들 내 (c) 단계의 하나 이상의 탄수화물 분자에 대한 산성 pH 에서의 확산 장벽을 포함한다. 특정 구현예에서 산성 pH 는 pH 3.8 미만이다.

[0033] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 히드로겔을 포함하는데, 이때 히드로겔은 다당류를 포함한다. 특정 구현예에서, 다당류는 열 응답성 다당류, 소수성으로 개질된 다당류, pH 응답성 다당류 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적합한 다당류의 예에는 히드록시프로필 셀룰로오스 및 나트륨 알기네이트가 있다.

[0034] 또 다른 바람직한 구현예에서, 생체내 소비를 위한 조성물은 하나 이상의 탄수화물; 및 탄수화물의 생체내 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 화합물을 함유한다. 바람직한 구현예에서, 조성물은 히드로겔 입자를 함유한다. 또한 또 다른 바람직한 구현예에서, 히드로겔 입자는 탄수화물을 격리시킨다. 추가 구현예에서, 탄수화물은 히드로겔 입자로부터 히드로겔 입자 내부 탄수화물의 확산에 의해 결정된 속도로 방출된다. 바람직한 구현예에서, 히드로겔 입자는 다당류를 포함한다. 적합한 다당류의 예에는 열 응답성 다당류, 소수성으로 개질된 다당류 및 pH 응답성 다당류 및 이들의 조합물이 포함된다. 특정 구현예에서, 다당류는 히드록시프로필 셀룰로오스이다. 또 다른 구현예에서, 다당류는 나트륨 알기네이트이다. 일부 구현예에서, 탄수화물은 높은 혈당지수를 갖는다.

[0035] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 히드로겔 입자는 중합체로 코팅된다. 일부 구현예에서, 중합체는 pH-응답성 다당류이다.

[0036] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물은, 동 부피의, 생체내 영양 보조제의 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 화합물이 없는 조성물보다, 더 긴 기간 동안 휴식시에 공복 상태 수준보다 높은 혈중 글루코오스 농도를 유지할 수 있다.

[0037] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물은, 동 부피의, 생체내 영양 보조제의 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 화합물이 없는 조성물보다, 더 긴 기간 동안 저-, 중- 또는 고-강도 운동할 때 공복 상태 수준보다 높은 혈중 글루코오스 농도를 유지할 수 있다.

[0038] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물의 생체내 투여는 영양 보조제의 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 화합물이 없는 조성물의 생체내 투여보다, 더 낮은 인슐린 반응을 도모한다.

[0039] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물의 생체내 투여는 영양 보조제의 시간 제어적이고 지속적인 방출을 위한 화합물이 없는 조성물의 생체내 투여보다, 지방 저장물의 이용을 증가시킨다.

[0040] 본 개시물에서 특히 청구범위 및/또는 문단에 있어서 "포함하다 (comprise)", "포함되는", "포함하는" 등과 같은 용어는 미국 특허법에서 이에 대해 간주되는 의미를 가질 수 있다; 예컨대, 이는 "포함한다 (include)", "포함되는", "포함하는" 등을 의미할 수 있고; 그리고 "~로 본질적으로 이루어진" 및 "~로 본질적으로 이루어진다"와 같은 용어는 미국 특허법에서 이에 대해 간주되는 의미를 가지며, 예컨대 이들은 명시적으로 언급되지 않은 요소들에 대해 허용하지만 종래 기술에서 발견되거나 또는 본 발명의 기본적 또는 신규한 특징에 영향을 미치는 요소는 배제하는 것이다.

[0041] 상기 및 기타 구현예는 개시되거나 또는 하기 상세한 설명으로부터 명백하고 또한 그에 의해 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0042] 하기 상세한 설명은, 예시로써 주어진 것이나 본 발명을 기재된 특정 구현예에만 한정시키는 것이 아니며, 첨부된 도면과 관련하여 가장 잘 이해될 수 있는 것으로, 도면에서,

도 1 은 카르복실산 기를 함유하는 다당류를 도식한 것이고;

도 2 는 스클레로글루칸 유도체를 도식한 것이고;

- 도 3 은 Passerini 및 Ugi 다성분 축합 반응을 도시한 것이고;
- 도 4 는 게니핀의 구조를 도시한 것이고;
- 도 5 는 카라기난의 구조를 도시한 것이고;
- 도 6 은 비닐-관능기화 텍스트란을 도시한 것이고;
- 도 7 은 (a) 에스테르교환, 및 (b) 에폭시기의 개환에 의해 생성되는 전분의 글리시딜 메타크릴레이트 부가체를 도시한 것이고;
- 도 8a 및 8b 는 히드록실기를 함유하는 다당류의 가교결합을 도시한 것이다. P 는 다당류 세그먼트를 나타내며;
- 도 9 는 수중에서의, 가교된 히드록시프로필 셀룰로오스 마크로겔, 및 히드록시프로필 셀룰로오스 마이크로겔 입자의 콜로이드성 안정한 분산액을 도시한 것이고;
- 도 10 은 수산화나트륨의 존재 하에 TSTMP 를 이용한 히드록실 함유 다당류의 가교결합을 도시한 것이고;
- 도 11 은 아크릴화 히드록시프로필 셀룰로오스의 합성을 도시한 것이고;
- 도 12 는 히드록실프로필 셀룰로오스의 화학 구조를 도시한 것이고;
- 도 13 은 TSTMP 를 이용한 화학적 가교결합을 도시한 것으로; pH = 11.5; T = 50 °C; 1 h; R 은 다당류 사슬을 나타내며;
- 도 14 는 글루코오스의 효소적 분석을 도시한 것이고;
- 도 15a - 15c 는 (A) 4.4% (w/v) HPC 분산액 중의 수-중량화 (number-weighted) 입자 크기 분포, (B) 4.4% (w/v) HPC 분산액 중의 질량-중량화 (mass-weighted) 입자 크기 분포, (C) 가교된 HPC 마이크로입자의 주사 전자 현미경 사진을 도시한 것이다.
- 도 16 은 실시예 2.1 의 HPC 분산액; 및 상기 HPC 분산액과 동일한 글루코오스 전체 농도 (8.7 % w/w) 를 갖는 글루코오스 용액 (HPC 입자 없음) 에 대한, HPC 입자를 가로지르고 또한 확산 셀의 멤브레인을 통과하는 글루코오스 수송 속도를 도시한 것이다; pH = 7; T = 28 °C.
- 도 17 은 pH-응답성 확산 장벽으로서 알긴산나트륨을 함유하는 실시예 2.9 의 HPC 분산액; 및 이 분산액을 증류수로 1:1 희석하여 제조한 분산액에 대한, HPC 입자를 가로지르고 또한 확산 셀의 멤브레인을 통과하는 글루코오스 수송 속도를 도시한 것이다; pH = 3.8; T = 28 °C.
- 도 18 은 실시예 2.1 의 HPC 분산액 및 상기 HPC 분산액과 동일한 글루코오스 전체 농도 (8.7 % w/w) 를 갖는 글루코오스 용액 (HPC 입자 없음) 에 대한, HPC 입자를 가로지르고 또한 확산 셀의 멤브레인을 통과하는 글루코오스 수송 속도를 도시한 것이다; pH = 7; T = 37 °C.
- 도 19 는 실시예 2.4 의 HPC 분산액; 및 상기 HPC 분산액과 동일한 글루코오스 전체 농도 (8.7 % w/w) 를 갖는 글루코오스 용액 (HPC 입자 없음) 에 대한, HPC 입자를 가로지르고 또한 확산 셀의 멤브레인을 통과하는 글루코오스 수송 속도를 도시한 것이다; pH = 2; T = 37 °C.
- 도 20 은 pH-응답성 확산 장벽으로서 알긴산나트륨을 함유한 실시예 2.12 의 HPC 분산액에 대한, HPC 입자를 가로지르고 또한 확산 셀의 멤브레인을 통과하는 글루코오스 수송 속도에 대한 pH 의 영향을 도시한 것이다; pH = 7, 3.8, 및 2; T = 28 °C.
- 도 21a 및 21b 는 실시예 2.4 의 분산액 380 mL 및 GATORADE® 대조군 380 mL 의 섭취 후 (A) 혈중 글루코오스 농도 대 시간, (B) 공복 상태 혈중 글루코오스 농도에 대한 표준화 혈당 프로파일을 도시한 것이다. 대상체는 실험 도중 의자에 앉은 채로 있었다.
- 도 22 는 실시예 2.5 의 분산액 380 mL 및 GATORADE® 대조군 380 mL 의 섭취 후의 표준화 혈중 글루코오스 농도 대 시간을 도시한 것이다. 대상체는 실험 도중 의자에 앉은 채로 있었다.
- 도 23 은 실시예 2.5 의 2 종의 상이한 분산액의 섭취 후의 표준화 혈중 글루코오스 농도 대 시간을 도시한 것이다. 제 1 분산액은 순수한 텍스트로오스를 함유한 반면, 제 2 분산액은 텍스트로오스 대 프룩토오스를 1:3 질량비로 함유하였다. 두 분산액 중의 전체 당 농도는 동일하였다. 대상체는 실험 도중 의자에 앉

은 채로 있었다.

도 24 는 실시예 2.7 의 분산액 450 g, 및 증류수 중의 10 중량% 텍스트로스 용액 450 g 의 섭취 후의 표준화 혈중 글루코오스 농도 대 시간을 도시한 것이다. 대상체는 실험 도중 의자에 앉은 채로 있었다.

도 25 는 실시예 2.7 의 분산액 450 g 의 섭취 후의 표준화 혈중 글루코오스 농도 대 시간을 도시한 것이다: (a) 하나의 볼루스(bolus) 투여로서; 및 (b) 각각 150 g 의 중량을 3 회분으로 섭취. 상기 각 분량은 t = 0, 39 및 69 분에서 섭취하였다. 대상체는 실험 도중 의자에 앉은 채로 있었다.

도 26 은 (a) 실시예 2.7 의 분산액을 3 회분으로, 및 (b) GATORADE® 을 3 회분으로 380 mL 섭취 후의 표준화 혈중 글루코오스 농도 대 시간을 도시한 것이다. 대상체는 실험 도중 의자에 앉은 채로 있었다.

도 27 은 러닝머신(treadmill) 위에서의 지속적인 중간 강도의 운동 (~60 % V O_{2max}) 전의, 실시예 2.4 의, HPL 분산액 380 mL 의 섭취의 영향을 도시한 것이다. 텍스트로오스 및 물이 첨가된 GATORADE® 가 양성 및 음성 대조군으로서 각각 사용되었다.

도 28 은 혈중 글루코오스 농도 프로파일의 정량 분석에 사용된 파라미터를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 본 발명의 여러 구현예의 작성 및 이용을 이하에서 상세히 논의하지만, 본 발명은 광범위한 각종의 특정 맥락에 포함될 수 있는 많은 이용가능한 독창적 개념을 제공하는 것으로 인식되어야 한다. 본원에 기재된 특정 구현예는 단지 본 발명을 작성 및 이용하는 특정한 방식의 예시일 뿐이며 본 발명의 범위 또는 그에 첨부된 청구의 범위를 한정하지 않는다.

[0044] 한 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 개체에 탄수화물 및 임의로는 다른 영양성분의 장기간에 걸친 지속 방출을 제공한다. 바람직하게, 탄수화물은 조성물로부터 장기간 동안 산화 속도 및 최대 탄수화물 흡수를 유지하는 방식으로 배출된다. 일반적으로, 개체 내에서의 최대 탄수화물 흡수 속도는 약 1.2 내지 약 1.7 g/분의 범위이다. 약 1.7 g/분의 탄수화물 산화 속도의 피크값은, 예컨대, 탄수화물이 글루코오스 (1.2 g/분) 와 프룩토오스 (0.8 g/분) 의 배합물로서 투여되는 경우 달성될 수 있다. 대표적인 탄수화물 산화 프로파일에 관해서는, 예컨대 Azevedo, J. L. Jr.; Tietz, E.; Two-Feathers, T.; Paull, J.; Chapman, K. Lactate, Fructose and Glucose Oxidation Profiles in Sports Drinks and the Effect on Exercise Performance. *PLoS ONE* [Online] 2007, 2, pp e927-e927 (doi:10.1371/journal.pone.0000927) 를 참조한다.

[0045] 외인성 탄수화물 흡수의 속도 및 정도는 이용가능한 탄수화물의 양에 의해서 뿐만 아니라 글루코오스 및 프룩토오스에 대한 최대 장내 수송 용량에 의해서도 제한될 수 있다. 글루코오스의 장내 수송은 브러쉬-보드어 (brush-border) 막에 위치하는 나트륨 의존성 글루코오스 수송체 (SGLT1) 에 의해 매개된다. SGLT1 수송체는 ~ 1 g/분의 글루코오스 섭취율로 포화될 수 있다. 프룩토오스는 한편 나트륨-비의존성 촉진성 프룩토오스 수송체인 GLUT-5 에 의해 장으로부터 흡수된다. 일반적으로, 혈류내로의 흡수에 대해 상이한 수송 메커니즘을 갖는 탄수화물 혼합물의 섭취는, 탄수화물과 물의 흡수를 동시에 증가시킨다.

[0046] 본 출원인은 표 1 에 나타내는 바와 같이 특정 행동 수준에 따라 요구되는 칼로리의 수를 어렵잡아 보았다. 에너지 요구량은 중량-표준화 칼로리 연소율 (개체의 체중 단위 당 행동 1 분에 대한 kcal) 및 글루코오스의 칼로리량 (~4 kcal/g) 을 기준으로 예측된 것이다. 외인성 글루코오스 산화로부터 이용가능한 에너지는 약 396 kcal 이다. 표 1 에서 알 수 있는 바와 같이, 이 에너지는 나열된 행동의 총 에너지 요구량을 충족하기에는 불충분하다. 본 발명은 조절된-방출 영양성분 제형을 이용해 칼로리 갭을 좁히는 것을 찾아내는 것이다.

표 1

표 1: 행동 수준에 따른 에너지 요구량

	축구 경쟁	러닝 (8.5 분/마일)	러닝 (12 분/마일)	외부 건설 작업
칼로리 연소율 (kcal min ⁻¹ lb ⁻¹)	0.0757	0.0871	0.0606	0.0417
총 에너지 요구량 * (kcal)	1022	1176	818	563
글루코오스 산화 속도 요구치 † (g min ⁻¹ lb ⁻¹)	0.0189	0.0218	0.0151	0.0104
총 글루코오스 요구량 ‡ (g)	256	294	204	141
외인성 글루코오스 산화량 § (g)	99	99	99	99
차이 (g)	157	195	105	42
외인성 글루코오스로부터 수득된 에너지 (kcal)	396	396	396	396
칼로리 결 (kcal)	627	780	422	167

* 150-lb 개체 및 90 분 행동을 기준으로 함

† 1 행에 제시된 칼로리 연소율을 지속하는데 요구되는 글루코오스의 산화 속도. 이 값은 1 g 의 순수한 탄화수소가 약 4 kcal 의 에너지를 제공한다는 사실을 이용해 예측된 것이다.

‡ 장 표피를 가로지르는 (장 내강으로부터 혈류 내로의) 글루코오스 수송 속도에 의해 측정되는, ~ 1.1 g/분의 외인성 글루코오스 산화 속도를 기준으로 함

[0047]

[0048]

용어 "지속적인 방출" (즉, 연장된 방출 및/또는 조절된 방출) 은 본원에서 인간의 체내에 도입되어 소정 기간에 걸쳐 소정 기간 내내 목적하는 효과를 달성하기에 충분한 수준으로 하나 이상의 영양성분의 스트림을 연속적으로 방출하는 영양 보조제, 예컨대 탄수화물 등, 전달 시스템 또는 조성물을 지칭하는데 사용된다. 연속적인 방출 스트림에 대한 언급은 매트릭스로부터 성분의 확산-제한 방출, 또는 조성물, 또는 그의 매트릭스 또는 성분의 생체내 생분해의 결과로서, 또는 추가된 영양성분 또는 기타 목적하는 체제(들)의 대사 변형 또는 용해의 결과로서 발생하는 방출을 포함하는 것으로 의도된다. 지연성 방출은 점막점착성 표면 특징을 갖는 미립자성 담체 내에 영양성분을 포집함으로써 달성될 수 있다. 장 점막에의 영양성분-적재된 입자의 점착은 장 내강 (lumen) 내부에서의 입자의 체류 시간을 증가시킴으로써, 위장관 내부에서의 비-점착성 조성물의 통상적인 체류 시간을 넘는, 표피를 가로질러 혈 내로의 영양성분의 연속적인 방출 및 수송을 제공할 것이다.

[0049]

바람직한 구현예에서, 영양 보조제 조성물은 용액, 현탁액, 겔 캡슐, 분말, 스낵 (예, 바 (bar)), 그라놀라형, 또는 정제의 형태이다. 영양성분의 "전달" 은 예컨대 영양성분을 지속적인 방출 미립자형 마이크로입자; 상이한 친화성 등을 갖는 영양성분에 결합된 화합물 중에 조합하여 또는 개별적으로 현탁시키는 것을 포함한다. 한 구현예에 따르면, 개체에 의한 섭취에 필요한 부피는 액체 형태일 경우 약 500 mL 이지만, 농도 및 양을 증가 및 또는 감소시키는 제형이 고려된다.

[0050]

영양성분의 예로는 탄수화물, 단백질, 아미노산, 비타민, 조효소, 인지질, 미네랄, 및 전해질을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본 발명을 이용하여 전달될 수 있는 비타민 및 조효소의 예로는 물 또는 지용성 비타민, 예컨대 티아민, 리보플라빈, 니코틴산, 피리독신, 판토텐산, 비오틴, 플라빈, 콜린, 이노시톨 및 파라미노 벤조산, 카르니틴, 비타민 C, 비타민 D 및 그의 유사체 (예컨대 에르고칼시페롤, 칼시트리올, 독세르칼시페롤, 및 파라칼시톨), 비타민 A 및 카로테노이드, 레티노산, 비타민 E 및 비타민 K 를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0051]

바람직한 구현예에서, 영양 조성물은 상이한 수용체, 예컨대 SGLT 및 GLUT 수용체에 의해 흡수되는 탄수화물을 포함한다. 적합한 탄수화물로는 단-, 이- 및 다당류, 예컨대 글루코오스, 수크로오스, 말토오스 뿐만 아니라 복합 식용 탄수화물, 예컨대 말토덱스트린을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 한 바람직한 구현예에 따르면, 상기 조성물은 글루코오스와 프룩토오스의 배합물을 포함한다. 글루코오스 대 프룩토오스의 중량비는 약 1:1 내지 약 100:1, 약 5:1 내지 약 95:1, 약 10:1 내지 약 90:1, 약 15:1 내지 약 85:1, 약 20:1 내지 약 80:1, 약 25:1 내지 약 75:1, 약 30:1 내지 약 70:1, 약 35:1 내지 약 65:1, 약 40:1 내지 약 60:1, 약 45:1 내지 약 55:1 또는 약 50:1 의 범위이다. 바람직하게, 상기 조성물은, 조성물의 100% 건조물 기준으로

산출시, 약 0.1 내지 약 99.9 중량%, 약 1 내지 99 중량%, 약 5 내지 95 중량%, 약 10 내지 약 90 중량%, 약 15 내지 약 85 중량%, 약 20 내지 약 80 중량%, 약 25 내지 약 75 중량%, 약 30 내지 약 70 중량%, 의 탄수화물, 약 35 내지 약 65 중량%, 약 40 내지 약 60 중량%, 약 45 내지 약 55 중량%, 또는 약 50 중량% 를 포함한다.

[0052] 다른 바람직한 구현예에서, 상기 조성물은 아미노산을 포함한다. 아미노산은 유리 아미노산 또는 펩티드의 형태일 수 있으며, 바람직하게는, 조성물의 100% 건조물 기준으로 산출시, 약 0.1 내지 약 99.9 중량%, 약 1 내지 약 90 중량%, 약 5 내지 약 95 중량%, 약 10 내지 약 90 중량%, 약 15 내지 약 85 중량%, 약 20 내지 약 80 중량%, 약 25 내지 약 75 중량%, 약 30 내지 약 70 중량%, 의 탄수화물, 약 35 내지 약 65 중량%, 약 40 내지 약 60 중량%, 약 45 내지 약 55 중량%, 또는 약 50 중량% 를 포함한다.

[0053] 펩티드 물질은 동물 또는 식물 기원의 단백질로부터 유래될 수 있으며, 이러한 단백질의 예로는 유 단백질, 육질 단백질, 대두 단백질, 밀 단백질, 완두 단백질, 쌀 단백질 및 옥수수 단백질이 있다. 바람직하게, 단백질 원료는 밀 글루텐 단백질 또는 그의 하위분획물, 예컨대 글리아딘이다. 본 맥락에서, 용어 "펩티드 물질" 은 단백질 가수분해물을 지시하는 것으로 이해되며, 이는 길이가 변할 수 있는 모든 유형의 펩티드 뿐만 아니라 가수분해에 의해 생성된 특정량의 유리 아미노산을 함유할 수 있다. 단백질 원료는 하나 이상의 가수분해 효소에 의해 가수분해된다. 가수분해 효소는 동물, 식물, 효모, 박테리아 또는 진균 기원의 것일 수 있다. 바람직하게는 효소 제제는 유리 아미노산의 유리를 최소화하고 단백질 가수분해물의 향미 프로파일을 개선시키는 엑소-펩티다아제 작용을 갖는 것이 사용된다. 본 발명의 바람직한 가수분해된 단백질 물질은 1 내지 40 개의 아미노산 잔기, 보다 바람직하게는 1 내지 20 개의 아미노산 잔기의 평균 펩티드 사슬 길이를 가진다. 평균 펩티드 사슬은 W0 96/26266 에 기재된 바와 같은 방법을 이용해 측정될 수 있다. 또한 펩티드 물질은 조성물의 건조물 기준으로 산출시 약 0.1 내지 90 중량% 의 양으로 존재한다.

[0054] 본 발명에 따른 조성물의 다른 임의의 성분으로는 비타민, 미네랄, 전해질, 향미제, 항산화제, 조효소와 항산화 특성을 갖는 성분, 유화제를 비롯한 지질, 및 특정 영양적 및/또는 생리학적 요구를 충족시키는 단백질이 있다.

[0055] 탄수화물, 예컨대 텍스트로오스, 프룩토오스 등 및 그의 조합은, 예를 들어, 조성물의 약 1 내지 20 중량%, 예컨대 조성물의 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 15 중량%, 16 중량%, 17 중량%, 18 중량%, 19 중량%, 또는 20 중량% 를 비롯한, 임의의 원하는 양으로 본 발명에 따른 조성물 중에 존재할 수 있다. 또한, 20 내지 25 중량%, 25 내지 30 중량%, 30 내지 35 중량%, 35 내지 40 중량%, 40 내지 45 중량%, 45 내지 50 중량%, 및 50 중량% 초과이다.

[0056] 본 발명에 따른 조성물의 기타 임의 성분들로는 보존화제; 착색제, 예컨대 F.D.& C. 염료 및 레이크; 향미제; 및 감미제를 포함한다. 적합한 보존화제로는 예를 들어 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산나트륨, 및 소르빈산칼륨을 포함하며 이들은 본 발명에 따른 조성물 중에 예컨대 조성물의 약 0.0001 중량%, 약 0.001 중량%, 약 0.005 중량%, 약 0.01 중량%, 약 0.02 중량%, 약 0.03 중량%, 약 0.04 중량%, 약 0.05 중량%, 약 0.1 중량%, 약 0.5 중량%, 또는 0.5 중량% 초과와 같은 양으로 존재할 수 있다.

[0057] 또다른 바람직한 구현예에서, 영양 조성물은 적절한 시간 방출 특성 및 방출 동역학을 갖는 결합제 및/또는 생분해성 중합체 또는 생분해성 중합체의 혼합물을 포함한다. 이 후, 본 발명의 조성물은 빈번한 제-투여의 요구 없이 장기간에 걸쳐 본 발명의 화합물의 효능적인 농도를 제공하기에 적합한 적절한 영양 조성물을 포함하는 마이크로입자로 형성될 수 있다. 본 발명의 조성물은 당업자에게 공지된 임의의 적합한 방식으로 생분해성 중합체 또는 중합체 혼합물 내에 혼입될 수 있으며 또한 생분해성 중합체와 균질한 매트릭스를 형성할 수 있다.

[0058] 또다른 바람직한 구현예에서, 영양 보조제는 나노 현탁액/콜로이드 입자로 존재한다. 나노입자 또는 콜로이드 입자 (CP) 는 수중 및 생리학적 매질 중의 안정한 콜로이드 현탁액을 형성할 수 있다. CP 는 자발적 메카니즘에 의해 수성 매질 중에서 영양성분, 예컨대 탄수화물과 회합하고; CP 는 생리학적 매질 중에서, 보다 정확하게는 생체내에서 영양성분을 방출한다. 방출 속도는 CP 전구체인 중합체의 성질에 의존한다. 단백질을 그의 영양가가 분자의 3 차 구조에 의존하는 것으로, 또한 단백질을 변성시키지 않을 생체적합성 중합체 호스트를 이용하여, 이 방법에 의해 전달될 수 있다.

[0059] 즉, 중합체의 특정 구조를 변화시킴으로써, 속도 및 정량적 관점에서 회합 및 방출 현상을 조절할 수 있다.

[0060] 본 발명의 또다른 바람직한 구현예는 특히 하나 이상의 영양성분을 운반하는데 사용될 수 있는 서브 마이크론의

구조화된 선택된 입자; 및 기타 선택된 입자의 제조에 관한 것으로, 이들 입자는 펩티드 연결을 갖고 2 종 이상의 상이한 유형의 친수성 반복 아미노산, 및 소수성 반복 아미노산 (각각의 유형의 아미노산은 서로 동일하거나 또는 상이함) 을 포함하는 선형 양친매성 폴리아미노산에 기초하고; 미용해된 상태로 콜로이드 현탁액 중에서 하나 이상의 영양성분을 회합하고 이를 특히 생체내에서 연장 및/또는 지연된 방식으로 방출할 수 있고; 또한 계면활성제(들)의 부재 하에 pH 4 내지 13 의 수성 상에서 안정한, 개별화된 (별개의) 초분자 배열을 가진다.

[0061] 바람직하게, 상기 입자는 특히 하나 이상의 영양성분을 운반하는데 사용될 수 있는 구조화된 서브마이크론 입자로, 이들 입자는 미용해된 상태로 콜로이드 현탁액 중에서 하나 이상의 영양성분을 회합하고 이를 특히 생체내에서 연장 및/또는 지연되는 방식으로 방출할 수 있고; 또한 계면활성제(들)의 부재 하에 pH 4 내지 13 의 수성 상에서 안정한, 별개의 초분자 배열을 가진다.

[0062] 또다른 바람직한 구현예에서, 상기 조성물은 마이크로스피어 또는 마이크로입자에 영양 조성물을 캡슐화하고 제형화되어, 임의 형태, 예컨대 분말, 음료, 검, 영양 식품, 필 (pill) 등으로 제형화되거나 혼화될 수 있다.

[0063] "마이크로스피어" 또는 "마이크로입자" 는 본원에 정의된 바와 같이 약 1 밀리미터 내지 약 1 마이크로미터, 또는 그 보다 작은 직경을 갖는 생체적합성 고상 물질의 입자를 포함하는 것으로, 여기서 상기 입자는 생리학적 활성 제제를 함유할 수 있고, 고상 물질은 마이크로스피어로부터의 영양 조성물의 생체내 방출을 지속시킨다. 마이크로스피어는 구 형상, 구 형상이 아닌 것 또는 불규칙 형상을 가질 수 있다. 전형적인 마이크로스피어 형상은 통상 구 형상이다.

[0064] "생체적합성" 물질은 본원에 정의된 바와 같이 물질, 및 그 물질의 임의의 분해 산물이 수용자에게 있어 무독성이고 또한 수용자의 신체에 유의한 해롭거나 불리한 영향을 나타내지 않는 것을 의미한다.

[0065] 바람직한 구현예에서, 마이크로스피어는 영양 화합물의 혼합물을 함유하고 상기 마이크로스피어는 특정 기간에 걸쳐 방출되는 생분해성 물질로 구성된다. 예를 들어, 영양성분의 초기 분출을 제공하여 개체에 에너지 또는 영양성분의 즉각적인 저장소를 제공하기 위해, 영양 화합물은 그대로 제형화되고 각종 탄수화물, 아미노산, 전해질, 비타민 등을 상이한 비율로 함유할 수 있다. 두번째 그룹은 영양성분의 지속가능한 방출을 유지하도록 보다 긴 기간에 걸쳐 방출되는 상이한 비율의 탄수화물 : 아미노산 : 비타민 등, 또는 엄격하게는 상이한 또는 유사한 탄수화물을 함유할 수 있다.

[0066] 마이크로스피어 중의 영양성분의 제형화 및 방출 타이밍은 행동 유형, 개개인, 연령, 체중 및 영양 요구량에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, 마라톤 선수 (장기간에 걸쳐 지속된 영양) 는 단거리 경주 선수와는 상이한 영양 요구량을 가질 것이다.

[0067] 또다른 바람직한 구현예에서, 상이한 유형의 탄수화물, 예컨대 SGLT 수송체 대 GLUT 수송체에 의해 흡수되는 것들은 상이한 방출 속도에서 상이한 비율로 첨가되어 이하에 기재되는 바와 같은 결과를 달성한다.

[0068] 또다른 바람직한 구현예에서, 조성물은 위장관의 산성, 중성 및 약알칼리성 부위에서 연속하여 생체내에서 일정 기간에 걸쳐 용해되는 화합물을 포함한다. 이들 화합물로는 예를 들어 영양 보조제 방출을 연장하기 위한 제 1 코팅물로서 산성 중합체성 분산액 코팅을 포함한다. 상기 구현예에서, 마이크로입자는 코어로서 탄산 칼슘, 당, 텍스트로오스 및 논파레일 씨드 (nonpareil seed) 를 포함하는 물질을 포함한다. 제 1 코팅물은 물의 빠른 통과를 지연시키는 물질이다. 제 1 코팅물은 바람직하게는 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트)(Eudragit L30D-55 명으로 시판됨) 의 수성 분산액이다. 제 2 코팅물은 라텍스 아크릴성 중합체이다. 제 2 코팅물은 바람직하게는 폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-2-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드)(Eudragit RS-30D 명으로 시판됨) 이다. 제 2 코팅물의 두께는 약물에 대해 목적하는 시간-방출 속도를 달성하도록 확립된다.

[0069] 지속성 방출 제품은 구조가 실질적으로 구 형상이다. 지속성 방출 약물 제품의 직경은, 제품이 액체 현탁액 형태인 경우 전형적으로 20 내지 650 마이크로미터, 30 내지 500 마이크로미터 또는 40 내지 350 마이크로미터 범위이며 바람직하게는 약 50 내지 250 마이크로미터이다. 본 발명의 특징은 본 발명의 지속성 방출 영양 조성물 함유 제품이, 그의 크기 때문에, 수성 매질 중에 현탁됨으로써 액상 현탁물을 제공할 수 있다는 것이다.

[0070] 상기 구현예에서, 영양 조성물은, 임의적일 수 있는 코어; 코어에 결합된 영양 보조제; 물에 대한 투과성이 제한된 제 1 코팅물; 및 제 1 코팅물보다 물이 더 잘 투과될 수 있는 제 2 코팅물을 포함하는 지속성 방출 제형으로서 제형화되며, 여기서 제 1 및 제 2 코팅물은 함께 영양 조성물의 지속성 방출 성분을 포함한다.

[0071] 코어는 일반적으로 약 19 내지 57, 약 20 내지 56, 약 21 내지 55, 약 22 내지 54, 약 23 내지 53, 약 24 내지

52, 약 25 내지 51, 약 26 내지 50, 약 27 내지 49, 약 28 내지 48, 약 29 내지 47, 약 30 내지 46, 또는 약 31 내지 45 마이크론의 직경을 가질 것이다. 코어에는 일반적으로 불활성 성분, 바람직하게는 탄산칼슘, 당, 텍스트로오스 및 논파레일 씨드로 이루어진 군으로부터 선택된 물질이 포함된다.

[0072] 제 1 코팅물은 물에 대한 제한된 투과성을 갖고, 산과 물의 급속한 통과를 저지한다. 상기 제 1 코팅물은 전형적으로 직경이 약 1.30 내지 4.60, 약 1.40 내지 4.50, 약 1.50 내지 4.40, 약 1.60 내지 4.30, 약 1.70 내지 4.20, 약 1.80 내지 4.10, 약 1.90 내지 4.00, 약 2.00 내지 3.90, 약 2.10 내지 3.80, 약 2.20 내지 3.70, 약 2.30 내지 3.60 또는 약 2.40 내지 3.50 마이크론일 것이다. 제 1 코팅물은 바람직하게는 약물 방출을 연장하는 산성 중합체성 분산액 코팅물, 더 바람직하게는 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트)의 수성 분산액이다. 그러한 중합체는 상품명 EUDRAGIT L30D-55 하에 시판되고 있다. 코어 및 제 1 코팅물은 함께 전형적으로 직경이 약 60 내지 77, 약 61 내지 76, 약 62 내지 75, 약 63 내지 74, 약 64 내지 75 또는 약 65 내지 74 마이크론이다.

[0073] 제 1 및 제 2 코팅물은 함께 본 발명의 생성물의 지속성 (time release) 성분을 포함하는 것으로 인지된다. 제 1 및 제 2 코팅물은 함께 약 12 시간의 최대 기간에 걸쳐 개체 내에서 경구적으로 투여가능한 약물의 지속성을 유도한다. 제 2 코팅물의 두께를 변경시켜 보충물에 대하여 목적하는 지속성을 달성할 수 있음이 당업자에 의해 인지된다. 즉, 제 2 코팅물의 두께를 증가시켜 체내에서 더 긴 기간의 지속성을 달성할 수 있다. 상이한 다공도에 따라 코팅물이 작동된다. 예를 들어, 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트)로 이루어진 내부 코팅물은 pH 에 민감하다. 내부 코팅물을 가로지르는 영양분 수송은 코팅물의 다공도 및 물 함량에 의해 결정되는데, 이 모두는 위장관의 범위 내에서의 상이한 pH 값에 의해 결정된다. 산성 환경에서 (위장에서), 내부 코팅물은 비교적 소수성이 되고, 수축됨으로써 기공 크기 및 영양분 투과가 감소된다. 반대로, 소장강 (intestinal lumen) 내에서의 pH 는 더 높다. 내부 코팅물은 이온화로 인해 비교적 친수성이 되고, 입자 코어로부터 영양분의 더 빠른 방출을 유도한다. 외부 코팅물은 pH-반응적이지 않으나, 기공 크기를 조절함으로써 영양분 투과를 조절하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 제 1 및 제 2 코팅물에 다공도를 제공함으로써 지속형 성분이 포함된 물은 제 1 코팅물에서보다 더 급속하게 제 2 코팅물을 통과할 것이고, 지속형 성분이 빠져나간 약물 및 물은 제 2 코팅물에서보다 더 느리게 제 1 코팅물을 통과할 것이다. 바람직한 형태에 있어서, 각 코팅물을 통한 통과는 기계적인 수단에 의해서이며, 제 1 코팅물을 통한 통과는 이온 상호작용에 의해 증가된다.

[0074] 또 다른 바람직한 구현예에서, 하나 이상의 영양 보충제를 수성 환경에 안정한 입자로 결합시키거나 또는 캡슐화하고, 일단 그 보충물이 소모되면, 연장된 기간에 걸쳐 방출시킨다.

[0075] 본 발명에 따른 조성물은 분말, 검, 음료 또는 임의의 기타 식품의 형태를 가질 수 있다. 상기 정의된 성분을 적절량의 수중에 용해시킴으로써 본 발명에 따른 음료를 제조할 수 있다. 바람직하게는, 등장성 드링크를 제조하였다. 드링크에 대하여; 운동시 및 운동후 사용하고, 본 발명에 따른 조성물의 농도가 드링크의 총 중량 기준으로 계산하여 약 0.10-60 중량% 의 범위인 것이 권장된다.

[0076] 바람직한 구현예에서, 제형물은 대략 물과 동등한 점도 및 "구강-감각" 을 갖는다. 제형물의 점도는 모세관 점도계, 예컨대 Ubbelohde 점도계를 이용하여 유리 모세관에서 액체가 하나의 기준 표시점에서 또 다른 기준 표시점까지 낙하하는데 요구되는 시간을 측정함으로써 수량화된다 [예를 들어, Pearce, E. M.; Wright, C. E.; Bordoloi, B. K. *Laboratory Experiments in Polymer Synthesis and Characterization*; Pennsylvania State University: University Park, 1982; p. 187 참조]. 물의 실온 점도는 약 1 cp 인 반면, 올리브유의 실온 점도는 약 80 cp, 피마자유는 약 1000 cp 이고, 콘 시럽은 약 1400 cP 이다. 탈지유의 점도는 약 30 cP 이다 [Vesa, T. H.; Marteau, P. R.; Briet, F. B. et al. *Am. J. Clin. Nutr.* **1997**, *66*, 123-126].

[0077] 또 다른 바람직한 구현예에서; 상기 조성물은 윤택하고, 맛 좋은 다양한 맛/방향을 제공하는 향미제를 포함하고, 성인, 청년 및 어린이 소비자들에 대하여 자신감을 부여한다.

[0078] 하나의 바람직한 구현예에서, 영양분 조성물의 소비는, 운동전 및 운동시 보충 탄수화물 (즉, 영양분 조성물) 의 섭취가 없는 경우와 비교시 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 100% 이상까지 운동 기간 및 누적 파워 출력 (power output) 퍼텐셜을 증가시킨다.

[0079] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양분 조성물의 소비는, 운동전 및 운동시 보충 탄수화물의 섭취가 없는 경우와 비교시 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 100% 이상까지 분출 (burst) 에너지 기간 및 파워 출력을 증가시킨다.

