

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
A23L 1/29

(45) 공고일자 1990년10월31일  
(11) 공고번호 90-008077

(21) 출원번호	특1986-0000384	(65) 공개번호	특1986-0005605
(22) 출원일자	1986년01월22일	(43) 공개일자	1986년08월11일
(71) 출원인	애보트 라보러터리스 죠셉 엠. 버니크 미합중국 일리노이즈 60064 노우스 시카고 세리단 로드 14번가		
(72) 발명자	샘 에프. 헐 미합중국 오하이오 43085 워싱턴 블랜딩즈 코트 438 패트리샤 에이. 스카맨 미합중국 오하이오 43214 콜럼버스 노우스리즈 로드 40 아더 엘. 핵커 미합중국 오하이오 43085 워싱턴 램부르네 애비뉴 272 케스드 모하메드 미합중국 오하이오 43221 콜럼버스 위클리프 로드 2318		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 이성우 (책자공보 제2090호)

(54) 고지방 저당질 장내 영양제형의 제법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

고지방 저당질 장내 영양제형의 제법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 개선된 장내 영양제형, 특히 고지방 저당질 식이를 제공하는 제형의 제법에 관한 것이다.

호흡부전증 환자에 대한 주요법은 통기유지 및 투약법이다. 최근, 영양유지는 이러한 환자에 대한 또다른 주요요법으로 인정되었다. 영양유지는 호흡에 필요한 열량요구량을 충족시키는 것을 돕고, 호흡근육구조를 유지시키고, 영양실조 및 이와 연관된 감염에 대한 감수성증가를 방지한다.

호흡부전증 환자는 폐를 통한 이산화탄소 배출력이 나쁘기 때문에, 이들 환자의 이산화탄소생성을 감소시키는 것이 바람직하다. 환자의 영양섭취중 지방 및 당질수준의 조절이 이산화탄소생성을 증가 시키거나 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 완전한 지방연소시 1칼로리당 소비된 산소에 대한 이산화탄소의 비는 당질 또는 단백질의 경우보다 낮다. 그러므로 고지방식은 이산화탄소의 생성을 더 적게 하면서 적당한 열량을 제공할 수 있다.

**Anesthesiology**

문헌[참조 : Askanazi 등, 54 : 373-37(1981)]은 영양학적으로 결핍되고 급성적으로 아픈 환자에게 비경구적 영양물중의 지방에 열전을 사용하면 이산화탄소 생성 및 통기 필요량이 매우 감소됨을 보고한다.

그러나, 몇가지 문제점이 비경구적 영양물을 통한 고지방 급식을 제공하는 데에 발생한다. 이들 문제점으로는 변화된 지방대사, 비경구적 급식에 관련된 환자의 비용 및 위험의 증가이다. 또한, 영양학적으로 적합한 비경구적 고지방 급식은 달성하기 어렵다.

문헌[참조 : Heysmfield 등, Am. J. Clin. Nutr. 40 : 116-130(1984)]은 영양부족 환자의 이산화탄소 생성을 감소시키는 고지방 저당질 장내 제형의 이용을 기술하고 있다. 이 제형은 유장 단백질, 말토덱스트린, 장쇄 트리글리세라이드 및 잇꽃유, 비타민, 무기질 및 수분을 포함하는 가군(modular)성분 각각을 측량하고 혼합하여, 열량배분이 단백질 15%, 당질 35% 및 지방 50%인 혼합물을 형성시킴으로써 제조된다.

**Clin. Nutr. Newsletter**

유사하게, 문헌[참조 : Garfinkel 등, (June 1983)]은 탄수화물이 없는 제형과 포도당 중합체로 이루어진 제형을 혼합하여 장내 제형을 제조했다.

이 혼합된 제형은 각각의 열량배분이 단백질 14%, 당질 31% 및 지방 55%이며, 폐질환 환자의 이산화

탄소 생성을 감소시킨다.

