



등록특허 10-2789451



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월31일

(11) 등록번호 10-2789451

(24) 등록일자 2025년03월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 33/00 (2006.01) A61K 31/401 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01) A61K 33/26 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01) A61P 3/02 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 33/00 (2013.01)

A61K 31/401 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7027218

(22) 출원일자(국제) 2020년01월31일

심사청구일자 2021년08월26일

(85) 번역문제출일자 2021년08월26일

(65) 공개번호 10-2021-0119499

(43) 공개일자 2021년10월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2020/016274

(87) 국제공개번호 WO 2020/160509

국제공개일자 2020년08월06일

(30) 우선권주장

62/800,361 2019년02월01일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US20180133247 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

써모라이프 인터내셔널, 엘엘씨

미국 캘리포니아 90755 시그널 힐 이스트 힐 스트리트 1220

(72) 발명자

니콜라이디스, 알렉산드로스

그리스 63080 니아 칼리크라티아, 오시아스 파라스케비스 스트리트

크래머, 로날드

미국, 애리조나 85048 피닉스 #5-디76, 캔들러 블러바드 이스트 1334

(74) 대리인

최석원

전체 청구항 수 : 총 27 항

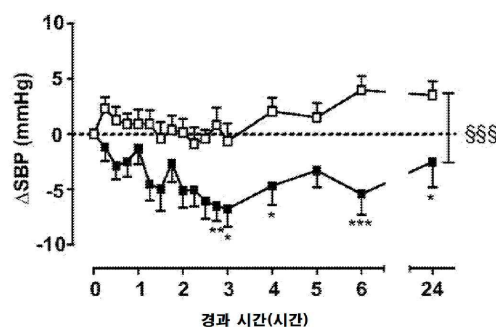
심사관 : 여경숙

(54) 발명의 명칭 질산염 보강 조성물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 개시는 대상체에서 혈압을 감소시키고, 고혈압을 치료하며, 운동 수행능력을 향상시키고, 유산소 능력, 체력, 근력, 지구력 및/또는 탈진시까지 소요되는 시간을 증가시키는 방법으로서, 원소 금속과 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 본 개시는 또한 원소 금속 및 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원을 포함하는, 관련 조성물에 관한 것이기도 하다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 33/06 (2013.01)
A61K 33/26 (2013.01)
A61K 33/30 (2013.01)
A61P 3/02 (2018.01)
A61P 9/12 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/866,540 2019년06월25일 미국(US)
 16/779,349 2020년01월31일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 보충 조성물로서, 상기 조성물은 고체인 것인, 보충 조성물:

원소 마그네슘, 원소 칼슘, 원소 아연 및 원소 철로 이루어진 군으로부터 선택된 원소 금속; 및
질산염 음이온(NO_3^-) 공급원.

청구항 2

제1항에 있어서, 산을 추가로 포함하는 보충 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 하기를 포함하는 것인, 보충 조성물:

상기 원소 금속 1 mg 내지 800 mg; 및

질산염 음이온(NO_3^-)을 30 mg 내지 2000 mg을 제공하는, 상기 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 하기를 포함하는 것인, 보충 조성물:

상기 원소 금속 5 mg 내지 400 mg; 및

질산염 음이온(NO_3^-)을 50 mg 내지 600 mg을 제공하는, 상기 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 원소 금속은 원소 마그네슘인 것인 보충 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 원소 금속은 원소 칼슘인 것인 보충 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 원소 금속은 원소 아연인 것인 보충 조성물.

청구항 8

제2항에 있어서, 상기 조성물은 상기 산 50 mg 내지 20,000 mg을 포함하는 것인 보충 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 조성물은 상기 산 300 mg 내지 1000 mg을 포함하는 것인 보충 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 포함하는 것인 보충 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원은 질산마그네슘 또는 질산프롤린인 것인 보충 조성물.

청구항 13

하기를 포함하는, 대상체의 혈압을 감소시키기 위한 약학 조성물로서, 상기 조성물은 고체인 것인, 약학 조성물:

원소 마그네슘, 원소 칼슘, 원소 아연 및 원소 철로 이루어진 군으로부터 선택된 원소 금속; 및
질산염 음이온(NO_3^-) 공급원.

청구항 14

하기를 포함하는, 고혈압을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 상기 조성물은 고체인 것인, 약학 조성물:

원소 마그네슘, 원소 칼슘, 원소 아연 및 원소 철로 이루어진 군으로부터 선택된 원소 금속; 및
질산염 음이온(NO_3^-) 공급원.

청구항 15

하기를 포함하는, 신체 훈련 기간 동안 대상체의 운동 수행능력을 향상시키고/향상시키거나, 체력, 근력, 지구력 및/또는 탈진시까지 소요되는 시간을 증가시키기 위한 약학 조성물로서, 상기 조성물은 고체인 것인, 약학 조성물:

원소 마그네슘, 원소 칼슘, 원소 아연 및 원소 철로 이루어진 군으로부터 선택된 원소 금속; 및
질산염 음이온(NO_3^-) 공급원.

청구항 16

하기를 포함하는,

i) 대상체의 혈압을 감소시키기 위한;

ii) 고혈압을 치료하기 위한; 및

iii) 신체 훈련 기간 동안 대상체의 운동 수행능력을 향상시키고/향상시키거나, 체력, 근력, 지구력 및/또는 탈진시까지 소요되는 시간을 증가시키기 위한, 약학 조성물로서, 상기 조성물은 고체인 것인, 약학 조성물:

원소 마그네슘, 원소 칼슘, 원소 아연 및 원소 철로 이루어진 군으로부터 선택된 원소 금속; 및
질산염 음이온(NO_3^-) 공급원.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 산을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 산은 시트르산인 것인, 약학 조성물.

청구항 19

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 하기를 포함하는 것인, 약학 조성물:

상기 원소 금속 1 mg 내지 800 mg; 및

질산염 음이온(NO_3^-)을 30 mg 내지 2000 mg을 제공하는, 상기 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원.

청구항 20

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 하기를 포함하는 것인, 약학 조성물:

상기 원소 금속 4 mg 내지 400 mg; 및

질산염 음이온(NO_3^-)을 50 mg 내지 600 mg을 제공하는, 상기 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원.

청구항 21

제17항에 있어서,

상기 조성물은 상기 산 50 mg 내지 20,000 mg을 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 22

제17항에 있어서,

상기 조성물은 상기 산 300 mg 내지 1000 mg을 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 23

제19항에 있어서, 상기 조성물은 산을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 조성물은 상기 산 50 mg 내지 20,000 mg을 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 조성물은 상기 산 300 mg 내지 1000 mg을 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 26

제20항에 있어서, 상기 조성물은 산을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 조성물은 상기 산 50 mg 내지 20,000 mg을 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 조성물은 상기 산 300 mg 내지 1000 mg을 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은, 그 개시내용 전체가 본원에 참조로 첨부된 미국 가명세서 특허 출원 제62/800,361호(2019년 2월 1일 출원)와, 미국 가명세서 특허 출원 제62/866,540호(2019년 6월 25일 출원)의 우선권 이익을 주장한다.

배경 기술

[0003] 2007년에 본 출원인은, 질산(NO_3^- ; 본원에서는 질산염 음이온이라고도 기재됨)의 염이 투여되면 운동 수행능력이 증가할 수 있고, 혈류량이 증가할 수 있으며, 혈관 확장이 증가할 수 있음을 발견하였다. 본 출원인의 이와 같은 발견이 있는 이래로, 연구 집단은 이러한 무기 질산염으로부터 얻어지는 다수의 이점, 예컨대 운동 피로감 개선, 탈진시까지 소요되는 시간의 증가, 운동중 산소 소비 감소, 대사 스트레스 관련 질환 대상체의 산소 소비 감소, 불안정한 당 대사의 안정성 향상, 체지방 백분율 감소(이로 말미암아 비만 및 비만 진단제로 진행될 가능성 감소에 있어서의 유용성), 지방간 질환 완화, 근육 증가, 그리고 위궤양 치료 잠재성을 발견하였다. 특히 질산염 연구에 대한 새로운 대규모 흐름은 혈압 상승과 질산 또는 아질산 나트륨, 또는 질산 또는 아질산 칼륨 섭취의 상관 관계에 관한 초기 관찰결과들과는 대조적으로, 질산염의 투여가 실제로 혈압 감소를 초래함을 드러내었다.