- [0080] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양분 조성물의 소비는, 운동전 및 운동시 보충 탄수화물 (즉, 영양분 조성물)의 섭취가 없는 경우와 비교시 약 1% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 500% 또는 약 500% 내지 약 1000% 이상까지 유효한 분출 이벤트의 수를 증가시킨다.
- [0081] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양분 조성물의 소비는, 운동전 및 운동시 보충 탄수화물 (즉, 영양분 조성물)의 섭취가 없는 경우와 비교시 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 100% 이상까지 분출 이벤트 간의 회복기의 지속기간을 감소시킨다.
- [0082] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양분 조성물의 소비는 90 분 동안 약 VO_2 62% 에서의 지속적인 운동 파워 출력 (와트) 에서 약 1% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 500% 또는 약 500% 내지 약 1000% 증가를 유도하고, 고강도 (분출) 운동, 약 VO_2 86%, 파워 출력 및 이후의 90 분의 지속적인 운동 기간에서는 약 25% 이하의 증가를 유도하고, 유효한 "분출" 기간의 수치가 GATORADE, CYTOMAX 또는 POWERADE 와 같은 성능 향상 드링크로서 사용되는 경우에서의 성능 비교시 100% 초과까지 증가된다.
- [0083] 누적 파워 출력 퍼텐셜의 측정은 당업자에 익히 공지되어 있다 (예를 들어, Byrne, C.; Twist, C.; Eston, R. Neuromuscular function after exercise-induced muscle damage: theoretical and applied implications. *Sports Med.* **2004**, *34*, 49-69; Hunter, A.; St, C.; Lambert, M. et al. Effects of supramaximal exercise on the electromyographic signal. *Br. J. Sports Med.* **2003**, *37*, 296-299; and Williams, S. G.; Cooke, G. A.; Wright, D. J. et al. Peak exercise cardiac power output: A direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **2001**, *22*, 1496-1503 참조). 특히 유리한 구현예에서, 요-요-간헐성 회복 시험 (yo-yo-intermittent recovery test) 은 누적 파워 출력 퍼텐셜을 측정하는데 이용된다 (예를 들어, Krstrup, P.; Mohr, M.; Amstrup, T. R. et al. The yo-yo intermittent recovery test: physiological response, reliability, and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2003**, *35*, 697-705 참조).
- [0084] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양분 조성물의 소비는 연장된 운동 동안 집중력, 손과 눈의 협응성 등의 지속가능성의 증가를 유도한다. 이러한 성질의 시험은 당업자에 공지되어 있고, 어느 누구나 이용할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 7,300,365 참조. 이는 운동 수행능의 개선 뿐만 아니라 비운동, 학술 (academic) 및 또는 작업, 수행능 용도에 대한 보조 촉진으로 이행될 것이다.
- [0085] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양분 조성물의 소비는, 보충 탄수화물 (즉, 영양분 조성물)의 섭취가 없는 경우와 비교시 집중력 및 뇌 기능의 개선을 유도한다.
- [0086] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양분 조성물의 소비는 혈중 글루코오스 농도의 개선 및 안정화를 유도함으로써 당뇨병을 앓는 개인들에게 유익한 음료 또는 식품 대안물이 되리라 기대된다.
- [0087] 또 다른 바람직한 구현예에서, 상기 조성물은 더 긴 기간의 운동시 (예를 들어, 마라톤) 이용가능하도록 포장되거나, 또는 즉각적인 에너지 및 관련 보충물이 필요한 경우, 영양분을 포함하는 제품은 즉석 소비 형태로 사람에게 소지가가능하나 사용에 대해 보호는 되어 있는 겔 또는 고체 형태이다.
- [0088] 또 다른 바람직한 구현예에서, 영양분 조성물이 포장되어, 백팩 (backpack), 더플백 (duffle bag), 포켓 (pocket) 등에 용이하게 취급 및 저장된다. 바람직하게는, 상기 포장이 환경 친화적인 것이다.
- [0089] 바람직한 구현예에서, 영양분 조성물을 생분해성 결합제와 부가혼합하거나 또는 요구되는 탄수화물 및 기타 영양분의 지속적인 방출을 유도하는 생분해성 마이크로스피어 (microsphere) 내에 캡슐화한다. 본원에 정의된 바와 같은 "생분해성" 은 중합체가 *생체내에서* 분해되거나 또는 부식되어 더 작은 화학 종을 형성하는 것을 의미한다. 분해는, 예를 들어 효소, 화학 및/또는 물리적 방법에 의해 유도될 수 있다. 적합한 생체적합성, 생분해성 중합체로는, 예를 들어 다당류, 폴리(락티드), 폴리(글리콜리드), 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리(락트산-코-글리콜산), 폴리카프로락톤, 폴리카르보네이트, 폴리에스테르아미드, 폴리안히드라이드, 폴리(아미노산), 폴리오르토에스테르, 폴리아세틸, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리에테르에스테르, 폴리(디옥사논), 폴리(알킬렌 알킬레이트), 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리오르토에스테르의 공중합체, 생분해성 폴리우레탄, 그 히드로겔, 블렌드 및 공중합체를 포함한다.
- [0090] 본 발명의 방법 및 조성물에 적합한 생체적합성, 비-생분해성 중합체로는 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 에틸렌-비닐 아세테이트 및 기타 아실 치환된 셀룰로오스 아세테이트의 중합체, 비-분해성 폴리우레탄, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 플루오라이드, 폴리(비닐 이미다졸), 클로로술포네이트 폴리올레핀,

폴리에틸렌 옥시드, 그 히드로겔, 블렌드 및 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 비-생분해성 중합체를 포함한다.

[0091] 또 다른 바람직한 구현예에서, 히드로겔을 영양 보충제의 지속적인 방출에 이용된다. 물리적 중합체성 히드로겔이 생체재료 적용을 위해 널리 탐색하였다. 예로는 온도- 또는 pH-감응성인, 거울상이성질체 중합체 또는 폴리펩티드 세그먼트(segment) 및 히드로겔의 착물에 의해 형성된 히드로겔을 포함한다. 이들은 단백질과 같은 민감한 생활성 체제를 트래핑(trapping) 하는데 상관있는 순한 및 수성 조건으로 인해, 지속적인 약물 전달에 특별한 주의를 요한다. 예를 들어, 열감응성 블록 공중합체로부터 형성되는 제자리 형성된 히드로겔은 약물에 대한 지속적인 방출 매트릭스로 제안된 바 있다. 이들은 겔 형성에 관여되는 화학 반응이 존재하지 않는다는 이점을 갖는다. 이들 공중합체 히드로겔은 통상적으로 마크로분자 약물, 예컨대 단백질 및 호르몬을 위해 고안된 것이다. 바람직하게는, 중합체는 수용액 중에 존재하며, 이는 히드로겔을 형성한다. 예를 들어, 적합한 중합체 수용액은 약 1% 내지 약 80%, 약 2% 내지 약 75%, 약 3% 내지 약 70%, 약 4% 내지 약 65%, 약 3% 내지 약 70%, 약 4% 내지 약 65%, 약 5% 내지 약 60%, 약 6% 내지 약 55%, 약 7% 내지 약 50%, 약 8% 내지 약 45%, 약 9% 내지 약 42% 중합체, 바람직하게는 약 10% 내지 약 40% 중합체를 포함한다. 적합한 히드로겔은 또한 약 1% 내지 약 20%, 약 2% 내지 약 19%, 약 3% 내지 약 18%, 약 4% 내지 약 17% 시클로텍스트린(w/w) (총 용액의 중량으로 기준으로 함), 바람직하게는 약 5% 내지 15% 시클로텍스트린을 포함하여 수용해도를 제한하는 영양분을 가용화할 수 있다. 히드로겔은 전형적으로 수성 담체 유체를 사용하여 형성된다. 예를 들어, 전형적인 수용액은 약 1% 내지 약 80%, 약 2% 내지 약 75%, 약 3% 내지 약 70%, 약 4% 내지 약 65%, 약 3% 내지 약 70%, 약 4% 내지 약 65%, 약 5% 내지 약 60%, 약 6% 내지 약 55%, 약 7% 내지 약 50%, 약 8% 내지 약 45%, 약 9% 내지 약 42% 중합체, 바람직하게는 약 10% 내지 약 40% 중합체를 포함한다.

[0092] 히드로겔 조성물은 또한 2 차 중합체를 포함할 수 있으며, 이는 영양분과 착물을 형성하거나, 영양분과 컨쥬게이션하거나 또는 둘 모두를 수행할 수 있다. 2 차 중합체는 적합하게는 폴리에스테르, 폴리우레탄, 폴리아미드, 폴리에테르, 다당류, 폴리(아미노산), 폴리펩티드 또는 단백질일 수 있다. 바람직하게는, 2 차 중합체는 디- 또는 모노-관능성 중합체 또는 폴리(에틸렌 글리콜) 세그먼트를 갖는 폴리이온 중합체이다. 영양 보충제가 히드로겔과 컨쥬게이션하거나 또는 착물을 형성하는 경우에, 히드로겔 제형물은 매트릭스로서 뿐만 아니라 영양 보충제의 담체로서 작용한다. 이는 영양 보충제, 예를 들어 다양한 탄수화물이 물리적으로 히드로겔에 트래핑되는 것 뿐만 아니라 히드로겔을 형성하는 분자와 착물을 형성하거나 또는 컨쥬게이션하는 것을 의미한다. 2 차 중합체를 또한 사용하여 히드로겔 매트릭스의 다공도 및 점도와 같은 특성을 변경시킬 수 있다.

[0093] 히드로겔의 특성은 상이한 중합체 블록 분자량을 사용함으로써, 시클로텍스트린 함량을 조정함으로써 및 2 차 중합체를 사용함으로써 조정가능하다. 예를 들어, 히드로겔을 조정하여 더 유연한 히드로겔 또는 더 강직성의 히드로겔이 될 수 있다. 히드로겔 구조를 제작하여 다양한 점도 및 더 길거나 또는 더 짧은 약물 방출 속도를 갖게 할 수 있다. 폴리(히드록시알카노에이트)의 소수성 정도는 또한 요구되는 지속적인 방출 속도를 위해 선택될 수 있다.

[0094] 연장 방출의 기간은 블록 중합체의 분자량, 특히 소수성 폴리(히드록시알카노에이트) 부분 (예를 들어, PHB) 의 분자량에 따라 좌우된다. 방출 속도를 본 발명에 따라 변경시켜 특정한 폴리(히드록시알카노에이트); 선택된 폴리(히드록시알카노에이트)의 입체-이성질체 상태; 선택된 폴리(히드록시알카노에이트)의 분자량; 및 히드로겔에 사용된 시클로텍스트린의 상대량을 선택함으로써 요구되는 반응 기간을 달성하고, 요구되는 기간 및 지속적인 방출 속도를 달성할 수 있다. 친수성 폴리(알킬렌 옥시드)의 선별 및 분자량은 또한 지속적인 방출 동역학에 강한 영향을 주나, 소수성 폴리(히드록시알카노에이트) 성분보다는 더 작은 정도로 영향을 준다. 2 차 중합체를 또한 사용하여 방출 속도를 변경시킬 수 있다. 히드로겔은 블록 중합체 및 공중합체의 분자량 뿐만 아니라 본 발명의 히드로겔 내에서의 시클로텍스트린 함량의 조정 및 2 차 중합체의 잠재적인 사용에 의해 1 일 이상의 기간에 걸쳐 지속적인 방출을 제공할 수 있다.

[0095] 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체 내 영양 보충제 성분들의 마이크로캡슐화가 또한 고려된다. 중합체에 대한 성분의 비율, 사용되는 특정한 중합체의 성질에 좌우되어 성분 방출 속도가 지속될 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안히드라이드)를 포함한다. 체내 조직과 상용가능한 마이크로에멀전 또는 리포솜 중에 성분을 인트래핑함으로써 제형물을 또한 제조한다.

[0096] 또한, 중합체의 말단 관능기를 개질시킬 수 있다. 예를 들어, 폴리에스테르가 차단되거나, 차단되지 않을 수 있거나 또는 차단 및 미차단 중합체의 블렌드일 수 있다. 차단된 폴리에스테르는 당업계에 통상적으로

정의된 바와 같고, 구체적으로는 차단된 카르복실 말단기를 갖는다. 일반적으로, 차단기는 중합의 개시제로부터 유래되고, 전형적으로는 알킬기이다. 미차단 폴리에스테르는 당업계에 통상적으로 정의된 바와 같고, 구체적으로는 유리 카르복실 말단기를 갖는다.

[0097] 유리한 구현예에서, 다당류의 블렌드를 사용하여 마이크로입자 또는 나노입자의 수성 분산물을 합성한다. 유리하게는, 다당류는 소수성 개질된 다당류이며, 이때 다당류는 상호침투성 중합체 네트워크를 형성한다. 특히 유리한 구현예에서, 다당류는 카르복실산기, 예컨대 도 1의 다당류를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0098] 이론에 구속되지 않으면서, 카르복시 함유 히드로겔 입자는 위의 산성 환경에서는 붕괴 상태라 예측된다. 따라서, 위에서는 캡슐화 당 분자가 입자 내에 보유된다. 히드로겔 입자가 소장 (pH 5-7)에 도달하는 경우, 팽창 상태가 달성될 것이고, 캡슐화된 당을 위에서보다 더 빠른 속도로 방출시킬 것이다. 제안된 다당류 히드로겔의 주요 특성은 그 pH 응답성이다. 이상적으로, 히드로겔은 위의 산성 환경에서 팽창하지 않아야 하나, 소장에 들어가면 팽창되고, 조절된 속도로 캡슐화 당을 방출시켜야 한다. 유리하게는, 본 발명의 탄수화물은 수성 매질에 분산된 조절된 방출 입자이나, 또한 고체 미립자 형태로 저장될 수 있다.

[0099] 특히 유리한 구현예에서, 히드로겔은 소수화 다당류를 포함한다. 다당류는 소수물질, 예컨대 콜레스테롤과 관능기화될 수 있다. 예를 들어, 다당류, 예컨대 폴루란, 텍스트란 및 만난 (이에 제한되는 것은 아님)이 각종 소수성 기, 예컨대 장쇄 알킬 및 콜레스테롤 (이에 제한되는 것은 아님)에 의해 부분 치환될 수 있다.

[0100] 본 발명의 나노입자 또는 마이크로입자는 그래프팅된 지방산 잔기를 갖는 개질된 전분 분자를 포함할 수 있다. 지방산을, 예를 들어 촉매로서 칼륨 퍼슬페이트를 사용하여 전분에 그래프팅할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 또한, 예를 들어 스테아르산 클로라이드 (소수물질), 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 메틸 에테르 (친수성 분자)를 사용하여 나노스케일 전분 입자의 표면-개질을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 개질된 전분은 아크릴로일-개질된 전분 또는 아크릴로일-개질된 히드록시에틸 전분일 수 있다.

[0101] 본 발명의 유리한 구현예에서, 우선 다당류를 유도하여 측쇄상에 알데히드기 또는 카르복실기를 도입하였다. 이후, 이들 기를 가교시켜 더 안정한 3-차원 네트워크를 생성하였다.

[0102] 유리한 구현예에서, 상기 입자를 가교시켜 히드로겔을 형성한다. 유리 라디칼 개시제, 예컨대 퍼슬페이트 염, 또는 아스코르브산을 포함하는 산화환원 시스템, 또는 자연 발생 가교제, 예컨대 게니핀 (genipin)을 사용하여 가교를 수행할 수 있다. 이온성 가교가 또한 추구된다. 식품 제형물에 바람직하지 않을 수 있는 붕사와 같은 화합물질 대신 음이온성 다당류, 예컨대 겔란을 이온성 가교에 사용할 수 있다.

[0103] 본 발명은 또한 히드로겔의 제조에 관한 것이다. 유리한 구현예에서, 소수성 개질된 다당류, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로오스 (이에 제한되는 것은 아님) 및 카르복시 함유 다당류, 예컨대 알기네이트 또는 카르복시메틸 셀룰로오스 (이에 제한되는 것은 아님)의 블렌드를 사용하여 본 발명의 히드로겔 입자를 제조할 수 있다. 적합한 알기네이트의 예로는 나트륨 알기네이트 중합체 (예를 들어, 나트륨 알기네이트 NF, F-200, SAHMUP 및 나트륨 알기네이트 NF, SALMUP)를 포함하며, 이는 본 발명에 따른 조성물에, 예를 들어 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0104] 수중에서의 상 분리로 인해 소수성 개질된 다당류가 자발적인 입자 형성을 유도하는 반면, 카르복실산기 함유 다당류는 pH-반응성 거동을 부여하고, 또한 장내 통과 시간을 증가시킬 것이다. 한 구현예에 따르면, 키토산 및 카르복시메틸 셀룰로오스 가수분해물의 자가-조립에 의해 나노입자 현탁물을 합성할 수 있다. 중합체를 효소 키토사나아제 및 셀룰라아제로 각각 가수분해한다. 키토산의 아미노기와 카르복시메틸 셀룰로오스의 카르복실레이트기 사이의 정전기적 상호작용은 두 중합체의 용액을 혼합함으로써 나노입자의 자발적인 형성을 유도한다. 입자 크기는 용액의 혼합비에 따라 및 또한 중합체의 분자량에 의해 다르다. 혼합 전에 중합체를 가수분해하고, 분자량을 낮춤으로써 거시적인 겔의 형성을 막을 필요가 있었다.

[0105] 또 다른 구현예에서, 히드로겔을 산성 다당류, 예컨대 알기네이트 (이에 제한되는 것은 아님), 및 염기성 다당류, 예컨대 키토산의 올리고당 유도체 (이에 제한되는 것은 아님); 염기성 다당류, 예컨대 키토산 (이에 제한되는 것은 아님), 및 음이온성 다당류, 예컨대 히알루론산 (이에 제한되는 것은 아님); 알기네이트 및 키토산으로 블렌딩된 산화된 알기네이트; 그래프팅된 한천 및 아크릴아미드와의 나트륨 알기네이트 블렌드; 스클레로글루칸 (scleroglucan)으로 공-가교된 겔란; 광가교된 개질된 텍스트란; 글리시딜 메타크릴레이트로 반응시킨 전분; 또는 중합가능 당류 단량체, 예컨대 당을 에폭시 아크릴레이트로 반응시켜 제조한 수크로오스, 또는 메타크릴로일 클로라이드 및 아세틸 클로라이드로부터 제조할 수 있다.

- [0106] 도 8a 및 8b 에 나타낸 바와 같이, 비스-에폭시드, 디비닐 술폰, *N,N'*-카르보닐디이미다졸, 시아누르산 클로라이드, 테레프탈로일 클로라이드, 이황화탄소, 포름알데히드 및 글루타르알데히드를 포함하는 각종 시약을 사용하여, 히드록실기함유 다당류, 예를 들어 전분, 히드록시알킬 전분, 히드록시알킬 셀룰로오스 등의 가교를 달성할 수 있다 [Park, H.; Park, K.; Shalaby, W. S. W. *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery*, Technomic Publishing Company: Lancaster, PA, 1993]. 상기 시약을 사용하여 거시적인 히드로겔을 형성하는 가교를 용이하게 달성할 수 있다. Kabra 등 [Kabra, B. G.; Gehrke, S. H.; Spontak, R. J. Microporous, responsive hydroxypropyl cellulose gels. 1. Synthesis and microstructure. *Macromolecules* **1998**, *31*, 2166-2173] 은 디비닐 술폰 가교제를 사용하여 히드록시프로필 셀룰로오스의 마크로겔을 제조하였다. 다른 한편, 히드로겔 나노- 또는 마이크로입자의 합성은 침전 (콜로이드의 불안정성으로 인한) 또는 마크로겔 형성을 막는 반응 조건의 신중한 선택을 요구한다. 마크로겔 및 콜로이드성-안정한 마이크로겔 현탁물 사이의 차이는 도 9 에 나타낸, 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체의 두 가교된 샘플의 사진에서 명백하다. 도 9 에 나타낸 바이알 2 개 모두는 수중에서 약 4% (w/v) 의 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함한다. '1' 라벨링된 바이알은 마크로겔을 나타내는 반면, '2' 라벨링된 바이알은 히드록시프로필 셀룰로오스의 콜로이드성 안정한 마이크로겔 현탁물을 포함한다. 마크로겔 형성 및 콜로이드 응집을 막기 위해, 다당류 농도는 가교 반응에서 충분히 낮게 (약 1 중량% 미만) 유지되었다. Cai 등 [Cai, T.; Hu, Z.; Marquez, M. Synthesis and self-assembly of nearly monodisperse nanoparticles of a naturally occurring polymer. *Langmuir* **2004**, *20*, 7355-7359] 은 0.05 중량% 중합체 농도에서 디비닐 술폰 가교제를 사용하여 가교된 히드록시프로필 셀룰로오스의 나노입자를 제조하였다. 디비닐 술폰의 독성이 영양분의 조절된 방출을 위한 제형물의 합성에서 우려된다. 도 8a 및 8b 는 히드록실기 함유 다당류의 가교를 도식한다. P 는 다당류 세그먼트를 나타낸다.
- [0107] 다당류 히드로겔을 통한 글루코오스와 같은 소분자의 수송이 세포 캡슐화 및 조직 공학에서 연구되었다 [McEntee, M.-K. E.; Bhatia, S. K.; Tao, L.; Roberts, S. C.; Bhatia, S. R. Tunable transport of glucose through ionically-crosslinked alginate gels: effect of alginate and calcium concentration. *J. Appl. Polym. Sci.* **2008**, *107*, 2956-2962]. 이온성-가교된 알기네이트 히드로겔 비드 (bead) (평균 비드 직경 2 mm) 는 알기네이트 및 염화칼슘을 사용하여 제조하였다. 연구자들은 20-50 분의 시간 범위에 걸쳐 글루코오스에 대한 2-단계 방출 프로파일 (profile) 을 밝혀냈다. 순수 (pure water) 중에 글루코오스-적재된 스피어를 현탁시킴으로써 방출 속도를 측정함에 유의해야 한다. 스피어 내부에서 글루코오스 및 현탁 유체 (순수) 의 큰 농도 차이는 당의 비교적 급격한 방출 (현탁 후, 약 50 분 이내) 을 유도하였다.
- [0108] 공유결합-가교는 GI 관에서 직면하는 넓은 범위의 pH 및 이온 강도 조건에서, 히드로겔 스피어에 (조기 분해에 대항하여) 이온성-가교된 히드로겔보다 더 큰 안정성을 부여하리라 기대된다. 제3나트륨 메타포스페이트를 가교제로 사용하는 경우, 공유결합-가교가 형성된다. 영양분의 방출 속도는 마이크로스피어의 가교 밀도를 조절함으로써 조정된다. 더 중요하게는, 방출 속도는 현탁물의 수성상에서 입자 외부에서의 영양분의 농도에 따라 다르다. 출원인의 분산액은 수성상에서 비교적 큰 당 농도를 포함한다. 히드로겔 마이크로입자로부터의 영양분의 확산은 영양분이 수성상으로부터 고갈되는 경우에만 발생한다. 따라서, 상기 입자는 당의 저장소로서 작용하고, 이온성-가교된 알기네이트 비드를 사용하여 연구에서 보고된 기간을 크게 넘는 기간에 걸쳐 (~50 분) 소장강내에 영양분을 공급한다 [McEntee, M.-K. E.; Bhatia, S. K.; Tao, L.; Roberts, S. C.; Bhatia, S. R. Tunable transport of glucose through ionically-crosslinked alginate gels: effect of alginate and calcium concentration. *J. Appl. Polym. Sci.* **2008**, *107*, 2956-2962]. 출원인의 제형물에서, 수성상에 용해된 영양분이 처음에는 창자 상피를 가로질러 흡수될 것이다. 마이크로입자는 처음에는 느린 속도로 (저농도 구배로 인한), 수성상 영양분이 고갈될 경우에는 더 빠른 속도로 (더 큰 농도 차이로 인한) 트랩핑된 영양분을 방출한다.
- [0109] 목적 중합체 분해율, 물리적 특성, 예컨대 기계적 강도 및 용매 중 중합체의 용해율과 같은 요인의 이유가 되는, 본 발명에서 사용되는 중합체에 대해 허용가능한 분자량은 당업자에 의해 결정될 수 있다. 전형적으로, 분자량의 허용가능한 범위는 약 2,000 돌턴 내지 약 2,000,000 돌턴, 약 3,000 돌턴 내지 약 1,900,000 돌턴, 약 4,000 돌턴 내지 약 1,800,000 돌턴, 약 5,000 돌턴 내지 약 1,700,000 돌턴, 약 6,000 돌턴 내지 약 1,600,000 돌턴, 약 7,000 돌턴 내지 약 1,500,000 돌턴, 약 8,000 돌턴 내지 약 1,400,000 돌턴, 약 9,000 돌턴 내지 약 1,300,000 돌턴, 약 10,000 돌턴 내지 약 1,200,000 돌턴, 약 12,000 돌턴 내지 약 1,100,000 돌턴, 약 13,000 돌턴 내지 약 1,000,000 돌턴, 약 14,000 돌턴 내지 약 900,000 돌턴, 약 15,000 돌턴 내지 약 800,000 돌턴, 약 16,000 돌턴 내지 약 700,000 돌턴, 약 17,000 돌턴 내지 약 600,000 돌턴, 약 18,000 돌

턴 내지 약 500,000 돌턴, 약 19,000 돌턴 내지 약 400,000 돌턴, 약 20,000 돌턴 내지 약 300,000 돌턴, 약 21,000 돌턴 내지 약 200,000 돌턴, 약 22,000 돌턴 내지 약 100,000 돌턴, 또는 약 23,000 돌턴 내지 약 50,000 돌턴이다. 한 구현예에서, 중합체는 생분해성 중합체 또는 공중합체이다.

[0110] 다른 바람직한 구현예에서, 영양 보충제는 미세입자 또는 마이크로스피어로 캡슐화될 수 있다. 이들 입자는 입자 표면에 고착되고 인트랩(entrap)되는 양이온성 또는 음이온성 계면활성제와 같은 계면활성제를 임의로 포함한다. 미세입자의 생접착성(bioadhesive) 특성은 입자 표면에 인트랩되는 하전된 계면활성제로 인한 것인데, 계면활성제의 소수성 말단이 고체 코어에 내입되어 있고, 친수성 말단이 미세입자의 표면 상에 노출되어 있기 때문이다.

[0111] 또한 점막접착성(mucoadhesive) 물질로 표시되는 생접착성 물질은 일반적으로 생체막에 결합되고, 장기간 동안 그 막 상에서 유지되는 것이 가능한 재료인 것으로 공지되어 있다. 통상적인 제어 방출 시스템과 비교하여, 생접착성 제어 방출 시스템은 하기 이점을 가진다: i) 생접착성 제어 방출 시스템은 생물학적 활성 성분을 특정한 지역 내에 국한시켜, 이로써 그 자체로는 생체이용율(bioavailability)이 낮을 수 있는 활성 성분과 대한 생체이용율을 개선하고 증진시키고, ii) 생접착성 제어 방출 시스템이 생접착성 물질 및 점막 사이의 비교적 강한 상호 작용을 도모하고, 이러한 상호 작용이 제어 방출 시스템 및 문제의 조직 사이의 접촉 시간의 증가에 기여하고, 제어 방출 시스템으로부터 방출된 활성물을 특정 부위로 국한시키는 것을 허용하고, iii) 생접착성 제어 방출 시스템이 생물학적 활성 성분을 거의 비경구적이지 않은 임의 경로로 전달하는 것을 지연시키고, iv) 생접착성 제어 방출 시스템은 국소 요법을 위해 특정 부위에 국한될 수 있고, v) 생접착성 제어 방출 시스템은 특정 질환의 조직을 표적으로 삼을 수 있고, vi) 충분히 흡수되지 않는 특정한 생물학적 활성 성분과 같이, 통상적인 접근이 적절하지 않은 경우 생접착성 제어 방출 시스템이 유용하다.

[0112] 미세입자는 또한 하나 이상의 보조계면활성제(co-surfactant)를 포함할 수 있다. 보조계면활성제는 천연 생체 적합성(biologically compatible) 계면활성제 또는 약학적으로 허용가능한 비-천연 계면활성제일 수 있다. 보조계면활성제는 목적하는 크기 범위 내로 입자를 유지하고, 이의 응집을 방지하는 것을 보조한다. 보조계면활성제는 입자의 중량 기준의 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 바람직하게 약 1% 미만, 약 0.9% 미만, 약 0.8% 미만, 약 0.7% 미만, 약 0.6% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.4% 미만, 약 0.3% 미만, 약 0.2% 미만, 더욱 바람직하게 약 0.1% 를 구성한다.

[0113] 미세입자는 바람직하게 콜로이드상의 서브마이크론 입자를 현탁시키는 수성 연속상으로서 형성된다. 입자 현탁액의 수성 연속상은 항산화제, 보존제, 살균제, 완충제, 삼투제(osmoticant), 냉해보호제(cryoprotectant), 및 기타 공지된 약학적으로 유용한 첨가제 또는 용질을 함유할 수 있다.

[0114] 미세입자는 장기간의 시간 동안 영양 보충제의 방출 속도를 지속한다. 예를 들어, 마이크로 입자는 약 1 분 내지 12 시간의 기간 동안 영양 보충제의 방출을 지속한다.

[0115] 영양 방출 속도의 변화를 제공하는 미세입자의 이용이 고려된다. 예를 들어, 영양 방출의 동역학은 하기 중 임의의 것일 수 있다: (i) 방출 속도가 실질적으로 내내 균일한 정상 상태 또는 영차 방출 속도; (ii) 시간에 따라 방출 속도가 0으로 감소하는 일차 방출 속도; 및 (iii) 초기 속도는 느리지만, 시간에 따라 증가하는 방출 지연.

[0116] 용어 "생접착(bioadhesion)"은 생물학적 기질, 예컨대 생체막과 재료의 결합에 관한 것이다. 용어 "점막접착성 물질"은 일반적으로 허용된 전문 용어를 따른 것이고, 용어 "생접착성 물질"과 동의어로 사용된다.

[0117] 양이온성 계면활성제는 미세입자의 바깥 표면 상에 혼입되어 생접착성 미세입자를 형성할 수 있다. 계면활성제는 입자 표면에 인트랩되고 고착되고, 입자 코어 주변의 경계면에 코팅을 형성한다. 그 코어 주변의 경계면은 소수성이다. 양이온성 계면활성제는 또한 미세입자의 소수성 코어 성분의 바깥 표면을 안정화시키고, 이로써 입자 크기가 보다 균일하도록 촉진할 수 있다.

[0118] 조직의 음전하 및 친수성 표면에 강한 결합이 가능한 표면 활성 재료의 예가 양전하의 계면활성제로서 사용하기에 바람직하다. 적합한 표면 활성 재료는 직쇄 알킬암모늄 화합물, 시클릭 알킬암모늄 화합물, 석유 유래의 양이온성 계면활성제, 및 중합체성 양이온 재료를 포함한다. 세틸피리디늄 클로라이드는 생물학적 표면에서 강한 생접착성 특성을 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 이는 바람직한 표면 활성 재료이다. 계면활성제는 현탁액 중 약 0.01 중량% 내지 약 5중량%, 바람직하게 약 0.05중량% 내지 약 2중량%의 비율로 존재한다.

[0119] 직쇄 알킬암모늄 화합물은 하나 이상의 소수성 알킬기가 양이온성 질소 원자에 결합되어 있는 양이온성 표면

활성 재료이다. 결합은 또한 예를 들어, $R-C(=O)-NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 보다 복잡할 수 있다. 대안적으로, 양이온성 표면 활성 재료는 $R-NHCH_2CH_2CH_2NH_2$ 의 화합물 및 이의 유도체의 부류와 같이 하나 초과 양이온성 질소 원자를 함유할 수 있다. 양이온성 계면활성제에 대해 적합한 화합물의 대표적인 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 세틸 트리메틸암모늄 클로라이드 (CTAB), 헥사데실트리메틸암모늄 브로마이드 (HDTAB), 스테아릴 디메틸벤질암모늄 클로라이드, 라우릴 디메틸벤질암모늄 클로라이드, 세틸 디메틸에틸암모늄 할라이드, 세틸 디메틸벤질암모늄 할라이드, 세틸 트리메틸암모늄 할라이드, 도데실 에틸디메틸암모늄 할라이드, 라우릴 트리메틸암모늄 할라이드, 코코넛 알킬트리메틸암모늄 할라이드, 및 C8-C20 N,N-디알킬디메틸암모늄 할라이드.

[0120] 양이온성 계면활성제용 다른 적합한 화합물은 비스(수소화 탈로우 (tallow) 알킬) 디메틸암모늄 클로라이드 (그로부터 멀리 배치되어 있는 소수성 기를 가진 표면에 흡착하는 것으로 알려져 있음), 2-히드록시도데실-2-히드록시에틸 디메틸 암모늄 클로라이드 [CAS 번호 xx] 및 N-옥타데실-N,N',N'-트리스-(2-히드록시에틸)-1,3-디아미노프로판 디히드로플루오라이드 [CAS 번호 6818-37-7]를 비제한적으로 포함한다.

[0121] 양이온 전하를 지닌 질소 원자가 헤테로시클릭 고리의 일부인 표면-활성 4차 암모늄 화합물은 양이온성 계면활성제로서 사용될 수 있다. 적합한 화합물의 예는 라우릴피리디늄 클로라이드, 브로마이드 라우릴피리디늄, 테트라데실피리디늄 브로마이드, 및 세틸피리디늄 할라이드이고, 이 때 할라이드는 클로라이드, 브로마이드 또는 플루오라이드로부터 선택된다.

[0122] 양이온성 계면활성제로서 사용될 수 있는 중합체성 아민은 골격 사슬을 따라 이온성 기를 함유하는 중합체의 부류를 포함하고, 전해질 및 중합체 둘 다의 특성을 나타낸다. 이들 재료는 이의 골격 내에 1차, 2차, 3차, 또는 4차 질소의 관능기를 함유하고, 약 100 만급 낮거나 또는 약 100,000 초과 중량 평균 분자량을 가질 수 있다. 양이온성 계면활성제로서 유용한 적합한 중합체성 아민은 General Mills Chemical Co. 에서 입수가 가능한 폴리다이어틸 (polydimeryl) 폴리아민, 폴리아미드, 폴리아크릴아미드, 폴리디알릴디메틸암모늄 클로라이드, 폴리헥사메틸렌 바이구아나이드 (biguanide) 화합물, 및 또한 다른 바이구아나이드, 예를 들어 본원에 이 출원에 대한 참조로 포함되어 있는 U.S. Pat. Nos. 2,684,924, 2,990,425, 3,183,230, 3,468,898, 4,022,834, 4,053,636 및 4,198,425 에 기재된 것, 1,5-디메틸-1,5-디아자운데카메틸렌 폴리메토브로마이드, 예컨대 Aldrich 제조의 "Polybrene", 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 유도체, 폴리캡티드, 폴리(알릴아민) 히드록로라이드, 폴리옥시에틸렌화 아민, 및 폴리에틸렌아민, 예컨대 BASF 제조의 "Polymin" 을 비제한적으로 포함한다.

[0123] 양이온성 계면활성제에 대해 적합한 중합체성 재료는 또한 아미노 기의 부분을 이의 아실 유도체로 변환시킴으로써 제조되는 표면 활성 양이온성 중합체를 포함한다. 예를 들어, 폴리에틸렌아민을 우선 화학량론적 양의 산 할라이드와 축합시켜 아미노 기의 일부를 알킬화하고, 그 후 잔여 아미노 기를 수소 할라이드, 예컨대 수소 클로라이드 또는, 바람직하게, 수소 플루오라이드와 축합시킨다. 이들 화합물의 표면 활성은 아실화되는 아미노기의 수 및 아실화기 RCO 의 사슬 길이에 따라 변한다. 반응에서 형성된 금속 클로라이드가 용매에서 침전되도록 하는 방식으로, 축합 반응은 금속 플루오라이드, 바람직하게는 플루오라이드를 함유하는 용매의 존재 하에 스테아르산 또는 올레산 클로라이드에 의해 수행될 수 있다.

[0124] 본 발명의 목적을 위해서는, 다당류, 예컨대 덱스트란, 전분 또는 셀룰로오스, 예를 들어, 디에틸아미노에틸 셀룰로오스의 양이온성 유도체가 또한 적합하다. 아크릴아미드 및 양이온성 단량체 기재의 적용가능한 공중합체의 예는 RETEN 220 를 포함하는 상표명 RETEN 으로 Hercules Inc. 에서, 또는 FLOC AID 305 를 포함하는 상표명 FLOC AID 로 National Adhesives 에서 입수가 가능하다. 다른 유용한 아크릴아미드-기재 고분자 전해질은 상표명 PERCOL 로 Allied Colloids 에서 입수가 가능하다. 적합한 재료의 추가의 예는 양이온성 구아 유도체, 예컨대 Celanese-Hall 에서 상표명 JAGUAR 로 시판되는 것이다.

[0125] 다른 바람직한 구현예에서, 미세입자는 바람직하게 장벽 특성을 가진 생분해성 소수성 재료로 형성되는 소수성 코어를 포함한다. 적합한, 무독성의 약학 고체 코어 재료는 약 50 °C 내지 약 120 °C, 약 60 °C 내지 약 110 °C, 약 70 °C 내지 약 100 °C 또는 약 80 °C 내지 약 90 °C 의 용융 범위를 가진 비활성 소수성 생체적합성 (biocompatible) 재료이다. 예는 하기를 포함하는 천연, 재생, 또는 합성 왁스: 동물성 왁스, 예컨대 밀랍; 라놀린 및 셀락 왁스; 식물성 왁스, 예컨대 카나우바, 칸데릴라, 사탕수수, 쌀겨, 및 베이베리 왁스; 광물성 왁스, 예컨대 파라핀 및 미세결정질 왁스를 포함하는 석유 왁스; 콜레스테롤; 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 스테아레이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 이소프로필 팔미테이트; 고 분자량 지방 알코올, 예컨대 세토스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 및 올레일 알코올; 고체 수소첨가 평지 오일 및 식물성 오일; 경질 파라핀; 경질 지방; 생분해성 중합체, 예컨대 폴리카프로락톤, 폴리아미드, 폴리안하이드라이드, 폴리카르보네이트, 폴리오르토에스테르, 폴리락트산, 및 락트산 및 글리콜산의 공중합체; 셀룰로오스 유도체 및 이의 혼합물을

비제한적으로 포함한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 다른 소수성 화합물은 트리글리세리드, 바람직하게 식품 등급 이상의 순도의 트리글리세리드를 포함하고, 이는 천연물로부터의 단리 또는 합성에 의해 제조될 수 있다. 천연물은 동물성 지방 또는 콩 유와 같은 식물성 유, 장쇄 트리글리세리드 (LCT)의 공급물을 포함할 수 있다. 다른 적합한 트리글리세리드는 주로 중쇄 트리글리세리드 (MCT)로 표시되는 중간 길이의 지방산 (C10-C18)으로 구성된다. 이러한 트리글리세리드의 지방산 부분은 불포화, 단일불포화 또는 다중불포화될 수 있다. 다양한 지방산 부분을 가진 트리글리세리드의 혼합물은 또한 본 발명에서 유용하다. 그 코어는 단일 소수성 화합물 또는 소수성 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다. 소수성 재료는 당업자에게 알려져 있고, [Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28th ed.; The Pharmaceutical Press: London, 1982; pp 1063-1072] 의 적합한 담체 재료 리스트에 기재된 바와 같이 시판된다. 코어 재료의 선택 시 고려 사항은 감각 마커 (sensory marker) 및 활성 성분에 대한 양호한 장벽 특성, 저 독성 및 자극성 (irritancy), 생적합성, 안정성, 및 관심 있는 활성 성분에 대한 높은 적재 용량을 포함한다.

[0126] 양친매성 또는 비이온성 보조계면활성제는 안정성을 개선시키기 위해 본 발명의 미세입자에서 사용될 수 있다. 보조계면활성제는 천연 화합물 또는 비천연 화합물로 형성될 수 있다. 천연 화합물의 예는 인지질 및 콜레이트이다. 비천연 화합물의 예는 하기를 포함한다: Tween 으로서 Unigema surfactants 에서 판매하는 폴리에톡실화 소르비톨의 지방산 에스테르인 폴리소르베이트; 카스토르 유와 같은 공급물로부터의 지방산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르; 폴리에톡실화 지방산, 예컨대 스테아르산; 폴리에톡실화 이소옥틸페놀 / 포름알데히드 중합체; 폴리옥사머, 예컨대 Pluronic 로서 BASF 에서 입수가 가능한 폴리(옥시에틸렌)폴리(옥시프로필렌) 블록 공중합체; Brij 로서 ICI surfactants 에서 입수가 가능한 폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에테르; Triton N 로서 Union Carbide 에서 판매하는 폴리옥시에틸렌 노닐페닐 에테르; Triton X 로서 Union Carbide 에서 판매하는 폴리옥시에틸렌 이소옥틸페닐 에테르; 및 SDS. 상이한 화학적 유형의 계면활성제의 혼합물을 포함하는 계면활성제 분자의 혼합물은 본 발명에서 사용될 수 있다. 계면활성제는 바람직하게 약학 투여용으로 적합하고, 전달되는 약물과 상용가능하다.