이들 전술한 고지방 저당질 제형에 관한 문제점은 이들이 상이한 성분부분을 필요로 하고 사용전에 측량하여 완전히 혼합해야하므로 제조하기에 값비싸고 시간-소모적이라는 점이다. 제형은 종종 최적으로 수득하기 어렵고, 영양학적으로 적합하거나 특수 감각기에서 수용될 수 있는(organoleptically acceptable) 식이를 제공할 수 없다. 또한, 이들 제형은 오염문제가 존재하며 성분부분은 용액 또는 지방 부낭으로부터 용액표면으로 떨어지기 때문에 미리 제조하여 장기간 저장할 수 없다.

본 발명은 호흡부전증을 앓는 동안과 같이 저당질 섭취를 필요로 하는 환자의 식이관리를 위하여 영양학적으로 개선된 완전한 장내제형이다. 개선된 제형은 지방, 당질, 단백질, 비타민 및 무기질로 이루어지며, 유화제 및 미립자화 칼슘염의 사용을 근거로 한 독특한 유화시스템을 이용한다. 이 제형은 제형의 성분부분중 어떠한 부분이라도 미리 혼합할 필요가 없는 특수감각기에서 수용될 수 있는 저장 안정성 제형을 제공한다.

고지방 저당질 제형의 지방원은 옥수수유, 코코넛유, 대두유, 중쇄 트리글리세라이드 오일, 목화씨유, 잇꽃유, 해바라기씨유 또는 이들 지방원의 혼합물을 포함하는 영양제형에 사용되는 어떠한 허용 가능한 지방원이라도 될 수 있다. 바람직하게는, 지방원은 옥수수유이다. 제형중에 존재하는 지방원의 양은 총제형 열량의 약 45 내지 약 60%일 수 있고, 바람직하게는 지방원은 총열량의 약 55%로 이루어진다.

제형의 당질원은 자당, 옥수수시럽, 과당, 덱스트로스 또는 영양학적으로 허용되는 기타의 당질원이다. 본 제형에 대하여 허용되는 당질원은 약 5 내지 약 42당량의 덱스트로스를 갖는다. 덱스트로스당량(D.E)은 무수 덱스트로스로 나타내며, 총 고체중의 백분율로서 계산되는 당질원의 총 감소력의 측정치이다. 바람직한 당질원은 약 15 내지 18당량의 덱스트로스를 갖는 옥수수시럽과 자당으로 이루어진다.

또한, 본 제형에 인공감미료를 사용하여, 당질원을 대체하거나 부분적으로 대체할 수도 있다. 적합한 인공감미료의 예로는 사카린, 폴리덱스트로스 및 메틸아스파틸페닐알라닌이 포함되며, 이는 삼투성을 낮추고 제형이 특수감각기에서 수용되는 특성을 증진시킨다.

제형에 존재하는 당질원의 양은 총제형열량의 약 0 내지 약 30%일 수 있다. 바람직하게는, 당질원은 총제형열량의 약 28%로 이루어진다.

고지방 저당질용 단백질원은 카제인, 유장, 콩단백질 또는 단백질 가수분해물과 같은 영양제형을 위한 어떠한 적합한 단백질원이라도 될 수 있다. 본 제형용으로 바람직한 단백질원은 나트륨 칼슘 카제이네이트 및 나트륨 카제이네이트이다. 제형의 단백질원은 총열량의 약 8 내지 약 25%로 제공될 수 있고, 바람직하게는 총제형열량의 약 17%로 제공된다.

고지방 저당질 제형의 유화시스템은 유화제+미립자화 칼슘염을 기초로 한다. 유화제는 모노-및 디-글리세라이드, 난 레시틴 또는 대두 레시틴과 같은 어떠한 적합한 지방 유화제라도 될 수 있다. 바람직한 유화제는 대두 레시틴이다.

고지방 함량의 제형으로 기인한 요변성을 억제하기 위하여, 지방 :유화제 비가 지방 약 1부 : 유화제 약 0.05 내지 1부일 수 있고, 최적의 지방 : 유화제 비는 1.0 : 0.33이다.