[0004] 이러한 발견은 질산염을 포함하는 다수의 보충 제제 개발을 이끌었다. 본 출원인은 질산염과 아미노산이 합하여지면, 아미노산의 가용성, 약동학적 특징 및 혈관 확장 특징이 향상된다는 놀라운 이점을 발견하였다(미국 특허 제7,777,074호 참조). 또 다른 집단은, 질산염을 프로바이오틱 유기체 또는 폴리페놀과 함께 사용하는 것을 고려하였다(미국 특허 제9,180,140호). 현재 시중에서 가장 인기있는 무기 질산염 보충제 형태는 아미노산의 질산염(미국 특허 제7,777,074호에 개시됨)과, 식물성 추출물인데, 이의 질산염 함량은 농축 또는 단리 공정을 통해 증가한 것이고, 식물만을 섭취하였을 때에 비하여 질산염의 생체이용률 증가를 달성한 것이다.

[0005] 무기 질산염의 유리한 효과에 대한 검색의 인기로 200건이 넘는 임상 시험이 진행되었지만, 이점들을 완전히 이용하는 것을 가로막는 특정 단점이 여전히 존재함은 명확해졌다. 이러한 단점중 하나는, 질산염이 완전한 효과가 나타나기 몇 시간 전에 대상체에게 투여되어야 한다는 것이다. 다수의 집단은 섭취된 무기 질산염이 신체 활동에 온전히 유리한 효과를 달성하는데 적어도 3시간 소요됨을 발견하였다[문헌(미국 특허 제9,180,140호; Hoon et al., Int J Sport Nutr Exerc Metab., 2013, 23(5):522-32; 및 Kapil et al., Hypertension, 2010, 56(2):274-81) 참조]. 또한, 심혈관계 상의 효과를 유도하기 위해 대부분의 연구에서 사용된 질산염의 용량은 현재의 질산염 1일 허용 섭취량으로서 상한치로서 현재 3.7 mg/kg 또는 75 kg 사람에 대한 277 mg(무기 질산염 약 4.46 mmol)보다 더 많았다. 이는 규제 당국의 우려를 불러 일으킬 수 있었고, 안전에 대한 문제가 제기되도록 만들 수 있었으며, 적절하게 투여된 질산염 제품의 출시도 금지시킬 수 있었다.

[0006] 따라서, 질산염을 더 적은 양으로 함유하면서, 무기 질산염이 더 빨리 작용하게 하여, 이상적으로는 섭취된 무기 질산염의 밀리몰 당 효과를 증가시킬 수 있는 무기 질산염의 새로운 제제를 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

요약

[0007]

[0008]

본 개시는 원소 금속 및 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원을 포함하는, 인간 섭취용 조성물에 관한 것이다. 원소 금속은 알칼리 토금속, 알칼리 금속 또는 전이 금속이다. 몇몇 구현예들에서, 원소 금속은 원소 마그네슘, 원소 칼슘, 원소 리튬, 원소 아연 또는 원소 철이다. 몇몇 양태들에서, 질산염 음이온 공급원은 질산의 염, 예컨대 질산칼륨, 질산나트륨 또는 질산마그네슘이다. 특정 구현예들에서, 조성물은 산을 추가로 포함한다. 본원에 개시된 조성물의 섭취는 혈압(이완기 혈압 및 수축기 혈압 둘 다)이 감소하는 속도뿐 아니라 크기를 증가시키는데, 이는 질산염의 허용 가능한 1일 섭취량보다 많은 양을 섭취하지 않고도 달성된다.

[0009]

본 개시는 또한 대상체에서 혈압을 감소시키고, 고혈압을 치료하며/치료하거나 운동 수행능력을 향상시키는 방법에 관한 것이기도 하다. 대상체의 운동 수행능력을 향상시키는 방법에 관한 몇몇 양태에서, 대상체의 유산소 능력, 체력, 근력, 지구력 및/또는 탈진시까지 소요되는 시간은 증가한다. 본 방법은 원소 금속 유효량을 대상체에 투여하는 단계와, 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 투여된 원소 금속은 원소 마그네슘, 원소 칼슘, 원소 리튬, 원소 아연 또는 원소 철이다. 몇몇 구현예에서, 대상체에 본원에 개시된 조성물의 투여를 통해 대상체는 원소 금속과 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원 유효량이 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0010]

도 1a ~ 도 1d는, 무기 질산염 투여가 혈압을 낮춘다는 것을 입증하는 Kapil 등의 결과(Kapil et al., Hypertension., 2010, 56(2):274-81)를 재현한 것이다. 도 1a 및 도 1b는 24 mmol KNO_3 가 수축기 혈압 및 이완기 혈압에 미치는 효과를 각각 도시한다($n = 20$, 대조군은 24 mmol KCl). 도 1c 및 도 1d는 더 적은 양의 KNO_3 (4 mmol 및 20 mmol)이 수축기 혈압 및 이완기 혈압에 미치는 효과를 각각 도시한다($n = 6$). 데이터는 평균 $\pm$ SEM으로 표시된다. 통계상 유의성은 § § §로 표시된 군들 간의 비교에서 나타나는데, 이때 2원 ANOVA에 대하여 $P < 0.001$ 이고; Bonferroni 사후 검중에 대하여 *는 $P < 0.05$, **는 $P < 0.01$, 그리고 ***는 $P < 0.001$ 임을 나타내며; [†]여기서 1원 ANOVA에 대한 $P < 0.05$ 이후 대조군($t=0$)과의 Dunnett 사후 검정 비교가 뒤따랐다.

도 2a 및 도 2b는 무기 질산염의 지속 기간에 좌우되지 않지만, 투여된 무기 질산염의 용량에 의해 좌우되는, 무기 질산염이 내피 기능에 미치는 효과의 보고를 설명하는 Lara 등의 결과(Lara et al., Eur J Nutr, 2016, 55(2):451-59)를 재현한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011]

본 발명의 상세한 양태 및 적용은 이하의 기술의 상세한 설명에서 설명된다. 특별히 언급하지 않는 한, 명세서 및 청구범위의 단어 및 어구는 해당 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하고, 일반적이며, 익숙한 의미를 부여하도록 의도된다.

[0012]

이하 상세한 설명에서, 그리고 설명의 목적으로, 본 개시의 다양한 양태의 완전한 이해를 제공하기 위해 다수의 특정 세부사항이 제시된다. 그러나, 관련 기술 분야의 숙련자는 본원에 개시된 기술의 구현이 이러한 특정 세부사항 없이 실행될 수 있음을 이해할 것이다. 개시된 기술이 적용될 수 있는 다수의 상이한 대안적인 구성, 장치 및 기술이 적용될 수 있음을 주목해야 한다. 본원에 개시된 기술의 전체 범위는 이하에 기재된 예들에 제한되지 않는다.

[0013]

단수형임 "하나의(a)", "한(an)" 및 "본(the)"은 문맥에 달리 명시되어 있지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "하나의 단계"에 대한 언급은 이러한 단계들 중 하나 이상에 대한 언급을 포함한다.

[0014]

본원에 사용된 바와 같은 "약"이란 용어는, 주어진 값의 5% 이하의 편차, 예를 들어 주어진 값의 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1%의 편차를 지칭한다.

[0015]

본원에 사용된 바와 같이, "허용 가능한"이란 용어는 최광의로 사용된 어구로서, 조성물의 성분들이 식품용 물

질에 대한 식품의약품국(FDA) 기준, 미국 약전(USP) 기준, 미국 농무부(USDA) 기준, 영양 보충제 산업에서 일반적으로 허용되는 기준, 산업 기준, 식물 기준 또는 임의의 개인에 의해 확립된 기준을 충족하는 경우를 기술하는 것일 수 있다. 이러한 기준은 조성물 성분에 관한 양태, 예컨대 식용성, 독성, 약리학적 효과, 또는 조성물을 구현하는데 사용된 화학물질, 조성 또는 제법에 관한 임의의 기타 양태에 대해 허용 가능한 범위를 기술할 수 있다.