[0127] 특히 적합한 계면활성제는 고도로 생체적합성인 인지질을 포함한다. 특히 바람직한 인지질은 포스파티딜콜린 (레시틴), 예컨대 콩 또는 달걀 레시틴이다. 다른 적합한 인지질은 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜세린, 포스파티드 산, 카르디올리핀, 및 포스파티딜에탄올아민을 포함한다. 인지질은 천연 공급물로부터 단리될 수 있거나 또는 합성에 의해 제조될 수 있다. 인지질 계면활성제는 통상적으로 소수성 코어의 단일 단분자막 코팅을 형성하는 것으로 이해된다. 보조계면활성제는 소수성 코어 성분의 중량에 대해, 약 5% 미만, 바람직하게 약 1% 미만, 더욱 바람직하게 약 0.1% 미만으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 보조계면활성제가 사용될 수 있다.

[0128] 다른 바람직한 구현예에서, 영양 보충제는 탄수화물 섭취를 조절하는 화합물을 포함한다. 위장관에서, 크롬 및 바나듐 (개별적으로 또는 바람직하게 협력하여)은 전형적으로 글루코오스 흡수를 느리게 함으로써 당 수송 (예를 들어, 글루코오스 수송)을 조절한다. 더욱 느린 글루코오스 흡수는 인슐린 방출을 느리게 하고, 식사 후 혈당 수준이 올라가는 것에 대한 과도한 인슐린 반응을 줄인다. 이는 신체에 의한 글루코오스 검출, 흡수 및 대사작용의 초기에 당부하 및 당부하율의 두가지 모두를 줄임으로써 체장의 인슐린 분비에 도움이 된다. 당부하율 감소는 글루코오스 증가에 대한 인슐린 반응과 통상적으로 연관되는 베타 세포에 대한 스트레스를 감소시킨다. 또한, 보다 느리거나 또는 조절된 글루코오스 흡수는 당부하 완료 전 또는 더욱 느린 속도의 당부하 도중에 인슐린이 정상적 당 대사작용의 경로 자극에 보다 많은 시간을 허용한다. 결과적으로, 인슐린 의존성 메카니즘에서는 장으로부터 당의 도달에 대해 준비하는데 보다 많은 시간이 걸린다. 이러한 글루코오스 흡수의 조절은 간, 근육 및 지방 조직에서 단기간의 인슐린 조절을 개선한다. 위장관에서의 이들의 효과는 아마도 단기간의 반응일 것이고, 이들이 크롬 및 바나듐 투여의 장기간의 전신적 효과와 반드시 연관되는 것은 아니다.

[0129] 추가로, 크롬 및 바나듐은 장, 특히는 당 대사작용 (흡수를 포함함)을 담당하는 장의 상피와 상호작용하는 것에 의해 글루코오스 대사작용을 잠재적으로 느리게 할 수 있다. 내장에서의 당 수송을 위한 하나의 1차 메카니즘은 나트륨으로 촉진되는 당 수송이다. 이러한 수송기는 상피의 내강막에 위치되어 있다. 기저막은 또한 세포로부터 나와 혈액으로 수송되는 것을 촉진하는 추가적 당 수송기를 가질 수 있다. 내장의 내강으로부터 혈액으로의 순 당 흡수량을 위해, 나트륨으로 촉진되는 당 수송은 일반적으로 내강으로부터 상피세포로 나트륨을 확산시키는 것에 유리한 나트륨 농도를 요구한다. 상기 농도 구배는 대체적으로 상피세포 내의 Na/K ATPase 의 능동 수송에 의해 생성되고, 이는 일반적으로 세포로부터 상피의 혈액 쪽으로의 3개의 나트륨 원자를 반대 방향의 2개의 나트륨 원자와 교환하여 수송한다.

- [0130] 각 펌프의 사이클은 각각의 농도 구배에 대해 나트륨 및 칼륨을 수송하는 하나의 ATP 의 가수분해를 요구한다. 가수분해 반응은 2가 양이온, 전형적으로 마그네슘을 요구한다. 그러나 다수의 경우에서, 다른 2가 양이온이 대신할 수 있거나 또는 촉매 활성 또는 억제제의 정도의 변화에 따라 가수분해 반응에 참여할 수 있다. 사이클에서 2가 양이온을 3가 양이온이 대신하는 것은 일반적으로 인산화효소 중간체 상태로부터의 탈인산화 및/또는 펌프 활성의 상당한 억제를 야기한다. 크롬은 이에 따라 마그네슘을 대신함으로써 Na/K ATPase 활성을 억제할 수 있고, 이로써 마그네슘에 비하여 촉매 및 수송 활성을 억제시켜, 내강막에 대한 나트륨 구배 감소를 초래할 수 있다. 구배 감소는 내강으로부터 당의 진입에 유리한 열역학 및 반응동역학적 힘을 감소시킴으로써 당수송에 영향을 미친다.
- [0131] 추가로, Na/K ATPase 의 촉매 사이클에서 ATP 의 가수분해 도중, 인산화효소 중간체 (EP)는 ATPase 의 활성 부위에서 아스파르트산 및 포스페이트 사이에서 형성된다. 상기 공유결합성 EP 는 일시적이고, 키나아제 및 포스파타제와 연관되는 인산화된 단백질과는 화학적으로 구별되고, 이는 또한 바나듐에 의해 영향받는 것으로 나타났다. Na/K ATPase 의 촉매 사이클에서의 EP 의 형성은 1 마이크로몰 미만의 저 농도로 존재하는 바나데이트에 의해 억제된다. 바나데이트는 바나딜-효소에서 포스페이트의 전이 상태 유사물로서의 활성 부위에 결합하거나, 또는 EP 보다는 EV 착물에 결합한다. EV 착물로부터의 바나데이트 손실의 반응동역학이 비교적 느리기 때문에 EV 착물은 매우 안정하다. 이에 따라 바나데이트는, EV 의 형성을 통해 촉매 작용을 방해함으로써 Na/K ATPase 를 효과적으로 억제하여, 내강막에 걸쳐서 나트륨 구배를 감소시킬 수 있다. 결과적으로 구배 감소는 장으로부터의 당 진입을 줄인다.
- [0132] 크롬 및 바나듐은 또한 내강으로부터 2개의 전이 금속의 흡수 후 체내 수준으로 작동한다. 대부분의 활성 부위는 간, 근육 및 지방질 조직을 포함한다. 바나듐은 대사작용의 조절을 담당하는 다수의 인산화 단백질들을 포함하는 인산화 시스템에 관해서 특정한 활성을 가질 수 있다. 크롬은 또한 세포수준에서 대사작용을 조절할 수 있다. 이러한 전신적 효과는 일반적으로 당 및/또는 지질 대사작용과 연관된 인슐린 작용 및/또는 대사작용의 경로를 개선한다.
- [0133] 대상 조성물 및 이의 상이한 성분의 흡수 및 대사작용에 관하여, 소화관의 특징은 본 발명의 조성물, 및 이의 사용 방법이 경구 복용시 어떻게 이용되는 지에 대해 영향을 미칠 수 있다. 위장관을 포함하는 소화관의 구성원은 임의의 이러한 양식을 위해 요구되는 투여량에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 특징을 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0134] 다른 바람직한 구현예에서, 영양 조성물은 통상적인 시럽 및 당업계에 알려진 기술을 사용하여, 단위 투약 형태, 예컨대 정제, 당의정, 분말, 과립, 비드, 츄어블 로젠지, 캡슐, 액체, 수성 현탁액 또는 용액 또는 유사한 투약 형태로 제형화된다. 상기 제형은 전형적으로 고체, 반고체, 또는 액체 담체를 포함한다. 예시의 담체는 락토오스, 텍스트로스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 칼슘 포스페이트, 광유, 코코아버터, 테오브로마 유, 알기네이트, 트래거캔스, 젤라틴 시럽, 메틸 셀룰로오스, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 메틸 히드록시벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 탭크, 마그네슘 스테아레이트 등을 포함한다.
- [0135] 경구 투여에 적합한 다른 제형은 캡슐, 카세 (cachet), 필 (pill), 정제, 로젠지 (향의 주성분, 통상적으로 수크로오스 및 아카시아 또는 트래거캔스를 사용함), 분말, 과립 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수-중-유 또는 유-중-수 액체 에멀전으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 향정 (비활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아를 사용함)으로서 존재 할 수 있다 (각각 소정량의 보충제 또는 이의 성분을 활성 성분으로서 함유함). 보충제 또는 이의 성분은 또한 볼루스, 연약, 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.
- [0136] 다른 제형에서는 영양 보충제가 음료로 제공된다. 본 발명의 음료는 탄산 음료, 예를 들어 가향 셀처 탄산수, 소프트 드링크 또는 미네랄 드링크, 뿐만아니라 비탄산 음료, 펀치 및 이들 음료의 농축된 형태일 수 있다. 음료, 특히는 소프트 드링크의 방식으로 탄산화된 콜라 음료 및 즈 뿐만 아니라 "비발포성 (still)" 음료 및 넥타 및 착즙 그대로의 농도 (full-strength) 의 음료 또는 약 45 중량% 이상의 즈를 함유하는 음료 농축물이 또한 고려된다.
- [0137] 예를 들어, 본원에서 사용되는 과일 즈 및 과일 향미는 포도, 서양배, 패션 과일, 파인애플, 바나나 또는 바나나 푸레, 살구, 오렌지, 레몬, 자몽, 사과, 크랜베리, 토마토, 망고, 파파야, 라임, 감귤, 체리, 라즈베리, 당근 및 이의 혼합물을 포함한다. 추가로, 인공 향미, 예를 들어 콜라, 또는 이들 즈 유래의 천연 향미는 음료에서 사용될 수 있다. 초콜렛 향미 및 다른 과일이 아닌 향미는 또한 비타민 및 미네랄 보충제를 함유하

는 음료를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 추가로, 소에서 얻거나 또는 합성물로부터 얻은 밀크는, 본 발명의 분말 조성물이 첨가될 수 있는 고려되는 음료이다. 밀크는 그 자체로 다른 음료 성분, 특히 초콜렛, 커피 또는 딸기 등의 향미를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바, 용어 "즙 제품" 은 과일 및 야채 즙 음료 및 약 45% 이상의 과일 즙을 포함하는 과일 및 야채 즙 농축물을 모두 지칭한다. 본원에서 사용되는 바, 야채는 과일이 아닌 식용 식물 부분, 예컨대 덩이줄기, 잎, 껍질, 및 그밖에 달리 제시하지 않는 한, 즙 또는 음료 향으로서 제공되는 임의의 난알, 견과, 콩류 및 새싹을 모두 포함한다.

한 바람직한 구현예에서, 스포츠 음료는 본 발명의 분말 조성물에 의해 보충될 수 있다. 전형적인 스포츠 음료는 물, 수크로오스 시럽, 글루코오스-프룩토오스 시럽, 및 천연 또는 인공 향미제를 함유한다. 이러한 음료는 또한 시트르산, 시트르산 나트륨, 제1인산칼륨, 및 발한 동안 잃는 전해질 보충에 유용한 기타 물질을 함유할 수 있다.

표 2 및 3 은 대표적인 스포츠 및 에너지 드링크 제품의 구성성분을 기재한다.

표 2: 대표적인 에너지 드링크 제품. 'x' 는 특정화되지 않은 양의 성분이 제형물 내에 존재함을 나타낸다.

	Monster Energy	Red Bull	RockStar
용기 크기	16 oz	8.3 oz	8, 16, 또는 24 oz
제공량	8 oz	8.3 oz	8 oz
비타민 B2	1.7 mg		3.4 mg
비타민 B3	20 mg	100 mg	20 mg
비타민 B5			10 mg
비타민 B6	2 mg	125 mg	2 mg
비타민 B12	6 µg	240 µg	6 µg
나트륨	180 mg	200 mg	40 mg
칼륨			
엽산			
마그네슘			
아연			
타우린	1000 mg		1000 mg
파낙스 인삼 추출물	200 mg		25 mg
에너지 배합물	2500 mg		1350 mg
L-카르니틴	x		25 mg
글루코오스	x		
카페인	x	x	80 mg
가라나	x		25 mg
이노시톨	x		25 mg
글루쿠로노락톤	x		
말토덱스트린	x		
은행나무 추출물			150 mg
밀크 시슬			20 mg
무이라 파우마 추출물			
카투아바 추출물			
음양곽 추출물			
예르바 마테 추출물			

성분			
물			
탄산수	x	x	x
수크로오스	x	x	x
프룩토오스			
프룩토오스-글루코오스 시럽			
글루코오스	x	x	x
아셀설파		x	
아스파탐 / 수크랄로오스	x	x	
트레할로오스			
분리 유장 단백질			
시트르산	x		x
인산			
락트산			
탄산마그네슘			
비타민 E 아세테이트			
엽	x		
제1인산칼륨			
에스테르 겔			
아스코르브산 나트륨			
시트르산 나트륨	x	x	x
향미제	x	x	x
벤조산	x		x
소르브산	x		x
아스코르브산	x		
L-카르니틴	x		x
나이아시나미드	x	x	x

판토텐산 칼륨		x	x
판토텐산			
칼슘 이나트륨			
엽산 피록시딘	x	x	
마그네슘 락테이트			
칼슘 락테이트			
아카시아검			
시아노코발라민	x	x	
시트르산 칼륨			
개질된 식용 전분			
히비스커스 추출물			
인산칼슘			
아마비아검			
바노코발라민			
붉은 토끼풀 꽃 추출물			
산화마그네슘			
아연 피콜리네이트			
무이라 파우마 추출물			
전염음양과 추출물			
가라나 종자 추출물	x		
에르바 마테 추출물			
카투아바 추출물			
엽산			
타우린	x	x	
파낙스 인삼 추출물	x		
글루쿠로노락톤	x	x	
이노시톨	x	x	
리보플라빈	x		
말토덱스트린	x		

표 3: 대표적인 스포츠 드링크 제품

	Gatorade		Accelerade	Propel	Vitamin Fit Water Revive	Life Water (Goji Melon)	Function: Alternative Energy
용기 크기	20 oz	20 oz			18.9 oz	20 oz	16.9 oz
제공량	8 oz	8 oz			8 oz	8 oz	8 oz
비타민 B2					20 mg		10 mg
비타민 B3					20 mg		
비타민 B5					12.5 mg	12.5 mg	5 mg
비타민 B6					75 μg	60 μg	30 μg
비타민 B12					35 mg	20 mg	120 mg
나트륨	110 mg	120 mg					
칼륨	30 mg	15 mg			140 mg		
엽산							200 μg
마그네슘							20 mg
아연							4.95 mg
타우린							
파낙스 인삼 추출물							
에너지 배합물							300 mg
L-카르니틴							
글루코오스							
카페인							x
가라나							x
이노시톨							
글루쿠로노락톤							
말토덱스트린							

은행나무 추출물
밀크 시슬
무이라 파우마 추출물
카투아바 추출물

x
x

	Gatorade	Accelerade	Propel	Vitamin Fit Water	Water Revive	Life Water (Goji Melon)	Function: Alternative Energy
음양곽 추출물							x
에르바 마테 추출물							x
성분							
물	x	x	x	x	x	x	x
탄산수							
수크로오스	x	x	x	x	x	x	x
프룩토오스				x			
프룩토오스-글루코오스 시럽	x						
글루코오스							
아셀셀판			x				
아스파탐/수크랄로오스			x				
트레할로오스		x					
분리 유장 단백질		x					
시트르산	x	x	x	x	x	x	x
인산		x					
락트산		x					
탄산마그네슘		x					
비타민 E 아세테이트		x	10% RDA				x
염	x	x					x
에스테르 겔	x	x		x			
아스코르브산 나트륨		x					
시트르산 나트륨	x		x				x
향미제	x	x	x	x	x	x	x
벤조산							
소르브산							
아스코르브산				x	x	x	x
L-카르니틴							
나이아시나미드			x	x	x	x	x
판토텐산 칼륨			x		x		
판토텐산				x			
칼슘 이나트륨			x				
염산 피록시딘			x	x	x	x	x
마그네슘 락테이트							
칼슘 락테이트					x		
아카시아겔				x			
시아노코발라민				x			x
시트르산 칼륨						x	
게질된 식용 전분						x	
히비스커스 추출물						x	
인산칼슘						x	
아마비아겔						x	
바노코발라민						x	

[0146]

	Gatorade	Accelerade	Propel	Vitamin Fit Water	Water Revive	Life Water (Goji Melon)	Function: Alternative Energy
붉은 토끼풀 꽃 추출물						x	
산화마그네슘							x
아연 피콜리네이트							x
무이라 파우마 추출물							x
가라나 종자 추출물							x
에르바 마테 추출물							x
카투아바 추출물							x
엽산							x
타우린							
파낙스 인삼 추출물							
글루쿠로노락톤							
이노시톨							
리보플라빈							
말토덱스트린							

[0147]

[0148]

본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "즙 음료" 는 단일-농도 (single-strength), 즉석 (ready-to-serve), 마실 수 있는 형태의 과일 또는 채소 즙 제품을 지칭한다. 본 발명의 즙 음료는 전형적으로 약 95 % 이상의 즙을

포함하는 "착즙 그대로의 농도 (full-strength)" 일 수 있다. 착즙 그대로의 농도의 즙 음료는 또한 100 % 즙 제품, 예컨대, 예를 들어, 오렌지, 레몬, 사과, 라즈베리, 체리, 살구, 배, 자몽, 포도, 라임, 감귤, 당근, 파인애플, 멜론, 망고, 파파야, 열대 과일, 바나나 및 바나나 푸레, 크랜베리, 토마토, 당근, 양배추, 셀러리, 오이, 시금치, 및 이들의 여러 혼합물을 포함한다. 즙 음료는 또한 "넥타" 로 지칭되는 확장된 즙 제품을 포함한다. 이러한 확장된 즙 제품은 전형적으로 약 50 % 내지 약 90 %, 약 55 % 내지 약 85 %, 약 60 % 내지 약 80 %, 약 65 % 내지 약 75 % 의 즙, 바람직하게는, 약 50 % 내지 약 70 % 의 즙을 포함한다. 넥타에는 보통 당 또는 인공 감미료 또는 탄수화물 대체물이 첨가된다. 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "감귤류 즙" 은 오렌지 즙, 레몬 즙, 라임 즙, 자몽 즙, 귤 즙 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 과일즙을 지칭한다.

[0149] 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "즙 재료" 는 농축된 과일 또는 채소 즙 + 기타 즙 재료, 예컨대 즙 아로마 및 향미 휘발물, 과피유, 및 과육 또는 포마스를 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "즙 농축액" 은 적당량의 물로 희석시 마실 수 있는 즙 음료를 형성하는 과일 또는 채소 즙 제품을 지칭한다. 본 발명의 범위에 속하는 즙 농축액은 전형적으로는 3 내지 5 부의 물로 희석시 마실 수 있는 음료를 제공할 수 있도록 제형화된다.

[0150] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "음료 농축액" 또는 "병 시럽" 은 향미, 물 및 약 10 % 내지 약 60 %, 약 20 % 내지 약 50 % 또는 약 30 % 내지 약 40 % 당 또는 탄수화물 대체물, 예, 수크로오스, 텍스트로스, 옥수수 시럽 고체, 프룩토오스, 텍스트린, 폴리텍스트로스 및 이들의 혼합물의 혼합물을 지칭한다.

[0151] 음료 및 음료 농축액의 향미제 성분은 과일 향미, 채소 향미, 식물 향미 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 향미를 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "과일 향미" 는 종자 식물의 식용가능한 생식 부위, 특히 종자와 관련된 달콤한 과육이 있는 것으로부터 유도되는 향미를 지칭하고, "채소 향미" 는 종자 및 기타 식물의 식용가능한 부위로부터 유도된 향미를 지칭한다. 용어 "과일 향미" 및 "채소 향미" 에는 또한 천연 원료로부터 유도되는 고정 (fixator) 채소 향미를 모방하도록 만든 합성 제조된 향미가 포함된다. 특히 바람직한 과일 향미는 오렌지, 레몬, 라임, 자몽 향미를 포함하는 감귤류 향미이다. 감귤류 향미 외에도, 다양한 기타 과일 향미가 이용될 수 있는데, 예컨대 사과, 포도, 체리, 파인애플, 망고 및 파파야 향미 등이 이용될 수 있다. 상기 과일 향미는 천연 원료, 예컨대 즙 및 향미 오일로부터 유도될 수 있거나, 또는 합성 제조될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "식물 향미" 는 과일 이외의 식물의 일부분으로부터 유도되는 향미; 즉, 너트 (nuts), 나무껍질, 뿌리 및 잎, 및 콩류 예컨대 커피, 코코아, 및 바닐라로부터 유도되는 향미를 지칭한다. 용어 "식물 향미" 에는 또한 천연 공급원으로부터 유도되는 식물 향미를 모방하도록 만든 합성 제조된 향미가 포함된다. 상기 향미제의 예는 콜라, 차, 커피, 초콜렛, 바닐라, 아몬드, 등을 포함한다. 식물 향미제는 천연 원료, 예컨대 에센셜 오일 및 추출물로부터 유래될 수 있거나, 또는 합성 제조될 수 있다.

[0152] 향미제 성분은 다양한 향미, 예, 레몬 및 라임 향미, 콜라 향미 및 콜라 향미 등의 생성을 위한 감귤류 향미의 블렌드를 함유할 수 있다. 원하는 경우, 즙, 예컨대 오렌지, 레몬, 라임, 사과, 포도, 당근, 셀러리 등의 즙이 향미제 성분에서 이용될 수 있다. 향미제 성분 중의 향미는 종종 에멀전 소적 (droplets) 으로 형성되어 이후 음료 농축액에 분산된다. 상기 소적은 일반적으로 물보다 더 적은 비표면적을 가져 분리상을 형성하기 때문에, 음료에 에멀전 소적이 분산되어 있는 것을 유지하기 위해 일반적으로 중량제 (혼탁제로서 작용할 수 있음) 가 사용된다. 상기 중량제의 예는 브롬화된 채소 오일 (BVO) 및 로진 에스테르, 특히 에스테르 겜이다. 액체 음료에서의 중량제 및 혼탁제의 이용에 대한 추가 설명에 대한 참고문헌은, Green, L. F. Developments in Soft Drinks Technology; Applied Science Publishers: London, 1978; Vol. 1, pp 87-93 이 있고, 유화제 및 에멀전 안정화제가 에멀전 소적 안정화에 이용될 수 있다. 상기 유화제 및 에멀전 안정화제의 예시에는 겜, 펙틴, 셀룰로오스, 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르 및 프로필렌 글리콜 알기네이트가 포함된다. 참고문헌은, Green, L. F. 상기 문헌 p. 92. 향미 특징을 음료 및 음료 농축액에 부여 ("향미 강화") 하기 위해 유효한 향미제 성분의 특별한 양은 선택된 향미(들), 원하는 향미 효과 및 향미제 성분의 형태에 좌우될 수 있다.

[0153] 향미제 성분은 음료에 대해서는 0.05 중량% 이상, 탄산음료에 대해서는 전형적으로 0.1 중량% 내지 2 중량% 을 함유할 수 있다. 즙이 향미로 이용되는 경우, 상기 향미제 성분은 단일-농도 기준으로, 음료의 25 중량% 이하의 과일 즙, 탄산음료에 대해서는 바람직하게는 5 중량% 내지 15 중량% 의 즙을 함유할 수 있다.

[0154] 이산화탄소는 음료 시럽과 혼합될 물에 또는 탄산화 달성을 위해 희석 후 마실수 있는 음료에 도입될 수 있다. 탄산음료는 용기, 예컨대 병 또는 캔에 넣은 후 밀봉될 수 있다. 본 발명의 탄산음료 제조에는 임의의

통상적인 탄산화 방법론이 이용될 수 있다. 음료에 도입되는 이산화탄소의 양은 사용되는 특별한 향미 시스템 및 원하는 탄산화의 양에 좌우될 것이다. 일반적으로, 본 발명의 탄산음료는 1.0 내지 4.5 부피의 이산화탄소를 포함한다. 바람직한 탄산음료는 2 내지 약 3.5 부피의 이산화탄소를 포함한다.

[0155] 본 발명은 또한 특히 물 및 감귤류 즙을 포함하는 음료 및 음료 농축액의 보충에 적합하다. 음료는 3 % 내지 100 % 즙 또는 약 0.05 % 내지 약 10 % 의 인공 또는 천연 향미, 특히 오렌지 즙을 함유할 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 농축 오렌지 즙, 오렌지 즙 아로마 및 향미 휘발물, 과육 및 과피유는 표준 오렌지 즙으로부터 수득될 수 있다. 참고문헌은, Nagy, S.; Shaw, P. E.; Veldhuis, M. K. Citrus Science and Technology; 오렌지, 자몽 및 귤의 표준 가공에 대해서는 AVI Publishing: Westport, Connecticut, 1977; Vol. 2, pp 177-252 (또한, 비감귤류즙 제품을 위한 비감귤류 즙, 예컨대 사과, 포도, 파인애플 등의 표준 가공에 대해서는 Nelson et al. Fruit and Vegetable Juice Processing Technology, 3rd ed.; AVI Publishing: Westport, Connecticut, 1980; pp. 180-505 참고).

[0156] 상이한 공급원 유래의 즙은 즙의 당 대 산 비율을 조정하기 위해 종종 블렌딩된다. 상이한 다양한 오렌지가 블렌딩될 수 있거나, 또는 상이한 즙들이 블렌딩되어 원하는 향미 및 당 대 산 비율을 수득할 수 있다. 약 8:1 내지 약 20:1 의 당 대 산 비율이 과일즙에 대해 허용가능한 것으로 간주된다. 그러나, 특히 감귤류 즙에 대해서는 바람직한 당 대 산 비율은 전형적으로는 약 11:1 내지 약 15:1 이다. 감미료에는 일반적으로 즙 제품에 존재하는 당, 예를 들어 글루코오스, 수크로오스, 및 프룩토오스가 포함된다. 당에는 또한 소르비톨, 정제 시럽, 및 이들의 혼합물을 포함하는 고급 프룩토오스 옥수수 시럽, 전화 시럽, 당 알코올이 포함된다. 당에 추가하여, 본 발명의 확장된 즙 음료는 기타 감미료를 함유할 수 있다. 기타 적합한 감미료에는 사카린, 시클라메이트, 아세설팜, L-아스파르트-L-페닐알라닌 저급 알킬 에스테르 감미료 (예, 아스파탐) 가 포함된다. 상기 확장된 즙 제품에 사용하기에 바람직한 감미료는 아스파탐이다. 단일-농도 즙 음료에 대해서는, 당 함량은 약 2° 내지 약 16° Brix 범위이다 (16° Brix 는 즙이 약 16 % 가용성 고체 등을 함유할 수 있음을 의미함). 전형적으로, 상기 음료의 당 함량은 그곳에 포함된 즙의 함량에 좌우된다.

[0157] 경구 투여용 고체 투여 형태 (캡슐, 정제, 필, 당의정, 분말, 과립 등) 에서, 보충물 또는 그의 구성성분은 하나 이상의 약학적으로-허용가능한 담체, 예컨대 시트르산 나트륨 또는 인산 이칼슘, 및/또는 하기의 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 나트륨 카르보네이트; (5) 용액 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 아세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 클레이; (9) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제 및 필의 경우, 약학 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 상기 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 락토오스 또는 젓당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 이용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐 내에 충전제로서 채용될 수 있다.

[0158] 정제는 선택적으로는 하나 이상의 부속 성분과 함께 타정 또는 성형될 수 있다. 압축 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 비활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스), 계면활성제 또는 분산제를 이용하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 적합한 기계에서 비활성 액체 희석제로 수분공급된 보충물 또는 그의 구성성분의 혼합물을 성형하여 제조될 수 있다. 정제, 및 기타 고체 투여 형태, 예컨대 당의정, 캡슐, 필 및 과립은 선택적으로는 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅 및 약학-제형 업계에 널리 공지된 기타 코팅으로 스코어링 또는 제조될 수 있다.

[0159] 정제 및 기타 고체 투여 형태는 또한, 그 안의 활성 성분의 느리거나 또는 제어되는 방출을 제공하기 위해 예를 들어, 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위한 다양한 비율의 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 기타 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미소구체를 사용해 제형화될 수 있다. 이들은 예를 들어, 박테리아-여과 필터를 통한 여과에 의해 또는, 멸균수 또는 등장성의 기타 멸균 주사가능한 매질에 사용 직전에 용해시킬 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제의 혼입에 의해 멸균될 수 있다. 상기 조성물은 또한 선택적으로는 불투명화제를 포함할 수 있고, 활성 성분(들)만을, 또는 바람직하게는 위장관의 특정 부분에서, 선택적으로는 지연되는 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 내입 조성물의 예시에는 중합체 물질 및 왁스가 포함된다. 활성 성분은 또한 마이크로캡슐 형태, 적절하다면 하나 이상의 상술된 영양 보충물이 있는 마이

크로캡슐 형태의 것일 수 있다. 경구 투여용 액체 투여 형태에는 약학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르가 포함된다. 보충제 또는 구성성분에 추가하여, 액체 투여 형태는 당 업계에 통상적으로 사용되는 비활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수, 배아유, 올리브유, 평지유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0160] 비활성 희석제 외에도, 경구용 조성물은 또한 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미료, 향신료, 착색제, 향료 및 보존제를 함유할 수 있다. 현탁액은 보충제 또는 그의 구성성분에 추가하여, 예를 들어, 에톡시화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트래거캔스, 및 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 함유할 수 있다.

[0161] 본 발명의 조성물은 단일 또는 분할 투여량의 억제제를 포함하는 캡슐 또는 정제로서 투여될 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 단일 또는 분할 투여량의 멸균 용액, 현탁액, 또는 에멀전으로 투여된다. 정제는 담체, 예컨대 락토오스 및 옥수수 전분, 및/또는 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트를 함유할 수 있다. 캡슐은 락토오스 및 건조 옥수수 전분을 포함하는 희석제를 함유할 수 있다. 정제는 선택적으로는 하나 이상의 부속 성분과 함께 활성 성분을 타정 또는 성형하여 제조될 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서 결합제, 윤활제, 비활성 희석제, 계면활성제, 또는 분산제와 임의로 혼합된 자유-유동성 형태, 예컨대 분말 또는 과립 중의 활성 성분을 타정하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 적합한 기계에서, 분말화된 활성 성분 및 비활성 액체 희석제로 수분공급된 적합한 담체의 혼합물을 성형하여 제조될 수 있다.

[0162] 본 발명의 조성물이 혼입된 투여 형태를 제조하는 경우, 상기 화합물은 또한 결합제와 같은 통상적인 부형제와 배합될 수도 있고, 이에겐 젤라틴, 젤라틴화전 전분 등; 윤활제, 예컨대 수소화된 식물성 유지, 스테아르산 등; 희석제, 예컨대 락토오스 만노스 및 수크로오스; 붕해제, 예컨대 카복시메틸셀룰로스 및 나트륨 전분 글리콜레이트; 현탁제, 예컨대 포비돈, 폴리비닐알콜 등; 흡수제, 예컨대 이산화규소; 방부제, 예컨대 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 벤조산나트륨; 계면활성제, 예컨대 로릴황산나트륨, 폴리소르베이트 80 등; 착색제, 예컨대 F.D. & C. 염료 및 레이크; 향미제; 및 감미제가 포함된다.

[0163] 본 발명은 하기 비제한적 실시예로 추가로 기술된다.

[0164] 실시예 1: 운동 수행능 증대를 위해 지연-방출되는 탄수화물 제형

[0165] 본 실시예의 목표는 탄수화물 및 기타 영양소를 최대 운동 수행능을 촉진하기 위한 방식으로 운동 선수에게 전달하는 영양 플루이드를 개발하는 것이다. 적합한 마이크로 또는 나노스피어의 수성 분산액으로부터 소화가능 탄수화물의 제어성 방출을 제작하는 접근법이 제안된다. 중요한 소화가능 탄수화물로는 단당류-글루코오스, 프룩토오스 및 갈락토오스; 이당류-수크로오스, 말토오스 및 락토오스; 및 다당류-전분이 포함된다. 전분은 침샘 아밀라아제 (입에서) 및 췌장 아밀라아제 (소장에서) 에 의해 텍스트린으로 분해된다. 소장에서 브러쉬 보더 효소 (brush border enzyme) 에 의해 텍스트린이 활성화되고, 또한 이로써 이당류가 단당류로 전환되게 된다. 최종적으로, 단당류는 장내 상피를 통해 혈류로 이동된다. 본 연구는 혈액으로의 흡수를 지속시키기 위한 소화가능 탄수화물, 특히 단당류, 글루코오스 및 프룩토오스의 제어성 방출법을 찾고자 함이다.

[0166] 전달 체계를 설계하는 데 있어서, 위장관(GI tract)의 생리학적 이해를 바탕으로 하는 것이 유용하다. 위에서의 음식물 체류 시간은 2 시간 이하이고, 다른 요인들 중에서도 해당 식사의 칼로리 값에 좌우된다 (예를 들어, 문헌 [Hadi, N. A.; Giouvanoudi, A.; Morton, R.; Horton, P. W.; Spyrou, N. M. Variations in gastric emptying times of three stomach regions for simple and complex meals using scintigraphy. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **2002**, 49, 2328-2331] 참조). 제어 방출 시스템은 위내 체류 동안 적재된 당의 방출 없이 위의 산성 pH (1 내지 3) 를 견뎌낼 수 있어야만 한다. 영양소의 대부분의 흡수가 발생하는 소장에서의 잔류 시간은 약 3 시간이다. 영양소 전달이 보다 장기화된 시간에 걸쳐 일어나게 하기 위해선, 소장에서의 체류를 연장시키는 것이 필요하고, 이는 점막 부착 특성을 갖는 담체중에서 영양소를 캡슐화함으로써 달성될 수 있다. 카복실산 기를 함유하는 친수성 중합체는 양호한 점막 부착 특성을 나타낸다.

제어성 당 방출계의 설계에 있어서 핵심 단계는 탄수화물을 캡슐화하기 위한 담체 물질을 선별하는 것이다. 다당류 및 그의 유도체는 지속된 약물 방출 전달을 위한 담체로서 선택된 중합체이고, 이들의 무독성 본질 및 탁월한 생체적합성으로 인해 조직 공학에서의 발판을 마련했다 (예를 들어, 문헌 [Dumitriu, S.; Dumitriu, M. Hydrogels as support for drug delivery systems. In *Polysaccharides in Medicinal Applications*;

Dumitriu, S. Ed.; Dekker: New York, 1996; pp 705-764; Coviello, T.; Matricardi, P.; Marianecchi, C; Alhaique, F. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *J. Control. Rel.* **2007**, 119, 5-24 및 Kong, H.; Mooney, D. J. Polysaccharide-based hydrogels in tissue engineering. In Polysaccharides, 2nd ed.; Dumitriu, S., Ed.; Dekker: New York, 2005; pp 817-837] 참조). 또한, 이들은 식품 제형에서 향미 캡슐화용으로 사용되어 왔다 (예를 들어, 문헌 [Madene, A.; Jacquot, M.; Scher, J.; Desobry, S. Flavour encapsulation and controlled release-a review. *International Journal of Food Science and Technology* **2006**, 41, 1-21] 참조).

[0167] 다당류의 배합물은 마이크로- 또는 나노입자의 수성 분산액을 합성하는데 사용된다. 소수성으로 개질된 다당류 예컨대 하이드록시프로필 셀룰로스 또는 하이드록시에틸 셀룰로스는 물중에서 나노입자를 자발적으로 형성하는 것으로 공지되어 있다. 카르복실산 기를 함유하는 다당류와 이들 중합체의 상호침투 중합체 네트워크가 합성된다. 도 1 은 3 개의 중요한 카르복시-함유 다당류의 화학 구조를 도시한다. 카르복시메틸셀룰로스 중추의 단량 단위체는 β -(1 \rightarrow 4) 결합으로 연결된 D 글루코오스 잔기로 구성된다. 알기네이트는 (1 \rightarrow 4)-연결된 β -D-마누론산 및 α -L-글루론산 단량체로 구성되고 이들의 양은 다양하고 알기네이트의 공급원에 좌우되는 중합체쇄에 따라 순차적으로 분배된다. 히알루론산은 교차되는 (1 \rightarrow 4)-연결된 2-아세트아미드-2-데옥시- β -D-글루코오스 및 (1 \rightarrow 3) 연결된 β -D-글루쿠론산으로 구성된 직쇄형 중합체이다.

[0168] 위장관에서 입자의 안정성을 증가시키기 위해, 입자는 가교되어 히드로겔을 형성한다. 목적 방출 동역학을 달성하기 위해 상이한 가교 기전을 조사하였다. 자유 라디칼 개시제 예컨대 퍼슬페이트 염, 또는 아스코르브산을 포함하는 산화환원계, 또는 자연 발생 가교제 예컨대 게니핀 (genipin) 을 사용하여 가교결합을 수행하였다. 또한, 이온성 가교결합을 탐구하였다. 또한, 음이온성 다당류 예컨대 젤란은, 식품 제형에서 바람직하지 않은 보락스와 같은 화학물질 대신 이온성 가교결합에 사용될 수 있다.

[0169] 카르복시 함유 히드로겔 입자는 위의 산성 환경에서 붕괴된 상태로 존재하는 것으로 예상된다. 이런 이유로, 상기 입자내의 캡슐화된 당 분자는 위에서 보유되어 있다. 히드로겔 입자는 이들이 소장 (pH 5 내지 7) 에 도달할 때까지 확장 상태를 달성할 것이고, 위에서보다 신속한 속도로 캡슐화된 당을 방출할 것이다.

[0170] 몇몇 연구원들이 제어성 방출을 위한 다당류 입자 및 히드로겔의 합성을 연구해왔다. 그러나, 이들 연구 대부분은 담체중에서 상대적 소수성 약물 또는 고분자 단백질을 혼입하는데 초점을 맞추었다. 본 연구의 목적은 당과 같은 친수성 저분자를 캡슐화하는 것이다. 히드로겔 입자와 수성 상 사이의 당 분자 평형 분할점을 측정한다. 다당류 담체 및 캡슐화된 다당류의 화학 구조상의 유사성으로 인해, 다당류 히드로겔의 캡슐화효능이 다른 히드로겔의 효능보다 우수한 것으로 예상된다.

[0171] 탄수화물용의 지연성 방출제로 보고된 연구는 소수에 불과하다. 문헌 [Fox, G. J.; Darlene, A. Method and composition for controlling the release of carbohydrates by encapsulation. U. S. Patent 5536156, July 16, 1996] 에서 Fox 및 Allen은 탄수화물 마이크로입자를 식용 지연-방출 코팅제로 코팅하였다. 경구로 섭취하는 경우, 코팅된 탄수화물은 시간적으로 지연되는 소화계로의 탄수화물 방출을 야기한다. 코팅된 입자는 30 내지 100 μ m의 크기였고 고체 입자 제형으로 저장되었다. 대조적으로, 출원인은 수성 배지중에 분산되는 제어성 방출 입자를 개발하고자 한다. 문헌 [Lake, M.; Smith, U. Composition and method for long-term glycemic control.. Int. Pat. Appl. WO/2006/022585, Feb 03, 2006] 에서 Lake 및 Smith는 당뇨병 환자에게서 개선된 장기간의 혈당 조절용으로 사용될 수 있는 전분 과립의 제조방법을 보고하였다. 지연-방출 전분 제형은 야간 저혈당증의 발생을 감소시키도록 설계되었고, 이때 환자는 취침시 전분 과립의 치료량을 섭취하게 된다. 문헌 [Zecher, D. C. Controlled release carbohydrate embedded in a crosslinked polysaccharide. Int. Pat. Appl. WO/2000/032064, Aug 6, 2000] 에서 Zecher는 공유결합으로 가교된 다당류로 구성된 탄수화물 조성물의 제어성 방출을 유사하게 보고하고 있다. 그러나, 가교된 탄수화물은 입자 형태가 아니었고, 수성 현탁액 형태가 아니었다.

[0172] 하기에 다당류 히드로겔의 합성 방법을 기재한다.