또한, 미립자화 칼슘염을 제형의 유화시스템에 사용한다. 적절한 칼슘염의 예로는 미립자화 제3인산 칼슘, 미립자화 시트로산칼슘, 1염기성 인산칼슘 및 이들 칼슘염의 혼합물이 포함된다. 고지방 저당질 제형에 대하여 바람직한 칼슘염은 미립자화 제3인산칼슘(TCP)이다. 바람직한 미립자화 TCP 입자 크기는 중앙입자크기가 약 0.5 내지 약 1.5  $\mu\text{m}$ 이며, 조 TCP(중앙입자크기 2.8  $\mu\text{m}$ )를 미분쇄하여 제조한다.

본 제형은 제형의 점도를 증가시키고 나아가 침전을 방지하는 잔탄검 및 카라게난과 같은 안정화제를 포함한다. 또한, 제형은 비타민 및 무기질을 함유한다.

본 발명의 바람직한 고지방 저당질 제형의 조성은 하기 표1에 나타낸다.

[표 1]

성 분	1리터 (l) (1500Kcal)당 바람직한 양
물	758.72 g
옥수수유	95.70 g
나트륨 카제이네이트	49.27 g
나트륨 칼슘 카제이네이트	26.06 g
옥수수 시럽 고체(D.E 15-18)	47.19 g
자당	54.54 g
제 3 인산칼슘(미립자화)	3.22 g
염화마그네슘	3.88 g
시트르산칼륨	3.46 g
시트르산나트륨	1.90 g
염화나트륨	0.53 g
황산 제 1 철	94.94mg
황산아연	94.94mg
황산 제 2 구리	10.52mg
황산망간	7.89 g
대두 레시틴	3.49 g
아스코르브산	0.62 g
염화콜린	0.78 g
<u>지용성 비타민</u>	84.87mg
$\alpha$ -토코페롤 아세테이트	
비타민 A 팔미테이트	
필로퀴논	
비타민 D <sub>3</sub>	
<u>수용성 비타민</u>	0.15 g
나이아신아미드	
칼슘 판토텐네이트	
티아민 클로라이드 하이드로클로라이드	

피리독신 하이드로클로라이드	
리보플라빈	
엽산	
비오틴	
시아노코발아민	0.016mg
카라게난	42.18mg

하기는 본 발명의 영양제형을 가공하는 방법을 나타낸다.

#### I. 예비혼합

다음 혼합물을 각각 예비혼합한다.

##### A. 오일혼합

이러한 예비혼합에서, 27.75lb의 옥수수유를 혼합솔에 넣고 교반하면서 130 내지 160°F, 바람직하게는 143 내지 150°F로 가열한다. 가열된 옥수수유에 0.82lb의 대두 레시틴 유화제를 첨가하고 용해될 때까지 교반한다. 이어서, 10.38g의 지용성 비타민 A, D<sub>3</sub>, E 및 D<sub>1</sub>을 첨가하고 완전히 교반한다. 오일 혼합물을 사용할 때까지 130 내지 160°F를 유지시킨다. 오일 혼합물은 오일의 산패 및 지용성 비타민의 효력손실을 방지하기 위하여 제조후 12시간 이내에 사용해야 한다. 유화제 수준은 고지방 함량 때문에 대부분의 통상적인 영양제형중의 수준보다 높다. 옥수수유 1.00부 : 유화제 0.331부의 비는 균질화생성물중에서 어떠한 구(globule)라도 뭉치지 않는 2μ 미만의 허용가능한 지방구를 제공한다.

##### B. 가용성 무기물용액

혼합솔에서 34.98lb의 여과된 수도물을 일정하게 교반하면서 135 내지 175°F, 바람직하게는 150 내지 160°F로 가열한다. 하기 무기질염의 필요량을 다음 순서로 가열된 물에 용해시킨다.