[0016] 본원에 사용된 바와 같은 "조성물"이란 용어는 성분들 또는 구성성분들의 혼합물뿐 아니라 상이한 성분들 또는 구성성분들을 함유하는 캡슐들의 조합 둘 다를 지칭한다. 따라서, 특정 구현예에서, 조성물은 함께 포장되고 함께 섭취되도록 의도된 별도의 캡슐들을 포함한다.

[0017] 본원에 사용된 바와 같은, "원소 금속"이란 용어는 금속 원소의 중성-하전 상태, 즉, 자체의 원소 형태이되 염 형태나 하전된 형태가 아닌 금속을 지칭한다(예시적 염 형태 및 하전된 형태는 금속의 산화물, 탄산염, 염화물, 질산염, 시트르산염, 아스파르트산염, 글리신산염 및 글루콘산염을 포함함). 그러므로 본원에 사용된 바와 같이, 원소 금속 및 동일한 금속의 염은 상이한 구성성분이다. 조성물이 원소 금속을 포함한다는 설명은 금속염의 존재에 의해 충족될 수 없으며, 그 반대도 마찬가지이다. 예를 들어 시트르산마그네슘으로 이루어진 조성물은, 비록 시트르산마그네슘이 원소 마그네슘을 일정량 제공한다는 그 어떠한 설명에도 불구하고, 원소 마그네슘을 포함하는 조성물이 아니다. 본원에 기재된 원소 금속은 원소 마그네슘, 원소 칼슘, 원소 리튬, 원소 아연 및 원소 철을 포함한다.

[0018] 본 개시는 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원을 포함하는 조성물로서, 질산염으로 인한 이익이 대상체에서 관찰될 수 있는 시간을 감소시키는 조성물에 관한 것이다. 본원에 설명된 조성물은 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원 및 원소 금속을 포함한다. 본 개시는 또한 대상체에 유리한 효과를 제공하는데 있어 질산염 음이온(NO_3^-)의 효능을 증가시키는 조성물 및 방법에 관한 것이기도 하며, 상기 유리한 효과는 예를 들어 질산염 음이온(NO_3^-)(그리고 개시된 조성물) 투여후 5분 이하에서 대상체 내 혈관 확장 또는 혈압 강하를 유도하는 것이다. 다른 양태들에서, 본 조성물은 동일한 양만큼의 질산염 음이온(NO_3^-) 단독 투여시보다 대상체 내 더 많은 혈압 감소 또는 더 많은 혈관 확장 증가를 유도한다. 또 다른 양태들에서, 본 조성물은 대상체에서 동일한 양만큼의 질산염 음이온(NO_3^-) 단독 투여시보다 더 많은(예를 들어 유산소 능력, 체력, 근력, 지구력 또는 탈진시까지 소요되는 시간으로 판단되는 바와 같은) 운동 수행능력의 증가를 유도한다.

[0019] 몇몇 양태들에서, 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원은 질산의 염이다. 세계보건기구에 의해 처음 확립된, 질산의 염의 1일 섭취량 상한치는 체중 1 kg당 무기 질산염 3.7 mg이며, 이는 평균 성인에 대해 약 229 mg의 상한선(성인 체중 62 kg에 기초하여) 또는 무기 질산염 총 섭취량 약 3.7 mmol과 대응된다.

[0020] 도 1a ~ 도 1d 및 도 2b에 나타난 바와 같이, 경구 투여된 무기 질산염이 이완기 혈압 및 수축기 혈압 둘 다를 감소시키는 능력이 있음을 입증하는 대다수의 연구는 1일 허용 섭취량보다 더 많은 용량으로 추가 질산염을 투여했다. Kapil 등에서 보고된 바와 같이, 수축기 및 이완기 혈압을 감소시키기 위한 무기 질산염의 유효 용량은 1일 허용 섭취량을 훨씬 넘었는데, 이는 무기 질산염이 이와 같이 사용될 때 안전에 관한 의문이 제기되도록 만들 수 있었다. 또한 이러한 다량의 무기질산염과 함께 투여한 경우에도, 휴식 상태에서 혈압의 평균 감소량은 수축기 혈압의 경우 불과 4.1 mmHg이고, 이완기 혈압의 경우 불과 2.0 mmHg하였다는 사실도 유려된다.

[0021] 마그네슘 보충제는 예를 들어 혈압을 낮추고, 운동 능력을 증가시키거나, 경련을 예방하고 근력을 증가시키기 위해 무기 질산염과 유사한 이점을 위해 오랫동안 사용되어 왔지만, 마그네슘 보충제(1일 마그네슘 섭취량 10 mmol(240 mg))에 관한 연구의 메타 분석은, 마그네슘 보충이 혈압 감소에 미치는 효과는 수축기 혈압의 경우 평균 0.6 mmHg에 불과하였고, 이완기 혈압의 경우 평균 0.8 mmHg에 불과하였음을 발견하였다(Jee et al., Am J Hypertens. 2002, 15(8):691-6). 따라서, 만일 마그네슘 및 무기 질산염의 혈압에 대한 효과가 부가적이라면, 수축기 혈압의 경우 최대 약 4.3 mmHg의 감소, 그리고 이완기 혈압의 경우 최대 약 2.3 mmHg의 감소가 예상될 뿐이다. 놀랍게도, 원소 마그네슘(Mg)과 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원의 조합은 질산염 단독 투여 또는 통상의 마그네슘 보충제 형태의 단독 투여보다 더 크고 더 신속한 혈압 감소를 달성하였음이 발견되었다.

[0022] 사실상 마그네슘 보충은 마그네슘 염 형태, 예컨대 시트르산마그네슘, 아스파르트산마그네슘, 또는 마그네슘 산

화물 형태로 이루어진다. 이는, 원소 마그네슘은 전술한 마그네슘 염 및 자연에서 발견되는 다른 염 형태에 비하여 비싸기 때문이다. 원소 마그네슘은 또한 안전과 안정성의 문제로 말미암아 마그네슘 보충제 형태로서는 기피된다. 분말 형태나 얇은 조각으로 깎아낸 것과 같은 소량의 응집된 원소 마그네슘은 인화성이 높지만, 덩어리 또는 벌크 상태로는 발화하기 어렵다. 원소 마그네슘은 또한 공기중 물이나 습기와 용이하게 반응하여, 반응성과 가연성이 매우 큰 가스, 예컨대 수소를 방출시킬 수 있다. 그러나, 본원에 개시된 바와 같이, 원소 마그네슘은 질산염과 함께 조성물에 성공적이면서 안전하게 혼입되어, 인간 대상체에 투여되었다.

[0023] 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원과 함께 원소 마그네슘이 투여는 수축기 혈압과 이완기 혈압의 최대 30 mmHg 감소를 초래하였다(실험 1 ~ 9 참조). 설명된 조성물의 섭취 후 수 분 이내에, 대상체는 몸을 통해 혈액이 더 잘 흐르는 느낌이 든다고 보고하였다. 대조적으로, 무기 질산염과 마그네슘 보충에 통상적으로 사용되는 염의 조합이 투여된 대상체는 이와 유사한 느낌을 보고하지 않았다. 운동 선수들은 혈류가 더 좋아지는 느낌을 마치 "펌프"라고 언급하였으며, 부분적으로 심리적이지만, 일부 효과를 갖는 조성물로부터 느껴지는 순수한 느낌은 본 조성물의 생리적 이익을 충분히 향상시킬 수 있다.