[0173] 소수성화된 다당류는 수성 환경중에서 이의 자가-집합 특성으로 인해 나노입자 합성을 강력히 보장한다. 문헌 [Akiyoshi, K.; Sunamoto, J. Supramolecular assembly of hydrophobized polysaccharides. *Supramolecular Science* **1996**, 3, 157-163] 에서 Akiyoshi 및 Sunamoto는 소수성물질 예컨대 콜레스테롤로 관능화된 다당류가 물중에서 분산되는 경우 자발적으로 나노입자를 형성하는 것을 발견하였다. 나노입자의 크기, 밀도 및 콜로이드 안정성이 소수성물질의 소수성 정도 및 접목 밀도를 맞춤으로써 제어될 수 있었다. 다당류 예컨대 풀루란, 텍스트란 및 만난은 다양한 소수성 기 예컨대 알킬 장쇄 및 콜레스테롤로 부분 치환되었

다. 예를 들어, 분자량 55 kDa의 폴루란이 콜레스테롤로 관능화되는 경우(글루코오스 100 단위체당 ~ 1.7 콜레스테롤 잔기), 20 내지 30 nm 크기의 나노입자를 자발적으로 형성하였다 (문헌 [Akiyoshi, K.; Deguchi, S.; Tajima, H.; Nishikawa, T.; Sunamota, J. Self-assembly of hydrophobized polysaccharide: Structure of hydrogel nanoparticle and complexation with organic compounds. *Proc. Japan Acad.* **1995**, 71, 15-19]).

콜레스테롤 포함 폴루란은 자가 응집하여 물중에서 현탁액의 초음파처리 후 단일 분산된 안정한 나노입자를 형성하였다. 심지어, 90 °C에서 1 시간 동안 가열한 후에도 응고가 발생하지 않았다. 이들 나노입자를 아드리마이신 항종양제와 같은 소수성 물질 (문헌 [Akiyoshi, K.; Taniguchi, I.; Fukui, H.; Sunamoto, J. Hydrogel nanoparticle formed by self-assembly of hydrophobized polysaccharide. Stabilization of adriamycin by complexation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **1996**, 42, 286-290]) 및 다양한 수용성 단백질을 호스팅하는데 사용하였으나, 수용성 저분자의 캡슐화는 보고되지 않았다.

[0174] 문헌 [Simi, C. K.; Abraham, T. E. Hydrophobic grafted and crosslinked starch nanoparticles for drug delivery. *Bioprocess and Biosystems Engineering* 2007, 30, 173-180]에서 Simi 및 Abraham은 과황산칼륨을 촉매로서 사용하여 전분에 지방산을 접목하였다. 개질 전분 분자로부터 생성된 나노입자는 삼인산 나트륨과 가교됨으로써 추가로 안정화되었다. 상기 나노입자를 소수성 약물의 캡슐화용으로 사용하였다.

[0175] 또한, 문헌 [Thielemans, W.; Belgacem, M. N.; Dufresne, A. Starch nanocrystals with large chain surface modifications. *Langmuir* **2006**, 22, 4804-4810]은 스테아르산 클로라이드 (소수성물질) 및 폴리(에틸렌 글리콜) 메틸 에테르 (친수성 분자) 를 사용하는 나노규모 전분 입자의 표면-개질에 성공적이었다. 문헌 [Woo, B. H.; Jiang, G.; Jo, Y. W.; DeLuca, P. P. Preparation and characterization of a composite PLGA and poly(acryloyl hydroxyethyl starch) microsphere system for protein delivery. *Pharmaceutical Research* **2001**, 18, 1600-1606]에는 아크릴로일-개질된 하이드록시에틸 전분을 사용하는 다당류 마이크로스피어의 합성이 보고되어 있다. 제어된 단백질 전달을 위해 단백질을 적재하는 마이크로스피어의 능력을 연구하였다.

[0176] 문헌 [Besheer, A.; Hause, G.; Kressler, J.; Mader, K. Hydrophobically modified hydroxyethyl starch: Synthesis, characterization, and aqueous self-assembly into nano-sized polymeric micelles and vesicles. *Biomacromolecules* **2007**, 8, 359-367]에서는 디시클로헥실 카르보디이미드(DCC) 및 디메틸아미노피리딘(DMAP)을 사용하는 경증 반응 조건하에서 하이드록시에틸 전분과 지방산(라우르산, 팔미트산 및 스테아르산)과 반응시켰다. 생성된 중합체는 자가-집합되어 20 내지 30 nm 교질입자 및 250 내지 350 nm의 중합체 소포를 형성하였다. 그러나, DCC 및 DMAP와 같은 화학물질은 잠재적으로 독성이 있고 식용 제형에는 사용될 수 없다.

[0177] 문헌 [Chakraborty, S.; Sahoo, B.; Teraoka, L.; Gross, R. A. Solution properties of starch nanoparticles in water and DMSO as studied by dynamic light scattering. *Carbohydrate Polymers* **2005**, 60, 475-481]에서 Chakraborty 등은 역동적인 빛 산란을 사용하여 물중에서 전분 나노입자의 용액 특성을 연구하였다. 나노입자를 Ecosynthetix (Lansing, MI)로부터 수득하였고, 가교제로서 글리옥살을 사용하여 옥수수 전분으로부터 합성하였다. 전분, 글리세롤 (건조 전분 18 중량%) 및 글리옥살 (0.1 내지 10 중량%)의 혼합물을 압출하여 가교된 전분 과립을 수득하였다. 과립을 극저온으로 분쇄하고 체로 걸러 직경 150 nm 보다 작은 입자를 수득하였다. 역동적인 빛 산란 또는 물중의 상기 입자는 평균 직경 40 내지 300 nm의 2개의 주요 집단으로 나타났다, 이는 단리된 전분 나노입자 및 그의 응집체 각각으로 구성되어 있었다. 입자 응집으로 인해 고농도 (~ 3 % w/w) 에서, 약 1 μm에서 제 3 피크가 나타났다. 입자 응집 제어단계는 탄수화물 나노입자의 설계에서 중요한 단계이다.

[0178] 제안된 다당류 히드로겔의 핵심 특징은 이들의 pH 반응성이다. 이상적으로, 히드로겔은 위의 산성 환경에서는 팽창되지 않아야 하지만, 소장으로 유입시에는 팽창되어 제어된 속도로 캡슐화 당을 방출해야만 한다. 이 부분은 다당류 매트릭스가 산성 환경에서 불용성이면서 보다 높은 pH 값에서 완전히 용해되는 극도의 경우이다.

[0179] 스크레로글루칸 (Scleroglucan) 은 분지형 호모다당류이고, 이는 가수분해 완료에 따라 D-글루코오스만을 제공한다. 상기 중합체는 (1→3)-연결된 β-D-글루코피라노실 단위체의 주요쇄로 구성된다. 주요쇄상의 모든 제 3 단위체에서, 중합체는 단일 (1→6)-연결된 β-D-글루코피라노실 단위체를 분지로서 포함한다. 스크레로글루칸의 글루코피라노스 측쇄는 일단 페리오데이트와 반응하여 알데히드 유도체를 형성한 후, 클로라이트와 반응하여 소위 스크러룩스로 지칭되는 카르복실화된 유도체를 생성하는 2 단계 반응을 사용하여 산화되었다

(예를 들어, 도 2 및 문헌[Coviello, T.; Palleschi, A.; Grassi, M.; Matricardi, P.; Bocchinfuso, G.; Alhaique, F. Scleroglucan: A versatile polysaccharide for modified drug delivery. *Molecules* **2005**, 10, 6-33] 참조). 산화제 및 다당류의 비를 다양하게 함으로써, 중합체를 상이한 정도로 산화시킬 수 있었다.

상기 60% 산화시 스크러록스는 pH에 의해 중재되는 가역성 졸-겔 전이를 제공하는 환경적 조건에 민감하게 됨이 발견되었다. 졸 및 겔 통과시 모델 분자의 침투 속도는 상이하게 되고, 그 결과, 위 및 소장 플루이드를 자극하는 2가지 각각의 환경에서 상이한 측면을 나타내며 스크러록스 정제로부터 방출된다.

[0180] 산성 매질에서, 높은 pH 값에서의 부식 및 용출이 우세하게 되면서, 투여 형태 주변 팽창 층 형성이 전달 속도를 측정하는데 있어서 기본 역할을 수행하였다. 제형중에서 산성 물질 예컨대 시트르산의 첨가는 만들어 낸 장액에서의 방출 속도를 감소시켰다. 그러나 위장관을 통과하는 통과 속도에 비해 전달 속도는 여전히 너무 빨랐다. 따라서, 다른 전략이 사용되었다. 우선 다당류를 유도체화시켜 측쇄상에 알데히드 기 또는 카르복실 기를 도입하였다. 그런 다음, 이들 기를 가교시켜 보다 안정한 3 차원 네트워크를 구축하였다.

[0181] Pitarresi 등은 자외선 조사에 의한 메타크릴 무수 관능화 탄수화물의 가교결합을 보고하였다. 우선 히알루론산을 메타크릴 무수물로 유도체화시켰다. 상대적으로 저분자량 (174 kDa) 인 히알루론산을 물중에 용해시켜 2 % (w/v) 용액을 형성하였다. 20 배 초과 (히알루론산 반복 단위체의 물에 비해)의 메타크릴산을 5N의 NaOH와 동시에 첨가하였다 (pH 8 내지 9로 유지). 반응물을 4℃로 유지하고 24 시간동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 에탄올중에서 침전시키고 생성물을 회수하고 원심분리 및 투과 크로마토그래피로 정제하였다.

[0182] Giezen 등은 전분 또는 전분 유도체가 디알데히드 또는 폴리알데히드를 사용하여 가교된 생중합체 나노입자를 제조하는 방법을 개시하였다(예를 들어, 문헌[Giezen, F. E.; Jongboom, R. O. J.; Fell, J.; Gotlieb, K. F.; Boersma, A. Biopolymer nanoparticles. U. S. Patent 6677386, Jan 13, 2004] 참조). 상기 공정동안 말레산, 옥살산 또는 시트르산과 같은 산과 더불어 가소제 및 글리세롤을 상기 공정에 사용하였다. 디알데히드 및 글리세롤과 같은 화합물들은 식품 성분으로서 적합하지 않음이 인지되어야 한다. 가교된 나노입자는 400 nm 미만의 평균 입자 크기를 가졌다. 이들 입자 10 중량%를 함유하는 수성 분산액의 점도는 150 mPas 미만이다(186 s⁻¹의 쉬어 속도로 측정).

[0183] 제형 점도는 입자 농도 증가에 따라 증가할 것으로 예상되었다. 제 1 근사치로서, 현탁액의 점도가 아인슈타인 방정식 $\eta = \eta_w (1 + 2.5\Phi)$ (식 중, η 는 분산액의 점도이고, η_w 는 수성 상의 점도이고, Φ 는 분산액 중의 입자 분획 부피이다)을 통한 입자 농도에 관한 것이었다. 입자 부피 분획은 방정식

$$\phi = \left[1 + \left(\frac{\rho_p}{\rho_w} \right) \cdot \left(\frac{1}{m} - 1 \right) \right]^{-1}$$

로 주어지고, 식중 ρ_p 는 입자의 밀도이고, ρ_w 는 수성 상의 밀도이고, m은 분산액중의 입자의 분획 질량이다. 또한, 분산액 점도는 상호입자간 거리 H에 의존적이고, 이는 분산액중의 인접 입자 2 개의 표면 사이의 평균거리이다. 6각형의 폐쇄 조밀 구조를 갖는 단일분산 입자의 집단을

$$H = D \left\{ \left(\frac{0.74}{\phi} \right)^{1/3} - 1 \right\}$$

위해, 상호입자간 거리는 방정식 로 주어지고, 식 중 D는 입자 직경이다.

그러므로, 분산액중의 중합체의 소정의 분획 질량에 대해 (즉, Φ 로 고정), 분산액 점도는 입자가 보다 적은 크기인 경우 보다 높은 것으로 예측된다. 본 실시예에서, 분산액의 점도는 물의 점도값(~ 1 mPas)에 근사되도록 맞추어진다.

[0184] Magnani 등은 알기네이트, 히알루로난 및 카르복시메틸셀룰로스를 사용하여 다당류 히드로겔을 합성하였다 (예를 들어, 문헌 [Magnani, A.; Rappuoli, R.; Lamponi, S.; Barbucci, R. Novel polysaccharide hydrogels: characterization and properties. *Polym. Adv. Technol.* **2000**, 11, 488-495 및 Barbucci, R.; Consumi, M.; Lamponi, S.; Leone, G. Polysaccharides based hydrogels for biological applications. *Macromol. Symp.* **2003**, 204, 37- 58] 참조). 가교 과정은 2-클로로-1-메틸피리디늄 요오다이드에 의해 카르복실레이트 잔기를 활성화하는 단계 및 1,3-디아미노프로판을 가교제로서 사용하는 단계를 포함한다. 나트륨 히알루로네이

트, 알기네이트 및 카르복시메틸 셀룰로스의 수용액을, 4 °C에서 강산 교환 수지 Dowex 50 WX8 (Fluka)로 처리함으로써 카르복실산 중에서 변형시켰다. 상기 용액을 5 % 테트라부틸암모늄 하이드록사이드 용액에 첨가하여 pH 8 내지 9를 달성하였다. 동결건조시킨 후, 다당류의 테트라부틸암모늄 염을 디메틸포르마이드(DMF)중에서 용해시켰다. 2-클로로-1-메틸피리딘 요오다이드의 화학량론적 양을 0 °C에서 유지된 상기 용액에 첨가하였다. 그런 다음, 가교된 디아민을 상기 용액에 과량으로 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하에 유지하였다. 트리에틸아민을 소량 첨가하여 반응을 촉진하였고, 요오드화 수소 포획자로서 활성화시켰다. 거대 겔을 수득하였다. 마이크로 또는 나노입자의 합성은 보고되지 않았다. 더욱이, 포함된 화학물질은 식품 제형에 적합하지 않다.

[0185]

Kabra 등은 상기의 보다 낮은 임계 용액 온도(LCST, 41°C)에서 디비닐 설펜으로 중합체를 가교함으로써 하이드록실프로필 셀룰로스의 거대 겔을 제조하였다 (예를 들어, 문헌 [Kabra, B. G.; Gehrke, S. H.; Spontak, R. J. Microporous, responsive hydroxypropyl cellulose gels. 1. Synthesis and microstructure. *Macromolecules* **1998**, 31, 2166-2173] 참조). Cai 등은 하이드록실프로필 셀룰로스 나노입자의 수성 현탁액을 제조하기 위해 동일 반응을 사용하였다(예를 들어, 문헌 [Cai, T.; Hu, Z.; Marquez, M. Synthesis and self-assembly of nearly monodisperse nanoparticles of a naturally occurring polymer. *Langmuir* **2004**, 20, 7355-7359] 참조). 고분자량(~ 10⁶ Da) 물질을 수산화나트륨 수용액 (pH 12) 중에서 용해시켰다. 도데실트리메틸암모늄 브로마이드 및 디비닐 설펜을 각각 계면활성제 및 가교제로서 첨가하였다. 상기 용액을 상기 LCST 온도로 약 3 시간 동안 가열하여 직경 170 nm 내지 430 nm의 나노입자를 생성하였다. 입자 농도는 0.1 중량% 미만이었다. 또한, Gao 등은 디비닐 설펜을 사용하는 자가-연계된 하이드록시프로필 셀룰로스 나노입자의 제자리 가교결합을 보고하였다 (예를 들어, 문헌 [Gao, J.; Haidar, G.; Lu, X.; Hu, Z. Self-association of hydroxypropylcellulose in water. *Macromolecules* **2001**, 34, 2242-2247] 참조).

[0186]

De Nooy 등은 카르복실산, 알데히드 및 이소시아나이드 사이의 반응을 사용하여(파세리니 3요소 축합) 다당류 히드로겔을 제조하였다 (예를 들어, 문헌 [De Nooy, A. E. J.; Masci, G.; Crescenzi, V. Versatile synthesis of polysaccharide hydrogels using the Passerini and Ugi multicomponent condensations. *Macromolecules* **1999**, 32, 1318-1320] 참조). 카르복실산 함유 탄수화물 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스 또는 히알루론산을 사용하여 히드로겔을 제조하였다. 카르복실산 기를 함유하지 않는 다당류 예컨대 스크레로글루칸 또는 풀루란을 TEMPO 를 사용하여 부분 산화시켜 알데히드 및 카르복실산 기를 도입하였다. Ugi 축합 반응은 추가 성분 아민을 포함한다. 축합 반응을 위해 포르말데히드 또는 글루타랄데히드를 아민 예컨대 1,5-디아미노펜탄 또는 염화암모늄과 함께 사용하였다. 또한, 키토산을 그의 구조중에 존재하는 아민 기로 인한 히드로겔 합성에서 사용하였다. 합성된 모든 겔은 거대 겔이었다. 마이크로- 또는 나노입자 합성은 보고되지 않았다. 더욱이, 알데히드 및 이소시아나이드는 통상적으로 식품 성분으로 안전하지 않은 것으로 사료된다.

[0187]

또한, 기타 가교 반응을 사용하여 제조된 공유결합으로 가교된 히드로겔이 보고되었다. Dou 등은 텍스트린, 하이드로프로필 셀룰로스 및 하이드로에틸 셀룰로스의 카르복시-관능화된 나노입자를 합성하였다 (예를 들어 문헌 [Dou, H.; Tang, M.; Yang, W.; Sun, K. One-pot synthesis, characterization, and drug loading of polysaccharide-based nanoparticles with carboxy functional groups. *Colloid Polym. Sci* **2007**, 285, 1043-1047] 참조). 그러나, 이들 과정은 화학물질 예컨대 니트르산, 아크릴산, 세륨(IV) 암모늄 니트레이트 및 N,N'-메틸렌 비스아크릴아미드를 사용하는 것을 포함하고, 이들은 식품 제형으로는 적합하지 않다. Yu 및 Hoffman은 모델 양이온성 단백질 라이조자임의 제어성 방출을 위한 화학적으로 가교된 나트륨 알기네이트/콘드로이틴 6-설페이트 히드로겔의 합성을 보고하였다 (예를 들어, 문헌 [Yu, X. J.; Hoffman, A. S. Polysaccharide hydrogels as drug delivery matrixes. *Proceedings of the 22nd International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*, 1995; Controlled Release Society; pp 352-353] 참조). 히드로겔은 PBS중에서는 비축합 상태로 존재하고 2가 양이온 용액중에서는 축합 상태로 존재함이 발견되었다. Chen 등은 펩티드 및 단백질의 비강 전달용으로 사용되는 몇몇 다당류 히드로겔을 검토하였다 (예를 들어, 문헌 [Chen, J.; Jo, S.; Park, K. Polysaccharide hydrogels for protein drug delivery. *Carbohydrate Polymers* **1995**, 28, 69-76] 참조). 인슐린 비강 전달용으로 설계된 이들 히드로겔은 45 μm 전분 마이크로스피어 (예를 들어, 문헌 [Illum, L.; Jørgensen, H.; Bisgaard, H.; Krogsgaard, O.; Rossing, N. Bioadhesive microspheres as a potential nasal drug delivery system. *Int. J. Pharm.* **1987**, 39, 189-199] 참조), 에피클로로하이드린 가교된 텍스트린 (예를 들어 문헌 [Edman, P.; Bjork, E. Routes of delivery: Case studies: (1) Nasal delivery of peptide drugs. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, 8, 165-177] 참조) 및 히알루론산 에스테르 마이크로스피어 (예를 들어, 문헌 [Illum, L.; Farraj, N. F.; Fisher, A. N.; Gill, L;

Miglietta, M.; Benedetti, L. M. Hyaluronic acid ester microspheres as a nasal delivery system for insulin. *J. Control. Rel.* **1994**, 29, 133-141] 참조)를 포함한다. 히알루론 에스테르의 마이크로스피어는 직경 10 내지 100 μm 이었다 (예를 들어, 문헌 [Benedetti, L. M.; Topp, E. M.; Stella, V. J. Microspheres of hyaluronic acid esters-Fabrication methods and in vitro hydrocortisone release. *J. Control. Rel.* **1990**, 13, 33-41] 참조).

[0188] 적합한 가교제의 선별은 식품 제형용의 다당류의 제조에서 핵심 단계이다. 명확하게는, 가교 화학물질의 독성이 그의 사용을 배제하도록 한다. 게니핀은 단백질 및 다당류용의 자연 발생 가교제이고, 이는 가데니아 (*gardenia*) 과일 추출물로부터 수득된다. 이는 다당류 히드로겔의 합성에서 현저하게 주목받고 있다. 또한, 이는 낮은 급성 독성 (쥐에서 LD_{50} i.v. 382 mg/kg) 을 갖고, 글루타랄데히드와 같은 기타 화학물질 가교제 대부분 보다 독성이 덜하다. 그의 구조는 도 2에서 도시한다.

[0189] Meena 는 주위 환경하에서 pH ~ 7 에서 수성 배지중의 가교 아가로스로 게니핀을 사용했다 (예를 들어, 문헌 [Meena, R.; Prasad, K.; Siddhanta, A. K. Preparation of genipin-fixed agarose hydrogel. *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, 104, 290-296] 참조). 게니핀은 대만의 Challenge Bioproducts Co.에서 구매했다. 사용된 게니핀의 양은 아가로스 질량의 약 0.8 중량%이었다. 게니핀-고정된 아가로스는 위장 환경을 제시하는 산성 매질 (pH 1.2) 에서 팽창이 감소되었다. 팽창 정도가 4.8 g/g이었던 반면, 가교된 아가로스 팽창은 6 g/g 이하였다. 상기 저자들은 약 85 시간 후 주위 환경하에서 최대 가교를 달성함을 보고하였다.

[0190] 다르게는, 가교는 자유라디칼을 사용하여 달성될 수 있다. 암모늄 퍼설페이트와 같은 자유 라디칼 개시제는 화학 물질의 GRAS 목록에 열거되어 있고, 식품 제형물에 사용될 수 있다.

[0191] 히드록실기를 함유하는 중합체의 잘 공지된 붕사 매개성 가교를 기반으로 하여, Palleschi 등은 붕사를 사용한 스크레로글루칸의 히드로겔을 합성하였다 (예를 들어 Palleschi, A.; Coviello, T.; Bocchinfuso, G.; Alhaique, F. Investigation of a new scleroglucan/Borax hydrogel: structure and drug release. *Int. J. Pharm.* **2006**, 322, 13-21 참조). 이들은 가교된 히드로겔로부터 모델 약물 테오필린, 비타민 B12 및 미오글로빈의 방출 동역학을 연구하였다. 이러한 히드로겔은 육안으로 보이는 겔이고, 마이크로스피어 (microsphere) 또는 나노스피어 (nanosphere) 가 아니다.

[0192] 겔란은 또한 이온성 가교제로 사용될 수 있다. 겔란은 반대이온, 특히 칼슘과 같은 2 가 이온의 존재 시의 겔화 특성에 대하여 잘 공지된 음이온성 미생물 다당류이다. 겔란은 스크레로글루칸에 대한 가교제로 사용되었다.

[0193] 카라기난은 D-갈락토오스 및 3,6-안히드로-D-갈락토오스 단위로 이루어지는 선형 설페이트화 생체 중합체이다. κ -카라기난 비드는 1 가 이온 (흔히 K^+) 및 때로 2 가 이온과 함께 겔화함으로써 제조된다. 알기네이트는 조류 (algae) 에 의해 제조되는 선형 다당류이고, 이는 다양한 양의 (1 \rightarrow 4)-연결된 β -D-만누론산 및 α -L-굴루론산 잔기를 함유한다. Mohamadnia 등은 나트륨 알기네이트 및 탄수화물 생체 중합체 κ -카라기난 (도 5) 의 이온적으로 가교된 비드를 합성하였다 (예를 들어, Mohamadnia, Z.; Zohuriaan-Mehr, M. J.; Kabiri, K.; Jamshidi, A.; Mobedi, H. pH-Sensitive IPN hydrogel beads of carrageenan-alginate for controlled drug delivery. *J. Bioactive Compat. Polym.* **2007**, 22, 342-356 및 Mohamadnia, Z.; Zohuriaan-Mehr, M. J.; Kabiri, K.; Jamshidi, A.; Mobedi, H. Ionically crosslinked carrageenan-alginate hydrogel beads. *Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition* 2008, 19, 47-59 참조). 알기네이트 겔화는 2 가 또는 3 가 양이온 (일반적으로 Ca^{2+}) 이 굴루론산 잔기와 이온적으로 상호 작용하는 경우에 일어나서, 3 차원 망상의 형성을 야기한다. 알기네이트- Ca^{2+} 히드로겔은 경구 약물 제형물의 제어된 방출에 대하여 연구되었다 (예를 들어 Bajpai, S. K.; Sharma, S. Investigation of swelling/degradation behavior of alginate beads crosslinked with Ca^{2+} and Ba^{2+} ions. *React. Func. Polym.* **2004**, 59, 129-140 참조).

[0194] Langer 등은 이온적으로 또는 공유결합적으로 가교된 히드로겔로 이루어지는 상호 침투 중합체 망상의 합성을 기재하였다 (예를 들어 Langer, R. S.; Anseth, K.; Elisseeff, J. H.; Sims, D. Semi-interpenetrating or interpenetrating polymer networks for drug delivery and tissue engineering. U.S. 특허 6,224,893, May 1, 2001 참조). 히알루론산, 텍스트란, 헤파린 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 헤파린, 알기네이트, 겔란 및 카라기난과 같은 탄수화물은 이온적으로 가교된 히드로겔을 합성하는데 사용된다. 공유결합적으로 가교된 히드로겔은 키토산 중합체 및 이소티오시아네트 가교제로 이루어진다. 히드로겔은, 생체 내에 주입되었

을 때 생물학적 활성 분자 또는 약물을 계속 유지할 수 있는 점착성 용액의 형태이다. 마이크로- 또는 나노 입자의 형성은 보고되지 않았다. 이소티오시아네이트 가교제의 사용은 식품 등급 히드로겔 합성에 적절하지 않을 수 있다.

[0195] 알기네이트 또는 카르복시메틸 셀룰로오스와 같은 다당류를 함유하는 카르복시 및 히드록시프로필 셀룰로오스와 같은 소수성으로 개질된 다당류의 배합물은 히드로겔 입자를 제조하는데 사용된다. 소수성으로 개질된 다당류는 물에서의 상 분리로 인한 자발적인 입자 형성을 야기하는 한편, 카르복실산기를 함유하는 다당류는 pH-반응성 거동을 부여하고 장내 체류 시간을 또한 증가시킬 것이다. 다당류의 배합물을 사용한 히드로겔 (육안으로 보이는 겔 및 수성 분산액 모두) 형성의 개관은 하기와 같다.

[0196] Ichikawa 등은 키토산의 자가-구축 (탈아세틸화도는 ~77% 임) 에 의한 0.5 중량% 농도의 나노입자 현탁액을 합성하였다 (예를 들어, Ichikawa, S.; Iwamoto, S.; Watanabe, J. Formation of biocompatible nanoparticles by self-assembly of enzymatic hydrolysates of chitosan and carboxymethyl cellulose. Biosci. Biotechnol. Biochem. **2005**, 69, 1637-1642 참조). 중합체는 각각 효소 키토사나아제 및 셀룰라아제로 가수 분해된다. 카르복시메틸 셀룰로오스의 카르복실레이트기와 키토산의 아미노기와의 사이의 정전기적 상호작용은 단지 2 개의 중합체의 용액을 혼합시킴으로써 나노입자의 자발적인 형성을 야기하였다. 입자 크기는 용액의 혼합비에, 또한 중합체의 분자량에 의해 가변적이다. 육안으로 보이는 겔의 형성을 막기 위해 혼합 전에 중합체를 가수 분해하고 분자량을 낮추는 것이 필요하였다.

[0197] Sergio 등은 알기네이트와 같은 산성 다당류, 및 키토산의 올리고당류 유도체와 같은 염기성 다당류로부터의 히드로겔의 제조를 보고하였다 (예를 들어, Sergio, P.; Ivan, D.; Eleonora, M. Hydrogels of polysaccharide mixtures for tissue engineering and as carriers of active compounds. Int. Pat. Appl. WO/2007/135114, Nov 29, 2007 참조). 이들은 정전기적 '비드 발생기 (bead generator)' 를 사용하여 870 μm 의 평균 지름을 갖는 마이크로캡슐의 합성을 기재하였다. 입자의 대안적 화학 합성 방법은 예를 들어 0.15 M NaCl 및 10 mM HEPES (pH 7.4) 에서 제조된 키토산의 락토오스 유도체 및 알기네이트의 용액을 혼합하는 것으로 이루어졌다. 총 중합체 농도는 2 % 이고, 폴리음이온 대 폴리양이온의 중량비는 3:1 이었다. 입자는 전형적으로 광학 현미경으로 이미지화될 수 있을 정도의 치수로 크다.

[0198] White 등은 키토산과 같은 염기성 다당류 및 히알루론산과 같은 음이온성 다당류를 사용하여 (피부과, 성형 수술, 비뇨기과 및 정형외과 분야에서의 적용을 위한) 히드로겔 필름을 제조하였다 (예를 들어, White, B. J.; Rodden, G. I. Compositions of semi-interpenetrating polymer network. Int. Pat. Appl. WO/2005/061611, July 7, 2005 참조)

[0199] Vieira 등은 산화 알기네이트 및 키토산과 배합된 산화 알기네이트의 히드로겔을 제조하였고, 이러한 약물과 항염산제 약물 피리메타민의 상호 작용을 연구하였다 (예를 들어, Vieira, E. F. S.; Cestari, A. R.; Airolidi, C; Loh, W. Polysaccharide-based hydrogels: Preparation, characterization and drug interaction behavior. Biomacromolecules **2008**, 9, 1195-1199 참조). 나트륨 퍼요오테이트를 사용해 나트륨 알기네이트를 부분적으로 산화시켜 2,3-디알데히드 알기네이트를 수득하였다. 퍼요오테이트를 다량 투석에 의해 완전히 제거하였다. 2,3-디알데히드 알기네이트의 겔화를 붕사의 존재 하에 CaCl_2 또는 키토산/ CaCl_2 로 달성하였다. 마이크로- 또는 나노입자의 합성은 보고되지 않았다.

[0200] Meena 등은 한천 및 나트륨 알기네이트 배합물과 아크릴아미드의 그래프트화를 기반으로 하는 히드로겔 시스템의 합성을 논의하였다 (예를 들어, Meena, R.; Chhatbar, M.; Prasad, K.; Siddhanta, A. K. Development of a robust hydrogel system based on agar and sodium alginate blend. Polym. Int. **2008**, 57, 329-336 참조). 한천 및 나트륨 알기네이트를 증류수에 개별적으로 용해시켰다. 90°C 에서 2 분 동안 마이크로파 조사를 사용하여 한천을 용해시키는 한편, 나트륨 알기네이트를 주변 온도에서 용해시켰다. 한천 및 나트륨 알기네이트의 배합물을 이를 상이한 비율로 한천을 혼합함으로써 제조되었다. 생성된 배합물을 냉각시키고, 겔을 형성하고, 이를 작은 조각으로 자르고, 이소프로판올로 탈수시켰다. 탈수되고, 경화된 겔 입자를 나일론 천을 통해 감압 하에 여과하고, 공기 중에서 건조시킨 후, 50°C 오븐에서 2 시간 동안 건조시켰다. 건조된 배합 샘플을 막자사발 및 막자를 사용하여 가루로 만들어 20-40 메시 입자를 수득하였다.

[0201] 스크렐로글루칸과 공-가교된 겔란으로 이루어지는 히드로겔이 또한 보고되었다 (예를 들어, Alhaique, F.; Coviello, T.; Rambone, G.; Carafa, M.; Murtas, E.; Riccieri, F. M.; Dentini, M.; Desideri, P. A gellan-scleroglucan co-crosslinked hydrogel for controlled drug delivery. Proceedings of the

International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials 1998, 25th 866-867). 히드로겔 중에서의 겔란 및 스크렐로글루칸 모두의 사용은 더 양호한 굳기 및 육안으로 보이는 히드로겔의 안정성을 야기하고, 게스트 분자의 더 느린 방출을 야기하였다. Ca^{2+} 가교 겔란 단독으로부터의 방출 속도는 바람직하지 않게 높았다.

[0202] 김 (Kim) 등은 개질 텍스트란의 광가교를 사용하여 다당류-기재 히드로겔을 합성하였다 (예를 들어, Kim, S. H.; Won, C. Y.; Chu, C. C. Synthesis and characterization of dextran-based hydrogel prepared by photocrosslinking. Carbohydrate Polymers **1999**, 40, 183-190 참조). 텍스트란은 (1→6)-연결된 α -D-글루코피라노실 잔기를 함유하고, 구조물에서 글루코오스 잔기 당 3 개의 히드록실기를 함유한다. 텍스트란을 먼저 브로모아세틸 브로마이드와 반응시켰다. 비닐기를 혼입시키기 위해 브로모아세틸화 텍스트란을 이후 나트륨 아크릴레이트와 반응시켰다. UV 광으로 아크릴화 텍스트란을 조사함으로써 광가교를 달성하였다. 이는 육안으로 보이는 겔이지만, 마이크로- 또는 나노입자는 아니었다.

[0203] 유사하게는, Reis 등은 전분과 글리시딜 메타크릴레이트를 반응시킴으로써 펜던트 (pendent) 비닐기를 도입하였다 (예를 들어, Reis, A. V.; Guilherme, M. R.; Moia, T. A.; Mattoso, L. H. C; Muniz, E. C; Tambourgi, E. B. Synthesis and characterization of starch-modified hydrogel as potential carrier for drug delivery system. J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem. **2008**, 46, 2567-2574 참조). 전분은 2 개의 구조적 성분 (아밀라아제 및 아밀로펙틴) 으로 이루어진 다당류이다. 아밀라아제는 250-300 개의 (1→4)-연결된 α -D-글루코오스 잔기로 이루어지는 직쇄이다. 아밀로펙틴은 α (1→4) 및 α (1→6) 결합을 갖는 약 1400 개의 D-글루코오스 잔기로 이루어지는 분지형 분자이다. 이는 총 전분의 약 80% 를 구성하며, 쉽게 가수분해될 수 있다. 도 7 에 도식적으로 나타낸 구조를 제공하는 글리시딜 메타크릴레이트와 전분의 반응에 의해 가교성 비닐기가 도입되었다.

[0204] Chen 등은 아세틸 클로라이드 및 메타크릴로일 클로라이드, 또는 에폭시 아크릴레이트와 당의 반응에 의해, 수크로스 및 같은 중합성 당류 단량체를 합성하였고, 이러한 단량체를 사용하여 히드로겔을 형성하였다 (예를 들어, Chen, J.; Bongjo, S.; Park, K. Hydrophilic, hydrophobic, and thermoreversible saccharide gels and foams, and methods for producing same. U. S. 특허 6018033, Jan 25, 2000 참조). 카이 (Cai) 등은 자유 라디칼 중합 방법을 통해 나노입자에 다당류 사슬을 화학적으로 연결할 수 있게 하는 비닐기를 공유결합적으로 부착시킴으로써 히드로프로필셀룰로오스를 유사하게 개질하였다 (예를 들어, Cai, T.; Hu, Z.; Ponder, B.; St. John, J.; Moro, D. Synthesis and study of and controlled release from nanoparticles and their networks based on functionalized hydroxypropylcellulose. Macromolecules **2003**, 36, 6559-6564 참조).

[0205] 상기 언급된 바와 같이, 친수성 분자의 캡슐화, 특히 수성 분산액의 담체에 대한 보고는 많지 않다. Edlund 및 Albertsson 은 헤미셀룰로오스-기재 히드로겔 마이크로스피어의 가교 밀도를 변화시켰고, 가교된 망상은 카페인과 같은 화합물의 작고 친수성인 분자의 급속한 방출을 지연시킬 수 없다는 것을 발견하였다 (예를 들어, Edlund, U.; Albertsson, A.-C. A microsphere system: hemicellulose-based hydrogels. Journal of Bioactive and Biocompatible Polymers **2008**, 23, 171-186 참조). 대조적으로, 단백질 (소 혈청 알부민) 과 같은 거대분자의 방출은 자유 확산 (Fickian diffusion) 에 의해 진행되는 방출과 함께 망상 메시 치수를 변화시킴으로써 조절될 수 있다. 다른 연구는 포획된 분자의 친수성도 및 치수의 동일한 의존성을 나타냈다.

[0206] 본 출원인은 제3나트륨 트리메타포스페이트 (TSTMP) 및 나트륨 트리폴리포스페이트 (STPP) 와 같은 상대적 무독성 가교제를 사용하여 히드록시프로필 셀룰로오스 마이크로겔을 합성하였다. 셀룰로오스와 프로필렌 산화물의 염기-촉매화 반응에 의해 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) 를 제조하였다. HPC 는 인간 소비용의 식품에 허용되며, 미국 식품 의약품 안전청 규정의 121.1160 섹션에 기재되어 있다 [Klug, E. D. Hydroxypropyl Cellulose. In Encyclopedia of Polymer Science and Technology; Bikales, N. M., Ed.; Wiley Interscience: New York, 1971; Vol. 15, pp 307-314]. 0.4 중량% 이하의 미반응 TSTMP 및 STPP 는 FDA 규정에 따른 식품에 허용될 수 있다. 식품 등급 전분의 제조에 FDA 에 의해 허용된 기타 시약, 예컨대 포스포릴 클로라이드, 아디페이트 및 아디프-아세트산 혼합 무수물은 또한 가교 반응에 사용될 수 있다. 에피클로로히드린과 같은 카르시노젠은, 비록 과거에는 전분의 가교에 사용되었을 지라도 명백하게 사용될 수 없다. 예를 들어 수산화나트륨의 존재 하에 TSTMP 를 사용하여 다당류를 함유하는 히드록실의 가교를 도식한 도 10 을 참조한다.

[0207] 제3나트륨 트리메타포스페이트를 사용한 전분의 가교는 전형적으로 pH 11.5 에서 수성 매질 중에 수행된다 [Xie, S. X.; Liu, Q.; Cui, S. W. Starch modification and application. In Food Carbohydrates: Chemistry, Physical Properties, and Applications; Cui, S. W. Ed.; Taylor & Francis: New York 2005; p.

358]. 반응을 40 °C 에서 2 내지 6 시간 동안 진행되게 하였다. 본 출원인은 상당히 높은 수산화나트륨 농도 및 반응 온도를 사용하여 상대적으로 높은 농도 (매크로페이즈 분리 없이 10 중량% 이하) 로 히드록시프로필 셀룰로오스 마이크로입자가 수득될 수 있다는 것을 발견하였다. 수산화나트륨은 가교 반응의 참가물질 뿐만 아니라, 명백하게 (충분히 높은 농도의 NaOH 에서) 심지어 실온에서도 입자 형성을 제공하는 히드록시프로필 셀룰로오스의 LCST 를 낮춘다.

[0208] Sigma-Aldrich 사제의 히드록시프로필 셀룰로오스 분말을 마이크로입자 합성에 사용하였다. HPC 중합체는

10,000 g/mol 의 수-평균 분자량, \overline{M}_n , 80,000 g/mol 의 중량-평균 분자량 \overline{M}_w , 2.5 의 치환도 DS, 3.7 의 물 치환 MS 를 가졌다. 치환도 DS 는 안히드로글루코오스 단위 당 치환된 히드록실기의 평균 수로 정의된다 [Klug, E. D. Hydroxypropyl Cellulose. In Encyclopedia of Polymer Science and Technology; Bikales, N. M., Ed.; Wiley Interscience: New York, 1971; Vol. 15, pp 307-314]. 물 치환, MS 는 안히드로글루코오스 단위 당 결합된 프로필렌 산화물의 평균 수로 정의된다.

