

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/375 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0069851

(43) 공개일자 2006년06월22일

(21) 출원번호 10-2006-7003910

(22) 출원일자 2006년02월24일

번역문 제출일자 2006년02월24일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/006841

(87) 국제공개번호 WO 2005/023020

국제출원일자 2004년06월24일

국제공개일자 2005년03월17일

(30) 우선권주장 10/657,019 2003년09월05일 미국(US)

(71) 출원인 라트, 마티아스  
남아프리카공화국, 8001 케이프 타운, 브리 스트리트 34, 15층

(72) 발명자 라트, 마티아스  
남아프리카공화국, 8001 케이프 타운, 브리 스트리트 34, 15층  
넛케, 슈리랑  
미합중국, 캘리포니아 94066, 샌 브르노, 제이10, 에바그린 리즈아파트  
먼트  
루미, 와히드, 엠.  
미합중국, 캘리포니아 94086, 써니베일, 라 메사 테라스 #이 983  
이바노프, 바딤  
미합중국, 캘리포니아 94552, 캐스트로 밸리, 리지우드 드라이브6535  
니즈웁키, 알렉산드라  
미합중국, 캘리포니아 95129, 샌 호세, 해크맨 웨이 1394

(74) 대리인 이창훈

심사청구 : 없음

(54) 뼈 치료 촉진을 위한 조성물 및 방법

요약

본 발명은 리신, 프롤린, 아스코르브산, 구리 및 비타민 B<sub>6</sub>를 포함하는 포유동물의 뼈 치료를 촉진하는 영양 조성물을 제공한다. 그 영양 조성물은 리신 27-34 wt%, 프롤린 14-16 wt% 및 아스코르브산 42-47 wt%을 포함한다. 그 영양 조성물은 비타민 A, 비타민 D<sub>3</sub>, 비타민 E, 비타민 B<sub>1</sub>, 비타민 B<sub>2</sub>, 니아신(Niacin), 엽산(folic acid), 비타민 B<sub>12</sub>, 비오틴, 판토텐산(pantothenic acid), 칼슘, 인, 마그네슘, 아연, 셀레늄, 망간, 크롬, 몰리브덴, 칼륨, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드(citrus fruit peel bioflavanoids), 아르기닌, 시스테인, 이노시톨, 카르니틴, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 및 피그노제놀(Pycnogenol)을 더 포함한다. 본 발명은 또한 뼈 치료를 촉진하기 위하여 인간에게 영양 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

## 대표도

도 1

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 일반적으로 뼈 치료를 촉진하는 영양 조성물 및 그 사용 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

뼈는 역동적인 활동 조직이며 골기질(bone matrix)의 흡수 및 침착에 의해 연속적으로 보충되고 있다. 뼈의 안정성은 기초를 이루는 연결 조직에 달려있다. Oxlund H. 외는 최적으로 조직화된 콜라겐이 뼈의 강도를 위해서 뼈 치밀함 및 그 칼슘 포화보다 더 중요하다는 것을 밝혔다(Bone 1996;479-84). 콜라겐 가닥들 사이의 교차 결합의 농도는 뼈 다공증(osteoporosis)에 감염된 뼈에서 30% 더 낮았다. Knot L. 외는 콜라겐 구조 및 그 섬유 조직의 공간적인 구성이 뼈에서 미세탈의 침착 및 치밀함을 위해 중요하고, 콜라겐의 미세 구조가 뼈 강도를 결정한다는 것을 밝혔다(Bone 1998;22;181-7). Savvas M. 외는 영양 부족으로 인한 콜라겐의 손실은 뼈 질량 손실의 주요한 원인이라는 것을 밝혔다(J.Obster. Gynecol. 1989;96:1392-4). 그 연구에서 식욕이 부진한 여성들은 뼈 밀도가 척추에서 18% 및 대퇴골에서 25% 더 낮았다. 뼈 질량의 감소는 피부 콜라겐의 22% 감소와 연관이 있다.

뼈 골절 후 치료 과정은 i)혈중 형성; ii)섬유-연골 애벌뼈 형성; iii)애벌뼈 형성; 및 iv)뼈 재형성을 포함하는 복합 단계들과 관련된 규칙적인 과정이다. 치료 과정 동안, 뼈 골절 부근에서 다능성 세포는 골모세포(osteoblasts) 및 연골세포(chondrocytes)로 분화한다. 골모세포는 뼈모양 조직에서 발생하고 콜라겐 섬유를 만든다. 연골세포는 치밀한 뼈로 재형성되는 석회화된 연골을 형성하기 위하여 광물화된 기질을 축적하는 비대성 연골세포를 발생시킨다.

정형외과 기술의 발전에도 불구하고, 뼈 골절 치료는 장기간의 과정이며 몇 주 아니면 몇 달을 필요로 한다. 환자는 종종 몇 주 동안 움직임에 상당한 제약을 받는다. 뼈 치료 및 골절 회복을 촉진하는 것(즉, 치료 시간을 줄이는 것)은 환자에게는 상당한 도움이 될 수 있다. 이는 특히 젊은이들에게 바람직한데 이는 그 나이의 사람들이 의사의 지시를 가장 따르지 않기 때문이다. 의사가 젊은이들에게 일정 시간 동안 목발을 사용해야 한다고 충고하였을 때, 그들은 종종 충고받은 시간보다 훨씬 일찍 목발을 사용하지 않는다.

미국 특허 6,258,778은 엔지오텐신 및 그 유사체를 투여함으로써 뼈 및 연골 회복을 향상시키는 방법을 개시한다. 미국 특허 5,502,074는 벤조티오펜(benzothioephene)을 사용하여 뼈 치료를 촉진하는 방법을 개시한다. 이러한 약제 사용의 안전성은 확립되지 않았다. 예를 들어, 엔지오텐신은 심장혈관 및 콩팥에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 특히 심장 또는 콩팥에 장애가 있는 환자에게는 그 사용이 제한될 것이다.

미국 특허 6,061,597은 골절 치료를 촉진하기 위한 공명 주파수 자극의 활용을 개시한다. 미국 특허 6,290,714는 뼈 골절 치료에서 저수준(low level) 레이저 치료를 개시한다. 이러한 치료법의 유효성은 보이지 않으며 오히려 값비싼 의료 시설 숙박 및/또는 컴퓨터 장치를 필요로 한다. 이러한 방법들 중 어느 것도 임상용으로 허가받지 않았다.

미국 특허 5,232,709는 뼈 손실 치료를 위해 상당량의 칼슘을 포함하는 영양 보충물을 개시한다. 뼈가 골절된 사람에게 상당량의 칼슘을 투여하는 것은 뼈 콜라겐을 공급하기보다는 뼈 조직의 무기질침착(mineralization)을 유발할 수 있다. 증가한 무기질침착은 뼈를 더 단단하게 한다. 영향을 받은 뼈는 시간이 지남에 따라 더 부서지기 쉽게 되고, 압력에 의해 골절 및 부서짐은 더 악화된다.

인간의 뼈 치료를 촉진하는(뼈 골절의 치료 시간을 줄이는) 안전하면서도, 편리하고, 값이 적당하면서도 효과적인 해결책에 대한 필요가 오랫동안 있었다.

### 발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명에 내재된 기술적 문제점은 이러한 필요에 따른 수단 및 방법에 의하여 해결될 수 있다. 이러한 기술적 문제점은 청구항에서 특징지워진 실시 형태에 의해 해결된다.

따라서, 본 발명은 리신, 프롤린, 아스코르브산, 구리 및 비타민 B<sub>6</sub>를 포함하는 영양 조성물에 관한 것이다. 그 영양 조성물은 사람에게 사용하기에 적절하고 뼈 치료를 촉진하는데 효과적이다. 그 영양 조성물은 동물에게 사용하기에도 적절하다. 바람직하게는, 상기 동물은 포유동물, 가장 바람직하게는 개, 고양이 또는 말이다.

바람직하게는, 본 영양 조성물은 리신 27-34 wt%, 프롤린 14-15 wt% 및 아스코르브산 42-47 wt%을 포함한다.

바람직하게는, 본 영양 조성물은 경구로 투여된다. 바람직하게는, 권장량은 리신 1,010mg - 8g, 프롤린 560mg - 4g, 아스코르브산 1,500mg - 9g, 구리 2 $\mu$ g - 6mg 및 비타민 B<sub>6</sub> 0.5mg - 10mg이다. 더 바람직하게는, 권장량은 리신 230mg - 10g, 프롤린 120mg - 5g, 아스코르브산 360mg - 15g, 구리 1.5 $\mu$ g - 20mg 및 비타민 B<sub>6</sub> 0.2mg - 20mg이다. 가장 바람직하게는, 권장량은 리신 1,010 mg, 프롤린 560 mg, 아스코르브산 1,500 mg, 구리 330  $\mu$ g 및 비타민 B<sub>6</sub> 10 mg이다.

바람직하게는, (평균 체중 72 kg인 사람을 기준으로 한) 본 영양 조성물의 일일 투여량은 리신 3.2-139 mg/kg, 프롤린 1.7-69.4 mg/kg, 아스코르브산 5-208.3 mg/kg, 구리 0.02-278  $\mu$ g/kg 및 비타민 B<sub>6</sub> 2.78-279  $\mu$ g/kg이다.