[0024] 놀랍게도 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원과 기타 원소 금속(예컨대 원소 칼슘 및 원소 아연)의 공동 투여 또한 질산염 음이온(NO_3^-)의 효능, 특히 혈압을 감소시키는 효능을 증가시킴을 발견하였다. 칼슘 보충제는 혈압에 그 어떤 효과도 발휘할 것으로 예상되지 않는 반면에, 단독으로는 실제 혈압 변화를 일으키지 않을 원소 칼슘과 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원의 일정량의 공동 투여는 이완기 혈압 및 수축기 혈압, 그리고 투여 후 한 시간 이내의 평균 혈압 감소를 달성하였다(실험 10 참조). 고용량의 아연은 실질적으로 혈압을 증가시키는 것으로 보였다. 그러나 원소 아연이 동일하게 적은 양만큼의 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원과 공동 투여될 때, 이완기 혈압, 수축기 혈압 및 평균 혈압도 또한 투여 한 시간 이내에 감소하였다(실험 10 참조).

[0025] 실시예에 보인 바와 같이, 개시된 조성물 섭취시 생리적 효과는 본 조성물 섭취 후 15분 이내, 그리고 빠르면 5분 이내에 발휘되었다. 특히, 수축기 혈압과 이완기 혈압은 본 조성물 섭취 후 15분 이내에 감소하였다. 수축기 혈압의 경우, 감소는 투여 후 적어도 1시간 동안 지속되었다. 몇몇 구현예에서, 수축기 혈압 감소는 적어도 2시간, 심지어 적어도 6시간 동안 지속되었다. 질산염 음이온(NO_3^-)과 원소 금속의 공동 투여는 질산염 음이온(NO_3^-)의 생리 활성을 향상시키므로, 본 개시는 대상체에서 혈압을 감소시키고, 고혈압을 치료하며/치료하거나 운동 수행능력을 향상시키는 방법, 즉 원소 금속과 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원을 대상체에 공동 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 몇몇 양태들에서, 대상체의 운동 수행능력을 향상시키는 방법은 대상체의 유산소 능력, 체력, 근력, 지구력 또는 탈진시까지 소요되는 시간을 증가시킨다.

[0026] 이러한 시간 프레임(time frame)은 운동전 섭취용 보충제가 통상적으로 투여되는 때와 일치한다. 운동전 섭취용 보충제 대부분은 트레이닝전 약 30분에 섭취할 것이 권장되는 반면, 섭취자는 종종 보충제를 트레이닝 직전에 섭취한다. 그러므로 개시된 조성물은 운동선수 및 기타 운동전 보충제 사용자의 습관과 더욱 적합하다. 질산염 보충제의 이익을 최대 만들기 위해 트레이닝 3시간 전 질산염 보충제를 섭취할 것을 기억해야 하는 대신에, 본 발명의 조성물을 트레이닝 전 수 분, 예를 들어 5분 전에 섭취하기만 하면 된다. 청구된 조성물 섭취로부터 무기 질산염으로 인한 생리적 효과 발휘시까지의 최소한의 지연은 트레이닝 개시시 워밍업 기간(warmup period)에 의해 용이하게 충족될 수 있다. 그러므로 운동 수행능력을 향상시키거나 체력, 근력, 지구력 및/또는 탈진시까지 소요되는 시간을 향상 및/또는 증가시키는 방법에 관한 특정 구현예에서, 대상체에는 신체 활동 또는 트레이닝 기간에 들어가기에 앞서 30분 이내에 원소 금속과 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원이 공동 투여된다.

[0027] 개시된 조성물의 신속하고 강력한 작용으로 말미암아, 이 조성물은 질산염의 효과가 유리하고 신속한 발휘가 요망되는 모든 상황에 사용될 수 있다. 이러한 상황으로서는, 예를 들어 자극제, 예컨대 옥토드린, 암페타민, 메탐페타민, 코카인, 카페인 및 디메틸아밀아민(DMAA) 등에 의해 유발되는 혈압 증가를 감소시키거나 길항시키는 것과, 고혈압 또는 고혈압성 위기(hypertensive crisis) 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 조성물은 또한 신체 훈련(physical training) 기간 중 운동 수행능력을 향상시키고/향상시키거나 체력, 근력, 지구력 및/또는 탈진시까지 소요되는 시간을 증가시키는데 적합하다.

[0028] 조성물

- [0029] 본원에 개시된 조성물은 원소 금속과 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원을 포함한다. 원소 금속은 알칼리 토금속 또는 알칼리 금속이다. 몇몇 구현예들에서, 원소 알칼리 토금속은 원소 마그네슘, 원소 칼슘 또는 원소 리튬이다. 몇몇 양태들에서, 본 조성물은 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원 유효량과 원소 금속 유효량을 포함하는데, 여기서 원소 금속 지지체 유효량은 유리한 효과를 제공함에 있어 질산염 음이온(NO_3^-)의 효능을 향상시킨다. 따라서, 몇몇 구현예들에서, 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원 유효량은 대상체의 혈관 확장을 유도하거나, 혈압을 감소시키거나, 운동 수행능력을 증가시키기 충분한 양이다. 다른 구현예들에서, 본 조성물중 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원 유효량은 대상체의 혈관 확장을 유도하거나, 혈압을 감소시키거나, 운동 수행능력을 증가시키는데 단독으로 필요한 질산염 음이온(NO_3^-)의 양에 못미치는 반면에, 원소 금속 유효량은 대상체 혈관 확장의 유도, 혈압 감소 또는 운동 수행능력 증가에 있어 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원을 지지하기 충분한 양이다.
- [0030] 특정 구현예들에서, 본 조성물은 원소 마그네슘 및 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원 1 mg 내지 약 900 mg을 포함하고, 여기서 무기 질산염 공급원은 질산염 음이온(NO_3^-) 약 5 mg 내지 약 2000 mg을 제공한다. 몇몇 양태들에서, 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원은 질산염 음이온(NO_3^-) 약 30 mg 내지 약 2000 mg, 질산염 음이온(NO_3^-) 약 50 mg 내지 약 2000 mg, 질산염 음이온(NO_3^-) 약 5 mg 내지 약 1000 mg, 질산염 음이온(NO_3^-) 약 30 mg 내지 약 1000 mg, 질산염 음이온(NO_3^-) 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 질산염 음이온(NO_3^-) 약 5 mg 내지 약 600 mg, 질산염 음이온(NO_3^-) 약 30 mg 내지 약 600 mg, 질산염 음이온(NO_3^-) 약 50 mg 내지 약 600 mg, 질산염 음이온(NO_3^-) 약 5 mg 내지 약 500 mg, 질산염 음이온(NO_3^-) 약 30 mg 내지 약 500 mg, 또는 질산염 음이온(NO_3^-) 약 50 mg 내지 약 500 mg을 제공한다. 특정 구현예들에서, 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원은 질산의 염, 예를 들어 질산마그네슘 또는 질산프롤린이다.
- [0031] 몇몇 양태들에서, 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원 대 원소 금속의 본 조성물 중 몰비는 적어도 2:1이다. 원소 금속 및 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원의 용량은 대상체의 체중, 연령 및 건강 상태에 따라 조정될 수 있다. 통상, 정상 혈압 대상체는 고혈압 대상체보다 더 적은 원소 금속 및 질산염 음이온(NO_3^-)을 필요로 하고, 저혈압 대상체는 정상 대상체보다 훨씬 적은 원소 금속 및 질산염 음이온(NO_3^-)을 필요로 할 것이다. 몇몇 구현예들에서, 본 조성물중 원소 금속의 양은 1 mg 내지 800 mg 또는 5 mg 내지 400 mg이다. 몇몇 구현예들에서, 질산염 음이온(NO_3^-)의 양은 30 mg 내지 2000 mg 또는 50 mg 내지 600 mg이다. 일 구현예에서, 본 조성물은 원소 금속 100 mg과 질산마그네슘 6수화물 250 mg(질산염 음이온(NO_3^-) 60.5 mg 및 Mg 23.6 mg에 상응함)을 포함한다.
- [0032] 본 조성물 중 원소 금속은 임의의 형태를 가질 수 있는데, 예컨대 분말 또는 과립일 수 있다. 본 조성물에 포함될 수 있는 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원의 형태는, 예를 들어 아미노산 또는 아미노산 유도체의 질산염(예를 들어 질산크레아틴, 질산아르기닌, 질산카르니틴, 질산n-아세틸카르니틴, 질산시트룰린 및 질산프롤린), 무기 질산염(예를 들어 질산마그네슘, 질산나트륨, 질산칼륨, 질산칼슘 및 질산리튬 또는 이들의 혼합염, 공결정 제제(cocrystalline formulation) 및 수화물) 또는 천연 질산염 공급원이다. 천연 질산염 공급원의 경우, 질산염은 천연 공급원으로부터 농축 및/또는 단리되었으며, 천연 질산염 공급원의 예는 비트 주스, 비트 주스 분말, 농축 비트 주스 분말, 셀러리 분말 및 적시금치(red spinach) 추출물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직한 구현예들에서, 천연 질산염 공급원 중 질산염 함량은 충분한 양의 질산염이 제공되도록 표준화된다. 몇몇 양태들에서, 본 조성물은 다수의 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원을 포함한다.