[0209] 정제된 대두 레시틴 (MP Biomedicals) 약 15 mg 을 수산화나트륨 용액 (pH = 12) 5 ml 에 용해시켜 담황색 반 투명 액체를 수득하였다. 400 mg 의 HPC 를 상기 용액에 첨가하고, 교반하여 점착성 용액을 야기하였다.

또다른 바이알에서, 증류수 중에 TSTMP 의 12% (w/v) 용액을 제조하였다. 상기 TSTMP 용액 500 ml 를 이후 HPC/대두 레시틴 용액에 첨가하였다. 혼합물을 교반하여 균질한 용액을 수득하고, 이를 50 °C 에서 1 시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 스테인레스 스틸 ISFET pH 탐침을 사용하여 측정된, 생성 분산액의 pH 는 7.8 이었다. 수 μ l 의 4 M 염산을 사용하여 pH 를 7 로 조절하였다. HPC 분산액은 하기로 이루어진다: 약 10 ml 의 증류수 중의 400 mg 의 HPC (3.2 mmol 의 히드록실기), 15 mg (0.05 mmol) 의 대두 레시틴, 600 mg (2.0 mmol) 의 TSTMP, 및 약 12 mg (0.3 mmol) 의 수산화나트륨. 수-평균 입자 지름은 3.5 μ m 이고, 중량-평균 입자 지름은 3.7 μ m 이었다. 분산액의 점도는 약 11 cP 이었다. 증류수 중의 20% (w/v) 텍스트로스 용액 10 ml 을 이후 상기 분산액에 첨가하고, 혼합물을 60 °C 에서 10 분 동안 가열하였다.

텍스트로스의 첨가 이후에 수-평균 입자 지름은 거의 동일 (~5 μ m) 하게 유지되었다. 최종 분산액의 점도는 약 5 cP 이었다. 분산액 중 입자의 평균 지름은 ALVS-NIBS 고성능 입도 분석기 (High Performance Particle Sizer) (ALV-GmbH, Langen/Germany) 를 사용하여 측정하였다. 분산액 점도는 우벨로데 점도계 (Ubbelohde Viscometer) (Cannon Instrument Co., Pennsylvania) 를 사용하여 측정하였다.

[0210] 제형물이 50 °C 에서 1 시간 대신 3 시간 동안 가열되는 경우에 입자 크기 또는 분산액 점도에 유의한 차이는 없었다.

[0211] 또다른 제형물에서, 증류수 중의 HPC 의 4 % (w/v) 용액 10 ml 를 유리 바이알에 넣었다. 상기 용액에 수산화나트륨 펠렛 (310 mg, 7.75 mmol) 을 첨가하고, 용해시켰다. 수산화나트륨의 첨가는 탁한 균질 분산액을 야기하였다. TSTMP (600 mg, 1.96 mmol) 및 대두 레시틴 (14 mg, 0.043 mmol) 을 이후에 첨가하고 용해시켰다. 분산액을 50 °C 에서 1 시간 동안 가열하고, 이후 이를 실온으로 냉각시켰다. 상기 과정은 바이알 하부에 가라앉은 거대입자의 형성을 야기하였다. 냉각 이후 즉시, (자기 교반기를 사용하여) 분산액을 교반하고, 4 M 염산을 사용하여 pH 7 로 중화시켰다. 상청액 상 중의 수- 및 중량-평균 입자 지름은 각각 약 610 nm 및 690 nm 이었다. HPC 분산액의 점도는 약 1.6 cP 이었다. 증류수 중의 20% (w/v) 텍스트로스 용액 10 ml 를 이후 상기 분산액에 첨가하고, 혼합물을 60 °C 에서 10 분 동안 가열하였다. 텍스트로스의 첨가 이후에, 텍스트로스 로딩된 분산액에서의 수-평균 입자 지름은 약 1.6 μ m 이었고, 중량-평균 입자 지름은 약 2.2 μ m 이었다. 최종 분산액의 점도는 약 2 cP 이었다.

[0212] 또다른 구현예에서, 물 100 g 중의 HPC 4 g (31.9 mmol 의 히드록실기) 와 수산화나트륨 2.1 g (52.5 mmol) 및 TSTMP 1 g (3.27 mmol) 의 용액을 110 °C 에서 2 시간 동안 가열하여, 히드로겔 마이크로스피어의 형성을 야기하였다. 분산액을 실온으로 냉각시키고, 4 M 염산 약 4 ml 를 사용해 중화시켜, 약 22 cP 의 점도 및 약 3.4 μ m 의 중량-평균 입자 지름을 갖는 용액을 야기하였다. 20% (w/v) 텍스트로스 용액 104 ml 의 첨가는 10 % (w/v) 의 당 농도, 6.8 cP 의 점도 및 약 4.1 μ m 의 중량-평균 입자 지름을 갖는 최종 분산액을 생성하였다. 당 용액의 첨가 후에 제형물을 60 °C 에서 10 분 동안 가열하였다.

[0213] 또다른 제형물에서, 물 100 g 중에 용해된 HPC 8 g (63.7 mmol 의 히드록실기) 을 수산화나트륨 2.23 g (55.8 mmol) 및 TSTMP 1 g (3.27 mmol) 과 함께 가열하였다. 가열은 밀봉된 유리 반응기 중에서 2 시간 동안 110 °C 에서 수행하였다. 냉각 후에, 미반응된 수산화나트륨을 약 20 ml 의 4 M 염산을 사용하여 중화시켜, 약 4.3 μ m 의 중량-평균 입자 지름을 갖는 가교된 HPC 마이크로스피어의 분산액을 수득하였다. 분산액의 점도

는 약 31.2 cP 이었다. 20 % (w/v) 텍스트로스 용액 (120 ml) 을 이후 첨가하여 10 % (w/v) 텍스트로스, 3.3 % (w/v) HPC, 약 2.5 % (w/v) 염화나트륨을 갖는 제형물을 수득하였다. 당 첨가 이후에 분산액을 60 °C 에서 10 분 동안 가열하였다. 최종 분산액에서의 중량-평균 입자 지름은 약 4.5 μm 이었고, 분산액 점도는 약 31 cP 이었다. 분산액 점도는 용액이 혼합된 정도에 민감하다. 텍스트로스 용액이 제 2 가열 단계 (60 °C 에서 10분 동안) 이후에 첨가되는 경우, 생성된 분산액의 점도는 더 높다 (약 55 cP)

[0214] 히드록시프로필 셀룰로오스 및 나트륨 알기네이트의 마이크로입자 히드로겔 (CAS 번호 9005-38-3; American International Chemical, Inc., F-200) 을 하기와 같이 합성하였다. 10 mg 의 HPC (0.080 mmol 의 히드록실기) 를 1 ml 의 증류수에 용해시켰다. 이러한 용액에 1 ml 의 2.5 M NaOH 용액 (2.5 mmol NaOH), 20 mg (0.065 mmol) 의 제3나트륨 트리메타포스페이트, 10 mg 의 나트륨 알기네이트 및 2 mg (6.1 μmol) 의 대두 레시틴을 첨가하였다. 용액을 철저히 교반하였다. 심지어 수 액적의 농축 염산을 첨가한 (위의 산 환경과 유사한 약 2 의 최종 pH 를 야기함) 이후에도 안정하게 유지되는 흐린 분산액을 수득하였다.

[0215] 히드록시프로필 셀룰로오스는 41 °C 초과 의 온도일 때 수중에서 자가-구축한다. 상기 중합체 사슬의 자발적인 자가-구축이 발생하는 상기 온도는 하부 임계 공용 온도 (LCST: lower critical solution temperature) 로 불리운다. HPC 의 열적 자가-구축은 가역 과정이다. 마이크로입자로 이루어지는 개별적인 중합체 사슬은 용액이 LCST 미만으로 냉각되는 경우 물 분자에 의해 용매화된다. 제3나트륨 메타포스페이트 (TSTMP) 를 사용한 HPC 사슬의 가교는 용액이 임계 공용 온도 미만으로 냉각되는 경우 마이크로입자의 용해를 방지한다.

[0216] 또다른 기법에서, 가교는 아크릴로일 클로라이드 (또는 메타크릴로일 클로라이드) 를 사용해 아크릴로일 (또는 메타크릴로일) 기를 사용하여 다당류를 관능화시킴으로써 달성될 수 있다. 아크릴로일 에스테르의 형성은 다당류의 히드록실기를 갖는 아크릴로일 클로라이드의 반응으로부터 야기된다 (도 11). 그러나, 아크릴로일 클로라이드의 독성 때문에 관능화 중합체로부터 미반응된 아크릴로일 클로라이드를 완전히 제거하는 것이 중요하다. 비닐 관능화 HPC 는, 이후 아스코르브산 및 과산화수소와 같이 상대적으로 양성 (benign) 인 자유-라디칼 산화환원 반응-개시제, 또는 과황산칼륨과 같은 열적 개시제를 사용하여 LCST 초과일 때 수중에서 가교될 수 있다.

[0217] 따라서, 히드록시프로필 셀룰로오스 (8 mmol) 1 g 을 자기 교반 막대를 갖춘 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 고무 마개 (septum) 를 끼웠다. 중합체를 무수 디클로로메탄 20 ml 에 용해시켜 흐린, 점착성 용액을 수득하였다. 플라스크 중의 공기를 건조 질소로 퍼지시켰다. 트리에틸 아민 약 1 ml (7 mmol) 을 반응기에 주입한 후, 아크릴로일 클로라이드 약 520 μl (6.4 mmol) 를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 교반한 결과, 흐린 용액은 아크릴로일 클로라이드의 첨가 수분 이후에 맑아졌다. 용액을 하룻밤 동안 교반한 후, 아크릴화 히드록시프로필 셀룰로오스 생성물을 회수하고, 냉각 (~ 0 °C) 디에틸 에테르 및 아세톤에서 침전을 반복함으로써 정제하였다. 생성물을 40 °C 에서 진공 하에 건조시켰다. 아크릴화 HPC 중합체 약 40 mg 을 증류수 2 ml 에 용해시켜 실온에서 흐린 용액을 수득하였다. 대두 레시틴 약 65 mg (200 μmol) 을 상기 용액에 첨가하고 용해시켰다. HPC 및 대두 레시틴의 용액을 질소 기체를 버블링함으로써 탈산소화시킨 후, 탈기된 암모늄 퍼설페이트 용액 2 ml (9.1 mg, 40 μmol) 를 주입하였다. 용액을 70°C 에서 2 시간 동안 가열하여 가교된 아크릴화 히드록시프로필 셀룰로오스 입자의 분산액을 수득하였다. 수-평균 및 중량-평균 입자 지름은 각각 1.28 μm 및 1.34 μm 이었다.

[0218] 히드록시프로필 셀룰로오스 마이크로겔의 에멀전-기재 합성에서, 아크릴화 히드록시프로필 셀룰로오스 80 mg 을 디클로로메탄 2 ml 에 용해시켰다. 증류수 (4 ml) 를 상기 용액에 첨가하고 교반하여, 에멀전을 수득하였다. 아크릴화 히드록시프로필 셀룰로오스의 가교를 암모늄 퍼설페이트 및 텍스트로스의 산화환원 반응 시스템을 사용하여 35 °C 에서 수행하였다. 텍스트로스 (21.6 mg, 12 mmol) 를 에멀전에 용해시켰다. 증류수 (2 ml) 중의 암모늄 퍼설페이트 (27.4 mg, 0.12 mmol) 의 용액 2 ml 를 에멀전에 주입하여 가교 반응을 개시하였다. 생성된 분산액으로부터 디클로로메탄을 회전식 증발기를 사용해 제거하였다. 가교된 아크릴화 히드록시프로필 셀룰로오스 마이크로겔의 흐린 분산액을 수득하였다. 가교된 입자는 정치 시 바이알의 하부에 가라앉으므로, 상청액을 따라냄으로써 분말 형태로 분리될 수 있다. 가교는 퍼설페이트/글루코오스, 과산화수소/아스코르브산 등과 같은 산화환원 시스템을 사용하여 또한 수행될 수 있다.

[0219] 110°C 에서 2 시간 동안 가열된 400 mg HPC, 100 mg TSTMP, 200 mg NaOH, 10 ml 물 용액 (분산액은 농축 HCl 산으로 중화됨) 의 주사 전자 현미경 관찰은, SEM 하에서 보여지는 큰 (~ 1 μm) 정사각형 입자를 나타냈다. HPC 는 낮은 유리 전이 온도를 갖고, 실온에서 즉시 SEM 기관 상에 막을 형성한다. 그러나, SEM 을 사용하

여 나노입자를 이미지화하기는 어렵다.

[0220] 실시예 2

[0221] 상기 상세하게 설명된 본 발명의 다양한 양태에 추가로, 에너지원으로서 탄수화물 (CHO) 의 상대적 중요성의 기본적 이해는 본 발명의 운반 시스템의 설계에서 유용하다. 운동 선수의 운동 수행능 (exercise performance) 및 지구력 (endurance capacity) 을 증진시킬 수 있는 식품 제형물은 스포츠 및 운동 과학의 여러 연구의 초점이었다ⁱ. 운동 선수는 피로를 막기 위해 운동 동안 연료의 지속적 공급을 필요로 한다. 단백질, 지방 및 탄수화물은 모두 운동 선수의 규정식의 중요한 성분으로 고려되지만^{ii,iii}, 운동 선수를 위한 탄수화물이 풍부한 규정식에 대한 현재의 중요성은 약 90 년 이전에 수행된 연구에 그 기반을 갖는다. 이러한 초기 연구는 혈액 글루코오스 농도와 피로 사이의 관계를 제안하였다. 1924 년 Levine 등은 25-마일 마라톤 경주의 참여자를 위한 탄수화물이 풍부한 규정식이 증진된 달리기 능력 (경주를 완료하기까지의 시간으로서 측정됨) 및 경주자의 저혈당 방지를 야기한다는 것을 발견하였다^{iv}. 한편, Christensen 및 Hansen 은 운동 동안의 높은 지방 규정식이 운동 이후에 심각한 피로 및 소진을 야기하는 저혈당 및 신경성 저혈당을 일으킨다는 것을 보여 주었다^{v,vi,vii}. 이들은 이러한 증상이 운동 전에 탄수화물 규정식을 사용함으로써 방지될 수 있다는 것을 발견하였다.

[0222] 운동을 위한 에너지원으로서의 탄수화물, 지방 및 단백질의 상대적 중요성은 Coyle 에 의한 1995 년의 개관에서 구체화되었다^{viii}. Jeukendrup 에 의한 더 최근의 개관은 에너지원으로서의 탄수화물에 초점을 맞추었다ⁱ. 단백질 이화작용이 일반적으로 근육 수축에 필요한 에너지의 5% 미만에 기여할지라도^{ix}, 근육 글리코겐, 간 글리코겐 및 혈액 글루코오스 형태의 탄수화물, 및 혈장 지방산 및 근육내 트리글리세리드 형태의 지방이 정상적 상태의 유산소 운동의 주요 에너지원이다^{viii}. 인체는 지방으로서 많은 양의 에너지 (>300,000 kJ) 를 저장하지만^{x,ix}, 체지방은 심지어 보통의 운동 동안에도 즉시 산화가 가능하지 않다. 보통 내지 고강도 운동 (즉, 최대 산소 흡수 속도, V_{O2max} 의 60% 초과) 을 유지하기 위해 충분히 높은 속도로 지방을 산화시키는 것에 대한 근육의 제한된 능력은, 근육 글리코겐 및 혈액 글루코오스를 상기 운동 동안의 제 1 에너지원으로 만든다. 피로는 근육 글리코겐 및 혈액 글루코오스 저장이 소모되는 경우에 발생한다.

[0223] 간 글리코겐 (~80 g) 에서의 에너지 저장은 약 1280 kJ 이고, 근육 글리코겐 (~ 400 g) 에서의 에너지 저장은 약 6400 kJ 이며, 세포외 체액의 글루코오스 함량을 포함하는 혈액 글루코오스 (~ 10 g) 는 약 160 kJ 이다^{ix,xi}. 따라서, 약 P_{O2max} 의 약 80 % 로 집중 유산소 운동을 수행하는 4.5 L/분의 최대 산소 흡수 속도를 갖는 80 kg 의 운동 선수는, 약 75 kJ/분의 속도로 에너지를 소비할 것이고, 이는 약 105 분 이내에 내재적 탄수화물 저장의 소모를 야기한다. 운동 선수는 심지어 중간-강도의 운동 (60-75% P_{O2max}) 의 에너지 요구를 만족시키기 위해 충분한 속도로도 지방을 산화시킬 수 없을 것이다^{viii}. 이러한 요인은 운동 수행 105 분 이후에 불리하게 작용할 것으로 예상된다. 탄수화물 소비는 내재적 탄수화물 저장을 절약하고 피로를 막을 수 있다.

[0224] 많은 연구자들은 운동 이전 및 운동 동안의 탄수화물 소비가 고강도 운동 동안의 운동 선수의 피로를 지연시킬 수 있다는 것을 보고하였다^{xii,xiii,xiv,xv,xvi,xvii,xviii,xix,xx,xxi,xxii}. Jeukendrup 및 동료들은 40-75 g/시의 속도로 탄수화물이 소비되는 연구에서 증진된 운동 능력이 관찰되며, 탄수화물 섭취 속도가 75 g/시를 초과하는 경우에 추가적인 증진은 관찰되지 않는다는 것을 발견하였다ⁱ. 이들은 운동 동안의 중간 속도의 글루코오스 섭취 (35 g/시) 가 내재적 글루코오스 생산을 억제하고, 높은 속도의 글루코오스 섭취 (175 g/시) 는 내재적 글루코오스 생산을 완전히 차단시킨다는 것을 또한 측정하였다^{xxiv}. 또한, 이들은 높은 외인성 탄수화물 산화 속도 (>1 g/분) 및 이에 따라 감소된 근육 글리코겐 소비는, 글루코오스 규정식과 비교했을 때 조합된 글루코오스 및 프룩토오스 규정식에 대하여 수득된다는 것을 또한 발견하였다^{xxv}.

[0225] 운동 전 탄수화물 소비는 간 및 근육 글리코겐 저장량을 모두 증가시키므로, 통상적으로 피로를 지연시키고 운동 성능을 향상시키기 위해 실시된다.^{xxvi} 그러나, 그것은 또한 혈장 인슐린 농도의 증가를 야기할 수 있는데, 이는 운동의 개시시 근육 글루코오스 흡수를 증가시킬 것이고, 그 뒤에 저혈당증을 초래할 것이다.^{xxvi} Febbraio 등은 탄수화물 섭취가 운동 동안 내내 유지되는 경우에만 탄수화물의 운동 전 섭취가 유의함을 입

증했다.^{xxvi} CHO의 지속적 섭취는 운동선수에게 편리하지 않을 수 있다. 상기 문헌 중 대부분의 연구는 CHO의 지속적 섭취를 위해 정맥내 방법을 이용하거나, 참가자들이 CHO 덩어리를 10-15 분 마다 소비할 것을 요구한다. 이들 모두가 실용적이지 않다. 시판되는 제형물은 CHO를 지속적으로 전달할 능력이 없다. 본원에서 기술된 바와 같이, 본 발명자들은 CHO의 지속적 전달을 제공할 수 있는 하나 이상의 제형물을 개발했다.

[0226] 더 높은 혈장 인슐린 농도는 또한 지방 대사에 유해한 영향을 미친다. 지방산의 대사, 흡수 및 산화는 운동 동안 근육에 대한 에너지 공급원으로서의 인간 신체 내 최대 에너지 저장물 - 지방 조직 트리글리세리드 - 의 유용성을 결정한다. 지방 조직 트리글리세리드는 먼저 리파아제 효소에 의해 가수분해되어, 활동 근육에 의한 흡수를 위해 혈류 내로 자유 지방산을 방출해야 한다.^{ix,x} 근육내 트리글리세리드도 또한 지질분해를 거쳐 미토콘드리아에서의 산화를 위한 지방산 공급원으로서 작용할 수 있다. 낮은 운동 강도 ($< 25\% \dot{V}O_{2max}$)에서 그리고 단식 상태에서, 운동에 요구되는 거의 모든 에너지가 혈장 지방산으로부터 유래한다. 지방 산화는 $70\% \dot{V}O_{2max}$ 에서의 운동에 필요한 에너지의 50% 이하 (혈장 지방산 및 근육내 트리글리세리드로부터의 거의 동등한 기여로), 및 10-30 분 동안 지속되는 더욱 격렬한 운동에 필요한 에너지의 3분의 1 미만을 제공할 수 있다. 근육 글리코겐이 고갈 후, 근육의 지방 산화 능력은 에너지 이용률 약 $50\% \dot{V}O_{2max}$ 으로 제한된다.

[0227] 근육에 의한 산화를 위한 혈장 지방산의 이용가능성은 운동의 강도가 증가함에 따라 감소하는데, 이는 아마도 지방 조직 혈관에서 카테콜라민-자극된 혈관수축, 불충분한 지방 조직 혈류,^x 및 그러므로 지방 조직으로부터 활동 근육으로 지방산을 운반하기에 불충분한 알부민 전달 때문일 것이다.^{ix} 또한, 근육의 제한된 지방 산화 능력은 미토콘드리아 막을 통한 지방산의 카르니틴 팔미토일트랜스퍼라아제 자극된 수송의 속도 결정 단계 때문이다.^{viii} 근육 내 탄수화물의 존재는 지방 산화 및 미토콘드리아 막을 통한 지방 수송을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 운동전 CHO 부하로 인한 혈장 인슐린 농도의 증가는 지질분해^{xxvii} 및 지방 이용가능성^{xxviii}을 감소시키고, 운동 성능에 유해한 영향을 미친다. 심지어 혈장 인슐린 농도의 매우 적은 증가는 지질분해 속도를 기준선 수준 미만 50% 초과만큼 억제할 수 있다.^x

[0228] Coyle는 $74\% \dot{V}O_{2max}$ 에서 운동 동안 내내 탄수화물이 섭취되어 혈류 중 글루코오스 농도가 높게 유지되는 경우, 근육 글리코겐 이용이 운동의 후기 (3 내지 4 시간) 동안 최소였음을 입증했는데, 이는 혈중 글루코오스가 이 시간 동안 주된 탄수화물 공급원이었음을 지시한다.^{viii} 다른 연구들은 근육 글리코겐이 운동에 필수적이지 않음을 밝혔다.^{xxix}

[0229] 소장으로부터 전신 순환으로의 CHO의 흡수는 운동 동안 외인성 글루코오스를 에너지 공급원으로서 사용하는데 있어서 속도 제한 인자이다. 운동 동안 외인성 글루코오스가 산화될 수 있는 최대 속도는 약 1 g/분 이다.^{xxi}

[0230] 높은 혈당 지수를 갖는 탄수화물 예컨대, 글루코오스, 수크로오스, 및 말토덱스트린은 혈중 글루코오스 농도 및 탄수화물 산화를 유지시키고 운동 성능을 향상시키는데 동등하게 효과적이다.^{viii} 프룩토오스 섭취는 전형적으로 글루코오스 또는 수크로오스에 비해 성능을 향상시키는데 효과적이지 않은데, 이는 간이 프룩토오스를 글루코오스로 비교적 느린 속도로 전환시키기 때문이다. 프룩토오스 섭취는 글루코오스보다 간 글리코겐 저장을 4 배 증가시킨다.^{xxx} 프룩토오스가 주로 간에서 대사되는 한편, 글루코오스는 간을 우회하여 저장되거나 근육에 의해 산화된다. Jandrain 등은 중간 강도의 지속적인 운동 동안 프룩토오스가 반복적으로 섭취되는 경우, 높은 속도로 순환성 글루코오스로 전환됨에도 불구하고, 글루코오스보다 대사적으로 더 적게 이용가능함을 밝혔다.^{xxxi} 최근, Jeukendrup와 동료들은 중간 양의 글루코오스와 프룩토오스의 섭취가 동일 칼로리량의 글루코오스 단독의 경우보다 외인성 CHO 산화를 증가시키지 않음을 밝혔다.^{xxxii}

[0231] 그러나, 다른 연구들은 외인성 CHO 산화의 속도가 상이한 단당류 (예를 들어, 글루코오스, 프룩토오스, 및 수크로오스)의 혼합물을 사용함으로써 증가될 수 있음을 밝혔다.^{xxxiii} Jentjens 등은 글루코오스가 1.8 g 글루코오스/분의 속도로 섭취되는 경우, 외인성 CHO 산화의 속도가 0.83 g/분 으로 제한됨을 발견했다.^{xxxiv} 다른

한편으로는, 글루코오스 및 프룩토오스의 혼합물이 섭취되는 경우, 총 외인성 CHO 산화 속도 1.26 g/분 (52 % 증가) 이 달성될 수 있었다. Adopo 등에 의한 더 이전의 연구는 글루코오스 및 프룩토오스의 혼합물의 섭취가 동일 칼로리량의 글루코오스보다 더 높은 외인성 CHO 산화 속도를 초래했음을 밝혔다.^{xxxv} 외인성 글루코오스 및 프룩토오스의 산화 속도는 글루코오스만 소비된 경우의 속도보다 21 % 더 높았다. 상이한 단당류는 특이적 수송 단백질에 의해 장 내강을 통해 수송되기 때문에, 단당류의 혼합물은 단일 탄수화물보다 세포에 의한 더 높은 전체 흡수를 초래할 수 있다. 예를 들어, 글루코오스 및 갈락토오스는 장 세포막을 통해 나트륨-의존성 글루코오스 트랜스포터 1 (SGLT1) 로 지칭되는 수송 단백질에 의해 수송되는 한편, 프룩토오스는 글루코오스 트랜스포터 5 (GLUT5) 로 지칭되는 상이한 수송 단백질에 의해 수송된다. 원칙적으로, 글루코오스 및 프룩토오스 분자의 1 : 1 혼합물의 공급은 글루코오스 분자만 공급되는 경우에 비해 SGLT1 수송 경로에서의 트래픽을 2 배 감소시킬 것이다. CHO 의 흡수의 순 속도는 글루코오스 및 프룩토오스의 혼합물의 이용을 증가시킬 수 있지만, 프룩토오스는 에너지 공급원으로서 즉시 이용가능하지 않을 수 있는데, 이는 프룩토오스에서 글루코오스로의 간 전환 속도가 비교적 느리기 때문이다.

[0232] 또한, 소장으로의 혈류 속도가 CHO 흡수에 있어서 제한 인자일 수 있다. 고강도 운동 동안 소장으로의 혈류 속도가 상당히 감소한다 (참조, 표 4).^{xxxvi} 운동 동안 제한적 외인성 글루코오스 산화 속도의 이유는 또한 소장으로의 감소된 혈류 속도 때문일 수 있다. 또한, 간 글리코겐 합성 및 글리코겐분해는 소장으로부터의 공급 속도와 무관하게 글루코오스 산출량이 약 1.0 g/분을 초과하는 것을 허용하지 않을 것이다.

[0233] 표 4. 운동선수에서 휴식 및 동적 운동 동안 혈류 분포

	휴식		심한 운동	
	mL/분	% 총 심장 산출량	mL/분	% 총 심장 산출량
내장 (위, 소장, 대장, 췌장, 간 및 비장) ^{xxxvii}	1.4	24	0.3	1
신장	1.1	19	0.9	4
뇌	0.75	13	0.75	3
관상동맥	0.25	4	1	4
골격근	1.2	21	22	86
피부	0.5	9	0.6	2
기타	0.6	10	0.1	0.5
총 심장 산출량	5.8	100	25.65	100

[0234]

[0235] Pfeiffer, B. et al., Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. (2009) 19(5):485-503 은 위장 내성에 대한 탄수화물 겔의 효과를 논의한다. Hultson, C. et al., Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. (2009) 19(3):275-284 는 지속적 운동 동안 탄수화물 섭취로부터 위약 효과가 존재하지 않음을 보여준다. Currel, K. et al., Med. Sci. Sports Exerc. (2008) 40(2):275-281 은 하나 이상의 탄수화물의 섭취에 의한 인내 성능에 대한 것이다.

[0236] 실험 방법

[0237] 온도 반응성 중합체의 미세입자, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) 를, 중합체의 수용액을 그것의 하부 임계 공용 온도 초과로 가열함으로써 제조했다. 입자 내 중합체 사슬을 FDA 승인된 제3나트륨 트리메타포스페이트 (TSTMP) 를 사용하여 공유적으로 가교시켜, 미세입자 히드로겔을 수득했다. 입자에 텍스트로오스 (D-글루코오스) 를 로딩하고, 상이한 화학 조성 및 입자 농도의 제형물에 대해 포착된 텍스트로오스의 방출 속도를 연구했다. 수 팽윤성 히드로겔 입자 내에 존재하는 당이 지연된 방출에 이용가능했다. 나머지 당은 수상에 존재했고, 장 내강을 통한 즉시 흡수에 이용가능했다. 히드로겔 미세입자를 pH 반응성 점막부착성 중합체, 예컨대 나트륨 알기네이트로 코팅하여, 위장 방출에 대한 확산성 장벽을 제공했다. 시험관내 방출 동역학 및 생체내 방출 동역학 (2 가지 상이한 속도의 에너지 소비) 을 모두 실험적으로 확인했다. 본 발명의 지연 방출성 제형물에 대한 글루코오스 농도 대 시간 프로파일은 시판 중인 종래의 즉시 방출성 제형물, 및 기타 대조군을 능가하는 장점 및 명백한 차이점을 나타냈다.

[0238] 재료

[0239] 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC-SL, USP 등급) 를 Nippon Soda Co. Ltd. 로부터 수령했다. 정제된 대두 레시틴을 MP Biomedicals Inc., LLC (카탈로그 번호 102147) 로부터 구매했다. 나트륨 알기네이트 중합체 (나트륨 알기네이트 NF, F-200, SAHMUP 및 나트륨 알기네이트 NF, SALMUP) 를 American International Chemical, Inc. 로부터 수령했다. 제3나트륨 트리메타포스페이트 (TSTMP, 시약 등급) 및 나트륨 히드록시드 (시약 등급, > 98 %) 을 Sigma-Aldrich 로부터 구매했다. 글루코오스 옥시다아제/퍼옥시다아제 효소 (PGO 효소 캡슐, 제품 번호 P7119), o-디아니시딘 디히드로클로리드 (카탈로그 번호 D3252), 텍스트로오스 (카탈로그 번호 D9434) 및 염산 (37 %, 카탈로그 번호 320331) 을 Sigma-Aldrich 로부터 수득했다. Thin-N-Thik® 99 전분 및 Resista® 682 전분, 무수 시트르산, Staleydex® 333 텍스트로오스 및 Krystar® 300 결정성 프록토오스를 Tate & Lyle 로부터 수령했다. 식품 등급 대두 레시틴, UltraLec® P 테오일드 (Deoiled) 레시틴을 Archer Daniels Midland Company 로부터 수령했다. 식품 등급 계면활성제, 모노글리세리드의 디아세틸 타르타르산 에스테르 (DATEM, Panodan® 150 LP K-A) 를 Danisco 로부터 수령했다. 나트륨 히드록시드 (FCC 등급) 를 VWR 로부터 구매했다. 나트륨 벤조에이트 (FCC 등급) 를 Fischer Scientific 으로부터 구매했다. 식품 등급 칼륨 소르베이트 및 제3나트륨 트리메타포스페이트를 Spectrum Chemical Mfg. Corp. 로부터 구매했다. 모든 화학물질을 추가의 정제 없이 사용했다. 널리 사용되는 상업적 스포츠 음료, GATORADE® 를 생체내 실험에 대한 양성 대조군으로서 사용했다. GATORADE® 는 물, 고 프록토오스 옥수수 시럽 (글루코오스-프록토오스 시럽), 수크로오스 시럽, 시트르산, 천연 향료, 소금, 나트륨 시트레이트, 모노칼륨 포스페이트, 변성 식용 전분, 적색 염료 # 40, 및 로신의 글리세롤 에스테르로 이루어진다. 총 당 농도는 5.83 % (w/v) 이다. 나트륨 및 칼륨 농도는 각각 0.45 mg/ml 및 0.125 mg/ml 이다.

[0240] 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC).

[0241] 히드록시프로필 셀룰로오스는 온도-반응성 중합체이다. 중합체 용액의 하부 임계 공용 온도 (LCST) 초과로 가열되는 경우, 중합체-물 수소 결합의 열 파괴로 인해 수화 중합체 사슬은 물을 잃는다. 중합체 사슬이 소수성으로 변화되면서 용액으로부터 침전되어 나와, 미세입자를 형성한다. 소수성 상호작용에 의한 입자 형성은 가역적이다 - 분산액이 LCST 미만으로 냉각되는 경우 중합체 분자는 다시 가용성으로 변화된다. HPC 수용액의 하부 임계 공용 온도에 대한 상이한 첨가제의 효과를 시차 주사 열량계를 사용하여 확인했다. HPC의 수용액 (8 % w/v) 의 LCST 는 48 °C 였다. 4 ml 의 3.2 % (w/v) 대두 레시틴 용액을 8 % (w/v) HPC 용액 (10 ml) 에 첨가했을 때, LCST 의 변화가 관찰되지 않았다. 물 중 3 g 의 TSTMP 용액 (1.77 % w/v) 을 HPC 및 대두 레시틴을 함유하는 용액에 첨가했을 때, LCST 가 37 °C 로 감소했다. 마지막으로, 0.5 g 의 1.36 % w/v 나트륨 히드록시드 용액을 첨가하고, 분산액을 300 rpm 에서 교반하면서 1 시간 동안 50 °C 에서 가열했다. 중합체 입자의 고체 침전물을 가열 1 시간 후에 관찰했는데, 이는 실온으로 냉각시킨 후 용이하게 재분산될 수 있었다. 40 µL 의 4 N 염산을 첨가함으로써 분산액의 pH 를 약 7 로 조정했다. 텍스트로오스 (1.75 g) 를 분산액에 첨가하고, 교반에 의해 용해시켰다. 분산액 중 가교된 HPC 의 LCST 는 텍스트로오스의 첨가 후 약 32 °C 였다. 이러한 HPC 의 LCST 에 대한 첨가제의 효과의 측정으로부터, 심지어 가교제의 사용 없이도 입자 형성이 일어났음이 명백하다. 그러나, 화학적 가교는 더 넓은 범위의 이온 강도, 온도 및 pH 조건에 걸쳐 입자 통합성을 유지하는데 바람직하다.

[0242] 치환도 (DS) 및 물 치환 (MS) 은 HPC 분산액 중 가교 및 입자 형성에 영향을 미치는 중요한 파라미터이다. 셀룰로오스 분자 중 각각의 글루코오스 단위는 3 개의 히드록실기를 갖는다. 치환도는 프로필렌 옥시드와 반응한 무수글루코오스 단위 1 개 당 히드록실기의 평균 개수로서 정의된다.^{xxxviii} 그러므로, 치환도는 항상 3 이하이다. 물 치환은 글루코오스 단위 1 개 당 반응한 프로필렌 옥시드 분자의 평균 개수로서 정의된다. 물 치환은 일반적으로 치환도보다 크고, 3 초과일 수 있다. 물치환 대 치환도의 비는 중합체 중 히드록시프로필 측쇄의 평균 길이 (x+1, 도 12 참조) 를 제공한다.

[0243] 도 12 에 나타나 있는 HPC 중합체의 구조에 기초하여, 중합체 중 각각의 반복 단위의 평균 분자량이 (162.15 + 58.08 · MS) 와 동등함이 명백하다. 각각의 반복 단위는 3 개의 히드록실기를 갖는다. 따라서, HPC 중합체 1 그램 당 히드록실기의 몰수는 3/(162.15 + 58.08 · MS) 로 제공된다. HPC-SL 의 경우, 치환도는 1.9 이고, 물 치환은 약 2.1 이다. 따라서, 히드록실기의 농도는 중합체 1 그램 당 약 10.6 mmol 이다.

[0244] 분산액 합성

[0245] 반응 온도 50 °C 에서, HPC 사슬이 응집하여 미세입자를 형성했다. 입자 중 개별적 중합체 사슬을 도 13 에 나타난 반응을 이용하여 공유적으로 가교시켰다. 반응의 마지막에, 입자가 바이알의 바닥에 침강했다. 그러나, 입자는 실온으로 냉각시킨 후 약하게 교반함으로써 용이하게 재분산시킬 수 있었다.

[0246] 범용 스테인레스 스틸 ISFET 센서 탐침이 있는 IQ 150-77 pH/mV/온도 시스템 (IQ Scientific Instruments) 을 pH 측정에 사용했다. 분산액 중 입자 크기를 ALV-NIBS 고성능 입자 크기측정기를 사용하여 측정했다. 주사 전자 현미경검사를 JEOL JSM 6300 주사 전자 현미경을 사용하여 수행했다. 샘플 한 방울을 약 12 시간 동안 실온에서 알루미늄 스테브 (stub) 상에서 공기 건조시켰다. 건조 입자를 SEM 분석 전에 금의 전도층으로 스퍼터 (sputter) 코팅했다. 분산액의 점도를 Ubbelohde 점도계 (Cannon instruments Co., 크기 1C) 를 사용하여 측정했다. 점도계 상의 2 개의 기준점 사이에서 액체가 용출되는데 걸린 시간을 스탑워치를 사용하여 측정하고, 제형물의 점도를 '점도계 상수' (실험적으로 측정한 액체 밀도) 와 용출 시간의 곱으로서 계산했다. 시차 주사 열량측정 (DSC) 을 TA Instruments 시차 주사 열량계를 사용하여 수행했다. DSC 측정을 초고순도 질소의 비활성 대기 중에서 수행했다. PerkinElmer 일루미늄 팬 (# 02190062) 을 샘플 및 참조 모두에 대해 사용했다. 샘플을 75 °C 로 가열하고, 이 온도에서 1 분 동안 유지시킨 후, 20 °C 로 속도 10 °C/분으로 냉각시켰다. 샘플과 참조 사이의 열류의 차이를 측정하여 DSC 써모그램을 수득했다.

[0247] 히드로겔 미세입자 중 캡슐화된 글루코오스의 시험관내 방출 동역학을 PermeGear Side-Bi-Side 수평 확산 셀을 사용하여 확인했다. 확산 셀은 막으로 분리된 공급 및 수신 체임버로 이루어졌다. 막을 2 개의 체임버 사이에 배치하고, 체임버를 스테인레스 스틸 클램프로 함께 결합시켰다. 공급 및 수신 체임버는 부피가 각각 7 ml 였고, 구멍의 직경은 15 mm 였다. 공급 및 수신 체임버는 모두 자켓으로 둘러싸여 있었고, 이를 통해 온도 제어 수조로부터의 물이 순환되었다. 본원에서 기술되어 있는 방출 동역학 실험에 대해, 폴리에테르술폰 막을 그것의 친수성 및 산 내성 때문에 사용했다. 450 nm 공극 크기, 및 25 mm 직경의 폴리에테르술폰 막을 Sterlitech Corporation 으로부터 구매했다. 확산 셀 어셈블리를 자기 교반 플레이트 위에 놓았다. 수신 체임버의 내용물을 자기 교반 막대기를 사용하여 교반했다. 공급 체임버의 내용물은 교반하지 않았다. 글루코오스 농도를 시간의 함수로서 측정하기 위해, 마이크로주사기를 사용하여 수신 체임버로부터 100 µl 샘플을 빼내고, 동등 부피의 증류수로 대체했다.