염화마그네슘	6H <sub>2</sub> O	500.67g
시트르산칼륨	H <sub>2</sub> O	471.87g
황산 제 1 철	7H <sub>2</sub> O	11.95g
황산 아연	7H <sub>2</sub> O	12.40g
황산 구리	5H <sub>2</sub> O	1.39g
황산 망간	H <sub>2</sub> O	1.01g
염화나트륨		67.49g

이 물질을 용해될 때까지 가열된 물에서 교반한다. 무기물 용액 혼합솔에서 바람직한 온도인 150 내지 160°F를 일정하게 교반하면서 유지시킨다. 가용성 물질을 첨가하는 순서가 철이 제1철 이온상태로 유지되도록 함으로써 최적 생리학적 흡수성을 촉진시킴을 주의해야 한다.

##### C. 불용성 무기물 용액

혼합솔에서, 29.92lb의 여과된 수도물을 일정하게 교반하면서 90 내지 160°F, 바람직하게는 110 내지 140°F로 가열한다. 가열된 물에 244.25g의 시트르산나트륨과 416.14g의 미립자화 제3인산칼슘(M-TCP)을 첨가하고 최대 10분 동안 교반한다. 바람직한 온도인 110 내지 140°F를 교반하면서 유지시킨다. 중앙입자크기가 1.5μ 이하이고 바람직한 입자크기가 1.0μ 이하인 M-TCP를 사용하면 침전율이 감소되며, 따라서 24시간 동안 정지시킨 후의 제품이 소비자에게 칼슘 및 인 및 기타의 영양물을 100% 제공함을 주의해야 한다.

##### D. 당질 혼합물

상표명 로덱스 15(Lodex 15)로서 미합중국 인디애나 하몬드 소재의 아메리칸 메이즈 캄파니(AmericanMaize Co.)가 시판하는 13.42lb의 15 덱스트로즈 당량 옥수수시럽 고체 및 15.51lb의 자당을 각각 미리 측량하고 사용할 때 까지 뚜껑을 덮어 건조하도록 유지시킨다.

##### E. 단백질 슬러리

혼합솔에서, 130lb의 여과된 수도물을 일정하게 교반하면서 135 내지 175°F, 바람직하게는 145 내지 165°F로 가열한다. 서술된 양의 하기 성분을 손으로 무수 혼합하고 가열된 물에 교반하면서 서서히 첨가한다 :

나트륨 칼슘 카제이네이트	7.41lb
---------------	--------

나트륨 카제이네이트	14.001b
칼슘 카라게난	5.40g

이 혼합물을 교반하면서 바람직한 온도인 145 내지 165°F에서 유지시킨다. 단백질 슬러리가 완성된 후, 2시간 이내에 혼합하기 시작한다. 단백질 슬러리는 영양제형으로 혼합하기 전 4시간 동안 잔류할 수 있지만, 슬러리의 점도증가가 가공을 저해할 것임을 주의해야 한다.

카제이네이트를 현탁액중에 잔류하게 한 카제이네이트와 함께 카라게난을 첨가한다. 단백질 슬러리를 당질 및 무기질 용액으로부터 분리 유지시켜 메일라이드(Maillard)반응에 의한 갈변(褐變)을 감소시킨다.

#### II. 혼합

불용성 무기질 용액을 교반하면서 가용성 무기질 용액 혼합술으로 옮긴다. 당질 혼합물을 서서히 첨가하고 용해될 때까지 교반한다. 무기질 및 당질 슬러리를 교반하면서 130 내지 170°F, 바람직하게는 140 내지 160°F에서 유지시킨다. 무기질 및 당질 슬러리의 내용물을 교반하면서 단백질 슬러리 혼합술로 옮긴다. 오일 혼합물을 교반하면서 즉시 첨가한다. 10분 동안 교반한 후, 샘플을 취하여 pH를 측정한다. pH는 6.50 내지 6.90, 바람직하게는 6.60 내지 6.80이다. pH가 이 범위에 있지 않는 경우, 1N 수산화칼륨 또는 1N 시트르산을 사용하여 조정한다. 혼합된 혼합물을 135 내지 175°F, 바람직하게는 155 내지 166°F에서 유지시킨다. 불균질 혼합물중에서의 지방분리를 피하고 교반으로부터의 공기혼입을 감소시키기 위하여 pH를 확인 후, 2시간 이내에 혼합 및 가공해야 함을 주의해야 한다.