- [0033] 몇몇 구현예들에서, 본 조성물 중 원소 금속은 물에는 잘 녹지 않지만, 위의 산성 환경에 잘 녹는 적합한 재료, 예컨대 산화마그네슘, 셀룰로스 중합체, 알긴산염(예컨대 알긴산칼슘) 또는 수산화알루미늄으로 덮여지거나 미세캡슐화된다.
- [0034] 몇몇 구현예들에서, 질산프롤린은 조성물 중 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원이다. 몇몇 구현예들에서, 질산마그네슘은 조성물 중 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원이다. 이러한 구현예들에서, 질산마그네슘은 무수 또는 수화된 것일 수 있다. 질산마그네슘의 수화도는 아질산마그네슘 분자당 물 분자 1개 ~ 6개이다. 구체적인 구현예에서, 질산마그네슘 6수화물은 조성물 중 질산의 염이다.
- [0035] 몇몇 구현예들에서, 개시된 조성물은 산을 추가로 포함한다. 산은 청구된 조성물이 섭취될 때 위 내 pH가 산성으로 유지되도록 보장하기 위해 첨가된다. 산 성분은 인간이 섭취하기 적합한 임의의 산, 예를 들어 시트르산, 숙신산, 말산, 아스코르브산 또는 타르타르산일 수 있다. 몇몇 양태들에서, 산은 고체 형태, 예를 들어 분말이다. 그러므로 몇몇 구현예들에서 조성물 중 산의 양은 50 mg 내지 20,000 mg, 50 mg 내지 2000 mg, 50 mg 내지 1000 mg, 100 mg 내지 20,000 mg, 100 mg 내지 2000 mg, 100 mg 내지 1000 mg, 200 mg 내지 20,000 mg, 200 mg 내지 2000 mg, 200 mg 내지 1000 mg, 300 mg 내지 20,000 mg, 300 mg 내지 2000 mg, 300 mg 내지 1000 mg, 500 mg 내지 20,000 mg, 500 mg 내지 2000 mg, 또는 500 mg 내지 1000 mg이다. 몇몇 양태들에서, 본 조성물의 산 성분은 식초이다. 몇몇 구현예에서, 개시된 조성물은 산을 포함하지 않고, 산과 함께 투여된다. 예를 들어 본 조성물은 pH 2 ~ 6의 산성 용액, 예를 들어 희석 식초 또는 시트르산 용액과 함께 공동 투여된다. 몇몇 양태들에서, 산성 용액은 희석 아세트산, 질산 및 황산 등이다.
- [0036] 개시된 조성물은 캡슐, 정제, 알약, 액체, 액상 현탁액, 증기, 분말, 과립, 가루, 또는 이들의 조합 형태를 가질 수 있다. 바람직한 구현예에서, 개시된 조성물은 고체 형태이다. 몇몇 구현예들에서, 원소 금속 및 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원, 그리고 몇몇 양태들에서 산은 캡슐 또는 정제 내로 조합된다. 다른 구현예들에서, 산은 원소 금속 및 질산염 이온 공급원과는 달리 분리된 정제 또는 캡슐에 포함된다. 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원 및 원소 금속의 공동 투여에 따라 향상된 활성은, 대상체가 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원과 원소 금속을 별도로 섭취하게 되면, 예를 들어 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원 및 원소 금속 분리된 캡슐들의 공동 투여를 통한 경우, 감소하지 않는다. 그러므로 몇몇 양태들에서, 본원에 기재된 조성물은 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원을 포함하는 캡슐과, 원소 금속을 포함하는 캡슐을 포함한다. 산을 추가로 포함하는 조성물의 구현예들에서, 조성물은 산을 포함하는 캡슐을 추가로 포함한다.
- [0037] 개시된 조성물의 분말 형태는 섭취된 물과 함께 투여될 때 그 효능을 잃다는 것은 주목할만하다. 그러므로, 본 조성물의 분말 형태 투여시에는 물에 대한 노출을 최소화하도록 주의해야 한다. 예를 들어 대상체는 분말형 조성물을 물에 용해하여 그 혼합물을 음용하는 대신, 분말형 조성물을 섭취한 다음, 물로 씻어내야 한다. 또한, 조성물이 베이킹소다와 혼합된 물과 같은 알칼리 혼합물(pH 7 이상)에 첨가되면, 섭취전 적어도 10분 동안 자체의 효능을 유지할 수 있는데, 이는 통상적으로 사람이 자신의 운동전 음료를 혼합하고 마시는데 충분한 시간이다.
- [0038] 일 구현예에서, 본 조성물은 원소 금속 100 mg, 질산마그네슘 6수화물 250 mg (질산염 음이온(NO_3^-) 60.5 mg 및 Mg^{+} 23.6 mg을 제공하는), 및 무수 시트르산 600 mg을 포함하는 하나의 캡슐이다. 다른 구현예에서, 조성물은 아마란투스(*Amaranthus*) 1 g ~ 2 g (질산염 10% ~ 90%를 제공하는), 비타민 C 50 mg ~ 1000 mg, 산화마그네슘 50 mg ~ 1000 mg, L-시스테인 10 mg ~ 1000 mg, 테아닌 50 mg ~ 1000 mg, 원소 아연 50 mg ~ 100 mg, 엽산염/5-MTHF 0.5 mg ~ 30 mg, 및 몰리브덴산칼륨 1 mcg ~ 500 mcg을 포함한다.
- [0039] 다른 구현예에서, 본 조성물은 3개의 캡슐을 포함하는데, 여기서 캡슐 2개는 각각 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원과 원소 금속을 포함하는 반면, 나머지 캡슐은 산을 포함한다. 예를 들어 질산염 음이온(NO_3^-) 공급원과 원소 금속을 포함하는 캡슐은 질산프롤린과 원소 마그네슘을 함유하는 반면에, 산을 포함하는 캡슐은 시트르산을 함유한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 2개의 캡슐을 포함하는데, 캡슐 각각은 질산프롤린 250 mg ~ 750 mg과 원소

마그네슘 5 mg ~ 200 mg을 포함하며, 캡슐중 하나는 시트르산 250 mg ~ 1250 mg을 포함한다. 다른 예로서 조성물은, 조합될 때 아마란투스 1 g ~ 2 g (질산염 10% ~ 90%를 제공하는), 비타민 C 50 mg ~ 1000 mg, 산화마그네슘 50 mg ~ 1000 mg, L-시스테인 10 mg ~ 1000 mg, 테아닌 50 mg ~ 1000 mg, 원소 아연 5 mg ~ 100 mg, 엽산염/5-MTHF 0.5 mg ~ 30 mg, 그리고 폴리브텐산칼륨 1 mcg ~ 500 mcg을 제공하는 캡슐 다수개를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 비타민 C는 기타 구성성분으로서 별도의 캡슐 내에 존재한다.