[0248] 시험관내 실험에서 글루코오스 농도를 비색 글루코오스 옥시다아제 방법을 Sigma-Aldrich 프로토콜을 따라 사용하여 측정했다.^{xxxix} 글루코오스 옥시다아제/퍼옥시다아제 효소 용액을 Sigma 의 PGO 효소 1 캡슐을 갈색 병 내의 100 ml 의 물에 용해시킴으로써 제조했다. 각각의 캡슐은 500 단위의 글루코오스 옥시다아제 (아스페르길러스 니게르), 100 푸르푸로갈린 단위의 퍼옥시다아제 (호오스래디시) 및 완충 염을 함유했다. 병을 약하게 진탕하면서 여러번 뒤집어서 캡슐을 용해시켰다. 50 mg 의 o-디아니시딘 디히드로클로리드를 20 ml 의 물에 용해시킴으로써 o-디아니시딘 용액을 제조했다. 100 ml 의 PGO 효소 용액 및 1.6 ml 의 o-디아니시딘 디히드로클로리드 용액을 혼합함으로써 PGO-효소 반응 용액을 제조했다. 용액을 여러번 뒤집거나 약하게 진탕시켜서 혼합했다. 물 중 글루코오스 표준 0.05 mg/ml 를 제조했다. 글루코오스 함유 샘플을 PGO 효소 반응 용액에 첨가했다. 반응을 실온에서 약 45 분 내에 완료될 때까지 진행시켰다. 최종 흡광도를 PerkinElmer Lambda 650 UV-가시광선 분광광도계를 450 nm 파장에서 사용하여 측정했다. 샘플의 글루코오스 농도를 하기와 같이 측정했다:

$$\text{[0249] 샘플 글루코오스 농도 (mg/ml)} = \frac{\text{흡광도(시험)} \times \text{샘플의 희석도} \times 0.05 \text{ mg/ml}}{\text{흡광도(표준)}}$$

[0250] 도 14 는 글루코오스의 효소 측정에 대한 반응식을 나타낸다.

[0251] 글루코오스를 글루코오스 옥시다아제에 의해 글루콘산 및 과산화수소로 산화시킨다 (도 14). 과산화수소는 퍼옥시다아제의 존재 하에 o-디아니시딘과 반응하여 유색 산물을 형성한다. 450 nm 에서 측정한 갈색의 강도는 원래의 글루코오스 농도에 비례했다.

[0252] 생체내 방출 동역학

[0253] LifeScan 에 의해 판매되는 OneTouch Ultra 혈액 글루코오스 바이오센서를 사용하여 혈중 글루코오스 농도를 측정했다. OneTouch Ultra 혈액 글루코오스 모니터링 시스템은 농도 분석을 위해 오직 1 ml 의 혈액 및 5 초를 요구하는 진보한 전기화학적 바이오센서 시험 스트립을 사용한다.^{xi} 시험 스트립은 혈액을 시험 스트립으로 자동으로 빨아들이는 디자인이 특징이다.

[0254] 연구의 비운동 부문의 경우, 대상체에게 하기를 지시했다:

[0255] 1. 실험 전 24 시간 동안 격렬한 운동을 피한다.

- [0256] 2. 실험 전 10 시간 이상 동안 밤새 단식한다.
- [0257] 3. 앓은 채로, 혈중 글루코오스 농도를 측정할 목적으로, 종래의 스프링식 1 회용 란센 및 소형 (handheld) 글루코오스 측정기를 사용하여 혈액을 채취하고 분석한다. 45 분 내에 3 회까지 초기 측정치를 획득하고 기록하여 기준선 글루코오스 수준을 정립했다.
- [0258] 4. 400 ml 의 시험 제형물, 물 (대조군), 수성 텍스트로오스 용액 또는 GATORADE® (양성 대조군) 를 약 2 분 내에 소비한다.
- [0259] 5. 앓은 채로, 혈액이 채취되고, 소형 글루코오스 측정기를 사용하여 혈중 글루코오스 농도가 분석되게 한다. 보통 첫번째 90 분 동안 5 분 마다, 그 후 240 분 이하 동안 15 분 마다 측정치를 획득하고 기록하여 혈중 글루코오스 농도 대 시간 프로파일을 획득했다.
- [0260] 상이한 시간에 측정한 혈중 글루코오스 농도로부터 단식 상태 (기준선) 값을 뺀 후, 농도 대 시간 프로파일 아래의 면적을 단순한 Matlab 코드를 이용하는 사다리꼴 공식에 의해 결정했다.
- [0261] Precor Model 966i 러닝머신, 또는 이와 유사한 것을 동적 운동 연구에 사용했다. 연구의 운동 부분의 경우, 대상체에게 하기를 지시했다:
- [0262] 1. 실험 전 24 시간 동안 격렬한 운동을 피한다.
- [0263] 2. 실험 전 10 시간 이상 동안 밤새 단식한다.
- [0264] 3. 시험 시설로 들어가서 45 분 이하 동안 편안하게 앉아 있다.
- [0265] 4. 앓은 채로, 혈액 글루코오스 수준을 측정할 목적으로, 종래의 스프링식 1 회용 란센 및 소형 글루코오스 측정기를 사용하여 혈액이 채취되고 분석되게 한다. 45 분 내에 3 회까지 초기 측정치를 획득하고 기록하여 기준선 글루코오스 수준을 정립했다.
- [0266] 5. 기준선 글루코오스 수준의 정립 후, 러닝머신에서 속도 약 5 mph ($\sim 60\% V_{O_{2max}}$) 로 15 분 이하 동안 달린다. 지시된 시점에 대상에게 하기를 요청했다: 잠시 달리기를 중단한다; 혈중 글루코오스 수준을 측정할 목적으로, 종래의 스프링식 1 회용 란센 및 소형 글루코오스 측정기를 사용하여 혈액이 채취되고 분석되게 한다; 즉시 달리기를 재개하여 워업 시간의 완료시까지 달린다. 15 분 내에 3 회까지 초기 측정치를 획득하고 기록하여 운동 기준선 글루코오스 농도를 정립한다. 워업 시간 직후 400 ml 의 시험 제형물을 약 2 분 내에 소비한다.
- [0267] 6. 달리기를 이전의 페이스로 재개하고, 지시된 시점에 대상에게 하기를 요청했다: 잠시 달리기를 중단하고, 혈중 글루코오스 수준을 측정할 목적으로, 종래의 스프링식 1 회용 란센 및 소형 글루코오스 측정기를 사용하여 혈액이 채취되고 분석되게 하고, 각각의 샘플채취 후 즉시 달리기를 재개하여 운동 부분의 완료시까지 달린다. 대상에게 가능한 한 긴 시간 (195 분 이하) 동안 미리 설정된 페이스로 달리도록 지시했다. 정기적으로 측정치를 획득하고 기록하여 혈중 글루코오스 농도 대 시간 프로파일을 획득했다.
- [0268] 상이한 시간에 측정한 혈중 글루코오스 농도로부터 기준선 값을 뺀 후, 농도 대 시간 프로파일 아래의 면적을 결정했다.
- [0269] **실시예 2.1**
- [0270] 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC-SL, 4 g) 를 실온에서, 자기 교반기를 사용하여 250-ml Erlenmeyer 플라스크 내의 50 g 의 증류수에 용해시켰다. Erlenmeyer 플라스크 내의 HPC 용액에, 대두 레시틴의 수용액을 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반 하여 균질 연노란색 용액을 획득했다. 이 용액에 TSTMP 의 수용액을 3 개의 분취량으로 첨가했는데, 각각의 첨가 사이에 2 분 동안 교반했다. 제형물의 탁도가 TSTMP 의 첨가 후 증가했는데, 이는 입자 형성을 시사한다. 마지막으로, 나트륨 히드록시드의 수용액을 첨가하고, 분산액을 5 분 동안 교반했다. 이 분산액의 pH 를 pH 측정기를 사용하여 측정했고, 약 11.6 이었다. 획득된 제형물을 핫 플레이트 (Corning Instruments PC 620D) 를 사용하여 50 °C 에서 유지된 수조에서 2 시간 동안 가열하고, 자기 교반기를 사용하여 300 rpm 에서 교반했다. 고체 침전물이 반응 동안 형성되었다. Erlenmeyer 플라스크를 수조에서 빼내어, 실온으로 냉각되게 하고, 반응 동안 형성된 고체 침전물이 재분산되어 균일한 균질 분산액을 형성할 때까지 자기 교반기를 사용하여 혼합했다. 이 분산액의 pH 는 10.9 로 측정되었다. 분산액의 pH 를 4 N HCl 용액 (~ 30 내지 50 ml) 을 사용하여 7.8 로 조정했다. 그 후, 텍스트로오스 분말 (8.95 g)

을 첨가하고, 고체가 용해될 때까지 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반했다. 분산액을 300 rpm 에서 혼합하면서 20 분 동안 50 °C 에서 다시 가열했다. 형성된 침전물을 실온으로 냉각시킨 후, 자기 교반기를 사용하여 재분산시켰다.

[0271] 실시예 2.2

10 밀리리터의 8 % (w/v) HPC 용액을 유리 바이알에 담았다. 자기 교반기 (300 rpm) 및 교반 막대기 (5 mm L x 2 mm D) 를 사용하여 교반하면서, 대두 레시틴의 수용액을 바이알에 첨가했다. 계속 교반하면서, 이 용액에 TSTMP 의 용액을 한방울씩 첨가했다. 마지막으로, 0.5 ml 의 NaOH 용액을 첨가하고, 수득된 용액을 50 °C 에서 1 시간 동안 가열했다. 1 시간 후, 혼합물을 냉각시켰다. 백색 고체가 용액의 바닥에 침강했다. 침강된 고체상의 미세입자를 200 rpm 에서 (실온에서, 약 1 시간 동안) 혼합하여 재분산시켜, 투명한 균질 용액을 수득했다. 이렇게 수득된 분산액을 몇 마이크로리터의 4 N HCl 용액으로 중화시켰다. 분산액 중 최종 HPC 농도는 약 4.4 % (w/v) 였다. 텍스트로오스 분말 (1.85 g) 을 18.5 ml 의 4.4 % (w/v) HPC 분산액에 첨가했다. 분산액을 텍스트로오스의 용해가 완료될 때까지 교반했다. 방출 연구를 수행하기 전에 48 시간 이상이 경과했다.

평균 직경이 약 5.4 μm 인 히드록시프로필 셀룰로오스 미세입자를 수득했다 (참조, 도 15a 및 15b). 4.4 % (w/v) HPC 분산액의 점도는 실온에서 15.46 cP 였다 (텍스트로오스의 첨가 전에). 직경이 5.4 μm 초과인 몇 입자 (참조, 도 15c) 를 SEM 이미지에서 관찰했다.

[0274] 실시예 2.3

다당류 예컨대 소수성 변성 식용 전분 (Thin-N-Thik® 99 전분 및 Resista® 682 전분) 을 사용하여 히드로겔 미세입자를 형성했다. 800 mg 의 전분을 10 ml 의 증류수에 실온에서 용해시켜 탁하지만 균질한 분산액을 수득함으로써 8 % (w/v) 전분 용액을 제조했다. 그 후, 증류수 중 정제된 대두 레시틴, TSTMP 및 나트륨 히드록시드의 용액을 제조했다. 유리 바이알에 담긴 10 ml 의 전분 분산액에, 4 ml 의 대두 레시틴 용액을 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반했다. 이 혼합물에 3 ml 의 TSTMP 용액을 첨가했다. 5 분 동안 교반한 후, 0.5 ml 의 나트륨 히드록시드 용액을 첨가했다. 유리 바이알을 50 °C 의 유조 안에 배치하고, 60 분 동안 가열했다. 자기 교반기를 사용하여 진탕했고, 속도 300 rpm 을 반응 동안 유지했다. 60 분 후, 바이알을 유조로부터 제거하여, 실온으로 냉각되게 하고, 몇 마이크로리터의 4 M 염산 용액을 사용하여 pH 를 7 로 조정했다. 수득된 분산액 중 입자 크기가 표 5 에 제시되어 있다.

표 5. 소수성 변성 전분 분산액 중 입자 크기.

전분의 유형	질량 평균 입자 직경 (nm)
Thin-N-Thik® 99 전분	898
Resista® 682 전분	681.4

[0278] 실시예 2.4

하기 제형물을 2 리터 유리 반응기에서 증류수 및 식품 등급 화학물질을 사용하여 합성했다. 증류수 중 나트륨 알기네이트 (SALMUP), 대두 레시틴, 제3나트륨 트리메타포스페이트, 나트륨 히드록시드, 시트르산 및 텍스트로오스의 저장액을 제조했다. 나트륨 벤조에이트 및 칼륨 소르베이트의 저장액을 나트륨 벤조에이트 및 칼륨 소르베이트를 250 ml 의 증류수에 용해시킴으로써 제조했다. 2 리터 용량의 유럽형 테이퍼형 (tapered) 자켓이 있는 3-목 플라스크 (Chemglass, 카탈로그 번호 CG-1576-11) 에서 반응을 수행했다. 반응기의 내용물을 오버헤드 교반기 (IKA® RW-20), 및 테프론 교반기 블레이드 (Chemglass, 카탈로그 번호 CG-2080) 에 부착된 광택나는 유리 샤프트 (Chemglass, 카탈로그 번호 CG-2078-02) 로 이루어지는 진탕기를 사용하여 교반했다. 재순환 수조를 사용하여 반응기 자켓을 통과하는 물의 온도를 제어했다.

1 리터의 증류수를 실리콘 깔때기를 사용하여 플라스크의 측면 목을 통해 반응기 내로 부었다. 교반기의 속

도를 260 rpm 으로 설정했다. 반응기 자켓을 통해 흐르는 물은 실온이었다. 약 100 g HPC-SL 분말을 20 분에 걸쳐 실리콘 깔대기를 통해 반응기에 서서히 첨가하고, 약 60 분 동안 혼합하여, HPC 의 균질 (투명) 용액을 수득했다. 그 후, 대두 레시틴 용액을 반응기에 첨가했다. 약 5 분 동안 혼합한 후, TSTMP 용액을 첨가하고, 반응기의 내용물을 추가로 5 분 동안 혼합했다. 마지막으로, 나트륨 히드록시드를 반응기에 첨가하고 혼합했다. 수득된 용액의 pH 가 약 11.1 로 측정되었다.

[0281] 수조의 온도를 50 °C 로 설정했다. 수조의 온도가 50 °C 에 도달한 후, 반응기 내용물을 이 온도에서 90 분 동안 가열했다. 90 분 후, 백색 고체가 반응기의 바닥으로 침강했다. 반응기의 자켓으로부터 뜨거운 물을 빼내고, 냉수 (~ 10 °C) 를 순환시킴으로써 반응기 내용물을 냉각시켰다. 반응기 내용물을 약 1 시간 동안 혼합하여, 침강된 고체를 수상에서 재분산하여 균질 분산액을 수득했다. 분산액의 pH 를 측정하여, 10.3 임을 확인했다.

[0282] 시트르산 용액을 첨가하여 pH 를 7 로 조정했다. 그 후, 400.1 g 의 텍스트로오스 용액 (100 % w/v) 을 반응기에 첨가하고, 내용물을 약 10 분 동안 혼합했다. 마지막으로, 나트륨 알기네이트 용액을 깔대기를 통해 첨가했다. 깔대기에 부착된 채로 남아있는 임의의 나트륨 알기네이트를 33 g 의 텍스트로오스 용액을 사용하여 반응기 내로 세정했다. 10 분의 혼합 후, 칼륨 소르베이트 용액 및 나트륨 벤조에이트를 함유하는 용액을 첨가했다. 분산액의 pH 를 시트르산 용액을 사용하여 3.8 로 낮췄다.

[0283] 분산액 중 입자의 수 평균 직경은 약 4.1 μm 였고, 질량 평균 직경은 약 4.3 μm 였다. 분산액의 점도는 약 32.2 cP 였다. pH 는 약 3.8 이었다. 실온 밀도는 약 1.2 g/ml 였다. 실시예 2.4 의 원래의 분산액의 일부를 동등 질량의 물을 첨가함으로써 희석하여 점도가 11.7 cP 인 희석된 분산액을 수득했다.

[0284] 실시예 2.5

[0285] 상기 기술된 절차를 사용하여, 제형물의 또다른 배치를 합성하고 4 부분으로 분할했다. 이들 각각은 상이한 양의 당 텍스트로오스 및 프룩토오스를 함유했다. 이들 샘플의 전체 조성, 입자 크기 및 점도가 표 6 에 제시되어 있다.

[0286] 표 6. 텍스트로오스 및 프룩토오스를 함유하는 지연 방출 제형물. "v" 표시는 조성물이 성분을 함유하는 것을 나타냄.

성분	2.5A	2.5B	2.5C	2.5D
증류수	✓	✓	✓	✓
텍스트로오스+프룩토오스	5.1 %	5.1 %	5.1 %	5.1 %
텍스트로오스/프룩토오스	1/3	3/1	1/1	1/0
히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC-SL)	2.6 %	2.6 %	2.6 %	2.6 %
나트륨 알기네이트 (SALMUP)	✓	✓	✓	✓
대두 레시틴	✓	✓	✓	✓
TSTMP	✓	✓	✓	✓
NaOH	✓	✓	✓	✓
시트르산	✓	✓	✓	✓
나트륨 벤조에이트	✓	✓	✓	✓
칼륨 소르베이트	✓	✓	✓	✓
최종 pH	3.8	3.8	3.8	3.8
수 평균 입자 직경	4.66 μm	4.56 μm	4.16 μm	4.90 μm
질량 평균 입자 직경	4.94 μm	4.62 μm	4.44 μm	4.96 μm
실온 점도	13.7 cP	12.5 cP	12.4 cP	12.4 cP

[0287]

[0288] 실시예 2.6

[0289] 대두 레시틴, 제3나트륨 트리메타포스페이트 (TSTMP), 수산화나트륨 및 나트륨 알기네이트의 수용액을, 각각의 화합물을 증류수에 용해하여 각각 제조하였다. 무수 시트르산을 또한 증류수에 용해하였다. 나트륨 벤

조에이트 및 칼륨 소르베이트를 증류수에 용해하여 물 중 나트륨 벤조에이트 및 칼륨 소르베이트의 용액을 또한 제조하였다. 또한, 151 g 의 텍스트로오스를 172 g 증류수에 용해하여 물 중 텍스트로오스의 용액을 제조하였다.

[0290] 2 리터 용량의 유립식, 끝이 가는 3-구, 자켓 플라스크 (Chemglass, 카탈로그 번호 CG-1576-11) 내에서 히드로 겔 미세입자의 합성을 실행하였다. 오버헤드 교반기 (IKA® RW-20) 및 테플론 교반기 날 (Chemglass, 카탈로그 번호 CG-2080) 에 부착된 연마된 유리 자루 (Chemglass, 카탈로그 번호 CG-2078-02) 로 이루어지는 교반장치를 사용하여 반응기의 내용물을 혼합하였다. 재순환 수조를 사용하여 반응기 자켓을 통과하는 물의 온도를 제어하였다.

[0291] 실리콘 깔때기를 사용하여 플라스크의 측구를 통해 증류수 (750 g) 를 반응기에 부었다. 교반기의 속도를 265 rpm 으로 설정하였다. 실온에서의 물을 반응기 자켓을 통해 재순환시켰다. 실리콘 깔때기를 사용하여 약 75.2 g HPC-SL 분말을 반응기 내 물에 20 분의 기간에 걸쳐 천천히 첨가하고, 약 60 분 동안 혼합하여 HPC 의 균질한 용액을 수득하였다. 대두 레시틴 용액을 반응기에 첨가하였다. 실온에서 5 분 동안 혼합한 후, TSTMP 용액을 첨가하고, 반응기의 내용물을 5 분 동안 추가로 혼합하였다. 마지막으로, 수산화나트륨을 반응기에 첨가하고 혼합하였다. 생성된 용액의 pH 는 약 11.1 인 것으로 측정되었다.

[0292] 수조의 온도를 50℃ 로 상승시켰다. 수조의 온도가 50℃ 에 도달한 후, 반응기 내용물을 상기 온도에서 90 분 동안 가열하였다. 90 분 후, 백색 고체가 반응기의 바닥에 침전되었다. 반응기 자켓으로부터의 고온수를 배출시키고, 냉수를 순환시켜 반응기 내용물을 냉각시켰다. 반응기 내용물을 약 1 시간 동안 혼합하고, 이 때 침전된 고체가 수성상 내에 재분산되어 균질한 분산액이 수득되었다. 분산액의 pH 를 측정하였고, 이는 10.3 인 것으로 발견되었다.

[0293] 시트르산 용액을 첨가하여 pH 를 6.5 로 조정하였다. 이후, 320 g 의 텍스트로오스 용액을 분산액에 첨가하고 10 분 동안 혼합하였다. 마지막으로, 나트륨 알기네이트 용액을 깔때기를 통해 첨가하였다. 깔때기에 부착되어 남아 있는 임의의 나트륨 알기네이트를, 33 g 텍스트로오스 용액을 사용하여 반응기 내로 씻어내렸다. 혼합 10 분 후, 나트륨 벤조에이트 및 칼륨 소르베이트 용액을 첨가하였다. 시트르산 용액을 사용하여 분산액의 pH 를 3.8 로 낮추었다.

[0294] 분산액 내 입자의 수 평균 직경은 약 4.5 μm 이고, 중량 평균 직경은 약 4.7 μm 이었다. 분산액의 점도는 약 38.7 cP 였다.

[0295] 실시예 2.7

[0296] 식품첨가물 등급 화학약품을 사용하여 1.5 리터 규모로 제형물의 합성을 실행하였다. 대두 레시틴, TSTMP, 수산화나트륨, 나트륨 알기네이트, 나트륨 벤조에이트 및 칼륨 소르베이트의 수용액을 먼저 개별적으로 제조하였다. 무수 시트르산을 또한 증류수에 용해하였다.

[0297] 2 리터 용량의 유립식, 끝이 가는 3-구, 자켓 유리 플라스크 (Chemglass, 카탈로그 번호 CG- 1576-11) 내에서 반응을 실행하였다. 오버헤드 교반기 (IKA® RW-20) 및 테플론 교반기 날 (Chemglass, 카탈로그 번호 CG-2080) 에 부착된 연마된 유리 자루 (Chemglass, 카탈로그 번호 CG-2078-02) 로 이루어지는 교반장치를 사용하여 반응기의 내용물을 혼합하였다. 재순환 수조를 사용하여 반응기 자켓을 통과하는 물의 온도를 제어하였다.

[0298] 실리콘 깔때기를 사용하여 플라스크의 측구를 통해 증류수 (750 g) 를 반응기에 부었다. 교반기의 속도를 265 rpm 으로 설정하였다. 반응기 자켓을 통과하여 흐르는 물은 실온이었다. 실리콘 깔때기를 통해 HPC-SL 분말 (75.2 g) 을 반응기에 20 분의 기간에 걸쳐 첨가하고, 실온에서 60 분 동안 혼합하여 HPC 의 균질한 (투명) 용액을 수득하였다. 이후 대두 레시틴 용액을 반응기에 첨가하였다. 5 분 동안 혼합한 후, TSTMP 용액을 첨가하고, 반응기의 내용물을 5 분 동안 추가로 혼합하였다. 마지막으로, 수산화나트륨을 반응기에 첨가하고 혼합하였다. 생성된 용액의 pH 는 약 11.1 인 것으로 측정되었다.

[0299] 수조의 온도를 50℃ 로 설정하였다. 수조의 온도가 50℃ 에 도달한 후, 반응기 내용물을 상기 온도에서 120 분 동안 가열하였다. 120 분 후, 백색 고체가 반응기 바닥에 침전되었다. 반응기 자켓으로부터의 고온수를 배출시키고, 냉수를 순환시켜 반응기 내용물을 냉각시켰다. 약 1 시간 동안 추가로 혼합하여, 침전된 고체를 재분산시켜 균질한 분산액이 되게 하였다. 분산액의 pH 를 측정하였고, 이는 10.3 인 것으로 발견되었다. 시트르산 용액을 첨가하여 pH 를 약 6.6 으로 낮추었다. 이후, 텍스트로오스 (150 g) 를 분말로써 반응기에 첨가하고 내용물을 약 10 분 동안 혼합하였다. 마지막으로, SALMUP 용액을 깔때기를 통해 첨가하였다. 혼합 10 분 후, 나트륨 벤조에이트 및 칼륨 소르베이트를 함유하는 용액을 첨가하였다. 마지막

으로, 시트르산 용액을 사용하여 분산액의 pH 를 3.8 로 낮추었다.

[0300] 분산액 내 입자의 수 평균 직경은 약 4.2 μm 이고, 중량 평균 직경은 약 4.8 μm 이었다. 분산액의 점도는 약 36.7 cP 였다.

[0301] **실시예 2.8**

[0302] 실시예 2.1 의 제형물을 사용하였다. HPC 입자로부터의 텍스트로오스 방출속도를 pH 7 및 28℃ 의 온도에서 측정하였다. 분산액 내 HPC 의 LCST 미만이었기 때문에, 상기 온도를 선택하였다.

[0303] 28℃ 에서 작동하는 수조를 사용하여, 확산 셀 (diffusion cell) 의 공여체 및 수용체 구획의 가열 자켓을 통해 물을 순환시켰다. 7 mL 의 HPC 제형물을 투과 장치의 공여체 구획에 첨가하고, 7 mL 의 증류수 (pH ~ 7) 를 수용체 구획에 첨가하였다. 일정한 간격으로, 미량 주사기를 사용하여 수용체 구획 내 액체의 소 분취액 (0.1 mL) 을 빼내고, 동일한 부피의 증류수 (0.1 mL) 로 대체하였다. 분취액을 250 mL 용량 플라스크에 첨가하고, 증류수를 사용하여 희석하였다 (2500 배). 비색 글루코오스 옥시다아제 방법을 사용하여 글루코오스의 농도를 측정하였다.

[0304] HPC 분산액에 대한 수용체 구획 글루코오스 농도 대 시간 프로파일을, HPC 분산액으로서 동일한 전체 글루코오스 농도를 갖는 (8.7 중량%) 글루코오스 대조군에 대해 취득된 프로파일과 비교하였다.

[0305] 농도 대 시간 프로파일은 시험 제형물 및 대조군에 대해 꽤 상이하며 이는 실시예 2.1 의 제형물이 글루코오스의 지연 방출을 보였다는 것을 나타낸다. 예측한 바와 같이, 최종 글루코오스 농도는 글루코오스 대조군 (~ 54 mg/mL) 보다 HPC 분산액 (~ 38 mg/mL) 에 대해 더 낮았다. 실험 절차에는 글루코오스 수송 속도를 측정하기 위한 비-싱크 조건 (non-sink condition) 이 이용되었다. HPC 분산액 내 글루코오스 부분은 평형에서의 입자 내에 격리되어 남아있었다. 그러므로, 공여체 구획에서의 최종 농도는 글루코오스 대조군의 경우보다 더 낮았다.

[0306] **실시예 2.9**

[0307] 나트륨 알기네이트 (SALMUP) 분말을 실시예 2.1 에 기재된 20 g 의 제형물에 첨가하였다. 4 N 염산을 사용하여 최종 분산액의 pH 를 3.8 로 조정하였다. 제형물은 8.7% (w/w) 텍스트로오스, 3.9% (w/w) HPC, SALMUP, TSTMP 및 대두 레시틴을 함유하였다. 동일한 제형물을 동일 질량의 물로 희석하였다. 투과 장치를 사용하여 28℃ 에서 글루코오스 수송 속도를 측정하였다. 희석된 제형물은 4.3% (w/w) 텍스트로오스, 1.9% (w/w) HPC, SALMUP, TSTMP 및 대두 레시틴을 함유하였다. 글루코오스 수송 속도에 대한 희석의 영향을, 실시예 2.8 에서 기재된 절차에 따라 투과 장치를 사용하여 연구하였다. 도 17 은 원래 제형물 및 희석된 제형물에 대한 수용체 구획 글루코오스 농도 프로파일을 비교한다.

[0308] 농도 프로파일의 안정기 값 (plateau value) 은 1:1 희석에 대해 예측된 바와 같이, 원래 제형물보다 희석된 제형물에 대해 더 낮았다 (약 50%). 이는 또한 도 17 에 나타난 농도 프로파일에서 명백하여, 희석된 제형물이 원래 제형물에 비해 더 빠른 속도로 글루코오스를 방출하였다.

[0309] **실시예 2.10**

[0310] HPC 입자로부터의 텍스트로오스 방출 속도를 pH 7 및 37℃ 의 온도에서 측정하였다. 분산액 내 HPC 의 LCST 초과이고, 체온에 가깝기 때문에, 상기 온도를 선택하였다. 실시예 2.1 의 제형물을 사용하였다. 캡슐화된 글루코오스의 거의 대부분이 약 10 시간 후 방출되었다 (도 18). 온도가 LCST (예를 들어 37℃) 초과로 상승되는 경우, HPC 입자는 친수성에서 소수성으로의 변화를 거친다. 입자가 수축을 거침에 따라, 입자 내 존재한 글루코오스 분자는 물과 함께 방출된다. 이는 도 18 에서 명백하여, HPC 분산액이 동일한 총 농도의 글루코오스를 갖는 글루코오스 용액 (대조군) 대신 공여체 구획에 존재한 경우 수용체 구획 내 글루코오스 농도가 낮은 속도로 증가하였다.

[0311] **실시예 2.11**

[0312] HPC 입자로부터의 텍스트로오스 방출 속도를 pH 2 및 37℃ 의 온도에서 측정하였다. pH 2 의 값은 공복 상태에서의 위액의 pH 와 유사하다. 실시예 2.4 의 분산액을 사용하였다. 4 N 염산을 사용하여 분산액의 pH 를 2 로 조정하였다. 투과 장치의 자켓 내 물을 수조를 사용하여 37℃ 에서 유지시켰다. 7 mL 의 HPC 분산액을 공여체 구획에 첨가하고 7 mL 의 산성수 (pH 2, 염산) 를 수용체 구획에 첨가하였다. 선택된 시간 간격으로, 수용체 구획 내 액체의 0.1 mL 분취액을 빼내어, 동일 부피의 증류수로 대체하였다. 용량

플라스크를 사용하여, 빼낸 분취액을 10 배 희석하고, GM8 분석기 (Analox Instruments) 를 사용하여 글루코오스 농도를 측정하였다. 도 19 는 분산액 및 글루코오스 용액 (대조군) 에 대한 농도 프로파일을 나타낸다.

명백하게, 방출 속도는 글루코오스 용액보다 HPC 분산액에 대해 더 낮았다.

[0313] 실시예 2.12

[0314] 실시예 2.1 의 분산액을 사용하여, HPC 입자로부터의 텍스트로오스 방출 속도에 대한 pH 의 영향을 추가로 설명하였다. 4 N 염산을 사용하여 원래 분산액의 pH 를 약 7 로 조정하였다. 나트륨 알기네이트 (SALMUP) 분말을 20 g 의 상기 분산액에 첨가하고, 자석식 교반기를 사용하여 용해하였다. 글루코오스 방출 속도를 측정 (투과 장치 사용) 하기 몇 분 전, 나트륨 알기네이트를 함유한 약 10 g 의 분산액을 취하고, 4 N 염산을 사용하여 이의 pH 를 3.8 로 조정하였다. 4 N 염산을 사용하여, 남아 있는 10 g 의 분산액의 pH 를 2 로 조정하였다. 이렇게 수득된 세 가지 모든 분산액은 약 8.7% (w/w) 텍스트로오스, 3.9% (w/w) HPC, SALMUP, TSTMP 및 대두 레시틴을 함유하였다. 28°C 에서의 글루코오스 방출 동역학을, 실시예 2.8 에서 토의된 바와 같이 투과 장치를 사용하여 측정하였다. 공여체 구획은 7 mL 의 분산액을 함유하였다. 수용체 구획은, 공여체 구획에서의 분산액에서와 동일한 pH 로 산성화된 7 mL 의 증류수를 함유하였다. 비색 글루코오스 옥시다아제 방법을 사용하여 수용체 구획 내 글루코오스의 농도를 측정하였다. 도 20 은 pH 7, 3.8 및 2 에서 세 가지 분산액에 대한 수용체 구획 글루코오스 농도 프로파일을 비교한다. pH 7 및 3.8 에 대한 농도 프로파일에서는 거의 차이가 없었다. 그러나, 분산액의 pH 가 (알기네이트의) 카르복실산기의 pKa 보다 실질적으로 낮은 경우, 유의하게 상이한 농도 시간 프로파일이 관찰되었다. 상기 데이터는 HPC 입자 내 글루코오스 분자에 대한 확산 배리어를 생성하는데 있어서의 나트륨 알기네이트의 역할을 명백히 입증한다. 배리어 특성은, 분산액이 소비 후 위 환경에서 직면할 산성 pH 에서 증강된다.

[0315] 실시예 2.13

[0316] 약 12.85 oz (380 mL, 450 g) 의 실시예 2.4 의 분산액을 하룻밤 후 신속히 소비시켰다 (~ 10 시간). 제형물은 미국 식약청에 의해 "일반적으로 안전하다고 인식되는" (GRAS) 식품 첨가제인 것으로 고려되는 물질로 이루어졌다. 모든 성분량은 미국 식약청 및 WHO 에 의해 측정된 바와 같은 허용가능한 수준 내로 포함된다. HPC 분산액이 소비되기 전 1 시간 동안, 공복 상태 혈중 글루코오스 농도를 측정하여 기준선을 확립하였다. 분산액의 소비 후 명확한 간격으로 혈중 글루코오스 농도를 측정하였다 (도 21a). 도 21a 은 또한 380 mL 의 GATORADE® 소비 후 동일한 대상에 대한 혈중 글루코오스 농도 프로파일을 나타낸다. 도 21b 에서, 공복 상태, 기준선 글루코오스 농도를 뺀으로써 혈중 글루코오스 농도를 정상화하였다. HPC 분산액과 GATORADE® 모두 높은 혈당 지표 (혈중 글루코오스 농도에 있어서의 증가 속도에 반영된, 섭취된 탄수화물이 장 흡수에 이용가능한 속도의 측정값) 를 나타내었다.

[0317] 그러나, GATORADE® 대조군은 약 70 분에 혈중 글루코오스 농도에 있어서 가파른 감소를 나타내었는데, 이는 명백하게, 높은 혈당 지표 탄수화물에 대한 인슐린 반응 (고인슐린증) 때문이다.^{viii} 제-공급 상태에서 (HPC 분산액 소비 후), 혈중 인슐린 농도는 상승된 혈당 수준에 대해 반응하여 증가한다. 인슐린은 혈액으로부터 신체 세포로의 글루코오스 흡수를 증강시켜, 혈중 글루코오스 농도에서의 감소를 일으킨다. 인슐린의 저혈당 반응은, 결국 혈중 글루코오스 농도를 항상성 수준으로 되돌리는 간 글리코겐분해를 촉발하는 글루카곤에 반대된다. 명백하게, 이러한 과정은 45 분의 기간에 걸쳐 발생하였다 (GATORADE® 소비 후 50 분 내지 95 분; 도 21b 참조). 반대로, HPC 분산액은 제어 속도로 혈류로 글루코오스를 공급할 수 있었으며, 공복 상태 농도를 초과하는 혈중 글루코오스 수준을 약 170 분까지 지속시킬 수 있었다. HPC 분산액이 GATORADE® 대조군보다 약 75% 높은 전체 당 양을 함유하였으나, 인슐린 반응은 상대적으로 온건하였다. 혈중 글루코오스 농도에서의 최소값은 약 185 분까지 관찰되지 않았다.

[0318] 실시예 2.14

[0319] 도 22 는 실시예 2.5 의 HPC 분산액에 대한 혈중 글루코오스 농도 프로파일을 GATORADE® 대조군에 대한 것과 비교한다. 제형물은 미국 식약청에 의해 "일반적으로 안전하다고 인식되는" (GRAS) 식품 첨가제인 것으로 고려되는 물질로 이루어졌다. 모든 성분량은 미국 식약청 및 WHO 에 의해 측정된 바와 같은 허용가능한 수준 내로 포함된다. 동일한 부피 (380 mL) 의 두 제형물을 소비시켰다. 두 제형물 모두 유사한 당 농도를 함유하였다. 본 실시예의 HPC 분산액은 실시예 2.13 의 HPC 분산액 내 HPC 입자 총 수의 대략 절반을 갖는다. 따라서, 혈중 글루코오스 농도는 약 75 분까지만 공복 상태 농도 초과로 유지되었으며, 그럼에도 불구하고 이는 대조군보다 약 25 분 더 길었다.

[0320] 실시예 2.15

[0321] 상기 실시예는 혈중 글루코오스 농도 프로파일에 대한 두 가지 상이한 유형의 탄수화물, 즉 텍스트로오스 및 프룩토오스의 지연 방출의 영향을 설명한다. 프룩토오스가 근육 글리코겐 합성을 신속하게 촉진할 수 없음에도 불구하고,^{viii} 이는 인슐린 반응을 제어하고, 심지어 탄수화물 소비 2 시간 후 공복 상태에서의 값을 크게 초과하는 혈중 글루코오스 농도를 유지시키는데 사용될 수 있다 (도 23 참조). 실시예 2.5 (2.5A 및 2.5D)의 두 가지 상이한 HPC 분산액을 도 23에서 비교하였다. 한 분산액은 당으로서 텍스트로오스 단독을 함유한 한편, 다른 분산액은 텍스트로오스 및 프룩토오스 모두를 함유하였다. 두 번째 분산액 내 총 당 농도는 첫 번째 분산액 내 총 당 농도와 동일하였다. 동일한 부피 (380 mL)의 두 분산액 모두를 소비시키고, 혈당 반응을 측정하였다. 제형물은 미국 식약청에 의해 "일반적으로 안전하다고 인식되는" (GRAS) 식품 첨가제인 것으로 고려되는 물질로 이루어졌다. 모든 성분량은 미국 식약청 및 WHO에 의해 측정된 바와 같은 허용가능한 수준 내로 포함된다. 예측한 바와 같이, 주로 프룩토오스를 함유한 제형물이 더 낮은 혈당 지표를 갖는다는 것을 도 23에 나타내었다. 혈중 글루코오스 농도는 약 230 분까지 공복 상태 수준을 초과하였다. 프룩토오스의 글루코오스로의 간 전환에서의 대사 지연과 함께, HPC 분산액에 의해 제공된 지연 방출 메커니즘은 기준선을 초과하는 혈중 글루코오스 수준을 야기하였다.

[0322] 실시예 2.16

[0323] 실시예 2.7의 HPC 분산액에 대한 혈중 글루코오스 농도 프로파일을 대조군으로서 사용된 글루코오스 수용액과 비교하였다 (도 24 참조). 제형물은 미국 식약청에 의해 "일반적으로 안전하다고 인식되는" (GRAS) 식품 첨가제인 것으로 고려되는 물질로 이루어졌다. 모든 성분량은 미국 식약청 및 WHO에 의해 측정된 바와 같은 허용가능한 수준 내로 포함된다. 두 제형물 모두 유사한 전체 당 농도를 함유하였다 (~10 중량%). 혈중 글루코오스 농도는, 글루코오스 대조군 (~60 분)보다 HPC 분산액에 대해 더 긴 시간 동안 (~115 분) 공복 상태 수준을 초과한 채로 남아 있었다. 인슐린 반응은 또한, 즉시 방출 대조군과 비교하여 지연 방출 제형물에 대해 크게 덜 두드러졌다.

[0324] 실시예 2.17

[0325] 실시예 2.7의 분산액을 사용하여 HPC 분산액의 섭취 시기의 영향을 설명하였다. 제형물은 미국 식약청에 의해 "일반적으로 안전하다고 인식되는" (GRAS) 식품 첨가제인 것으로 고려되는 물질로 이루어졌다. 모든 성분량은 미국 식약청 및 WHO에 의해 측정된 바와 같은 허용가능한 수준 내로 포함된다. 380 mL (450 g) 볼루스의 제형물을 소비시켰다. 볼루스 용량에 대한 혈중 글루코오스 농도 대 시간 프로파일을, 동량의 제형물이 세 부분으로 섭취된 (각 부분은 127 mL (150 g)의 분산액으로 이루어짐) 실험에 대한 농도 프로파일과 비교하였다. 도 25로부터, 두 계획 모두 적어도 110 분까지 동안 혈중 글루코오스 농도의 기준선 초과 수준을 야기하였다는 것이 나타난다. 예측한 바와 같이, 더 작은 양의 탄수화물 분산액이 빈번히 소비된 경우 혈당 반응은 더 낮았다.