더 바람직하게는, 본 영양 조성물의 일일 투여량은 리신 14-111 mg/kg, 프롤린 7.8-55.6 mg/kg, 아스코르브산 20.8-125 mg/kg, 구리 0.03-83.3  $\mu$ g/kg 및 비타민 B<sub>6</sub> 6.94-139  $\mu$ g/kg이다.

가장 바람직하게는, 본 영양 조성물의 일일 투여량은 리신 14 mg/kg, 프롤린 7.8 mg/kg, 아스코르브산 20.8 mg/kg, 구리 4.6  $\mu$ g/kg 및 비타민 B<sub>6</sub> 139  $\mu$ g/kg이다.

바람직하게는, 본 영양 조성물은 비타민 A, 비타민 D<sub>3</sub>, 비타민 E, 비타민 B<sub>1</sub>, 비타민 B<sub>2</sub>, 니아신(Niacin), 엽산(folic acid), 비타민 B<sub>12</sub>, 비오틴, 판토텐산(pantothenic acid), 칼슘, 인, 마그네슘, 아연, 셀레늄, 망간, 크롬, 몰리브덴, 칼륨, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드(citrus fruit peel bioflavonoids), 아르기닌, 시스테인, 이노시톨, 카르니틴, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 및 피그노제놀(Pycnogenol)을 더 포함한다.

바람직하게는, 권장량은 비타민 A 67 $\mu$ g - 100mg, 비타민 D<sub>3</sub> 0.7 $\mu$ g - 50 $\mu$ g, 비타민 E 0.7 $\mu$ g - 50 $\mu$ g, 비타민 B<sub>1</sub> 1.4mg - 8 mg, 비타민 B<sub>2</sub> 1.4mg - 8mg, 니아신 9mg - 250mg, 엽산 18 $\mu$ g - 500 $\mu$ g, 비타민 B<sub>12</sub> 4 $\mu$ g - 100 $\mu$ g, 비오틴 13 $\mu$ g - 400 $\mu$ g, 판토텐산 8mg - 100mg, 칼슘 7mg - 40mg, 인 3mg - 300mg, 마그네슘 40mg - 200mg, 아연 0.5mg - 10mg, 셀레늄 20 $\mu$ g - 300  $\mu$ g, 망간 0.8mg - 15mg, 크롬 2 $\mu$ g - 200 $\mu$ g, 몰리브덴 0.8 $\mu$ g - 100 $\mu$ g, 칼륨 4mg - 300mg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 20mg - 500mg, 아르기닌 10mg - 500mg, 시스테인 10mg - 400mg, 이노시톨 5mg - 400mg, 카르니틴 5mg - 400mg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 1.6mg - 70mg 및 피그노제놀(Pycnogenol) 1.6mg - 70mg이다.

더 바람직하게는, 권장량은 비타민 A 166 $\mu$ g - 50mg, 비타민 D<sub>3</sub> 1.65 $\mu$ g - 20 $\mu$ g, 비타민 E 1.65 $\mu$ g - 20 $\mu$ g, 비타민 B<sub>1</sub> 3.5mg - 7mg, 비타민 B<sub>2</sub> 3.5mg - 7mg, 니아신 22.5mg - 100mg, 엽산 45 $\mu$ g - 300 $\mu$ g, 비타민 B<sub>12</sub> 10 $\mu$ g - 50 $\mu$ g, 비오틴 32 $\mu$ g - 300  $\mu$ g, 판토텐산 20mg - 60mg, 칼슘 17mg - 35mg, 인 7mg - 100mg, 마그네슘 50mg - 100mg, 아연 3mg - 8mg, 셀레늄 30 $\mu$ g - 250 $\mu$ g, 망간 1mg - 3.25mg, 크롬 2 $\mu$ g - 75 $\mu$ g, 몰리브덴 2 $\mu$ g - 75 $\mu$ g, 칼륨 8mg - 200mg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 50mg - 250mg, 아르기닌 100mg - 300mg, 시스테인 80mg - 200mg, 이노시톨 80mg - 200mg, 카르니틴 80mg - 200mg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 3mg - 35mg 및 피그노제놀 3mg - 35mg이다.

가장 바람직하게는, 권장량은 비타민 A 333  $\mu$ g, 비타민 D<sub>3</sub> 3.3  $\mu$ g, 비타민 E 3.3  $\mu$ g, 비타민 B<sub>1</sub> 7 mg, 비타민 B<sub>2</sub> 7 mg, 니아신 45 mg, 엽산 90  $\mu$ g, 비타민 B<sub>12</sub> 20  $\mu$ g, 비오틴 65  $\mu$ g, 판토텐산 40 mg, 칼슘 35 mg, 인 15 mg, 마그네슘 40 mg, 아연 7 mg, 셀레늄 20  $\mu$ g, 망간 1.3 mg, 크롬 10  $\mu$ g, 몰리브덴 4  $\mu$ g, 칼륨 20 mg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 100 mg, 아르기닌 40 mg, 시스테인 35 mg, 이노시톨 35 mg, 카르니틴 35 mg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 7 mg 및 피그노제놀 7 mg이다.

바람직하게는, (평균 체중 72 kg인 사람을 기준으로 한) 본 영양 조성물의 일일 투여량은 비타민 A 0.9-1,390  $\mu$ g/kg, 비타민 D<sub>3</sub> 0.01-0.694  $\mu$ g/kg, 비타민 E 0.01-0.694  $\mu$ g/kg, 비타민 B<sub>1</sub> 19.4-111  $\mu$ g/kg, 비타민 B<sub>2</sub> 19.4-111  $\mu$ g/kg, 니아신 125-3,472  $\mu$ g/kg, 엽산 0.25-6.94  $\mu$ g/kg, 비타민 B<sub>12</sub> 0.05-1.39  $\mu$ g/kg, 비오틴 0.181-5.56  $\mu$ g/kg, 판토텐산 111-1,390

μg/kg, 칼슘 97.2-555 μg/kg, 인 42-4,167 μg/kg, 마그네슘 555-2,778 μg/kg, 아연 6.9-139 μg/kg, 셀레늄 0.28-4.17 μg/kg, 망간 11.1-208.3 μg/kg, 크롬 0.03-2.78 μg/kg, 몰리브덴 0.01-1.39 μg/kg, 칼륨 55.6-4,167 μg/kg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 278-6,944 μg/kg, 아르기닌 139-6,944 μg/kg, 시스테인 135-5,555 μg/kg, 이노시톨 69-5,555 μg/kg, 카르니틴 69-5,555 μg/kg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 22.2-972 μg/kg 및 피그노제놀(Pycnogenol) 22.2-972 μg/kg이다.

더 바람직하게는, (평균 체중 72 kg인 사람을 기준으로 한) 본 영양 조성물의 일일 투여량은 비타민 A 2.31-694 μg/kg, 비타민 D<sub>3</sub> 0.023-0.278 μg/kg, 비타민 E 0.023-0.278 μg/kg, 비타민 B<sub>1</sub> 48.6-97.2 μg/kg, 비타민 B<sub>2</sub> 48.6-97.2 μg/kg, 니아신 312.5-3,190 μg/kg, 엽산 0.6-4.17 μg/kg, 비타민 B<sub>12</sub> 0.14-0.69 μg/kg, 비오틴 0.444-4.17 μg/kg, 판토텐산 278-833 μg/kg, 칼슘 236-903 μg/kg, 인 97.2-1,390 μg/kg, 마그네슘 694-1,390 μg/kg, 아연 41.7-111 μg/kg, 셀레늄 0.42-3.47 μg/kg, 망간 13.9-45.1 μg/kg, 크롬 0.07-2.78 μg/kg, 몰리브덴 0.03-1.04 μg/kg, 칼륨 111.1-2,778 μg/kg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 694-3,472 μg/kg, 아르기닌 1,389-4,167 μg/kg, 시스테인 1,111-2,778 μg/kg, 이노시톨 1,111-2,778 μg/kg, 카르니틴 1,111-2,778 μg/kg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 41.7-486 μg/kg 및 피그노제놀(Pycnogenol) 41.7-486 μg/kg이다.

가장 바람직하게는, (평균 체중 72 kg인 사람을 기준으로 한) 본 영양 조성물의 일일 투여량은 비타민 A 4.6 μg/kg, 비타민 D<sub>3</sub> 0.046 μg/kg, 비타민 E 0.046 μg/kg, 비타민 B<sub>1</sub> 97.2 μg/kg, 비타민 B<sub>2</sub> 97.2 μg/kg, 니아신 625 μg/kg, 엽산 1.25 μg/kg, 비타민 B<sub>12</sub> 0.27 μg/kg, 비오틴 0.9 μg/kg, 판토텐산 555 μg/kg, 칼슘 486 μg/kg, 인 208 μg/kg, 마그네슘 555 μg/kg, 아연 97.2 μg/kg, 셀레늄 0.78 μg/kg, 망간 18.1 μg/kg, 크롬 0.14 μg/kg, 몰리브덴 0.06 μg/kg, 칼륨 277.8 μg/kg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 1,389 μg/kg, 아르기닌 555 μg/kg, 시스테인 486 μg/kg, 이노시톨 486 μg/kg, 카르니틴 486 μg/kg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 97.2 μg/kg 및 피그노제놀(Pycnogenol) 97.2 μg/kg이다. 비타민 D<sub>3</sub> 0.01-0.694 μg/kg, 망간 18.1 μg/kg, 아르기닌 555 μg/kg, 시스테인 486 μg/kg, 비타민 A 4.6 μg/kg, 비타민 E 0.046 μg/kg, 비타민 B<sub>1</sub> 97.2 μg/kg, 비타민 B<sub>2</sub> 97.2 μg/kg, 비타민 B<sub>12</sub> 0.27 μg/kg, 니아신 625 μg/kg, 엽산 1.25 μg/kg, 비오틴 0.9 μg/kg, 판토텐산 555 μg/kg, 칼슘 486 μg/kg, 인 208 μg/kg, 마그네슘 555 μg/kg, 아연 97.2 μg/kg, 셀레늄 0.78 μg/kg, 크롬 0.14 μg/kg, 몰리브덴 0.06 μg/kg, 칼륨 277.8 μg/kg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 1,389 μg/kg, 이노시톨 486 μg/kg, 카르니틴 486 μg/kg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 97.2 μg/kg 및 피그노제놀(Pycnogenol) 97.2 μg/kg.