#### III. 균질화 공정

혼합된 혼합물을 플레이트 또는 코일 가열기를 통하여 145 내지 175°F, 바람직하게는 155 내지 165°F로 가열한 후, 공기분리기를 사용하여 8 내지 17in, 바람직하게는 10 내지 15in의 수은 진공으로 한다. 혼합된 혼합물을 700 내지 1200lb./in<sup>2</sup> (PSIG), 바람직하게는 980 내지 1100lb./in<sup>2</sup> (PSIG)에서 단일단계 균질화기로 유화시킨다. 이어서, 혼합물을 3500 내지 4200PSIG, 바람직하게는 3900 내지 4200PSIG의 제1단계 PSIG 및 250 내지 700PSIG, 바람직하게는 400 내지 600PSIG의 제2단계 PSIG에서의 2단계 균질화기로 균질화시킨다. 혼합물을 165 내지 190°F, 바람직하게는 165 내지 175°F에서 16초의 보유시간으로 보유튜브를 통과시킨다. 이 단계는 고온단시간(HTST) 저온살균법으로 이루어진다. 플레이트 냉각기를 통해 혼합물을 공급하여 생성물온도가 34 내지 48°F, 바람직하게는 39 내지 44°F가 되도록 한다. 냉각기판으로 부터, 바람직한 생성물 온도를 일정하게 유지시킬 수 있는 냉각된 보관탱크에 혼합물을 공급한다. 혼합물을 pH를 측정하고, 경우에 따라 1N 수산화칼륨 또는 1N 시트르산을 사용하여 6.60 내지 6.80으로 조정한다.

#### IV. 수용성 비타민 용액

혼합술에서, 31b의 여과된 수도물을 일정하게 교반하면서 40 내지 90°F, 바람직하게는 60 내지 80°F로 유지시킨다. 필요량의 하기 성분을 교반하면서 물에 첨가한다 :

모든 잔류 수용성 비타민	18.59g
아스코르브산	80.30g
염화콜린	100.37g

모든 성분이 용해되면, 비타민용액 샘플의 pH를 측정한다. 비타민용액의 pH는 5.50 내지 13.00, 바람직하게는 6.00 내지 12.00이다. pH가 이 범위에 있지 않으면, 1N, 수산화칼륨 또는 1N 시트르산을 사용하여 pH를 조정한다. 허용가능한 pH 범위에 도달하면, 모든 비타민용액을 일정하게 교반하면서 보관탱크중의 가공된 혼합물에 서서히 첨가한다. 낮은 pH는 생성물중에서 단백질변질을 유발시킬 것이므로, 비타민용액의 pH 범위가 결정적임을 주의해야 한다.

#### V. 바닐라향 시스템

혼합술에서, 2.51b의 여과된 수도물을 일정하게 교반하면서 40 내지 90°F, 바람직하게는 60 내지 80°F로 유지시킨다. 0.331b의 바닐라향료를 물에 첨가하여 최대 5분 동안 교반한 후, 일정하게 교반하면서 보관탱크중의 혼합물에 서서히 첨가한다. 기타의 적합한 향료를 첨가하여, 다양한 향을 제공하고 특수감각기에서 수용되는 정신감각적 만족도를 개선할 수 있다.

#### VI. 최종 생성물의 pH 및 총고체조정

21.41b의 여과된 수도물 및 2.41b의 1N 수산화칼륨을 일정하게 교반하면서 보관탱크중의 혼합된 혼합물에 첨가하여 pH를 6.50 내지 6.90, 바람직하게는 6.60 내지 6.80으로 유지시키고, 총고체함량을 24.10 내지 27.30%, 바람직하게는 약 25 내지 26%로 만든다.