[0040] 몇몇 양태들에서, 본 조성물은 습기가 정제에 침투하는 것을 막는데 적합한 약학적으로 허용 가능한 코팅 및/또는 첨가제를 추가로 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 코팅의 비제한적 예는 왁스, 중합체, 고체 지방산 등을 포함한다. 첨가제의 비제한적 예는 담체, 부형제, 결합제, 착색제, 향미제, 보존제, 완충제, 희석제 및 이들의 조합을 포함한다. 몇몇 양태들에서, 첨가제는 약학적으로 허용 가능한 첨가제 또는 허용 가능한 식품 첨가제이다.

[0041] 실시예

[0042] 본 발명은 제한적인 것으로 해석되어서는 안 되는 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌, 특허 및 공개된 특허 출원의 내용과 도면은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 여기에 포함된다.

[0043] 모든 대상체의 혈압은 표준 전자 커프혈압계를 사용하여 측정하였다. 혈압은 대상체가 휴식을 취하고 있을 때 측정하였다. 실시예 2의 대상체를 제외한 대상체 모두의 혈압은 대상체를 앉힌 상태에서 측정하였다.

[0044] 실험 1

[0045] 35세의 중등도 고혈압 남성 대상체에게 원소 마그네슘 100 mg, 질산마그네슘 250 mg 및 시트르산 650 mg을 함유하는 캡슐을 경구 투여하였다. 캡슐을 섭취하기 전, 그리고 섭취한 후 15분, 30분, 45분, 60분 및 120분 경과 시 이 남성의 혈압을 측정하고 나서, 그 결과를 이하 표에 기록하였다. 조성물의 투여는 수축기 혈압 최대 33 mmHg(24%) 및 이완기 혈압 최대 46 mmHg(45%)의 혈압의 급격한 감소를 초래하였다. 수축기 혈압 감소는 수월하게 한 시간 동안 지속되었던 반면, 이완기 혈압 감소는 적어도 2시간 동안 지속되었다.

투여후 경과 시간(분)	수축기 혈압		이완기 혈압	
	(mm Hg)	변화율(%)	(mm Hg)	변화율(%)
0	136		103	
15	113	-17%	72	-30%
30	126	-7%	70	-32%
45	103	-24%	57	-45%
60	120	-12%	61	-41%
120	137	1%	78	-24%

[0046]

[0047] 실험 2

[0048] 55세의 정상 혈압 남성 대상체에게 질산마그네슘 200 mg, 원소 마그네슘 50 mg 및 시트르산 350 mg을 함유하는 캡슐을 제공하였다. 대상체가 캡슐을 섭취하기 전, 그리고 섭취한 후 15분, 30분, 45분, 60분 및 120분 경과 시 침대에 평평하게 누운 상태에서 이 남성의 혈압을 측정하였다. 대상체의 혈압을 측정한 결과를 이하 표에 기록하였다. 대상체의 수축기 혈압은 최대 33 mmHg(25%) 감소한 것이 관찰되었으며, 수축기 혈압의 강하는 적어도 6시간 동안 유지되었다.

투여후 경과 시간(분)	수축기 혈압		이완기 혈압	
	(mm Hg)	변화율(%)	(mm Hg)	변화율(%)
0	130		69	
15	97	-25%	64	-7%
30	109	-16%	72	4%
45	105	-19%	70	1%
60	97	-25%	59	-14%
360	101	-22%	73	6%

[0049]

[0050] 실험 3

[0051] 고도로 훈련된 체중 270 파운드의 27세 남성에게 원소 마그네슘 150 mg, 질산마그네슘 6수화물 300 mg 및 시트르산 550 mg을 함유하는 캡슐을 경구 투여하였다. 그의 혈압을 측정된 결과를 이하 표에 기록하였다. 이완기 혈압은 최대 38 mmHg(35%) 감소한 것이 관찰되었고, 수축기 혈압은 28 mmHg(21%) 감소한 것이 관찰되었다. 감소는 적어도 1시간 동안 지속되었다.

투여후 경과 시간(분)	수축기 혈압		이완기 혈압	
	(mm Hg)	변화율(%)	(mm Hg)	변화율(%)
0	135		89	
15	116	-14%	75	-16%
10	124	-8%	73	-18%
30	107	-21%	58	-35%
45	110	-19%	71	-20%
60	133	-1%	61	-31%

[0052]

[0053] 실험 4

[0054] 정상 혈압의 체중 120 파운드의 33세 여성에게 원소 마그네슘 25 mg, 질산마그네슘 6수화물 100 mg 및 시트르산 900 mg을 담긴 캡슐을 제공하였다. 그녀의 혈압 측정 결과를 이하 표에 기록하였다. 마그네슘의 상대적으로 낮은 복용량에도 불구하고, 수축기 혈압 최대 10 mmHg(10%) 및 이완기 혈압 최대 9 mmHg(13%)의 혈압의 현저한 감소가 여전히 관찰되었다.

투여후 경과 시간(분)	수축기 혈압		이완기 혈압	
	(mm Hg)	변화율(%)	(mm Hg)	변화율(%)
0	98		67	
15	91	-7%	60	-10%
30	88	-10%	58	-13%
45	94	-4%	73	9%
60	85	-13%	65	-3%

[0055]

[0056] 실험 5

[0057] 원소 마그네슘이 혈압 감소에 소요되는 시간을 감소시키는데 중요한 요인인지 여부를 관찰하기 위해, 질산마그네슘 6수화물 500 mg 및 시트르산 500 mg을 함유하는 캡슐과, 마그네슘 총 400 mg 을제공하기 위한 산화마그네슘 및 시트르산마그네슘이 담긴 별도 캡슐을, 32세 정상 혈압 여성에게 동시 경구투여하였다. 두 캡슐의 총 마그네슘 용량은 약 435 mg이었다. 그녀의 혈압 측정 결과를 이하 표에 기록하였다. 투여한 캡슐 내 질산염 및 마그네슘의 용량이 다른 시험 대상 캡슐 내 질산염 및 마그네슘의 용량에 비하여 훨씬 많았음에도 불구하고, 경험한 혈압 강하는 점점 덜 지속되었다.

투여후 경과 시간(분)	수축기 혈압		이완기 혈압	
	(mm Hg)	변화율(%)	(mm Hg)	변화율(%)
0	112		74	
15	101	-10%	70	-5%
30	101	-10%	65	-12%
45	110	-2%	69	-7%
60	96	-14%	73	-1%

[0058]

[0059] 실험 6

[0060] 혈압에 대해 관찰되는 효과에 대해 위의 내부에서 일어나는 무기 질산염과 원소 마그네슘 사이의 임의의 화학 반응이 중요한지 여부를 확인하기 위해, 원소 마그네슘을 물 내에 무기 질산염과 혼합한 다음, 대상체에 투여하였다. 구체적으로 원소 마그네슘 100 mg, 질산마그네슘 6수화물 300 mg과 시트르산 1 g을 물에 첨가한 후, 5분

동안 잘 교반하고 나서, 이 혼합물을 남성 대상체에 투여하였다. 그의 혈압 측정 결과를 이하 표에 기록하였다.

투여후 경과 시간(분)	수축기 혈압		이완기 혈압	
	(mm Hg)	변화율(%)	(mm Hg)	변화율(%)
0	122		62	
5	120	-2%	78	26%
15	115	-6%	90	45%
30	115	-6%	67	8%
45	114	-7%	76	23%

[0061] 실험 7

운동에 의해 유발된 근지구력 및 근충혈(muscle hyperemia)에 대한 효과를 시험하기 위해, 고도로 훈련된 오른 손잡이 27세 남성의 이두근 둘레를 운동 전, 그리고 탈진될 때까지 운동후 측정하였고, 마그네슘 100 mg, 질산 마그네슘 6수화물 400 mg, 그리고 시트르산 500 mg을 함유하는 캡슐을 투여하거나 투여하지 않은 경우 모두에 대해 측정하였다. 운동전 그의 좌측 및 우측 이두근의 둘레는 각각 46 cm 및 45 cm였다. 50 lb 덤벨을 사용하여 대상체가 탈진할 때까지 그의 우측 팔로 바이셉 킬을 수행하도록 지시하였다. 그는 19회 반복 수행하였는데, 그의 우측 이두근 둘레는 근충혈로 말미암아 46 cm로 증가하였다(1 cm, 즉 약 2.2% 증가). 대상체에게 원소 마그네슘과 질산염을 함유한 캡슐을 경구 투여하였다. 이 캡슐을 투여한지 15분 후에 그에게 좌측 팔로 바이셉 킬 운동을 반복하도록 요청하였다. 캡슐 투여후 대상체는 좌측 팔로 바이셉 킬을 24회 수행하였다. 운동 후 그의 좌측 이두근 둘레는 47.5 cm였다(1.5 cm, 즉 약 3.3% 증가). 즉 원소 마그네슘-무기 질산염 보충제는, 운동 유도성 근충혈로 말미암아 이두근 둘레 50% 더 크게 증가하는 결과를 초래하였다.