본 발명은 리신, 프롤린, 아스코르브산, 구리 및 비타민 B<sub>6</sub>를 포함하는 영양 조성물의 효과적인 양을 필요시에 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 뼈 치료를 촉진하기 위한 방법을 제공한다.

본 발명은 비타민 A, 비타민 D<sub>3</sub>, 비타민 E, 비타민 B<sub>1</sub>, 비타민 B<sub>2</sub>, 니아신, 엽산, 비타민 B<sub>12</sub>, 비오틴, 판토텐산, 칼슘, 인, 마그네슘, 아연, 셀레늄, 망간, 크롬, 몰리브덴, 칼륨, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드, 아르기닌, 시스테인, 이노시톨, 카르니틴, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 및 피그노제놀을 더 포함하는 영양 조성물의 효과적인 양을 필요시에 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 뼈 치료를 촉진하기 위한 방법을 제공한다.

바람직하게는, 그 포유동물은 인간이다.

바람직하게는, 본 영양 조성물은 뼈 골절에 대한 치료 시간을 줄이는데 효과적이다. 바람직하게는, 그 치료 시간은 약 5%를 초과하여 단축된다. 더 바람직하게는, 치료 시간은 약 15%를 초과하여 단축된다. 가장 바람직하게는, 치료 시간은 약 50%를 초과하여 단축된다.

바람직하게는, 본 영양 조성물은 모든 연령대의 사람들에게 효과적이다. 바람직하게는, 본 영양 조성물은 30-41세 및 41-50세 성인들의 뼈 치료를 촉진하기에 적절하다. 본 영양 조성물은 치료 시간을 각각 37% 및 40% 단축한다. 더 바람직하게는, 본 영양 조성물은 10-20세(즉, 젊은이들)의 사람들에게도 효과적이고, 치료 시간을 49% 단축한다.

바람직하게는, 본 영양 조성물은 경구, 정맥 내 또는 비경구로 투여될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "뼈 치료(bone healing)"라는 용어는 뼈 골절의 치료를 언급한다. 뼈 치료는 또한 뼈 회복 과정을 포함할 수 있고 사고에 의한 뼈 골절 치료에 제한되지 않는다. 뼈 치료는 또한 뼈 교체(예를 들어, 엉덩이 및 무릎 관절 교체)

및 뼈 이식(예를 들어, 치아 이식)과 같은 뼈 수술에 관한 것이다. 뼈가 치료될 때, 골절된 뼈 부위에서 정상적인 운동성은 복구되고 골절부를 누르거나 걸음으로써 발생하는 고통은 없으며 골절 부위에서 영향을 받은 사지(limb)의 효과적이고 고통이 없는 기능화의 일반적인 회복이 달성된다.

"치료 시간"이라는 용어는 뼈가 골절된 시간에서 뼈 골절이 치료될 때까지 경과한 시간을 언급한다. 본 명세서에 개시된 연구에서 실행된 실험에서, 치료 시간은 골절된 뼈의 복위(reduction) 시간으로부터 뼈가 치료될 때까지 경과한 시간으로 측정된다. "복위(reduction)"는 골절된 뼈(예를 들어, 정강뼈) 조각을 함께 조합하기 위하여 그것들을 골절 위치에서 제 위치에 정렬하는 과정을 언급한다. "젊은이(adolescent)"는 약 10세에서 약 20세 사이의 사람이다. "효과적인 양"은 뼈 골절의 치료 시간을 줄이는데 효과적인 본 영양 조성물의 분량을 의미한다. "약제학적으로 수용할 수 있는"은 본 제제의 다른 성분들과 양립할 수 있고 그 수용체에 해롭지 않은 운반체, 희석제 및 첨가제를 언급한다. "wt%"는 본 영양 조성물의 전체 중량에 대한 특정 성분의 중량의 % 비율을 언급하며, 예를 들어 리신 27 wt%는 본 영양 조성물의 전체 중량의 27%가 리신인 영양 조성물을 언급한다.

본 영양 조성물은 포유동물에 사용하기가 적절하다. 바람직하게는, 그 포유동물은 인간이다. 서로 다른 연령대의 사람들은 서로 다른 뼈 치료 속도를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 나이 든 사람들은 (뼈 다공증에 의한 칼슘 손실로 인해) 뼈 골절상을 입기가 더 쉽고 치료 시간이 더 길어질 것이다. 본 영양 조성물은 일반적으로 인간의 뼈 치료를 촉진하는데 효과적인 것으로 밝혀졌으며, 이는 특히 특정 연령대에 제한되지 않는다.

본 발명은 리신, 프롤린, 아스코르브산, 구리 및 비타민 B<sub>6</sub>를 포함하는 조성물의 효과적인 양을 치료 필요시에 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간, 바람직하게는 젊은이들의 뼈 치료를 촉진하기 위한 영양 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 본 영양 조성물은 리신 27-43 wt%, 아스코르브산 42-47 wt% 및 프롤린 14-15 wt%를 포함한다.

본 발명의 조성물은 또한 리신 및 프롤린을 포함한다. 리신 및 프롤린은 뼈에서 콜라겐 및 단백질의 구성 성분이다. 리신 및 프롤린은 알칼리 포스파타아제, 산화 질소, 성장 인자-I과 같은 인슐린 및 I형 콜라겐의 골모세포 증식에 기여할 수 있고 적절한 뼈 형성을 위해 필수적이다.

리신은 히드록시리신 및 히드록시리신염과 같은 리신염을 포함할 수 있다. 일일 투여량으로 리신 3.2-139 mg/kg이 권장된다. 바람직하게는, 리신 14 내지 111 mg/kg이 사용된다; 더 바람직하게는, 리신 14 mg/kg이 사용된다. 체중이 72kg인 일반적인 사람의 경우, 리신의 일일 권장량은 230 mg 내지 10 g; 바람직하게는 1,010 mg 내지 8 g; 및 더 바람직하게는 1,010 mg이다.

프롤린은 비-필수아미노산이다. 그러나, 생체 내에서 그것의 합성은 어떤 조건으로 제한될 수 있다. 골절 스트레스는 나이 든 사람들의 혈장의 비-필수아미노산의 농도를 낮추는 것으로 보고되었다. 이런 경우, 만약 준필수아미노산(semi-essential amino acid)인 프롤린이 결핍된다면 골절 치료에 불리하게 작용할 것이며, 이는 그 아미노산이 콜라겐에 상당 비율로 존재하기 때문이다.

프롤린은 히드록시프롤린 및 히드록시프롤린염과 같은 프롤린염을 포함할 수 있다. 일일 투여량으로 프롤린 1.7-69.4 mg/kg이 권장된다. 바람직하게는, 프롤린 7.8 내지 56 mg/kg이 사용된다; 더 바람직하게는, 프롤린 7.8 mg/kg이 사용된다. 체중이 72kg인 일반적인 사람의 경우, 프롤린의 일일 권장량은 120 mg 내지 5 g; 바람직하게는 560 mg 내지 4 g; 및 더 바람직하게는 560 mg이다.

본 영양 조성물은 아스코르브산을 포함한다. 아스코르브산은 골모세포 표현형의 점진적인 발생을 증진시키고 뼈 치료를 촉진할 수 있으며 골모세포 및 연골세포의 분화 및 증식을 위해서도 또한 필요하다.

아스코르브산 및 비타민 C는 호환성 있게 사용된다. 아스코르브산이라는 용어는 아스코르브산 및 그 염을 모두 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따라 적용되는 아스코르브산은 아스코르브산염칼슘(calcium ascorbate), 아스코르브산염마그네슘(magnesium ascorbate) 또는 아스코르빌 팔미테이트(ascorbyl palmitate)를 포함한다. 일일 투여량으로 아스코르브산 5-208 mg/kg이 권장된다. 바람직하게는 20.8-125 mg/kg이 사용된다; 더 바람직하게는 20.8 mg/kg이 사용된다. 체중이 72kg인 일반적인 사람의 경우, 아스코르브산의 일일 권장량은 360 mg 내지 15 g; 바람직하게는 1,500 mg 내지 9 g; 및 더 바람직하게는 1,500 mg이다.

본 발명은 무기물 및/또는 미량 원소를 더 포함하는 영양 조성물을 또한 제공한다. 미량 원소는 연결 조직 구조 및 기능을 위해 필요한 이러한 거대 분자의 생산을 촉진하는 것을 도울 수 있다. 본 발명에 따른 바람직한 미량 원소는 철, 요오드, 구리, 아연, 망간, 코발트, 몰리브덴, 셀레늄, 크롬, 니켈, 주석, 플루오르 또는 바나듐이다.