#### VII. 충전 및 멸균

캔 또는 유리병과 같은 용기를 액체 제형으로 충전시키고, FDA 지침에 따라서 멸균시킨다. 바람직하게는, 고지방 저당질 제형은 즉시 사용(ready-to-feed) 형태로 제공하는 반면, 또한 총고체 백분율을 증가시킴으로써 농축시키거나, 당해 분야의 전문가에게 널리 공지된 방법으로 분말 형태로 분무-건조시킬 수도 있다. 이어서, 농축물 또는 분말에 물을 첨가하여 식이용으로 재구성한다.

하기 실시예는 고지방 저당질 제형의 임상적 효능을 설명한다.

#### 실시예 1

제형의 효과는 만성 폐쇄폐동맥 질환에 걸린 외래통원 환자 14명에서 평가한다. 이산화탄소 보유의

원인으로서 신진대사 알칼리증 없는 모든 환자는 동맥 PCO<sub>2</sub>가 45mmHg 이상이다. 고지방 저당질 제형 이외에, 열량배분이 혼합된 고당질 저지방의 종래의 장내 제형을 평가한다.

유일한 영양원으로서 액체음식을 섭취한다. 호흡지수는 본 발명의 고지방 저당질 식이를 나머지 두 제형과 비교할 때 매우 감소한다. 고지방 저당질 식이의 경우, 이산화탄소 생성 및 동맥 이산화탄소 보유는 감소한다. 세가지 식이를 섭취하는 기간 동안 혈액화학, 질소평형, 및 인체계정 측정을 포함한 모든 측정된 영양학적 매개변수를 유지시킨다. 이러한 연구는 본 발명의 제형이 외래통원 환자의 영양상태를 유지시키면서 이산화탄소 생성을 감소시킴을 나타낸다.

#### 실시에 2

기계적 통기를 필요로 하는 호흡부전증 환자 7명에게 고지방 저당질 제형 또는 종래의 비경구적이거나 장내 식이를 급식한다. 고지방 저당질 식이는 이산화탄소 생성, 혈액 이산화탄소 보유, 분당 통기 및 호흡지수를 감소시킨다. 또한, 고지방 제형을 섭취했을 때 기계적 통기 지지체의 총일수를 감소시킨다. 이들 결과를 근거로 하여, 본 발명의 제형은 통기 지지체를 필요로 하는 환자의 식이 관리에 유익하다.

본 발명의 이점으로는 (1) 각각의 성분을 미리 측정하거나 혼합할 필요가 없는 제형, 및 (2) 저장시 안정하고, 용액중에 잔류하며, 갈변되지 않는 제형을 포함한다.

상기 실시에는 본 발명을 설명하지만, 당해 분야의 전문가들은 본 발명의 정신 및 범주를 벗어나지 않는 변형을 인지할 것을 이해해야 한다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

지방, 당질, 단백질, 비타민 및 무기질을 유화제 및 미립자화 칼슘염의 존재하에 혼합함을 특징으로 하여, 열량배분이 지방 약 45 내지 60%, 당질 0 내지 30% 및 단백질 8 내지 25%인 고지방 저당질 영양제형을 제조하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 제형의 열량배분이 지방 약 55%, 당질 약 28% 및 단백질 약 17%인 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 칼슘염이 미립자화 제3인산 칼슘인 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 미립자와 제3인산칼슘의 중앙입자크기가 약 0.5 내지 약 1.5 μm인 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 지방과 유화제의 비가 지방 약 1.0부 : 유화제 약 0.05 내지 1.0부인 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 지방과 유화제의 비가 1.0 : 0.331인 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 지방이 옥수수유로 이루어지고, 당질이 자당 및 옥수수 시럽으로 이루어지며, 단백질이 나트륨 칼슘 카제이네이트 및 나트륨 카제이네이트로 이루어지는 방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 옥수수 시럽의 덱스트로즈 당량이 약 15 내지 18인 방법.

#### 청구항 9

제7항에 있어서, 유화제가 대두 레시틴으로 이루어지는 방법.

#### 청구항 10

제7항에 있어서, pH가 약 6.5 내지 약 6.9인 방법.