[0064] 실험 8

고도로 훈련된 240파운드의 37세 남성이 들어올린 최대 무게와 사이클링 기기에서 탈진시까지 소요된 시간을, 본원에 기재된 조성물 보충이 이루어지지 않은 대상체(기준선)와 원소 마그네슘 150 mg, 질산마그네슘 6수화물 350 mg 및 시트르산 500 mg을 함유하는 캡슐을 운동 시작 15분 전에 섭취한 대상체 사이에서 비교하였다. 1주일의 휴약기간(washout period)은 기준선과 캡슐 섭취시 효과에 대한 데이터 수집을 분리하였다. 사이클링 운동의 경우, 최고 난이도로 설정한 기계로 대상체가 탈진 상태에 도달하는 시간을 기록하였다.

	대조군	캡슐 섭취시	변화량	변화율(%)
시티드 바벨 어깨 (lb)	280	310	30	14.3
벤치 체스트 프레스 (lb)	270	290	20	7.4
이두근 덤벨 수축 (lb)	110	120	10	9.1
사이클링(분)	15	20	5	33.3

[0066] 실험 9

원소 마그네슘이 단독으로 혈압에 영향을 미칠 수 있는지 여부를 시험하기 위해, 원소 마그네슘 100 mg을 함유하는 캡슐을 35세 정상 혈압 남성 대상체에 제공하였다. 그의 혈압을 캡슐을 섭취하기 전과, 캡슐을 섭취한 후 5분, 15분, 30분, 45분 및 60분 경과 후 측정하였다. 결과를 이하 표에 기록하였다. 원소 마그네슘 단독으로는 수축기 혈압을 약간만 감소시켰을 뿐이었고(투여후 15분에서 최대 감소 14 mmHg(12%)), 감소는 짧게 유지되었다. 놀랍게도 이완기 혈압은 관찰 기간의 대부분 동안 증가하였다.

투여후 경과 시간(분)	수축기 혈압		이완기 혈압	
	(mm Hg)	변화율(%)	(mm Hg)	변화율(%)
0	121		62	
5	107	-12%	69	11%
15	106	-12%	59	-5%
30	111	-8%	74	19%
45	124	2%	60	-3%
60	113	-7%	75	21%

실험 10

원소 마그네슘이 원소 형태의 다른 금속으로 대체될 수 있는지 여부를 확인하기 위해, 원소 칼슘 100 mg, 질산 마그네슘 6수화물 250 mg(무기 질산염 60.5 mg 및 마그네슘 23.6 mg 제공하는), 그리고 무수 시트르산 600 mg을 함유하는 캡슐을 제제화하였다. 캡슐을 정상 혈압의 220 파운드 체중의 35세 남성 대상체에 투여하였다. 이 남성의 혈압 측정 결과를 이하 표에 기록하였다.

투여후 경과 시간(분)	수축기 혈압		이완기 혈압		평균 혈압	
	(mm Hg)	변화율(%)	(mm Hg)	변화율(%)	(mm Hg)	변화율(%)
0	136		65		100.5	
10	121	-11%	67	3%	94	-6%
15	130	-4%	60	-8%	95	-5%
30	117	-14%	67	3%	92	-8%
45	117	-14%	58	-11%	87.5	-13%
60	127	-7%	63	-3%	95	-5%

볼 수 있는 바와 같이, 수축기 혈압의 급속하고 현저한 감소, 이완기 혈압의 전반적 감소, 그리고 평균 혈압의 지속적 감소가 다시 있었다. 마그네슘과 달리, 칼슘 자체는 1일 1.5 g의 용량에서도 혈압에 눈에 띄는 효과를 보이지 못하였음에 주목하여야 한다(Weinberger et al., Am J Hypertens. 1993, 6(9):799-805). 또한, 이전의 보고들을 기반으로 하였을 때, 보충제에 제공된 질산염과 마그네슘의 용량은 지나치게 적어서, 혈압에 어떤 효과도 영향을 줄 수 없었다.

또 다른 날, 원소 아연 100 mg, 질산마그네슘 6수화물 250 mg, 그리고 시트르산 600 mg을 함유하는 캡슐도 또한 제제화하여, 동일 대상체에 투여하였다. 아연 함유 캡슐 투여후 그의 혈압 측정 결과를 이하 표에 기록하였다.

투여후 경과 시간(분)	수축기 혈압		이완기 혈압		평균 혈압	
	(mm Hg)	변화율(%)	(mm Hg)	변화율(%)	(mm Hg)	변화율(%)
0	139		68		103.5	
10	124	-11%	67	-1%	95.5	-8%
45	108	-22%	62	-9%	85	-18%
60	127	-9%	63	-7%	95	-8%

고용량 섭취시 혈압을 증가시키는 것으로 알려진 아연에도 불구하고, 캡슐 투여는 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 평균 혈압의 감소를 초래하였다. 따라서, 원소 금속과 무기 질산염의 공동 투여는 혈압 감소에 있어 무기 질산염의 효능을 많이 증가시켰다.

실험 11

건강한 대상체 10명에게 운동 5분 전에 원소 마그네슘 100 mg, 질산프롤린 1 g 및 시트르산 1 g을 포함하는 조성물을 투여하였다. 근육으로의 혈류량과 혈관 확장은 Doppler 초음파 측정을 통해 평가하였으며, 대상체에 조성물을 투여하지 않았을 때의 동일한 측정과 비교하였다(이하 표 참조).

운동후 경과시간 (분)	평균 혈류량			혈관 확장		
	(IU)	변화율(%)		(IU)	변화율(%)	
기준치						
0 - 미투여	4.9	—	—	60.2	—	—
0 - 투여후	5.2	6%	—	61.3	2%	—
15회 반복	5.2	6%	0%	141.9	136%	131%
45회 반복	5.6	14%	8%	>150	>149%	>145%
15	5.4	10%	4%	75.0	25%	22%
30	5.5	12%	6%	68.9	14%	12%
45	5.2	6%	0%	76.1	26%	24%
60	5.2	6%	0%	92.5	54%	51%
75	5.2	6%	0%	71.6	19%	17%
90	5.2	6%	0%	75.0	25%	22%
105	5.1	4%	-2%	82.2	37%	34%
120	5.1	4%	-2%	86.0	43%	40%
135	5.1	4%	-2%	74.0	23%	21%
150	5.1	4%	-2%	71.6	19%	17%
165	5.1	4%	-2%	76.6	27%	25%
180	5.0	2%	-4%	78.1	30%	27%

[0079]

[0080]

본 조성물을 고강도 운동 5분 전 투여하였을 때, 혈류는 4.9 IU(기준선)에서 5.2 IU(투여후 및 운동전)로, 그리고 5.6 IU(운동후)로 증가하였는데, 이 수치들은 나머지 모니터링 기간 내내 계속 5.0 IU를 초과하였다. 혈관 확장(상완 동맥 직경)에 대해서 유사한 경향이 관찰되었다. 그러므로 혈류와 혈관확장에 미치는 본 조성물의 영향은 강하고 오랫동안 지속되었다.

[0081]

실험 12

[0082]

대상체 12명에게 원소 마그네슘 100 mg, 질산프롤린 1 g 및 시트르산 1 g을 포함하는 조성물을 제공하였다. 대상체에 대한 조성물의 투여는 투여 후 단 5분만에 대상체들의 유산소 능력, 탈진시까지 소요되는 시간 및 근력을 통계적으로 유의미한 정도로 증가시켰다. 유산소 능력, 탈진시까지 소요되는 시간 및 근력의 증가량은 무기 질산염만을 투여하였을 때의 증가량보다 훨씬 더 많았다.