라이실-산화효소(lysyl-oxidase)를 위한 보조 인자로서 구리는 콜라겐에서 분자내 및 분자 사이의 교차 결합을 위해 필수적이다. 구리 결핍은 뼈의 기계적인 강도를 약화시키는 것으로 밝혀졌다. 구리와 함께 상대적으로 많은 양의 아스코르브산, 비타민 B<sub>6</sub>, L-리신 및 L-프롤린은 공급 그룹(supplement group)의 골절된 뼈와 위약 그룹(placebo group)의 골절된 뼈 사이의 치료 시간에서 명백한 차이를 생기게 하는 뼈 콜라겐 건강 상태 및 기능에 대하여 명백한 효과를 가질 것이라는 가설을 세웠다.

구리 화합물은 구리 글리시네이트(copper glycinate)를 포함할 수 있다. 일일 투여량으로 구리 0.02 내지 278  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 권장된다. 바람직하게는 0.03 내지 83  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 사용된다; 더 바람직하게는 4.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 사용된다. 체중이 72kg인 일반적인 사람의 경우, 아스코르브산의 일일 권장량은 1.5  $\mu\text{g}$  내지 20 mg; 바람직하게는 2  $\mu\text{g}$  내지 6 mg; 및 더 바람직하게 330  $\mu\text{g}$ 이다.

비타민 B<sub>6</sub>는 무기물침착(mineralization)을 위해 필요한 등가물을 줄이는 수단이기 때문에 뼈 치료에서 중요하다. 비타민 B<sub>6</sub> 결핍은 골막골(perisoteal bone) 형성 및 애벌뼈(callus) 생성에서 글루코오스 6-포스페이트 탈수소효소의 활성을 상당히 감소시켰다. 이는 또한 뼈에서 골모세포(osteoblasts)와 파골세포(osteoclasts) 사이의 불균형을 초래하였다.

비타민 B<sub>6</sub> 화합물은 피리독신(Pyridoxine) HCL을 포함할 수 있다. 일일 투여량으로 비타민 B<sub>6</sub> 2.8 내지 279  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 권장된다. 바람직하게는, 비타민 B<sub>6</sub> 7 내지 139  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 사용된다; 더 바람직하게는, 139  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 사용된다. 체중이 72kg인 일반적인 사람의 경우, 비타민 B<sub>6</sub>의 일일 권장량은 0.2 내지 20 mg; 바람직하게는 0.5 내지 10 mg; 및 더 바람직하게 10 mg이다.

본 발명에 따른 영양 조성물의 어떤 성분들은 높은 양으로 존재한다. 특히, 리신은 27-34 wt%(바람직하게는 28-33 wt%)가 존재한다; 프롤린은 14-16 wt%(바람직하게는 15-16 wt%)가 존재한다; 그리고 아스코르브산은 42-47 wt%(바람직하게는 43-46 wt%)가 존재한다.

예상외로, 본 명세서에 특정된 영양 조성물은 인간, 특히 젊은이들의 뼈 골절 치료를 효과적으로 촉진하는 것(즉, 치료 시간을 줄임)으로 밝혀졌다. 바람직하게도, 본 발명의 영양 조성물의 투여는 뼈 치료를 효과적으로 촉진할 뿐만 아니라 일반적인 웰빙(well being)을 개선하고 비용이 적절하다

권장된 일일 경구 투여량은 리신 3.2-139 mg/kg, 프롤린 1.37-69 mg/kg, 아스코르브산 5-208 mg/kg, 비타민 B<sub>6</sub> 2.78-279  $\mu\text{g}/\text{kg}$  및 구리 0.02-278  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 포함한다. 바람직하게는, 권장된 일일 경구 투여량은 리신 14-111 mg/kg, 프롤린 7.8-56 mg/kg, 아스코르브산 20.8-125 mg/kg, 비타민 B<sub>6</sub> 6.9-139  $\mu\text{g}/\text{kg}$  및 구리 0.03-83  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 더 바람직하게는, 권장된 일일 경구 투여량은 리신 14 mg/kg, 프롤린 7.8 mg/kg, 아스코르브산 20.8 mg/kg, 비타민 B<sub>6</sub> 139  $\mu\text{g}/\text{kg}$  및 구리 4.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 바람직하게는, 본 영양 조성물은 날마다 세 개의 정제가 투여된다(즉, 아침에 하나, 오후에 하나 및 저녁에 하나).

여러 다른 식이 성분들, 즉 단백질, 칼슘, 마그네슘, 아연, 구리, 철, 불화물 및 비타민 D, A 및 K는 통상의 뼈 대사를 위해 필요하다. 모든 이러한 영양분들은 골절 치료에 강한 영향을 미치는데, 일부는 다른 것들보다 더 직접적으로 영향을 미친다. 뼈 골절 외상은 간에서 구리, 망간 및 아연 수치를 감소시키는 것으로 나타났고, 이는 뼈 골절 후에 이러한 성분들의 필요가 증가함을 의미한다.

본 영양 조성물은 비타민 D<sub>3</sub>, 망간, 아르기닌, 시스테인, 비타민 A, E, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, 니아신, 엽산, 비오틴, 판토텐산, 칼슘, 인, 마그네슘, 아연, 셀레늄, 크롬, 몰리브덴, 칼륨, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드, 이노시톨, 카르티닌, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 및 피그노제놀을 더 포함할 수 있다.

빠 치료를 촉진하기 위해(즉, 치료 시간을 줄이기 위해) 필요한 본 영양 조성물의 특정 투여량은 의학적 증상의 심각성, 투여 경로 및 치료받을 특정 대상에 따라 다를 것이다. 본 발명의 영양 조성물은 경구, 정맥 내 또는 비경구 투여를 포함하여 여러 경로로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 본 영양 조성물은 단위 투여형, 예를 들어 정제 또는 캡슐 형태이다. 따라서, 본 영양 조성물은 경구적 정제 제조물로서 투여되도록 권장된다.

(평균 체중이 72kg인 사람을 기준으로 한) 일일 권장량은 비타민 A 0.9-1,390 µg/kg, 비타민 D<sub>3</sub> 0.01-0.694 µg/kg, 비타민 E 0.01-0.694 µg/kg, 비타민 B<sub>1</sub> 19.4-111 µg/kg, 비타민 B<sub>2</sub> 19.4-111 µg/kg, 니아신 125-3,472 µg/kg, 엽산 0.25-6.94 µg/kg, 비타민 B<sub>12</sub> 0.05-1.39 µg/kg, 비오틴 0.181-5.56 µg/kg, 판토텐산 111-1,390 µg/kg, 칼슘 97.2-555 µg/kg, 인 42-4,167 µg/kg, 마그네슘 555-2,778 µg/kg, 아연 6.9-139 µg/kg, 셀레늄 0.28-4.17 µg/kg, 망간 11.1-208.3 µg/kg, 크롬 0.03-2.78 µg/kg, 몰리브덴 0.01-1.39 µg/kg, 칼륨 55.6-4,167 µg/kg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 278-6,944 µg/kg, 아르기닌 139-6,944 µg/kg, 시스테인 135-5,555 µg/kg, 이노시톨 69-5,555 µg/kg, 카르니틴 69-5,555 µg/kg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 22.2-972 µg/kg 및 피그노제놀(Pycnogenol) 22.2-972 µg/kg을 더 포함할 수 있다.

바람직하게는, (평균 체중이 72kg인 사람을 기준으로 한) 일일 권장량은 비타민 A 2.31-694 µg/kg, 비타민 D<sub>3</sub> 0.023-0.278 µg/kg, 비타민 E 0.023-0.278 µg/kg, 비타민 B<sub>1</sub> 48.6-97.2 µg/kg, 비타민 B<sub>2</sub> 48.6-97.2 µg/kg, 니아신 312.5-3,190 µg/kg, 엽산 0.6-4.17 µg/kg, 비타민 B<sub>12</sub> 0.14-0.69 µg/kg, 비오틴 0.444-4.17 µg/kg, 판토텐산 278-833 µg/kg, 칼슘 236-903 µg/kg, 인 97.2-1,390 µg/kg, 마그네슘 694-1,390 µg/kg, 아연 41.7-111 µg/kg, 셀레늄 0.42-3.47 µg/kg, 망간 13.9-45.1 µg/kg, 크롬 0.07-2.78 µg/kg, 몰리브덴 0.03-1.04 µg/kg, 칼륨 111.1-2,778 µg/kg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 694-3,472 µg/kg, 아르기닌 1,389-4,167 µg/kg, 시스테인 1,111-2,778 µg/kg, 이노시톨 1,111-2,778 µg/kg, 카르니틴 1,111-2,778 µg/kg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 41.7-486 µg/kg 및 피그노제놀(Pycnogenol) 41.7-486 µg/kg을 더 포함할 수 있다.