[0326] 실시예 2.18

[0327] 대조군으로서 GATORADE®을 사용하여, 실시예 2.7의 분산액을 사용하여 HPC 분산액의 섭취 시기의 영향을 설명하였다. 두 가지 별도의 실험에서, 380 mL (450 g)의 각 제형물을 세 부분으로 섭취시켰다 (각 부분은 127 mL (150 g)의 분산액으로 이루어짐). 혈중 글루코오스 농도를 도 26에서 비교하였다.

[0328] 실시예 2.19

[0329] 혈중 글루코오스 농도 프로파일에 대한 중간 강도 운동 (~60% $V_{O2\text{최대}}$) 전 지연 방출 탄수화물 공급의 영향을 상기 실시예에서 설명한다. 380 mL의 실시예 2.4의 HPC 분산액을 운동 전에 소비시켰다. 이 실험에 대한 대조군은 실시예 2.4의 HPC 분산액의 텍스트로오스 농도에 근접하기 위해 17.5 g의 텍스트로오스가 첨가된 380 mL의 GATORADE® 제형물이었다. 도 27에서 볼 수 있듯이, 혈중 글루코오스 농도는 대조군과 비교하여 HPC 분산액에 대해 50 분에서 유의하게 더 높았다. 상기 연구는 또한 대상이 가능한 동안 ~60% $V_{O2\text{최대}}$ 와 동등한 속도로 뛰는 경우 피로해지는 소요 시간의 함수로서 에너지 산출량을 측정하였다. HPC 분산액은 물 대조군보다 55% 초과이고, 양성 대조군, 17.5 g의 텍스트로오스가 첨가된 GATORADE® 제형물보다 31% 초과인 소요 시간을 산출해냈다.

[0330] 실시예 2.20

[0331] 혈중 글루코오스 농도 프로파일 하 영역을 사용하여 HPC 분산액의 혈당 영향을 분석하였다. 도 28 은 실시 예 2.13 내지 2.19 에서 설명한 상이한 제형물에 대한 혈중 글루코오스 농도 프로파일을 비교하는데 사용된 농도 시간 프로파일의 매개변수를 나타낸다. $C - C_b$ 는 기준선 값에 대한 혈중 글루코오스 농도이고, C_b 는 공복 상태에서의 혈중 글루코오스 농도이다 (실험 시작 전). 시간 $t = 0$ 은 실험의 시작에 상응한다 (예를 들어, CHO 제형물의 섭취). 시간, $t_{\text{실험}}$ 은 이에 걸쳐 혈중 글루코오스 농도가 측정된 실험의 총 시간 지속기간이다. 시간, $t_{\text{기준선}}$ 은 혈중 글루코오스 농도가 기준선을 교차하는, 즉 공복 상태 값 밑으로 떨어지는 시간이다. CHO 섭취 후 장시간 동안 혈중 글루코오스가 에너지원으로서 이용가능하기 때문에, 높은 값의 $t_{\text{기준선}}$ 이 바람직하다.

[0332] 모든 보고된 혈중 글루코오스 농도 프로파일에 대해, 두 가지 상이한 곡선 아래 영역 (area-under-the-curve) 값을 계산하였다: AUC_+ 및 $AUC_{\text{합계}}$.

[0333] AUC_+ 는 도 28 에서 '+' 로 표시된 부위의 영역이며, 하기 식을 사용하여 계산되었다:

$$AUC_+ = \int_0^{t_{\text{기준선}}} (C - C_b) dt$$

[0334]

[0335] [식 중,

[0336] 적분은 한계 $t = 0$ 과 $t = t_{\text{기준선}}$ 사이에서 평가됨].

[0337] $AUC_{\text{합계}}$ 은 농도 프로파일 하 총 영역이며, 도 28 에서 '+' 및 '-' 으로 나타낸 영역의 대수 합계이다. 하기 식을 사용하여 $AUC_{\text{합계}}$ 을 계산하였다:

$$AUC_{\text{합계}} = \int_0^{t_{\text{exp}}} (C - C_b) dt$$

[0338]

[0339] [식 중,

[0340] 적분은 $t = 0$ 과 $t = t_{\text{exp}}$ 사이에서 평가됨].

[0341] AUC_+ 는 혈중 글루코오스 농도에 대한 외인성 CHO 의 영향을 나타낸다. 혈중 글루코오스 농도는, CHO 소비로 인해 초기에 증가한다. 외인성 혈중 글루코오스는 인슐린 반응으로 인해 조직 글리코젠으로 전환되며, 운동하는 동안 작용근에 에너지를 공급하는데 또한 사용되어, 혈중 글루코오스 농도에서의 감소를 일으킨다. 공복 상태 값 미만으로의 혈중 글루코오스 농도 강하는 인슐린 반응으로 인한 것이거나 (대상이 착석한 채로 있는 실험에서), 작용근에 의한 혈중 글루코오스 산화 속도가 혈류에 글루코오스를 공급하는 속도를 초과하는 경우 (외인성 및 내인성 공급원, 예컨대 각각 소장강을 거치는 글루코오스 흡수 및 글리코젠분해에 의한) 또는 둘 모두로 인한 것이다.

[0342] 표 7 은 $t_{\text{기준선}}$, AUC_+ 및 $AUC_{\text{합계}}$ 에 있어서, 혈중 글루코오스 농도에 대한 상이한 제형물의 영향을 요약하며, 실험 지속기간 동안 혈중 글루코오스 농도에서의 평균 편차 $\langle C - C_b \rangle$ 를 하기 식을 사용하여 계산하였다:

$$\langle C - C_b \rangle = \frac{\int_0^{t_{\text{exp}}} (C - C_b) dt}{t_{\text{exp}}}$$

[0343]

[0344] $AUC_{\text{합계}}$ 및 $\langle C - C_b \rangle$ 모두 실험 지속기간, t_{exp} 에 의존적이다. 따라서, 상이한 실험 사이의 이러한 값의 비교는 일반적으로 실험이 유사한 지속기간의 것인 경우에만 이루어진다 (예를 들어, 유사한 t_{exp} 값을 가짐). 다르게 언급하지 않는 한, 380 mL 의 제형물을 단일 볼루스 용량으로서 섭취시켰다.

[0345] 표 7 로부터, 일반적으로 HPC 분산액이 즉시 방출 CHO 대조군 또는 물보다 더 높은 $t_{\text{기준선}}$ 을 나타내었다는 것이

명백하였다. AUC_+ 및 $AUC_{\text{합계}}$ 값은 또한 휴식 및 운동 상태 모두 동안 대조군과 비교하여 HPC 분산액에 대해 유의하게 더 높았다.

표 7. 각종 HPC 분산액 및 대조군에 대한 혈중 글루코오스 농도 프로파일 분석

대상자들을 앓힌 채 실험

제형물	$t_{\text{기준선}}$ (분)	AUC_+ (mg- 분/dL)	t_{exp} (분)	$AUC_{\text{합계}}$ (mg- 분/dL)	$\langle C - C_b \rangle$ (mg/dL)
HPC 4.2중량%, 글루코오스 8.7중량%(실시예 2.13)	167	2355	230	2000	8.7
GATORADE® (당 5.8 중량%(실시예 2.13)	50	1274	230	255	1.1
HPC 2.6중량%, 글루코오스 5.1 중량%(실시예 2.14)	75	1447	230	458	2.0
HPC 2.6 중량%, 글루코오스 1.3중량%, 프룩토오스 3.8 중량% (실시예 2.15)	99	431	230	1218	5.3
HPC 4.2 중량%, 글루코오스 9.8 중량%(실시예 2.16)	115	1466	213	4489	21.1
글루코오스용액 (10 중량% 농도) (실시예 2.16)	61	1409	160	1248	7.8

HPC 4.2 중량%, 글루코오스 9.8중량%; 3회 등량분으로 섭취된 분산액 (실시예 2.17)	132	1856	160	1635	10.2
GATORADE® (당 5.8 중량%); 3회 등량분으로 섭취 (실시예 2.18)	102	961	160	760	4.8

대상자들을 60 % $\dot{V}O_{2\text{최대}}$ 에서 런닝머신에서 뛰게 하여 실험

제형물	$t_{\text{기준선}}$ (분)	AUC_+ (mg- 분/dL)	t_{exp} (분)	$AUC_{\text{합계}}$ (mg- 분/dL)	$\langle C - C_b \rangle$ (mg/dL)
HPC 4.2중량%, 텍스트로오스 8.7 중량% (실시예 2.19)	78	800	159	926	5.8
GATORADE® + 텍스트로오스 (당 10 중량%) (실시예 2.19)	71	400	116	328.0	2.8
물 (실시예 2.19)	54	~93	98	~229	~2.3

참고문헌

- ¹ Jeukendrup, A. E. Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition* **2004**, *20*, 669-677.
- ² Koopman, R.; Pannemans, D. L. E.; Jeukendrup, A. E.; Gijsen, A. P.; Senden, J. M. G.; Halliday, D.; Saris, W. H. M.; van Loon, L. J. C.; Wagenmakers, A. J. M. Combined ingestion of protein and carbohydrate improves protein balance during ultra-endurance exercise. *Amer. J. Physiol.*
- ³ Krogh, A.; Lindhard, J. The relative value of fat and carbohydrate as sources of muscular energy. *Biochem. J.* **1920**, *14*, 290-363.
- ⁴ Levine, S.A.; Gordon, B.; Derick, C.L.; Some changes in chemical constituents of blood following a marathon race. *J. Am. Med. Assoc.* **1924**, *82*, 1778-1779.
- ⁵ Christensen, E. H.; Hansen, O. Untersuchungen über die Verbrennungsvorgänge bei langdauernder, schwerer Muskelarbeit. *Skand. Arch. Physiol.* **1939**, *81*, 152-161.

- ⁶ Christensen, E. H.; Hansen, O. Arbeitsfähigkeit und Ernährung. *Skand. Arch. Physiol.* **1939**, 81: 161-172.
- ⁷ Christensen, E. H.; Hansen, O. Hypoglykämie, Arbeitsfähigkeit und Ernährung. *Skand. Arch. Physiol.* **1939**, 81: 172-179.
- ⁸ Coyle, E.F. Substrate utilization during exercise in active people. *Am. J. Clin. Nutr.* **1995**, 61, 968S-979S.
- ⁹ Gleeson, M. Biochemistry of Exercise. In *Nutrition in Sport*. 1st ed.; Maughan, R. J. Ed.; Blackwell Science: Cambridge, MA, 2002; pp. 17-38.
- ¹⁰ Horowitz, J. F. Fatty acid mobilization from adipose tissue during exercise. *Trends Endocrinol. Metab.* **2003**, 14, 386-392.
- ¹¹ Adams, D. University of South Australia, Introductory Metabolism Module, <http://www.unisanet.unisa.edu.au/08366/index.htm> (accessed December 2010).
- ¹² Costill, D.L.; Sherman, W.M.; Fink, W.J.; Maresh, C.; Witten, M.; Miller, J.M. The role of dietary carbohydrates in muscle glycogen resynthesis after strenuous running. *Am J Clin Nutr.* **1981**, 34, 1831-1836.
- ¹³ Coyle, E. F.; Coggan, A. R.; Hemmert, M. K.; Ivy, J. L. Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. *J. Appl. Physiol.* **1986**, 61, 165-172.
- ¹⁴ Coggan, A.R.; Coyle, E.F. Effect of carbohydrate feedings during high-intensity exercise. *J. Appl. Physiol.* **1988**, 65, 1703-1709.
- ¹⁵ Roberts, K.M.; Noble, E.G.; Hayden, D.B.; Taylor, A.W. Simple and complex carbohydrate-rich diets and muscle glycogen content of marathon runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* **1988**, 57, 70-74.
- ¹⁶ Mitchell J.B.; Costill, D.L.; Houmard, J.A.; Fink, W.J.; Pascoe, D.D.; Pearson, D.R. Influence of carbohydrate dosage on exercise performance and glycogen metabolism. *J Appl. Physiol.* **1989**, 67, 1843-1849.
- ¹⁷ Peronnet, F.; Burelle, Y.; Massicotte, D.; Lavoie, C.; Hillaire-Marcel, C.; Respective oxidation of ¹³C-labeled lactate and glucose ingested simultaneously during exercise. *J. Appl. Physiol.* **1997**, 82, 440-446.
- ¹⁸ Jeukendrup, A. E.; Raben, A.; Gijsen, A.; Stegen, J. H. C. H.; Brouns, F.; Saris, W. H. M.; Wagenmakers, A. J. M. Glucose kinetics during prolonged exercise in highly trained human subjects: effect of glucose ingestion. *J. Physiol.* **1999**, 515, 579-589.
- ¹⁹ Angus, D. J.; Hargreaves, M.; Dancy, J.; Febbraio M.A. Effect of carbohydrate or carbohydrate plus medium-chain triglyceride ingestion on cycling time trial performance. *J. Appl. Physiol.* **2000**, 88, 113-119.
- ²⁰ Fritzsche, R.G.; Switzer, T.W.; Hodgkinson, B. J.; Lee, S.-H.; Martin, J. C.; Coyle, E. F. Water and carbohydrate ingestion during prolonged exercise increase maximal neuromuscular power. *J. Appl. Physiol.* **2000**, 88, 730-737.
- ²¹ Jeukendrup, A. E. Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition* **2004**, 20, 669-677.
- ²² Coyle, E.F. Carbohydrate supplementation during exercise, *J. Nutr.* **1992**, 122, 782-795.
- ²³ Jeukendrup, A.E.; Mosely, L.; Mainwaring, G.; Samuels, S.; Perry, S.; Mann, C.H.; Exogenous carbohydrate oxidation during ultraendurance exercise. *J Appl Physiol.* **2006**, 100, 1134-1141.
- ²⁴ Jeukendrup, A.E.; Wagenmakers, A.J. M.; Stegen, J.H.C.H.; Gijsen, A.P.; Brouns, F.; Saris, W.H.M. Carbohydrate ingestion can completely suppress endogenous glucose production during exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **1999**, 276, E672-E683.

- ²⁵ Jentjens, R.L.P.G.; Underwood, K.; Achten, J.; Currell, K.; Mann, C.H.; Jeukendrup, A.E. Exogenous carbohydrate oxidation rates are elevated following combined ingestion of glucose and fructose during exercise in the heat. *J. Appl. Physiol.* **2006**, *100*, 807–816.
- ²⁶ Febbraio, M. A.; Chiu, A.; Angus, D. J.; Arkinstall, M. J.; Hawley, J. A. Effects of carbohydrate ingestion before and during exercise on glucose kinetics and performance. *J. Appl. Physiol.* **2000**, *89*, 2220–2226.
- ²⁷ Wolfe, R. R.; Nadel, E. R.; Shaw, J. H. F.; Stephenson, L. A.; Wolfe, M. H. Role of changes in insulin and glucagons in glucose homeostasis in exercise. *Metabolism* **1986**, *77*, 900–907.
- ²⁸ Sparks, M. J.; Selig, S.; Febbraio, M. A. Pre-exercise carbohydrate ingestion: effect of the glycemic index on endurance exercise performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1998**, *30*, 844–859.
- ²⁹ Pederson, B. A.; Cope, C. R.; Schroeder, J. M.; Smith, M. W.; Irimia, J. M.; Thurberg, B. L.; DePaoli-Roach, A. A.; Roach, P. J. Exercise capacity of mice genetically lacking muscle glycogen synthase: In mice, muscle glycogen is not essential for exercise. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 17260–17265.
- ³⁰ Nilsson, L. H.; Hultman, E. Liver and muscle glycogen in man after glucose and fructose infusion. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* **1974**, *33*, 5–10.
- ³¹ Jandrain, B. J.; Pallikarakis, N.; Normand, S.; Pirnay, F.; Lacroix, M.; Mosora, F.; Pachiaudi, C.; Gautier, J. F.; Scheen, A. J.; Riou, J. P. et al. *J. Appl. Physiol.* **1993**, *74*, 2146–2154.
- ³² Hulston, C. J.; Wallis, G. A.; Jeukendrup, A. E. Exogenous CHO oxidation with glucose plus fructose intake during exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise* **2009**, *41*, 357–363.
- ³³ Shi, X.; Summers, R. W.; Schedl, H. P.; Flanagan, S. W.; Chang, R.; Gisolfi, C. V. Effects of carbohydrate type and concentration and solution osmolality on water absorption. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1995**, *27*, 1607.
- ³⁴ Adopo, E.; Peronnet, F.; Massicotte, D.; Brisson, G. R. Hillaire-Marcel, C. Respective oxidation of exogenous glucose and fructose given in the same drink during exercise. *J. Appl. Physiol.* **1994**, *76*, 1014.
- ³⁵ Jentjens, R. L. P. G.; Achten, J.; Jeukendrup, A. E. High oxidation rates from a mixture of glucose, sucrose and fructose ingested during prolonged exercise. *Med. Sci. Sport Exerc.* **2004**, *36*.
- ³⁶ Medical physiology: principles for clinical medicine. Rhoades, R.; Bell, D. R. p. 569 (table 29.2)
- ³⁷ Parks, D. A.; Jacobson, E. D. Physiology of the splanchnic circulation. *Archives of Internal Medicine* **1985**, *145*, 1278–1281.
- ³⁸ Bishop, R. G. Preparation of Hydroxypropyl Cellulose. US Patent 3,351,583, Nov 7, 1967.
- ³⁹ Henry, J. B. Clinical Chemistry. In *Todd-Sanford, Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 15th ed.; Davidsohn, I.; Henry, J. B., Eds.; Saunders: Philadelphia, PA, 1974; pp 601–612.
- ⁴⁰ Newman JD, Turner APF. Home Blood Glucose Biosensors: A Commercial Perspective. *Biosens. Bioelectron.* **2005**; *20*(12):2435–2453.
- ⁱ Jeukendrup, A. E. Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition* **2004**, *20*, 669–677.

- ii Koopman, R.; Pannemans, D. L. E.; Jeukendrup, A. E.; Gijzen, A. P.; Senden, J. M. G.; Halliday, D.; Saris, W. H. M.; van Loon, L. J. C.; Wagenmakers, A. J. M. Combined ingestion of protein and carbohydrate improves protein balance during ultra-endurance exercise. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2004**, 287, E712-E720.
- iii Krogh, A.; Lindhard, J. The relative value of fat and carbohydrate as sources of muscular energy. *Biochem. J.* **1920**, 14, 290-363.
- iv Levine, S.A.; Gordon, B.; Derick, C.L.; Some changes in chemical constituents of blood following a marathon race. *J. Am. Med. Assoc.* **1924**, 82, 1778-1779.
- v Christensen, E. H.; Hansen, O. Untersuchungen über die Verbrennungsvorgänge bei langdauernder, schwerer Muskelarbeit. *Skand. Arch. Physiol.* **1939**, 81, 152-161.
- vi Christensen, E. H.; Hansen, O. Arbeitsfähigkeit und Ernährung. *Skand. Arch. Physiol.* **1939**, 81: 161-172.
- vii Christensen, E. H.; Hansen, O. Hypoglykämie, Arbeitsfähigkeit und Ernährung. *Skand. Arch. Physiol.* **1939**, 81: 172-179.
- viii Coyle, E.F. Substrate utilization during exercise in active people. *Am. J. Clin. Nutr.* **1995**, 61, 968S-979S.
- ix Gleeson, M. Biochemistry of Exercise. In *Nutrition in Sport*. 1st ed.; Maughan, R. J. Ed.; Blackwell Science: Cambridge, MA, 2002; pp. 17-38.
- x Horowitz, J. F. Fatty acid mobilization from adipose tissue during exercise. *Trends Endocrinol. Metab.* **2003**, 14, 386-392.
- xi Adams, D. University of South Australia, Introductory Metabolism Module, <http://www.unisanet.unisa.edu.au/08366/index.htm> (accessed December 2010).
- xii Costill, D.L.; Sherman, W.M.; Fink, W.J.; Maresh, C.; Witten, M.; Miller, J.M. The role of dietary carbohydrates in muscle glycogen resynthesis after strenuous running. *Am J Clin Nutr.* **1981**, 34, 1831-1836.
- xiii Coyle, E. F.; Coggan, A. R.; Hemmert, M. K.; Ivy, J. L. Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. *J. Appl. Physiol.* **1986**, 61, 165-172.
- xiv Coggan, A.R.; Coyle, E.F. Effect of carbohydrate feedings during high-intensity exercise. *J. Appl. Physiol.* **1988**, 65, 1703-1709.
- xv Roberts, K.M.; Noble, E.G.; Hayden, D.B.; Taylor, A.W. Simple and complex carbohydrate-rich diets and muscle glycogen content of marathon runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* **1988**, 57, 70-74.
- xvi Mitchell J.B.; Costill, D.L.; Houmard, J.A.; Fink, W.J.; Pascoe, D.D.; Pearson, D.R. Influence of carbohydrate dosage on exercise performance and glycogen metabolism. *J Appl. Physiol.* **1989**, 67, 1843-1849.
- xvii Peronnet, F.; Burelle, Y.; Massicotte, D.; Lavoie, C.; Hillaire-Marcel, C.; Respective oxidation of ¹³C-labeled lactate and glucose ingested simultaneously during exercise. *J. Appl. Physiol.* **1997**, 82, 440-446.
- xviii Jeukendrup, A. E.; Raben, A.; Gijzen, A.; Stegen, J. H. C. H.; Brouns, F.; Saris, W. H. M.; Wagenmakers, A. J. M. Glucose kinetics during prolonged exercise in highly trained human subjects: effect of glucose ingestion. *J. Physiol.* **1999**, 515, 579-589.
- xix Angus, D. J.; Hargreaves, M.; Dancey, J.; Febbraio M.A. Effect of carbohydrate or carbohydrate plus medium-chain triglyceride ingestion on cycling time trial performance. *J. Appl. Physiol.* **2000**, 88, 113-119.

- xx Fritzsche, R.G.; Switzer, T.W.; Hodgkinson, B. J.; Lee, S.-H.; Martin, J. C.; Coyle, E. F. Water and carbohydrate ingestion during prolonged exercise increase maximal neuromuscular power. *J. Appl. Physiol.* **2000**; 88, 730-737.
- xxi Jeukendrup, A. E. Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition* **2004**, 20, 669-677.
- xxii Coyle, E.F. Carbohydrate supplementation during exercise, *J. Nutr.* **1992**, 122, 782-795.
- xxiii Jeukendrup, A.E.; Mosely, L.; Mainwaring, G.; Samuels, S.; Perry, S.; Mann, C.H.; Exogenous carbohydrate oxidation during ultraendurance exercise. *J Appl Physiol.* **2006**, 100, 1134-1141.
- xxiv Jeukendrup, A.E.; Wagenmakers, A.J. M.; Stegen, J.H.C.H.; Gijzen, A.P.; Brouns, F.; Saris, W.H.M. Carbohydrate ingestion can completely suppress endogenous glucose production during exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **1999**, 276, E672-E683.
- xxv Jentjens, R.L.P.G.; Underwood, K.; Achten, J.; Currell, K.; Mann, C.H.; Jeukendrup, A.E. Exogenous carbohydrate oxidation rates are elevated following combined ingestion of glucose and fructose during exercise in the heat. *J. Appl. Physiol.* **2006**, 100, 807-816.
- xxvi Febbraio, M. A.; Chiu, A.; Angus, D. J.; Arkinstall, M. J.; Hawley, J. A. Effects of carbohydrate ingestion before and during exercise on glucose kinetics and performance. *J. Appl. Physiol.* **2000**, 89, 2220-2226.
- xxvii Wolfe, R. R.; Nadel, E. R.; Shaw, J. H. F.; Stephenson, L. A.; Wolfe, M. H. Role of changes in insulin and glucagons in glucose homeostasis in exercise. *Metabolism* **1986**, 77, 900-907.
- xxviii Sparks, M. J.; Selig, S.; Febbraio, M. A. Pre-exercise carbohydrate ingestion: effect of the glycemic index on endurance exercise performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1998**, 30, 844-859.
- xxix Pederson, B. A.; Cope, C. R.; Schroeder, J. M.; Smith, M. W.; Irimia, J. M.; Thurberg, B. L.; DePaoli-Roach, A. A.; Roach, P. J. Exercise capacity of mice genetically lacking muscle glycogen synthase: In mice, muscle glycogen is not essential for exercise. *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 17260-17265.
- xxx Nilsson, L. H.; Hultman, E. Liver and muscle glycogen in man after glucose and fructose infusion. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* **1974**, 33, 5-10.
- xxxi Jandrain, B. J.; Pallikarakis, N.; Normand, S.; Pirnay, F.; Lacroix, M.; Mosora, F.; Pachiardi, C.; Gautier, J. F.; Scheen, A. J.; Riou, J. P. et al. *J. Appl. Physiol.* **1993**, 74, 2146-2154.
- xxxii Hulston, C. J.; Wallis, G. A.; Jeukendrup, A. E. Exogenous CHO oxidation with glucose plus fructose intake during exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise* **2009**, 41, 357-363.
- xxxiii Shi, X.; Summers, R. W.; Schedl, H. P.; Flanagan, S. W.; Chang, R.; Gisolfi, C. V. Effects of carbohydrate type and concentration and solution osmolality on water absorption. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1995**, 27, 1607.
- xxxiv Adopo, E.; Peronnet, F.; Massicotte, D.; Brisson, G. R. Hillaire-Marcel, C. Respective oxidation of exogenous glucose and fructose given in the same drink during exercise. *J. Appl. Physiol.* **1994**, 76, 1014.
- xxxv Jentjens, R. L. P. G.; Achten, J.; Jeukendrup, A. E. High oxidation rates from a mixture of glucose, sucrose and fructose ingested during prolonged exercise. *Med. Sci. Sport Exerc.* **2004**, 36.

- xxxvi Medical physiology: principles for clinical medicine. Rhoades, R.; Bell, D. R. p. 569 (table 29.2)
- xxxvii Parks, D. A.; Jacobson, E. D. Physiology of the splanchnic circulation. *Archives of Internal Medicine* **1985**, 145, 1278-1281.
- xxxviii Bishop, R. G. Preparation of Hydroxypropyl Cellulose. US Patent 3,351,583, Nov 7, 1967.
- xxxix Henry, J. B. Clinical Chemistry. In *Todd-Sanford, Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 15th ed.; Davidsohn, I.; Henry, J. B., Eds.; Saunders: Philadelphia, PA, 1974; pp 601-612.
- xl Newman JD, Turner APF. Home Blood Glucose Biosensors: A Commercial Perspective. *Biosens. Bioelectron.* **2005**;20(12):2435-2453.

* * *

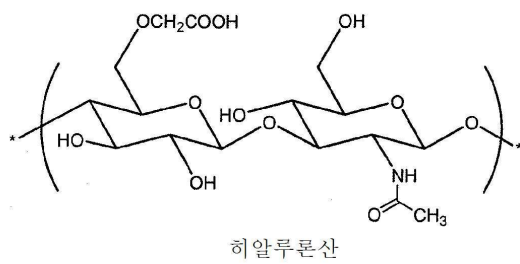
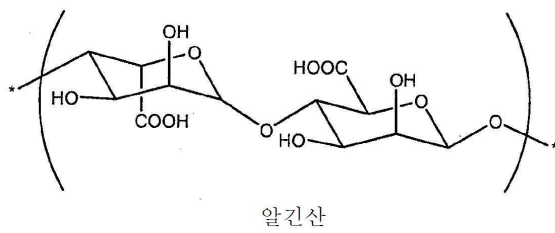
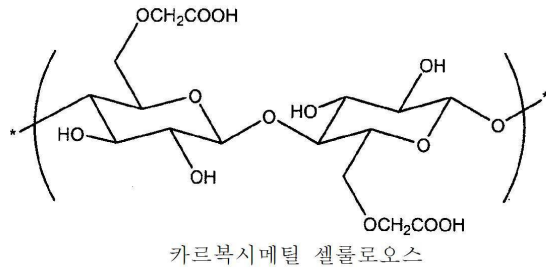
본 발명의 바람직한 구현예를 상세하게 기재했지만, 상기 문단들에 기재된 본 발명은, 본 발명의 진의 및 범위를 벗어나지 않고도 그의 수많은 자명한 변형이 가능하기에, 상기 제시된 특정한 상세내용으로 제한되지 않음이 이해될 것이다.

본 출원에 인용 또는 기재된 각 특허, 특허 출원 및 공보는, 각 개별 특허, 특허 출원 또는 공보가 구체적으로

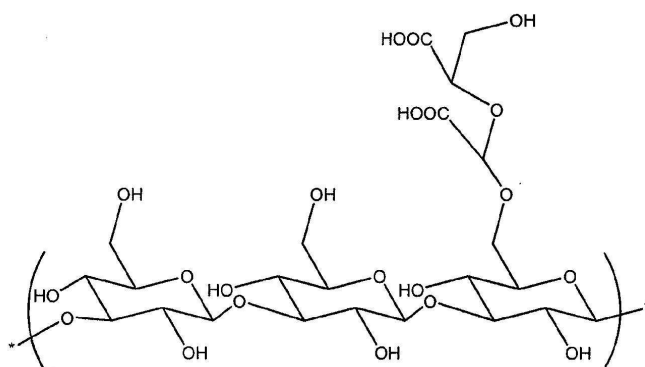
및 개별적으로 참고문헌으로 포함된다고 명시된 것과 마찬가지로 본원에 그의 전부가 참고문헌으로 포함된다.

