



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0017295
(43) 공개일자 2025년02월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A23L 33/105 (2016.01) A23L 33/00 (2016.01)
A61K 36/38 (2006.01) A61K 36/45 (2006.01)
A61K 36/63 (2006.01) A61K 36/73 (2006.01)
A61K 36/81 (2006.01) A61K 36/82 (2006.01)
A61K 36/87 (2006.01) A61K 36/9066 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A23L 33/105 (2016.08)
A23L 33/40 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2025-7001168(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년03월16일
심사청구일자 2025년01월13일
(62) 원출원 특허 10-2017-7029649
원출원일자(국제) 2016년03월16일
심사청구일자 2021년03월16일
(85) 번역문제출일자 2025년01월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/022720
(87) 국제공개번호 WO 2016/149424
국제공개일자 2016년09월22일
(30) 우선권주장
62/133,945 2015년03월16일 미국(US)

(71) 출원인
네이췌스 선샤인 프로덕츠, 인코포레이티드
미국, 유타 84043 스위트 100 리하이, 웨스트 블
루그라스 블러바드 2901
(72) 발명자
트리프 매튜 엘.
미국, 유타 84045, 사라토가 스프링스, 아만다 레
인 1748
다힐버그 클린턴 제이.
미국, 유타 84045, 사라토가 스프링스, 아일랜드
로드 318
(74) 대리인
(뒷면에 계속)
강명구

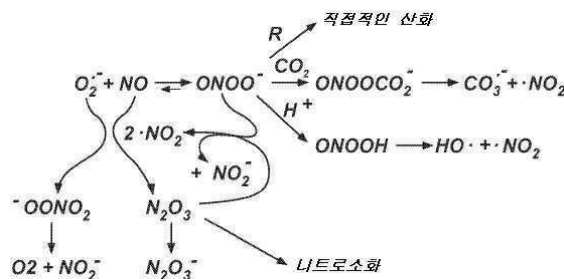
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 식품, 식이 보조제, 미용 제제 및 제약학적 제제에서 유용한 복수의 상승적 항산화 활성을 전시하는 피토복합체

(57) 요약

사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다. 이러한 상승적 제제는 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 것보다 더욱 큰 항산화 활성 또는 단백질 키나아제 조절 활성을 제공하는 양으로 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 포함한다. 산화 스트레스, 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하고, 그리고 일차성 치료적 작용제의 치료 효과를 증강하는 방법이 또한 제공된다. 산화 스트레스, 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하고, 그리고 일차성 치료적 작용제의 치료 효과를 증강하기 위한 활성 증강 조성물을 만드는 방법이 또한 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 36/38 (2013.01)

A61K 36/45 (2013.01)

A61K 36/63 (2013.01)

A61K 36/73 (2013.01)

A61K 36/81 (2013.01)

A61K 36/82 (2013.01)

A61K 36/87 (2013.01)

A61K 36/9066 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

(72) 발명자

바비쉬 존 지.

미국, 뉴욕 14817, 브룩턴데일, 화이트 처치 로드
508

가오 웨이

미국, 유타 84043, 레히, 엔. 트래버스 마운틴 비
엘브드. 4151

카아디그 모한

미국, 유타 84109, 솔트 레이크 시티, 이. 힐사이
드 파인스 서클 2633

크리그 셰릴

미국, 유타 84310, 이텐, 이. 엘크호른 드라이브
5561

코우 시아울란

미국, 유타 84043, 레히, 더블유. 3050 엔. 103

캉 웨

미국, 유타 84606, 프로보, 에스. 오레곤 아베.
1840

오우 조셉

미국, 유타 84045, 사라토가 스프링스, 이스트 카
타마란 웨이 88

명세서

청구범위

청구항 1

등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 것보다 더욱 큰 항산화 활성을 제공하는 양으로 사과 추출물, 포도 추출물, 녹차 추출물 및 올리브 추출물의 조합을 포함하는 식품, 건강보충제, 화장품 및 제약 제제에 사용하도록 제형화된 조성물으로서,