가장 바람직하게는, 본 영양 조성물은 비타민 A 4.6 µg/kg, 비타민 D<sub>3</sub> 0.046 µg/kg, 비타민 E 0.046 µg/kg, 비타민 B<sub>1</sub> 97.2 µg/kg, 비타민 B<sub>2</sub> 97.2 µg/kg, 니아신 625 µg/kg, 엽산 1.25 µg/kg, 비타민 B<sub>12</sub> 0.27 µg/kg, 비오틴 0.9 µg/kg, 판토텐산 555 µg/kg, 칼슘 486 µg/kg, 인 208 µg/kg, 마그네슘 555 µg/kg, 아연 97.2 µg/kg, 셀레늄 0.78 µg/kg, 망간 18.1 µg/kg, 크롬 0.14 µg/kg, 몰리브덴 0.06 µg/kg, 칼륨 277.8 µg/kg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 1,389 µg/kg, 아르기닌 555 µg/kg, 시스테인 486 µg/kg, 이노시톨 486 µg/kg, 카르니틴 486 µg/kg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 97.2 µg/kg 및 피그노제놀 97.2 µg/kg의 (평균 체중 72kg인 사람을 기준으로 한) 일일 투여량을 더 포함할 수 있다. 비타민 D<sub>3</sub> 0.01-0.694 µg/kg, 망간 18.1 µg/kg, 아르기닌 555 µg/kg, 시스테인 486 µg/kg, 비타민 A 4.6 µg/kg, 비타민 E 0.046 µg/kg, 비타민 B<sub>1</sub> 97.2 µg/kg, 비타민 B<sub>2</sub> 97.2 µg/kg, 비타민 B<sub>12</sub> 0.27 µg/kg, 니아신 625 µg/kg, 엽산 1.25 µg/kg, 비오틴 0.9 µg/kg, 판토텐산 555 µg/kg, 칼슘 486 µg/kg, 인 208 µg/kg, 마그네슘 555 µg/kg, 아연 97.2 µg/kg, 셀레늄 0.78 µg/kg, 크롬 0.14 µg/kg, 몰리브덴 0.06 µg/kg, 칼륨 277.8 µg/kg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 1,389 µg/kg, 이노시톨 486 µg/kg, 카르니틴 486 µg/kg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 97.2 µg/kg 및 피그노제놀 97.24 µg/kg.

본 영양 조성물은 약제학적으로 수용할 수 있는 운반체, 희석제 또는 첨가제를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 영양 조성물은 관련 분야에 알려진 공정에 의해 제조될 수 있다. 각 성분들은 통상적인 첨가제, 희석제 또는 운반체와 함께 제조될 수 있고, 정제, 캡슐, 서스펜션, 분말 등으로 형성될 수 있다. 첨가제, 희석제 및 운반체의 예는 i) 녹말, 설탕, 마니톨 및 규산 유도체와 같은 충전제 및 증량제(extender); ii) 카르복시메틸 셀룰로오스 및 다른 셀룰로오스 유도체, 알긴산염(alginates), 젤라틴 및 폴리비닐-피롤리돈과 같은 결합제; iii) 글리세롤과 같은 습윤제; 탄산 칼슘 및 중탄산나트륨과 같은 붕괴제; 파라핀과 같은 용해지연제; iv) 제4 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; v) 아세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 계면활성제; vi) 카올린 및 벤토나이트와 같은 흡착 운반체; 및 vii) 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산 마그네슘 및 고체 폴리에틸 글리콜과 같은 윤활제;이다.

본 영양 조성물은 또한 경구 투여의 편의를 위해 엘릭시르(elixirs) 또는 용액 또는 비경구 투여, 예를 들어 근육내, 피하 또는 정맥 내 경로에 의한 비경구 투여를 위해 적절한 용액으로 제조될 수 있다. 이상적으로는, 제제는 알약, 정제, 캡슐, 마름모꼴 정제, 액체 또는 유사한 복용 형태이다. 본 조성물은 지속적인 방출 투여 형태 등과 같은 제형에 적절할 수 있다.

## 도면의 간단한 설명



도 1은 복위(reduction) 바로 전의 경골축 골절부의 방사선 사진을 도시한 도면;

도 2는 치료 12주 후의 경골축 골절부의 방사선 사진을 도시한 도면;

도 3은 공급 그룹(#1-29 환자) 및 위약 그룹(#30-70 환자)에서 아스코르브산 수치(요검사)를 도시한 도면; 및

도 4는 경골 골절 치료 시간에 따른 환자의 분포(백분율)를 도시한 도면이다.

**실시예**

정제 조제

표 1에 열거된 성분들은 정제를 제조하기 위해 제제되었다. 상기 정제는 주 성분으로 리신(1,010 mg), 프롤린(560 mg), 아스코르브산(1,500 mg), 구리(330 µg) 및 비타민 B<sub>6</sub>(10 mg)을 포함한다.

상기 정제는 부가 성분으로 비타민 D<sub>3</sub>, 망간, 아르기닌, 시스테인, 비타민 A, E, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, 니아신, 엽산, 비오틴, 판토텐산, 칼슘, 인, 마그네슘, 아연, 셀레늄, 크롬, 몰리브덴, 칼륨, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드, 이노시톨, 카르니틴, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 및 피그노제놀(Pycnogenol)을 더 포함한다.

**[표 1]**  
복용량- 세 개의 정제/일

주 성분	일일 복용량	*체중당 일일 복용량
L-리신(L-리신 HCL로부터)	1,010 mg(28 wt%)	14.0 mg/kg
L-프롤린	560 mg(16 wt%)	7.8 mg/kg
아스코르브산(아스코르빌팔미테이트, 아스코르브산염 칼슘, 아스코르브산염 마그네슘)	1,500mg(42.8 wt%)	20.8 mg/kg
구리(구리 글리시네이트)	330 µg(<0.01 wt%)	4.58 µg/kg
비타민 B <sub>6</sub> (피리독신 HCl)	10 mg(0.28 wt%)	139 µg/kg
<b>부가 성분</b>		
비타민A (7.5% 베타텐(Betatene)(Henkel))	333 µg	4.6 µg/kg
비타민 D <sub>3</sub> (cholecalciferol)	3.3 µg	0.046 µg/kg
비타민 E(Covitol과 혼합됨)	3.3 µg	0.046 µg/kg
비타민 B <sub>1</sub> (티아민 모노나이트레이트)	7 mg	97.2 µg/kg
비타민 B <sub>2</sub> (리보플라빈)	7 mg	97.2 µg/kg
니아신(니아신아미드)	45 mg	625 µg/kg
엽산	90 µg	1.25 µg/kg
비타민 B <sub>12</sub> (시아노코발라민)(cyanocobalamin)	20 µg	0.27 µg/kg
비오틴	65 µg	0.90 µg/kg
판토텐산(D-칼슘 판토텐네이트)	40 mg	555 µg/kg
칼슘(글리시네이트, 아스코르베이트)	35 mg	486 µg/kg
인(디칼슘 포스페이트)	15 mg	208 µg/kg
마그네슘(마그네슘 글리시네이트, 마그네슘 아스코르베이트)	40 mg	555 µg/kg
아연(아연 글리시네이트)	7 mg	97.2 µg/kg
셀레늄(L-셀레노메치오닌 (L-Selenomethionine))	20 µg	0.78 µg/kg
망간(아미노산 킬레이트)	1.3 mg	18.1 µg/kg



크롬(크롬 글리카네이트)	10 µg	0.14 µg/kg
몰리브덴(몰리브덴 글리시네이트)	4 µg	0.06 µg/kg
칼슘(칼슘 프로티네이트)	20 mg	277.8 µg/kg
감귤류 껍질 바이오플라보노이드	100 mg	1,389 µg/kg
L-아르기닌(L-아르기닌 HCl)	40 mg	555 µg/kg
L-시스테인(L-시스테인 모노하이드레이트 HCl)	35 mg	486 µg/kg
이노시톨	35 mg	486 µg/kg
L-카르니틴(L-카르니틴 타트레이트)	35 mg	486 µg/kg
코엔자임 Q <sub>10</sub>	7 mg	97.2 µg/kg
피그노제놀(Pycnogenol)	7 mg	97.2 µg/kg
<b>전체</b>	<b>3.5 g</b>	<b>48.6 mg/kg</b>

상기 \*체중은 72 kg의 평균 체중을 의미한다.

**임상 실험**

**환자 선택:**

무작위로 추출된 이중 맹검 위약-제어된 실험이 실행되었다. 임상 실험은 헬싱키 선언, 그 개정안 및 AMG의 권고에 따라 실행되었다. 환자 승인을 위한 허용 기준(inclusion criteria)은 (i) 경골축의 한쪽 탈골 폐쇄 골절 또는 I 등급 개방골절; 및 (ii) 10세 이상이다. 환자 승인을 위한 제외 기준(exclusion criteria)은 (i) 다른 주요 상처가 있는 환자, (ii) 심폐 질환, 류마티스 질환, 신경계 질환 또는 대사 질환이 있는 환자, (iii) 일반 기능에 영향을 끼쳤던 이전 상처가 있는 환자, (iv) 경골 조면(tibial tuberosity)에 5cm 거리 이내 또는 발목 관절 근처 5cm 이내에 골절이 있는 환자이다.

승인된 환자들은 표준 치료 및 위약을 섭취하거나 또는 리신, 프롤린, 아스코르브산, 구리 및 비타민 B<sub>6</sub>를 포함하는 영양 보충물이 공급된 표준 치료를 받았다. 본 연구의 승인에 대하여 환자 자격을 부여하는 것은 임상적으로 평가되었고 영향을 받은 사지의 방사선 사진을 찍었으며, 마취하에 골절을 줄이고 무릎 상부에 깁스를 하였다.