도면

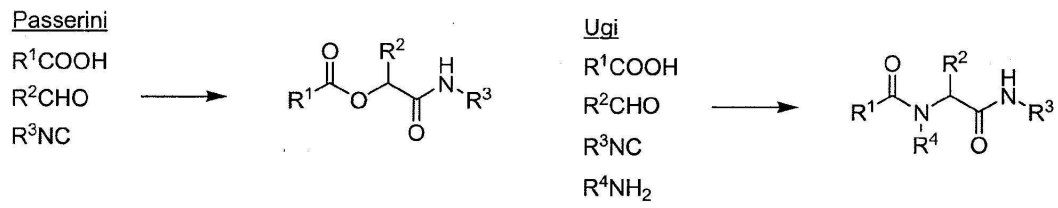
도면1



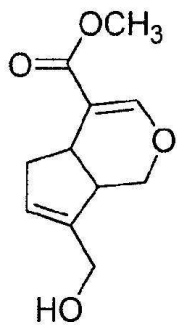
도면2



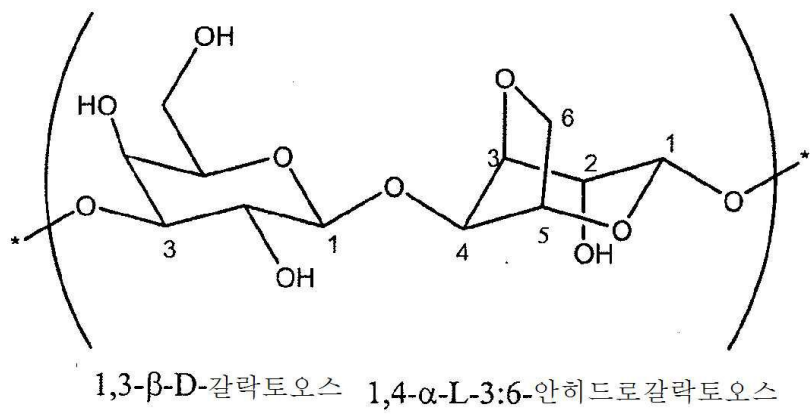
도면3



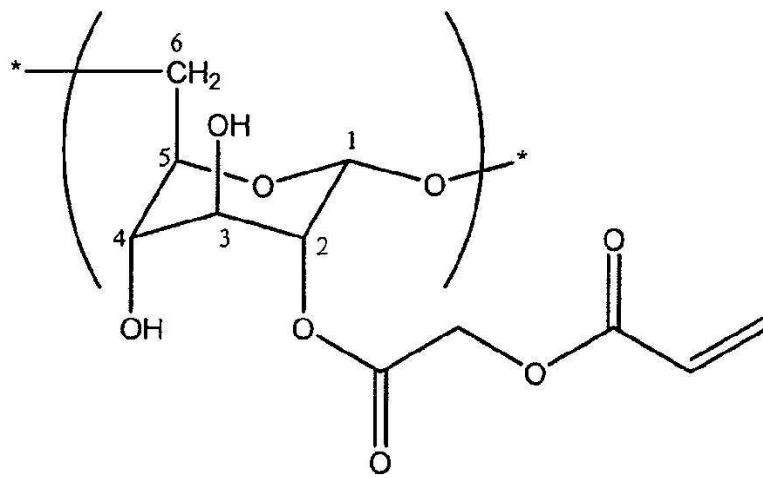
도면4



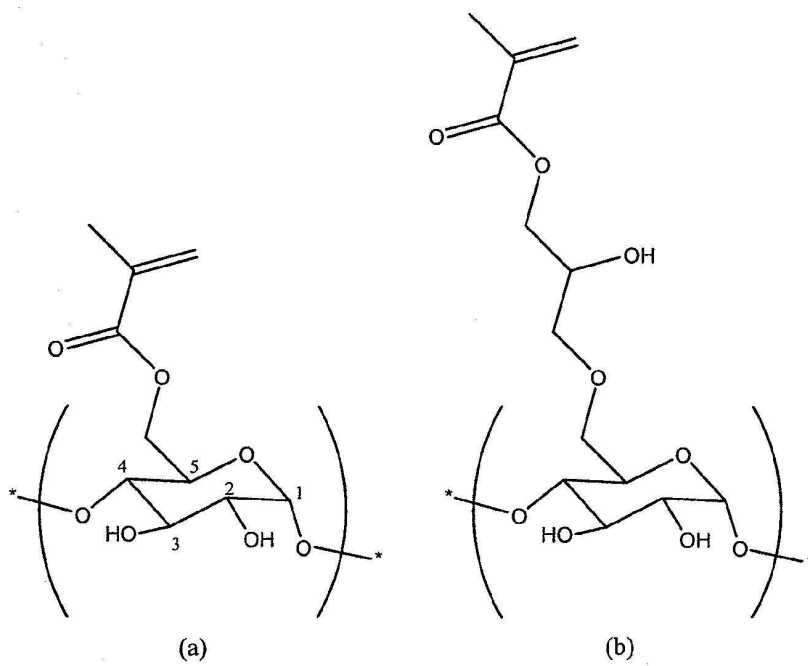
도면5



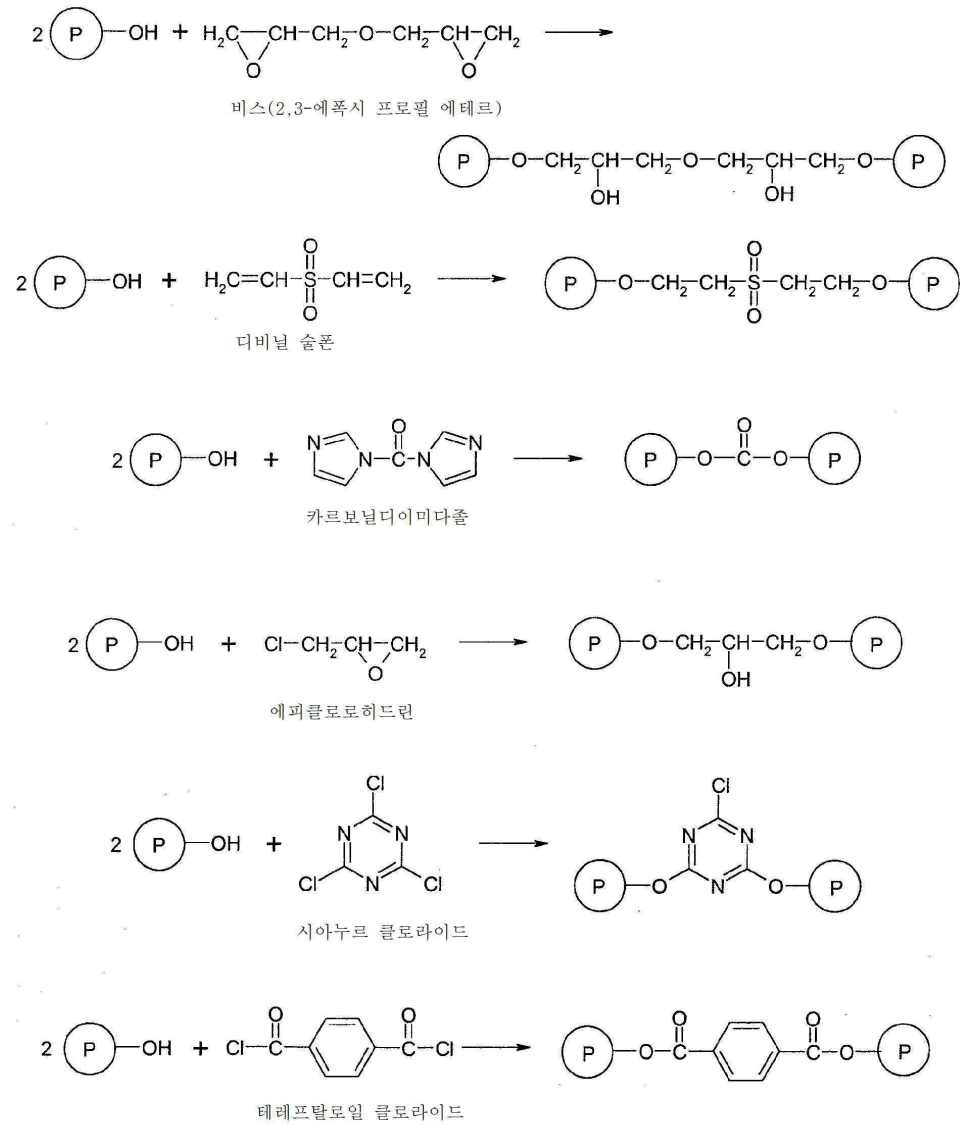
도면6



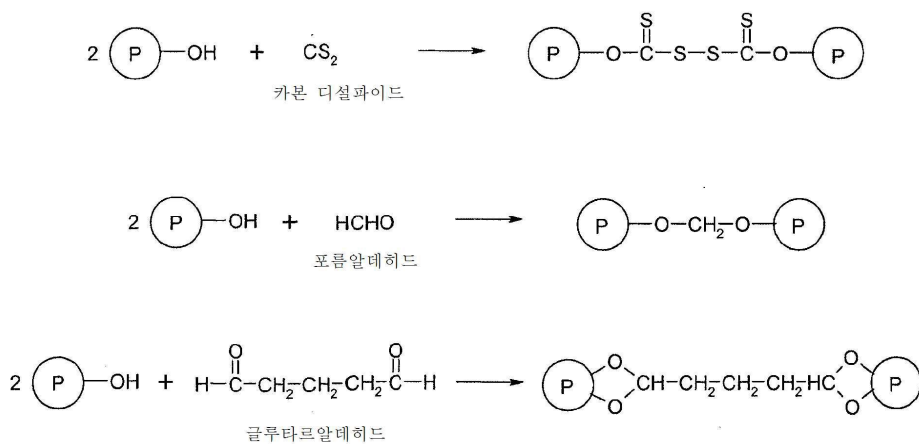
도면7



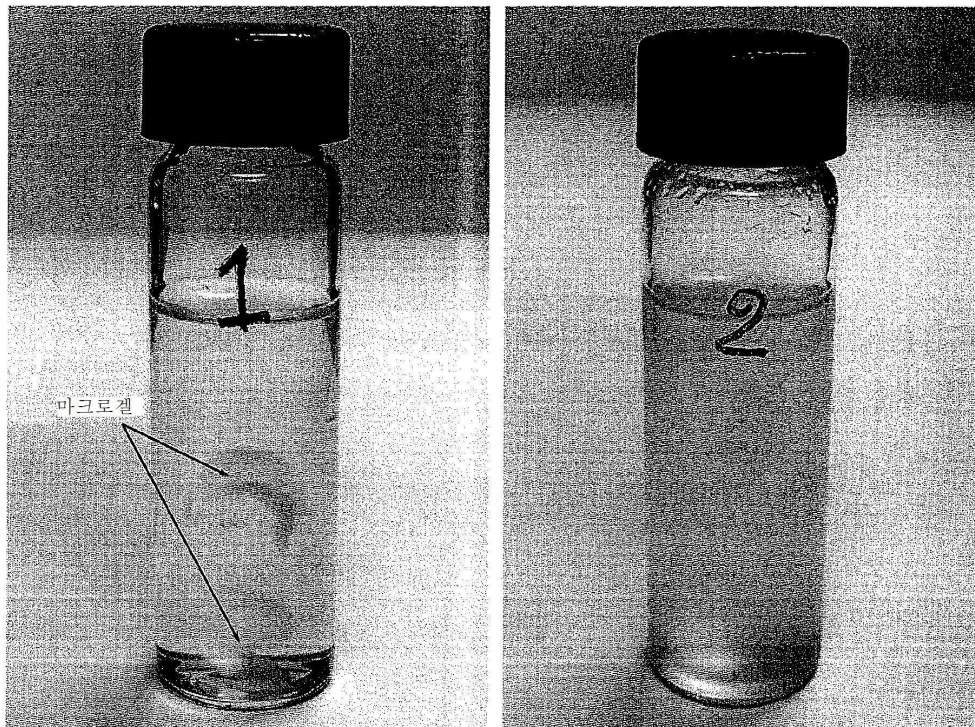
도면8a



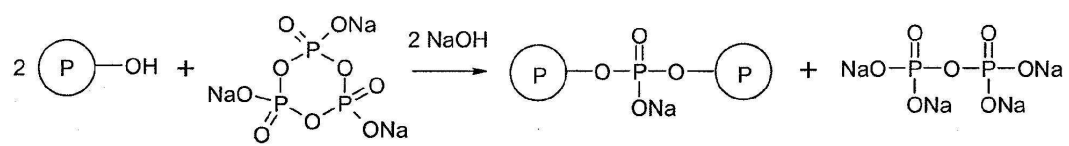
도면8b



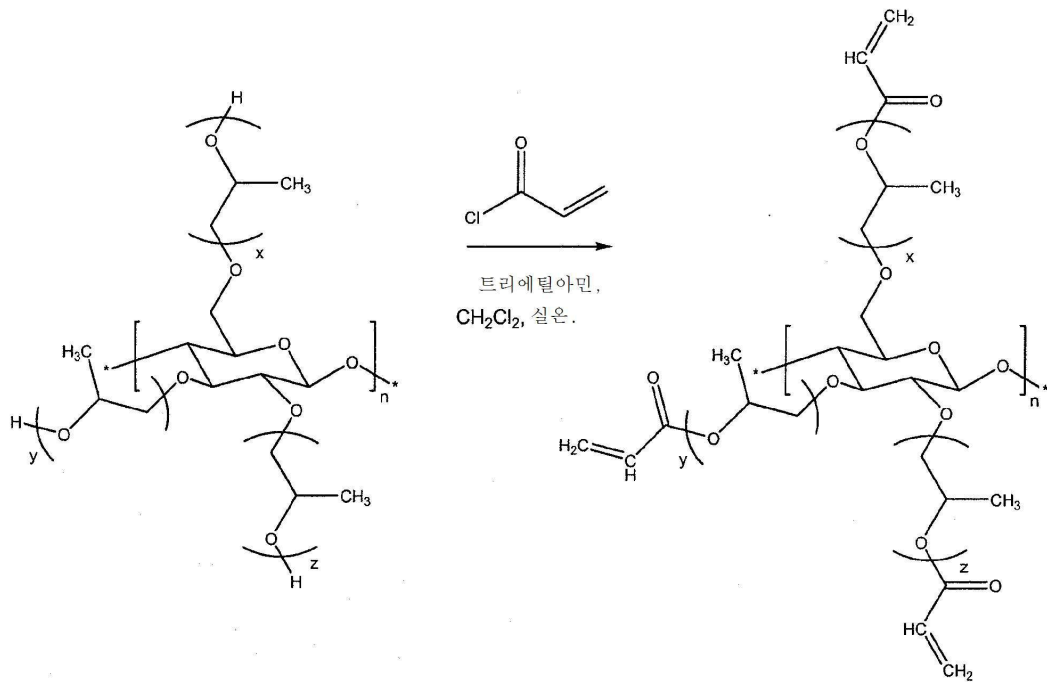
도면9



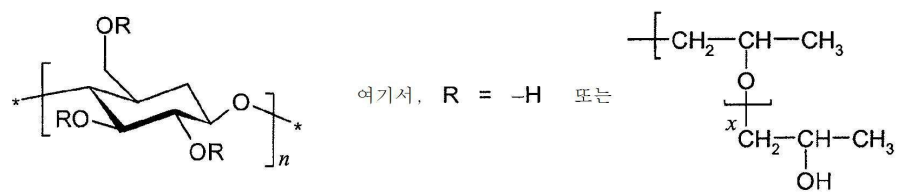
도면10



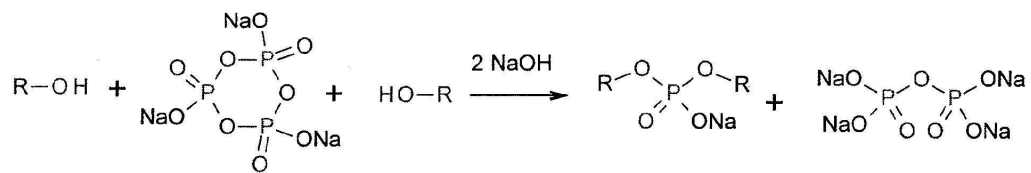
도면11



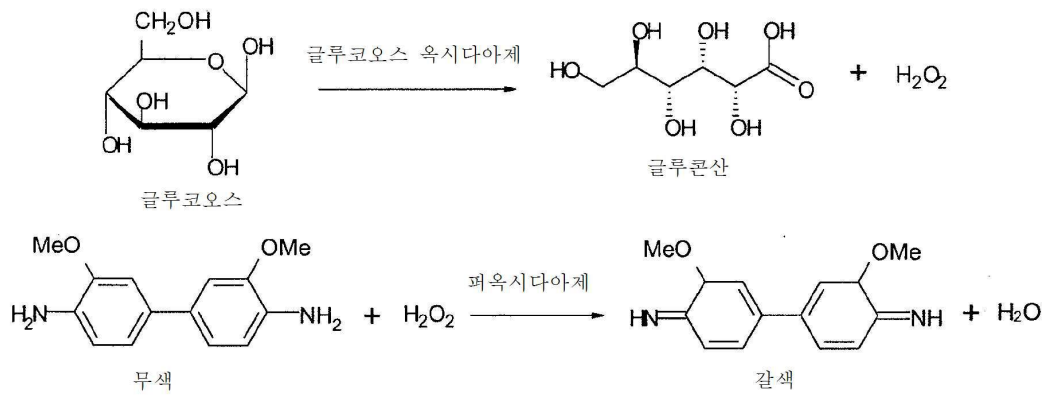
도면12



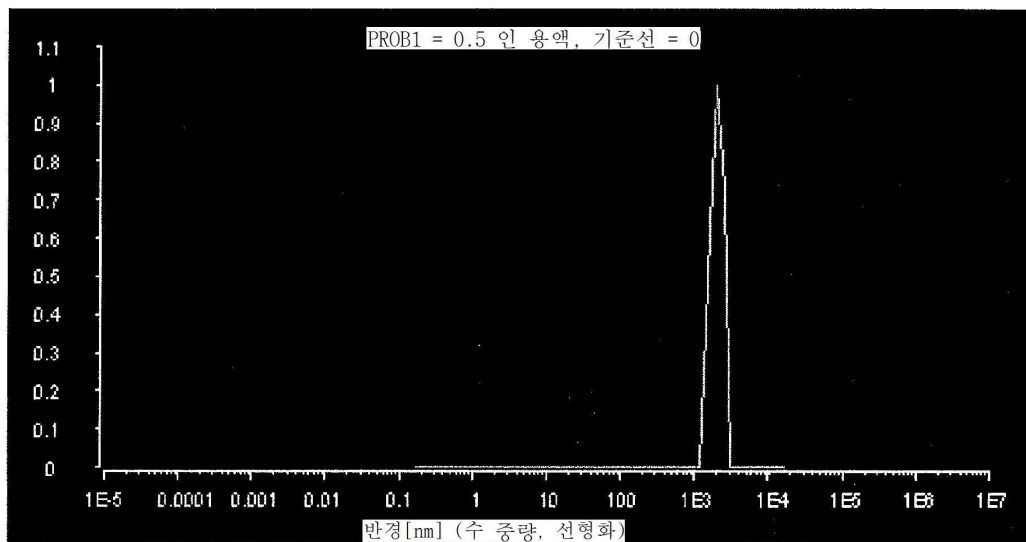
도면13



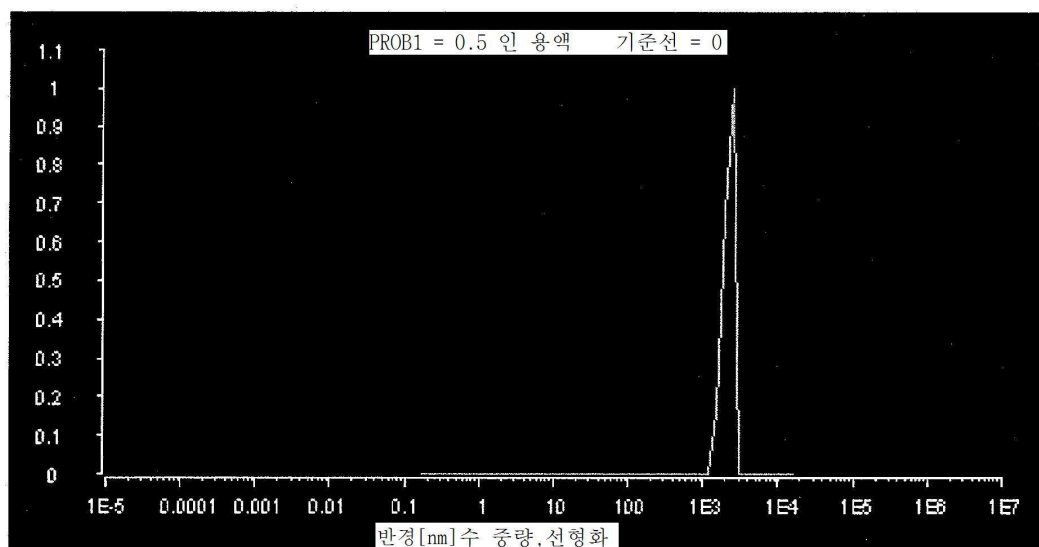
도면14



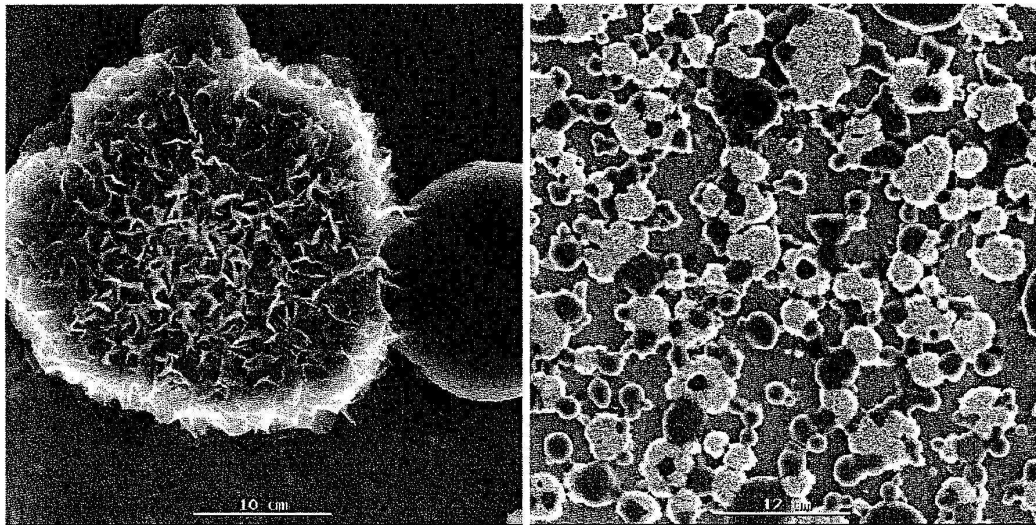
도면15a



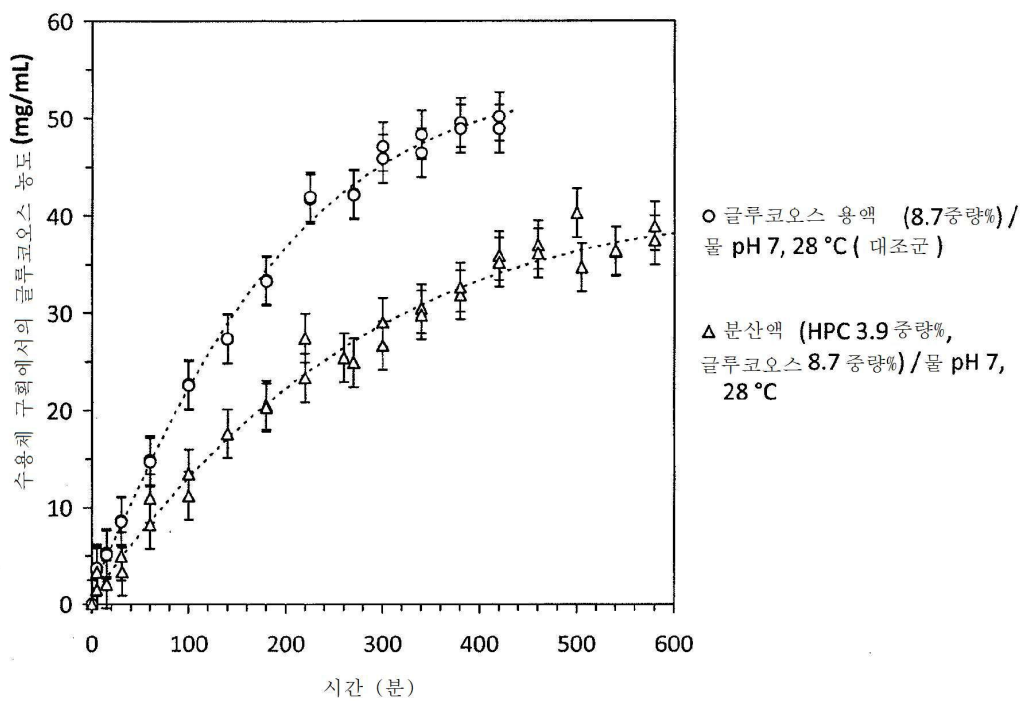
도면15b



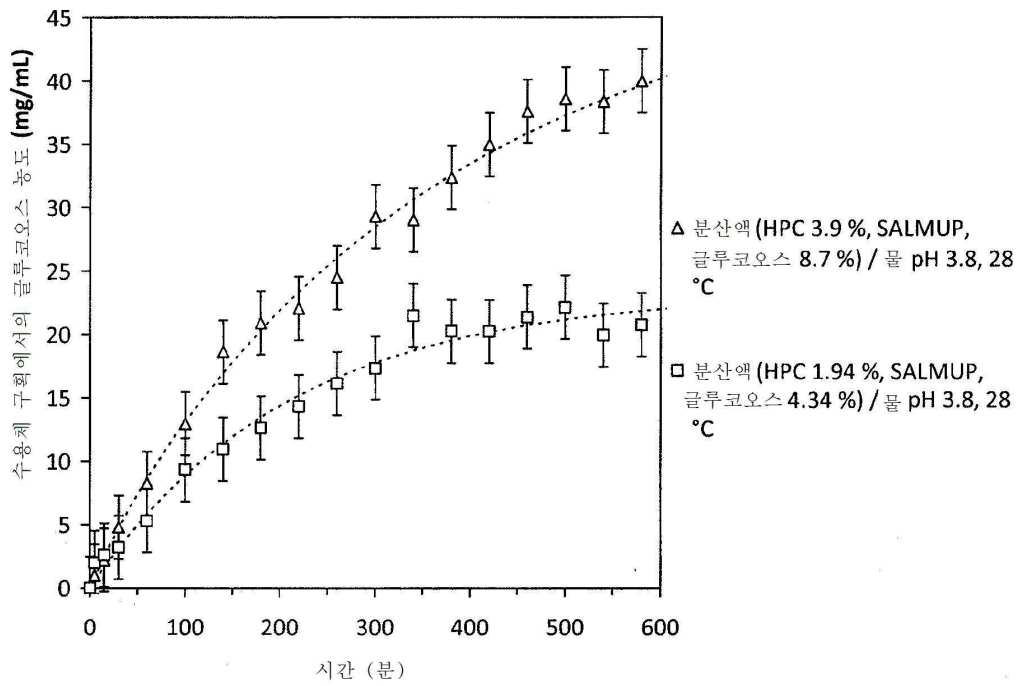
도면15c



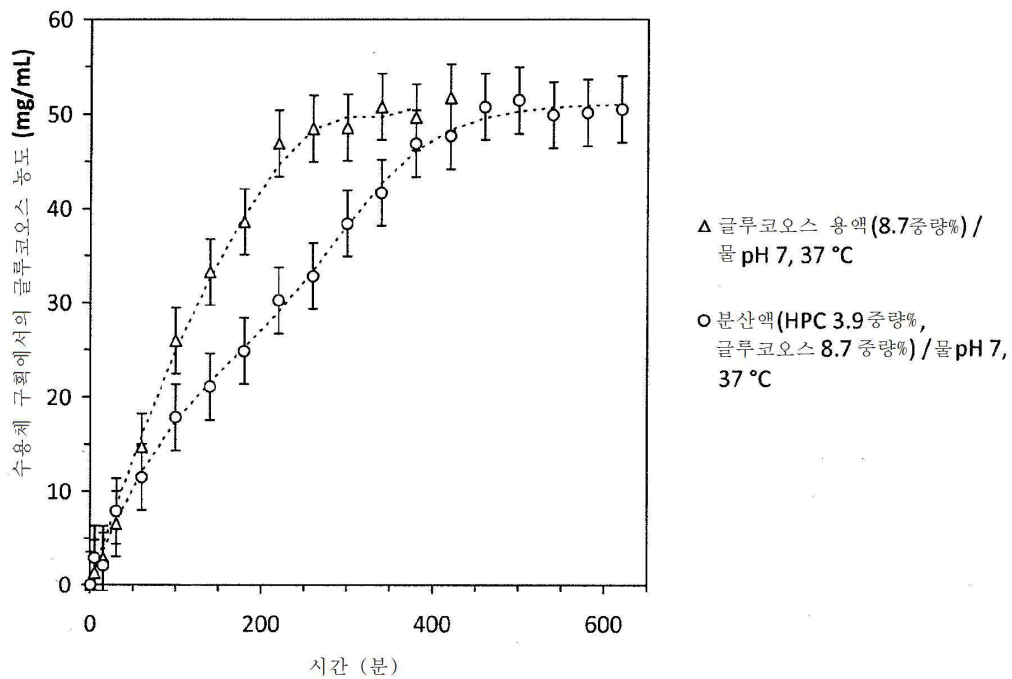
도면16



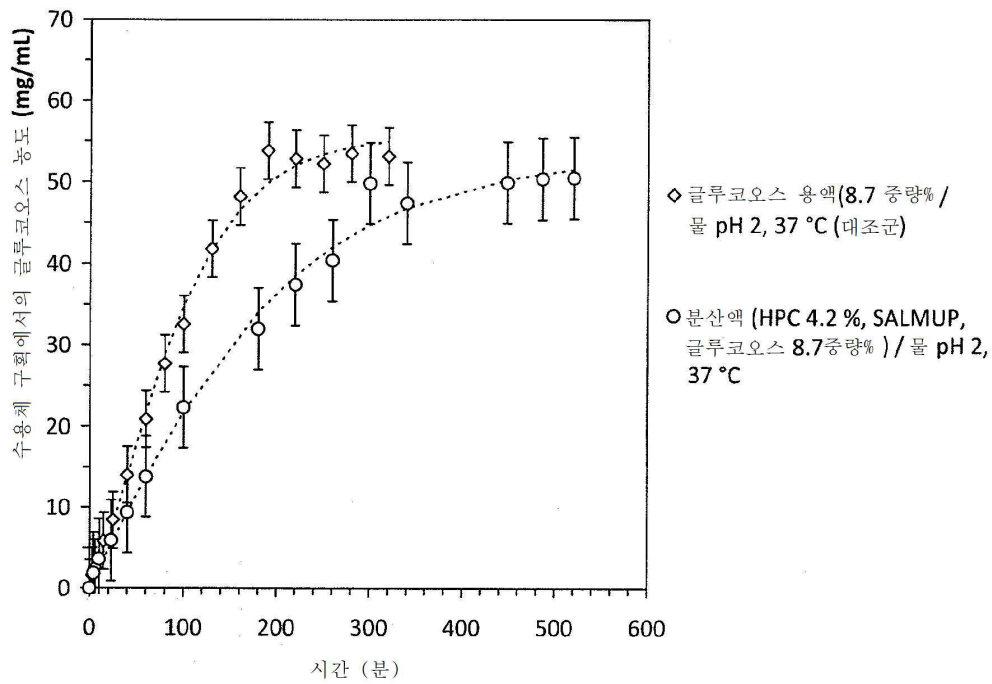
도면17



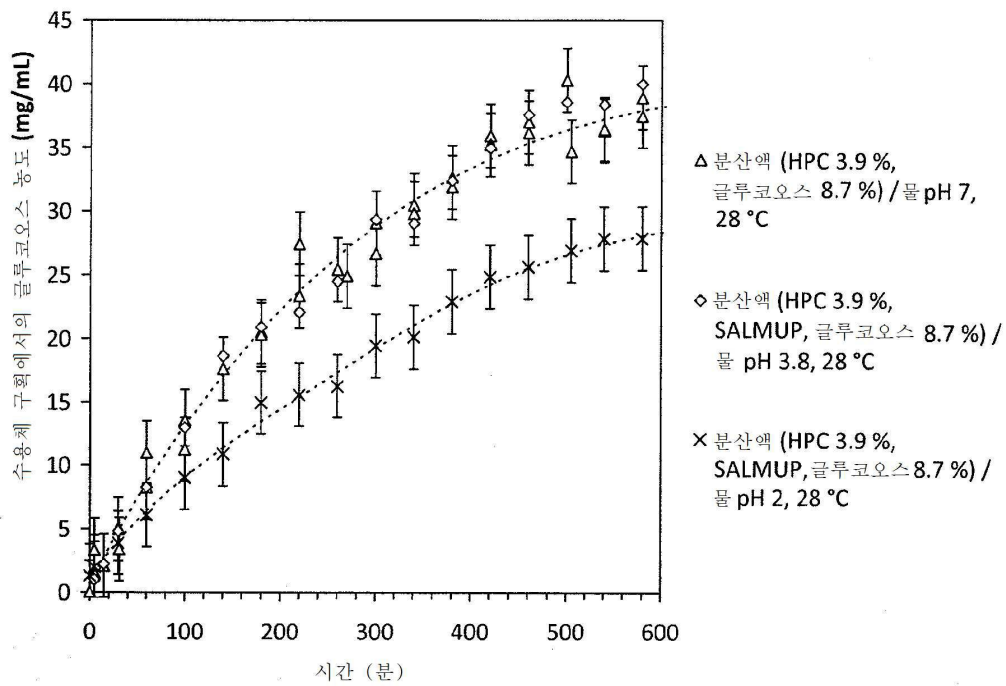
도면18



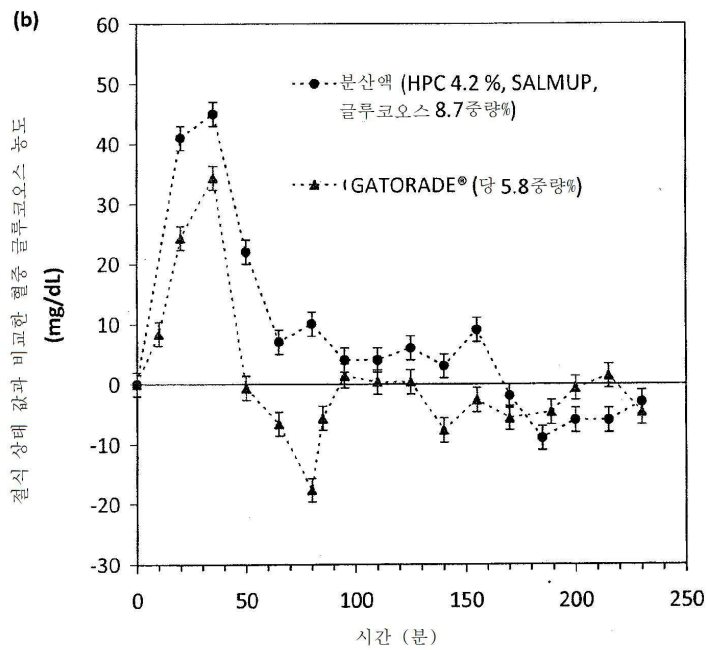
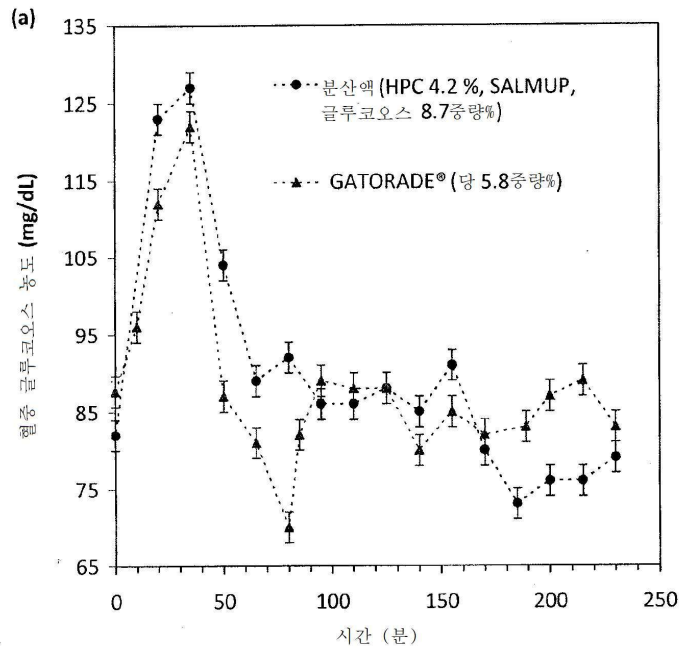
도면19



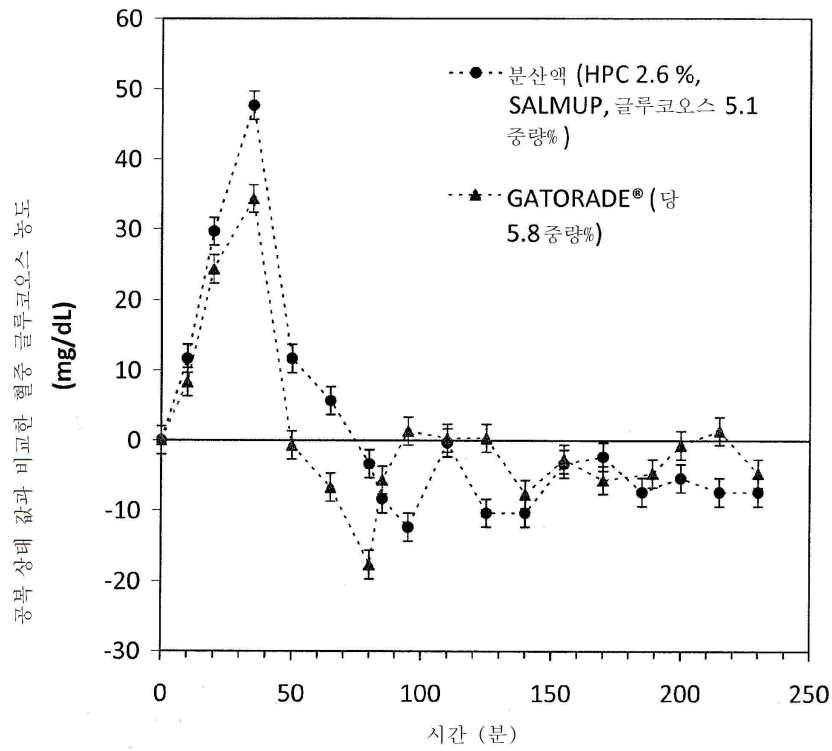
도면20



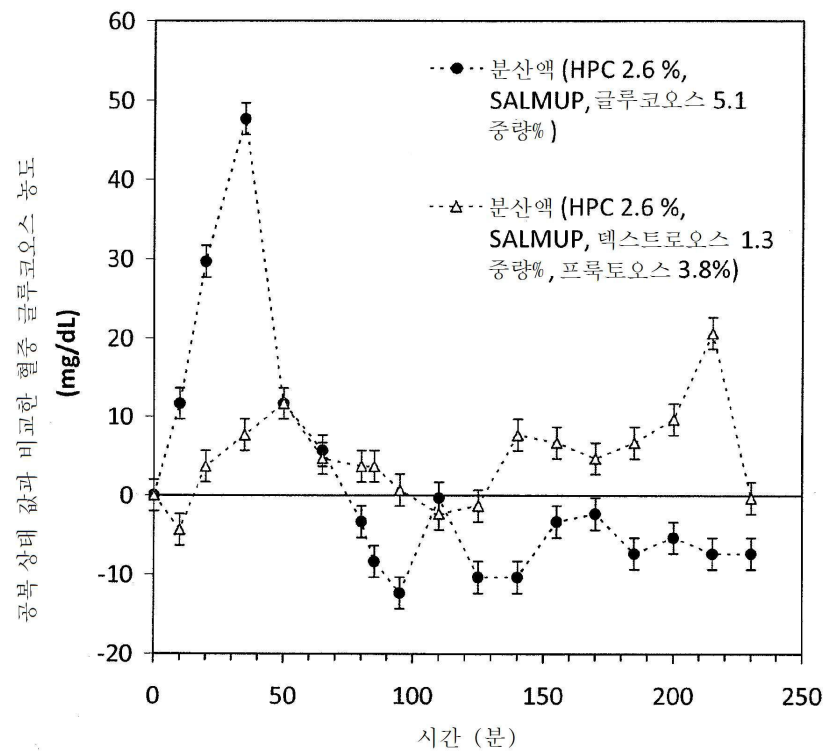
도면21



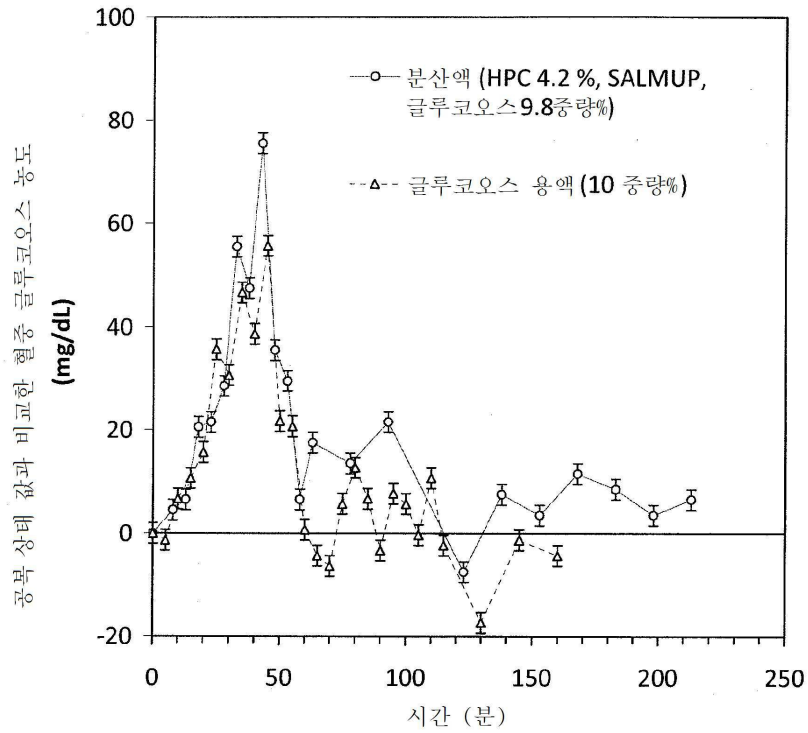
도면22



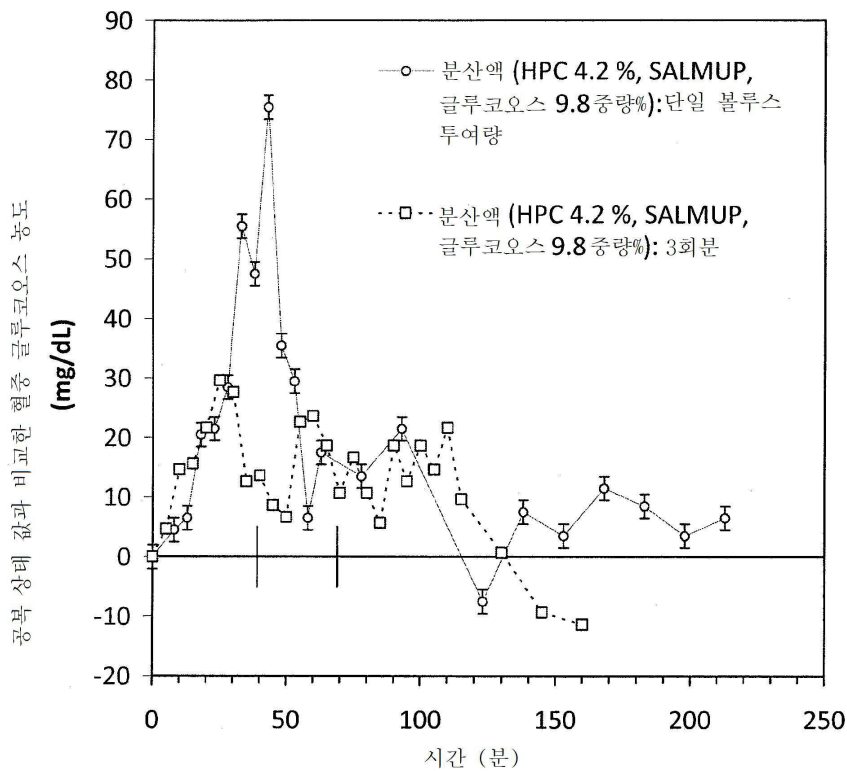
도면23



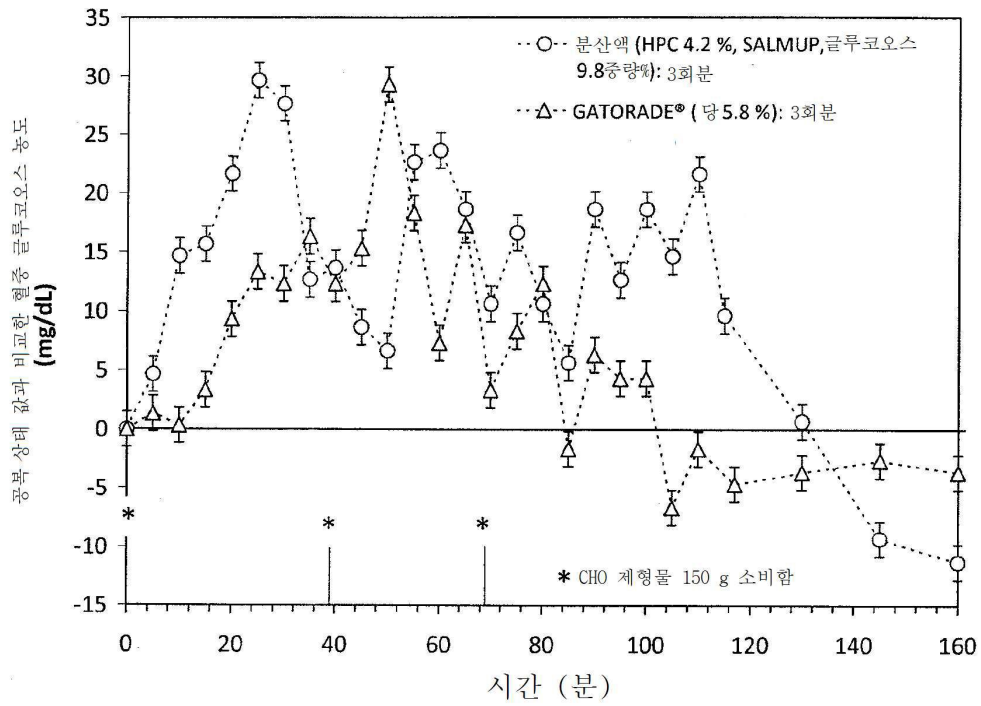
도면24



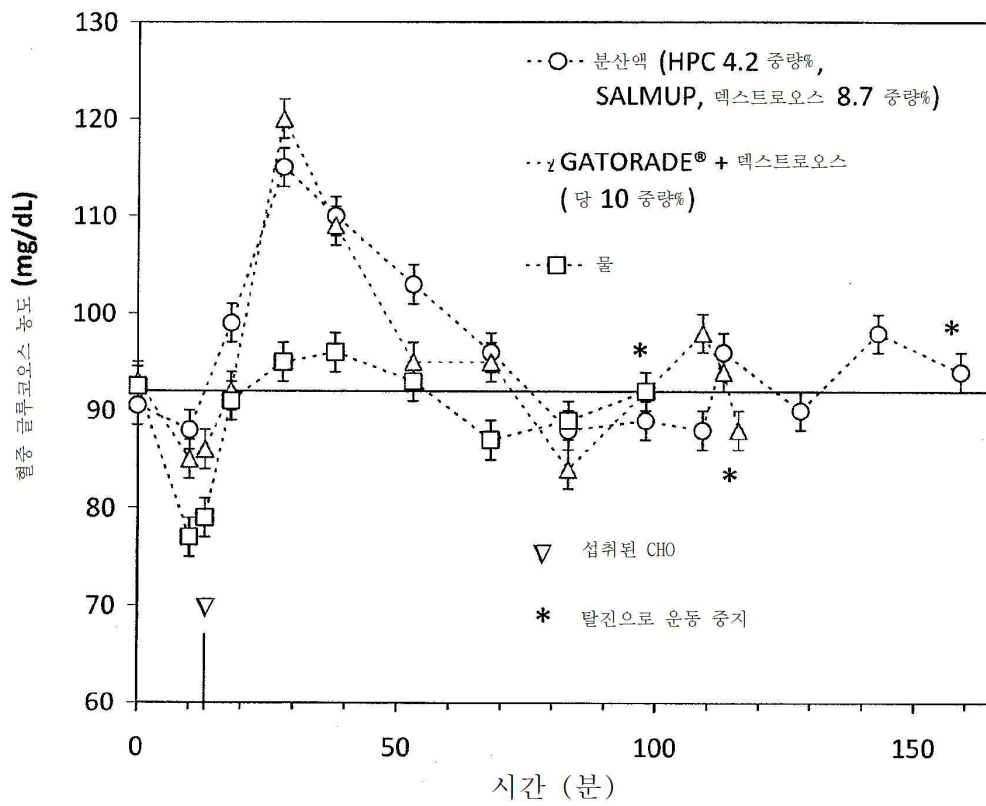
도면25



도면26



도면27



도면28