[0083]

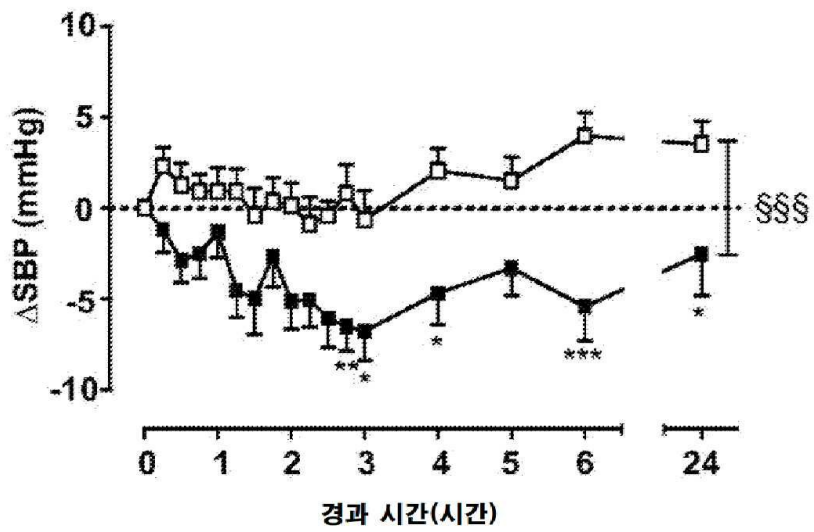
인용된 참고문헌(모두 본원에 전체로서 참고문헌으로 첨부됨)

- Hoon et al., *Int J Sport Nutr Exerc Metab.*, 2013, 23(5):522-32.
- Jee et al., *Am J Hypertens.* 2002, 15(8):691-6.
- Kapil et al., *Hypertension.*, 2010, 56(2):274-81.
- Lara et al., *Eur J Nutr*, 2016, 55(2):451-59.
- Weinberger et al., *Am J Hypertens.* 1993, 6(9):799-805.

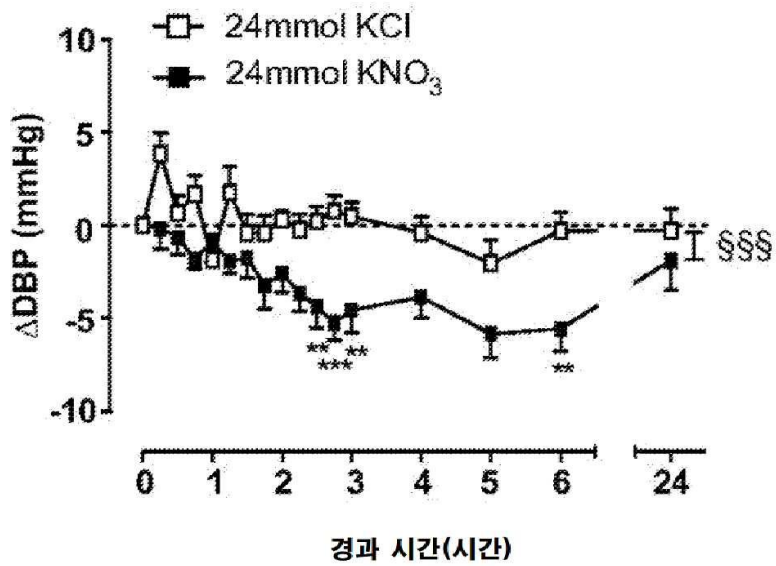
[0084]

도면

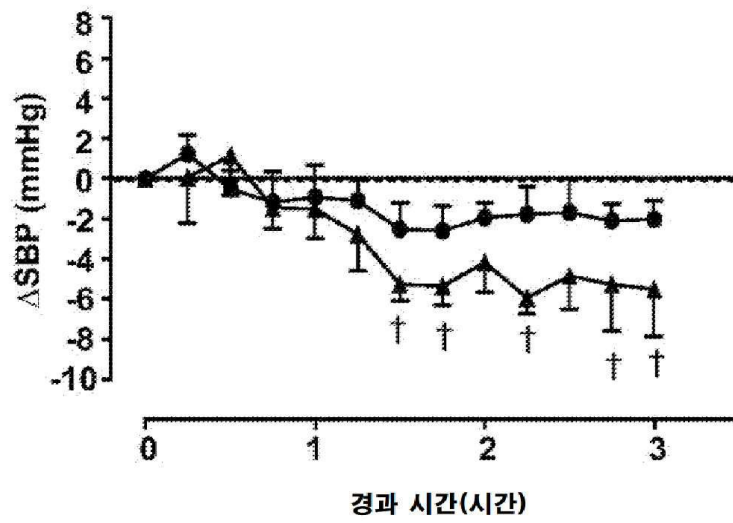
도면1a



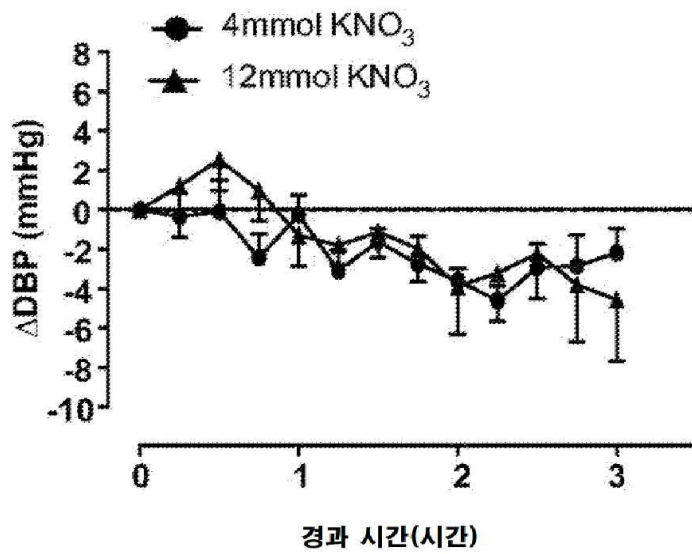
도면1b



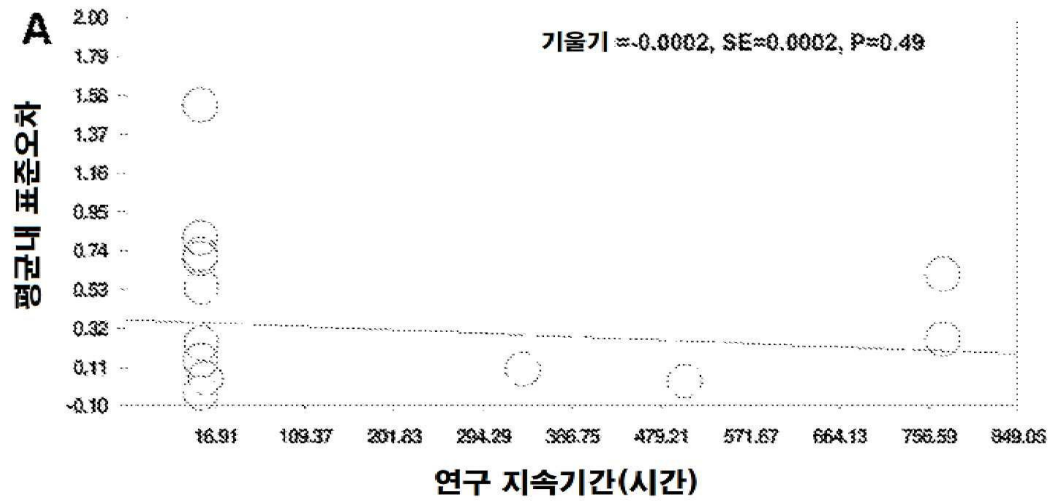
도면1c



도면1d



도면2a



도면2b