연령 그룹 및 골절 형태를 두 그룹으로 공평하게 분배하기 위하여 노력하였다. 환자들은 2001년 2월부터 2002년 12월까지 실험에 들어갔다. 경골축의 한쪽 탈골 폐쇄 골절 또는 I 등급 개방골절을 가진 전체 113명의 환자를 실험하였다. 승인된 환자들로부터 고지에 입각한 동의(informed consent)를 받았다. 참가자들에게 본 연구에서 얻어진 자료는 간행물로 발행될 것이라는 것을 공지하였다. 이들 중에서, 54명의 환자들은 공급 그룹으로 할당되었고 59명의 환자들은 위약 그룹으로 할당되었다. 표 2는 전체 131명의 환자의 연령 분포를 간략하게 표기한다.

**[표 2]**  
**연령대에 따른 환자 분포**

나이	10-20세	21-30세	31-40세	41-50세	>50세	전체`
공급 그룹	2 (9.5%)*	7 (33.3%)	6 (28.6%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)	21 (100%)
위약 그룹	8 (22.2%)	10 (27.8%)	10 (11.1%)	4 (11.1%)	4 (11.1%)	36 (100%)

괄호의 \*값은 특정 연령대 그룹의 전체 환자에 대한 백분율을 나타낸다.

**치료 프로토콜:**

모든 골절을 마취하에 복위(가깝게 복위) 하였고 무릎 위에 깁스를 하였다. 골절된 사지를 복위 전(前) 및 후(後)에 정기적으로 방사선 사진을 찍었다. 공급 그룹의 환자들은 표 1에 열거된 영양 조성물을 공급받았고 위약 그룹의 환자들은 위약

정제가 들어 있는 병을 공급받았다. 제안된 바람직한 공급이 골절 치료에 영향을 미치는 영양분의 적절도를 보장할 수 있는지를 평가하기 위하여 표 1에 열거된 영양 조성물을 실험하였다. 위약 정제는 셀룰로오스, 과당 등과 같은 의약적으로 중요성이 없는 물질을 포함하였지만, 영양 조성물과는 물리적으로 분간할 수 없다. 모든 환자들에게 하루에 세 번(아침, 점심 및 저녁에) 각각 하나의 정제를 섭취하도록 요구하였다.

기준 아스코르브산 농도를 평가하기 위하여 환자들의 소변 샘플을 채취하였다. 또한, 기준 칼슘 농도를 평가하기 위하여 혈액 샘플을 채취하였다. 환자들은 그런 다음 병원을 퇴원하였고 외과 의사가 골절이 치료되었다고 생각할 때까지 매 4주마다 검사를 받기 위하여 병원에 올 것을 당부받았다. 각 추적 조사에서, 경골 골절의 방사선 사진을 찍었고, 환자들을 임상적으로 조사하였으며 소변의 비타민 C 농도 및 혈액의 칼슘 농도를 분석하였다. 방사선 물질에 의한 실험은 골절 단편이 복위 위치에 있는지를 확인하고 애벌뼈 형성이 만족스럽게 진행되고 있는지를 확인하기 위해 행해졌다. 소변의 아스코르브산 함량을 분광광도계로 측정하였고 혈액의 칼슘 함량은 상업적으로 판매되는 키트로 확인하였다. 치료는 골절에 임상적으로 비정상적인 움직임 및 골절부를 누르거나 걸음으로써 발생하는 고통이 없을 때로 정의된다. 애벌뼈 형성의 방사선 물질에 의한 확인은 치료의 입증 증거로서 사용되었다(방사선 사진의 예에 대한 도 1 및 도 2 참조). 수술도 하지 않은 채 20 주보다 긴 치료기간은 치료를 지연시키는 것으로 취급되었다.

통계학적 분석

결과는 그룹에 대한 평균 ±표준 오차로 표현되었다. Wilcoxon 테스트는 여러 그룹들 사이의 골절 치료 시간에 대하여 실행되었다. 통계학적 중요도는 P<0.05로 설정되었다.

결과:

공급 그룹에서 29명의 환자 및 위약 그룹에서 42명의 환자들은 골절이 치료되었다고 생각될 때까지 정기적인 추적 검사를 위해 돌아왔다.

전체적으로, 공급 그룹 환자들의 소변의 아스코르브산 함량은 위약 그룹 환자들의 그것보다 더 높았다(도 3). 낮은 소변 아스코르브산 값(5 mg/오줌 100ml 이하)은 여덟 명의 공급 그룹 환자에게서 검출되었고 높은 소변 아스코르브산 값(5 mg/오줌 100ml 이상)은 여섯 명의 위약 그룹 환자에게서 검출되었다. 이러한 환자들을 평가에서 배제하였다. 따라서, 공급 그룹의 21명의 환자 및 위약 그룹의 36명의 환자들만이 본 연구의 완결을 위해 남았다. 본 연구의 모든 참가자들의 혈액의 칼슘 농도는 정상 한계 내에 있었다.

환자들의 연령 분포는 표 2에 상세히 기술된다. 공급 그룹의 환자의 연령 분포는 15에서 65세 사이이며 평균 35세이다. 위약 그룹의 환자의 연령 분포는 12에서 75세 사이이며 평균 32세이다.

환자에 대한 치료 시간은 표 4에 상세히 기술된다. 공급 그룹의 환자들의 평균 치료 시간은 14.0±1.1주(weeks)였다. 위약 그룹의 환자들의 평균 치료 시간은 16.9±1.2주였다. 이러한 자료들은 공급 그룹의 전체 평균 치료 시간이 위약 그룹의 전체 평균 시간보다 더 짧다는 것을 보여준다(즉, 17.2%). 이러한 차이는 t=1.07, p=0.288에서 통계학적 의미를 획득한다.

자료의 백분위 분류는 75번째 백분위에서 공급 그룹 환자의 골절은 17 주 이내에 치료되었고, 위약 그룹의 환자의 골절은 19 주에 치료되었음을 나타낸다(표 3).

**[표 3]**  
뼈 골절 치료 시간에 대한 공급의 효과

분류	공급 그룹	위약 그룹
환자의 수	21	36
연령 범위(세)	15에서 65	12에서 75
평균 나이(세)	35	32
치료 시간(주)	14.0±1.1	16.9±1.2
75번째 백분위 치료 기간(주)	17	19

골절이 빨리(10주 이하) 치유된 환자의 백분율은 공급 그룹이 33.3% 및 위약 그룹이 11.1%로 서로 달랐다(카이스퀘어 분석(Chi Square analysis)=2.853, p=0.091). 치료 시간이 지연된(20 주 초과) 환자들의 백분율은 공급 그룹이 9.5%이고 위약 그룹이 19.4%였다(표 4).

**[표 4]**  
골절 치료 시간에 의한 환자의 분배(백분율)

치료 시간	공급 그룹	위약 그룹
10주 이하	33.3%	11.1%
11주 내지 15주	33.3%	52.8%
16주 내지 20주	23.8%	16.7%
20주 초과	9.5%	19.4%

서로 다른 연령대의 환자들에 대한 뼈 골절 치료 시간은 표 5에 기술되어 있다. 10-20세 환자의 경우, 치료 시간은 17.6 주에서 9주로 단축되었다(49% 단축됨). 31-40세 환자의 경우, 치료 시간은 17.1 주에서 10.7주로 단축되었다(37% 단축됨). 41-50세 환자의 경우, 치료 시간은 21.2 주에서 12.7로 단축되었다(40% 단축됨). >50세 환자의 경우, 치료 시간은 16 주에서 15.7주로 단축되었다(1.8% 단축됨). 전체적으로, 공급 그룹의 치료 시간은 21-30세 그룹만 제외하고는 모두 단축되었다(표 5).

**[표 5]**  
다양한 연령대에서 치료 시간(주)

연령 그룹	10-20세	21-30세	31-40세	41-50세	>50세
<b>공급 그룹</b>					
치료 시간	9	18.3	10.7	12.7	15.7
평균(주)	9	9-26	6-16	11-14	14-19
범위(주)					
<b>위약 그룹</b>					
치료 시간	17.6	14.6	17.1	21.2	16
평균(주)	9-30	9-30	11-39	13-30	10-20
범위(주)					

상기 자료는 뼈가 골절된 환자에게 본 영양 조성물을 특정 투여량으로 투여하면 환자 75%에 대하여 치료 시간을 적어도 2 주 정도 효과적으로 단축할 수 있다는 것을 시사한다. 공급 그룹의 환자들은 또한 실험 동안에 일반적인 웰빙의 향상된 느낌을 보고하였다. 가장 뛰어난 효과는 치료 시간이 49% 감축된 젊은이들 연령대(즉, 10-20세)에서 나타났다. 41-50세 및 31-40세 환자들의 경우에도 역시 치료 시간이 상당히 감축되었다(각각, 40% 및 37%). 다른 연령대 환자들도 만약 본 영양 조성물의 투여가 최적화 되었다면 같은 효과를 가질 것이라고 생각된다.

공급 그룹의 혈액의 칼슘 농도는 위약 그룹의 칼슘 농도와 비교하여 큰 차이가 없었다. 모든 환자들은 정상 범위 내에서 혈액의 칼슘 농도를 가지는 것으로 밝혀졌다.

치료 시간 단축은 리신, 프롤린, 아스코르브산, 구리 및 비타민 B<sub>6</sub>를 포함하는 주(主) 성분들의 공급 뿐만 아니라 본 실험에서 사용된 부가 성분들의 공급 때문인 것으로 생각된다. 본 자료는 뼈가 골절된 환자에게 본 영양 조성물이 치료를 촉진할 수 있다는 증거를 제공한다(예를 들어, 치료 시간을 줄임). 뼈가 골절된 환자에게 본 영양 조성물의 투여는 조기 기능 회복에 대한 확실한 효과, 개선된 웰빙, 치료비의 감소 및 업무에 대한 비용 감소를 제공할 것이다.

상기의 예들은 본 발명을 개시된 바람직한 실시 형태에 제한하고자 하는 것이 아니라 본 발명의 개념 및 범위 내에 존재하는 모든 변형 및 대안적인 구성을 포함하기 위한 것이다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 참조 문헌은 전체가 참조로 사용된다.

(57) 청구의 범위

**청구항 1.**

리신, 프롤린, 아스코르브산, 구리 및 비타민 B<sub>6</sub>를 포함하는 포유동물의 뼈 치료를 촉진하는 영양 조성물.

**청구항 2.**

제1항에 있어서,

상기 리신 27-34 wt%, 프롤린 14-15 wt% 및 아스코르브산 42-47 wt%을 포함하는 것을 특징으로 하는 영양 조성물.

**청구항 3.**

제1항에 있어서,

일일 투여량으로,

a) 리신 230mg - 10g, 프롤린 120mg - 5g, 아스코르브산 360mg - 15g, 구리 1.5 $\mu$ g - 20mg 및 비타민 B<sub>6</sub> 0.2mg - 20mg;

b) 리신 1,010mg - 8g, 프롤린 560mg - 4g, 아스코르브산 1,500mg - 9g, 구리 2 $\mu$ g - 6mg 및 비타민 B<sub>6</sub> 0.5mg - 10mg; 또는

c) 리신 1,010 mg, 프롤린 560 mg, 아스코르브산 1,500 mg, 구리 330  $\mu$ g 및 비타민 B<sub>6</sub> 10 mg;이 제공되는 것을 특징으로 하는 영양 조성물.

**청구항 4.**

제1항에 있어서,

체중당 일일 투여량으로,

a) 리신 3.2-139 mg/kg, 프롤린 1.7-69.4 mg/kg, 아스코르브산 5-208.3 mg/kg, 구리 0.02-278  $\mu$ g/kg 및 비타민 B<sub>6</sub> 2.78-279  $\mu$ g/kg;

b) 리신 14-111 mg/kg, 프롤린 7.8-55.6 mg/kg, 아스코르브산 20.8-125 mg/kg, 구리 0.03-83.3  $\mu$ g/kg 및 비타민 B<sub>6</sub> 6.94-139  $\mu$ g/kg; 또는

c) 리신 14 mg/kg, 프롤린 7.8 mg/kg, 아스코르브산 20.8 mg/kg, 구리 4.6  $\mu$ g/kg 및 비타민 B<sub>6</sub> 139  $\mu$ g/kg;이 제공되는 것을 특징으로 하는 영양 조성물.

## 청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

비타민 A, 비타민 D<sub>3</sub>, 비타민 E, 비타민 B<sub>1</sub>, 비타민 B<sub>2</sub>, 니아신(Niacin), 엽산(folic acid), 비타민 B<sub>12</sub>, 비오틴, 판토텐산(pantothenic acid), 칼슘, 인, 마그네슘, 아연, 셀레늄, 망간, 크롬, 몰리브덴, 칼륨, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드(citrus fruit peel bioflavanoids), 아르기닌, 시스테인, 이노시톨, 카르니틴, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 및 피그노제놀(Pycnogenol)을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 영양 조성물.

## 청구항 6.

제5항에 있어서,

일일 투여량으로,

a) 비타민 A 67 $\mu$ g - 100mg, 비타민 D<sub>3</sub> 0.7 $\mu$ g - 50 $\mu$ g, 비타민 E 0.7 $\mu$ g - 50 $\mu$ g, 비타민 B<sub>1</sub> 1.4mg - 8mg, 비타민 B<sub>2</sub> 1.4mg - 8mg, 니아신 9mg - 250mg, 엽산 18 $\mu$ g - 500 $\mu$ g, 비타민 B<sub>12</sub> 4 $\mu$ g - 100 $\mu$ g, 비오틴 13 $\mu$ g - 400 $\mu$ g, 판토텐산 8mg - 100mg, 칼슘 7mg - 40mg, 인 3mg - 300mg, 마그네슘 40mg - 200mg, 아연 0.5mg - 10mg, 셀레늄 20 $\mu$ g - 300 $\mu$ g, 망간 0.8mg - 15mg, 크롬 2 $\mu$ g - 200 $\mu$ g, 몰리브덴 0.8 $\mu$ g - 100 $\mu$ g, 칼륨 4mg - 300mg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 20mg - 500mg, 아르기닌 10mg - 500mg, 시스테인 10mg - 400mg, 이노시톨 5mg - 400mg, 카르니틴 5mg - 400mg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 1.6mg - 70mg 및 피그노제놀(Pycnogenol) 1.6mg - 70mg;

b) 비타민 A 166 $\mu$ g - 50mg, 비타민 D<sub>3</sub> 1.65 $\mu$ g - 20 $\mu$ g, 비타민 E 1.65 $\mu$ g - 20 $\mu$ g, 비타민 B<sub>1</sub> 3.5mg - 7mg, 비타민 B<sub>2</sub> 3.5mg - 7mg, 니아신 22.5mg - 100mg, 엽산 45 $\mu$ g - 300 $\mu$ g, 비타민 B<sub>12</sub> 10 $\mu$ g - 50 $\mu$ g, 비오틴 32 $\mu$ g - 300 $\mu$ g, 판토텐산 20mg - 60mg, 칼슘 17mg - 35mg, 인 7mg - 100mg, 마그네슘 50mg - 100mg, 아연 3mg - 8mg, 셀레늄 30 $\mu$ g - 250 $\mu$ g, 망간 1mg - 3.25mg, 크롬 2 $\mu$ g - 75 $\mu$ g, 몰리브덴 2 $\mu$ g - 75 $\mu$ g, 칼륨 8mg - 200mg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 50mg - 250mg, 아르기닌 100mg-300mg, 시스테인 80mg - 200mg, 이노시톨 80mg - 200mg, 카르니틴 80mg - 200mg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 3mg - 35mg 및 피그노제놀 3mg - 35mg; 또는

c) 비타민 A 333  $\mu$ g, 비타민 D<sub>3</sub> 3.3  $\mu$ g, 비타민 E 3.3  $\mu$ g, 비타민 B<sub>1</sub> 7 mg, 비타민 B<sub>2</sub> 7 mg, 니아신 45 mg, 엽산 90  $\mu$ g, 비타민 B<sub>12</sub> 20  $\mu$ g, 비오틴 65  $\mu$ g, 판토텐산 40 mg, 칼슘 35 mg, 인 15 mg, 마그네슘 40 mg, 아연 7 mg, 셀레늄 20  $\mu$ g, 망간 1.3 mg, 크롬 10  $\mu$ g, 몰리브덴 4  $\mu$ g, 칼륨 20 mg, 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 100 mg, 아르기닌 40 mg, 시스테인 35 mg, 이노시톨 35 mg, 카르니틴 35 mg, 코엔자임 Q<sub>10</sub> 7 mg 및 피그노제놀(Pycnogenol) 7 mg;이 제공되는 것을 특징으로 하는 영양 조성물.

## 청구항 7.

제5항에 있어서,

체중당 일일 투여량으로,

a) 비타민 A 0.9-1,390  $\mu$ g/kg, 비타민 D<sub>3</sub> 0.01-0.694  $\mu$ g/kg, 비타민 E 0.01-0.694  $\mu$ g/kg, 비타민 B<sub>1</sub> 19.4-111  $\mu$ g/kg, 비타민 B<sub>2</sub> 19.4-111  $\mu$ g/kg, 니아신 125-3,472  $\mu$ g/kg, 엽산 0.25-6.94  $\mu$ g/kg, 비타민 B<sub>12</sub> 0.05-1.39  $\mu$ g/kg, 비오틴 0.181-5.56  $\mu$ g/kg, 판토텐산 111-1,390  $\mu$ g/kg, 칼슘 97.2-555  $\mu$ g/kg, 인 42-4,167  $\mu$ g/kg, 마그네슘 555-2,778  $\mu$ g/kg, 아연 6.9-139  $\mu$ g/kg, 셀레늄 0.28-4.17  $\mu$ g/kg, 망간 11.1-208.3  $\mu$ g/kg, 크롬 0.03-2.78  $\mu$ g/kg, 몰리브덴 0.01-1.39  $\mu$ g/kg, 칼

류 55.6-4,167  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 278-6,944  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 아르기닌 139-6,944  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 시스테인 135-5,555  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 이노시톨 69-5,555  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 카르니틴 69-5,555  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 코엔자임 Q<sub>10</sub> 22.2-972  $\mu\text{g}/\text{kg}$  및 피그노제놀 22.2-972  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ;

b) 비타민 A 2.31-694  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 비타민 D<sub>3</sub> 0.023-0.278  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 비타민 E 0.023-0.278  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 비타민 B<sub>1</sub> 48.6-97.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 비타민 B<sub>2</sub> 48.6-97.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 니아신 312.5-3,190  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 엽산 0.6-4.17  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 비타민 B<sub>12</sub> 0.14-0.69  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 비오틴 0.444-4.17  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 판토텐산 278-833  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 칼슘 236-903  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 인 97.2-1,390  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 마그네슘 694-1,390  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 아연 41.7-111  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 셀레늄 0.42-3.47  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 망간 13.9-45.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 크롬 0.07-2.78  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 몰리브덴 0.03-1.04  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 칼륨 111.1-2,778  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 694-3,472  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 아르기닌 1,389-4,167  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 시스테인 1,111-2,778  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 이노시톨 1,111-2,778  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 카르니틴 1,111-2,778  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 코엔자임 Q<sub>10</sub> 41.7-486  $\mu\text{g}/\text{kg}$  및 피그노제놀 41.7-486  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; 또는

c) 비타민 A 4.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 비타민 D<sub>3</sub> 0.046  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 비타민 E 0.046  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 비타민 B<sub>1</sub> 97.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 비타민 B<sub>2</sub> 97.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 니아신 625  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 엽산 1.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 비타민 B<sub>12</sub> 0.27  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 비오틴 0.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 판토텐산 555  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 칼슘 486  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 인 208  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 마그네슘 555  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 아연 97.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 셀레늄 0.78  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 망간 18.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 크롬 0.14  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 몰리브덴 0.06  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 칼륨 277.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 감귤류 껍질 바이오플라보노이드 1,389  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 아르기닌 555  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 시스테인 486  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 이노시톨 486  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 카르니틴 486  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 코엔자임 Q<sub>10</sub> 97.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  및 피그노제놀 97.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ;이 제공되는 것을 특징으로 하는 영양 조성물.

### 청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 포유동물은 인간인 것을 특징으로 하는 영양 조성물.

### 청구항 9.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 영양 조성물을 포함하는 약제 조성물.

### 청구항 10.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 영양 조성물을 포유동물의 뼈 치료를 촉진하는 약제 조성물의 제조에 사용하는 방법.

### 청구항 11.

제10항에 있어서,

상기 포유동물은 인간인 것을 특징으로 하는 사용 방법.

### 청구항 12.

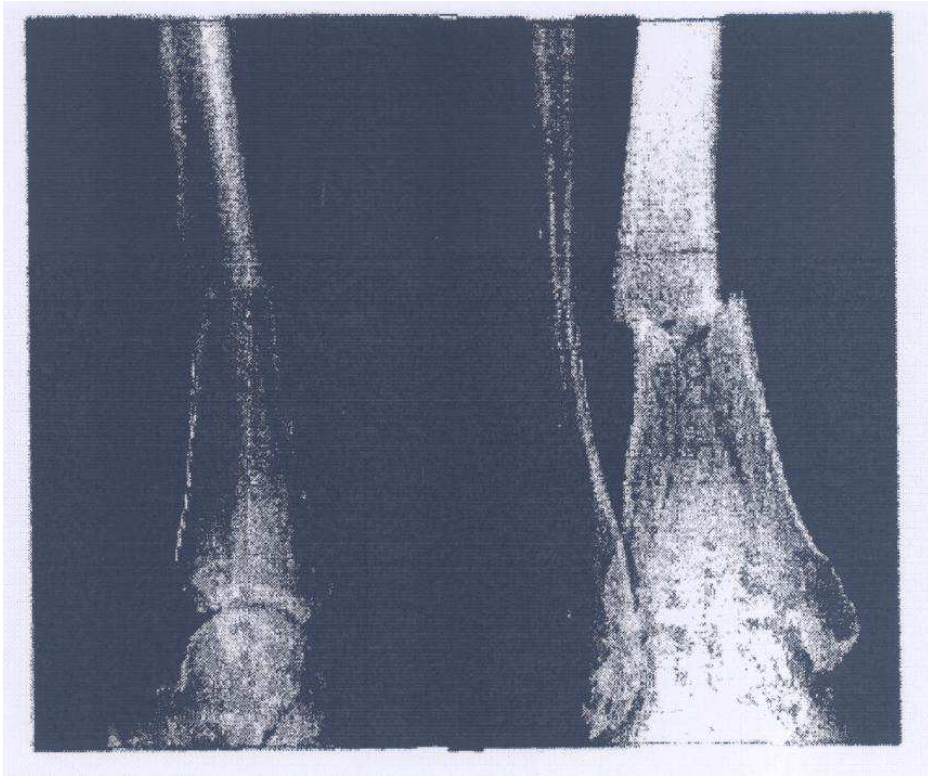
제10항 또는 제11항에 있어서,

상기 조성물은 경구, 정맥 내 또는 비경구로 투여되는 것을 특징으로 하는 사용 방법.

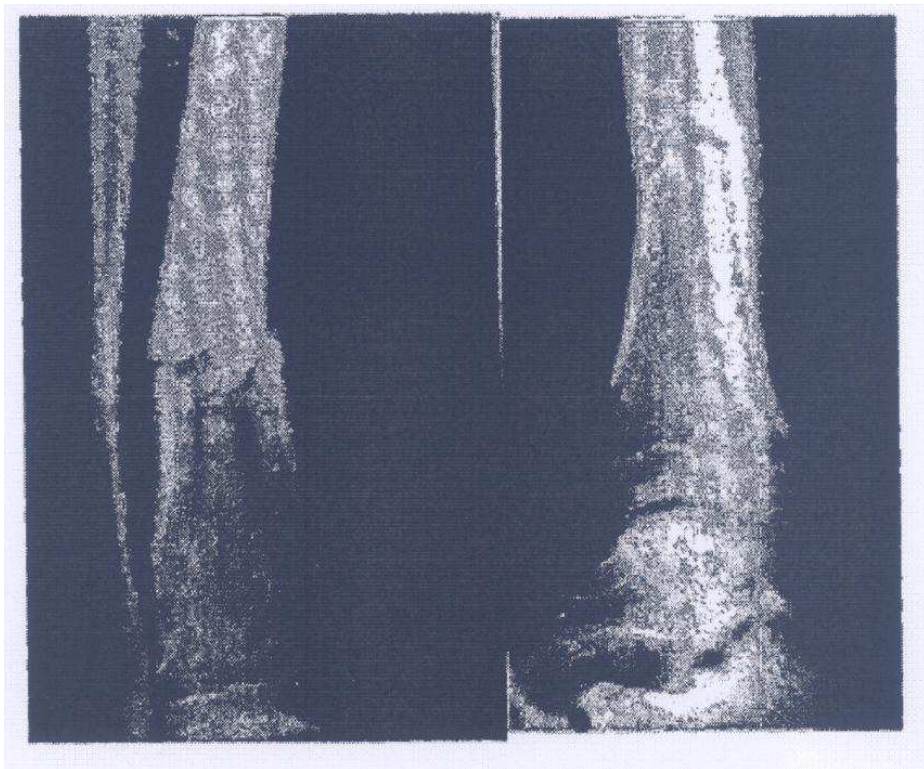
도면



도면1

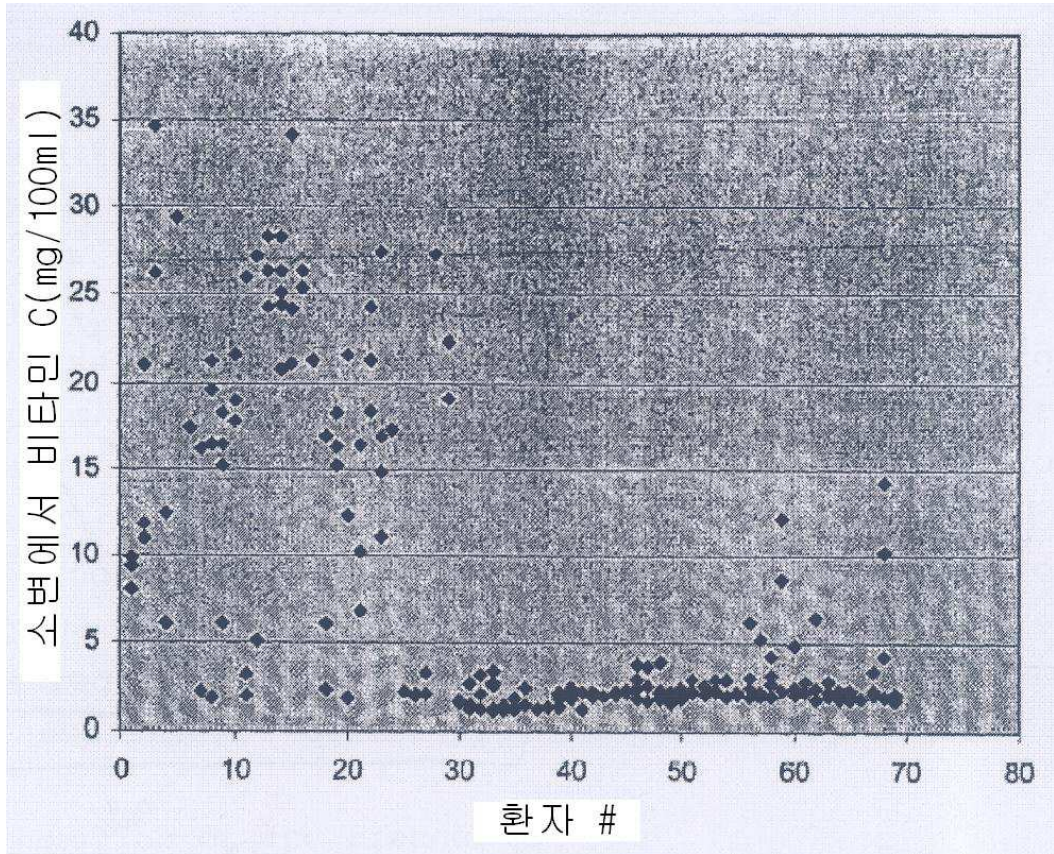


도면2





도면3



도면4