상기 사과 추출물, 포도 추출물, 녹차 추출물 및 올리브 추출물은 1:1:1:1 또는 6:1:3:1의 중량비로 조성물에 존재하며,

상기 조성물이 제약 제제에 사용하도록 제형화된 경우, 제약 제제는 대사 증후군, 비만, 죽상경화증, 동맥 고혈압, 당뇨병(1형, 2형 및 3형), 운동 능력 감소, 조루 사정, 울혈성 심부전, 심혈관 질환, 심장 마비, 심근 경색, 운동 기능 장애, 백내장, 알츠하이머병, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 혈관염, 연약 X 증후군, 췌장염, 염증, 골관절염, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 대장염, 누출성 장 증후군, 신장 질환, 혈액 투석, 쇼크, 외상, 허혈, 파킨슨병, 약물 반응, 크론병, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근육통, 암, 전립선암, 유방암, 강화된 항암 화학 요법, 느린 상처 치유, 주름, 조기 노화 징후 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택된 상태의 치료, 완화, 처치 또는 예방에 대한 약효가 있는, 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 사과 추출물은 종 말루스 푸밀라 (*malus pumila*)의 추출물을 포함하는, 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 포도 추출물은 종 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*)의 추출물을 포함하는, 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 녹차 추출물은 종 차나무 (*Camellia sinensis*)의 잎의 추출물을 포함하는, 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 올리브 추출물은 아종 올리브 유로페아 (*Olea europea europaea*)의 추출물을 포함하는, 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 조성물 내에 추출물 중에서 최소한 하나는 다른 추출물 중에서 최소한 하나의 양과 상이한 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 사과 추출물, 포도 추출물, 녹차 추출물 및 올리브 추출물은 1:1:1:1의 중량 비율로 조성물 내에 존재하는, 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 사과 추출물, 포도 추출물, 녹차 추출물 및 올리브 추출물은 6:1:3:1의 중량 비율로 조성물 내에 존재하는, 조성물.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 사과 추출물, 포도 추출물, 녹차 추출물 및 올리브 추출물은 잎, 외피, 껍질, 펄프, 주스, 종자, 또는 이들의 조합을 포함하는, 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 조절용 작용제를 더욱 포함하는, 조성물.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 조절용 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로클로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함하는, 조성물.

청구항 12

청구항 10에 있어서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 조절용 작용제는 베르가모트를 포함하는, 조성물.

청구항 13

청구항 10에 있어서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 조절용 작용제는 망고스틴을 포함하는, 조성물.

청구항 14

청구항 10에 있어서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 조절용 작용제는 베르베린을 포함하는, 조성물.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 제약학적으로 허용되는 담체를 더욱 포함하는, 조성물.

청구항 16

청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 캡슐, 정제, 분말, 음료, 시럽, 현탁액, 또는 식품에 포함되는 경구 제제인, 조성물.

청구항 17

청구항 1에 있어서, 상기 항산화 활성은 대사 증후군, 비만, 죽상경화증, 동맥 고혈압, 당뇨병(1형, 2형 및 3형), 운동 능력 감소, 조루 사정, 울혈성 심부전, 심혈관 질환, 심장 마비, 심근 경색, 운동 기능 장애, 백내장, 알츠하이머병, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 혈관염, 연약 X 증후군, 췌장염, 염증, 골관절염, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 대장염, 누출성 장 증후군, 신장 질환, 혈액 투석, 쇼크, 외상, 허혈, 파킨슨병, 약물 반응, 크론병, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근육통, 암, 전립선암, 유방암, 강화된 항암 화학 요법, 느린 상처 치유, 주름, 조기 노화 징후 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택된 산화 스트레스 관련 병리 및 대사 장애의 치료, 완화, 처치, 예방 또는 이들의 조합을 위한 약제학적 제제로 제형화되는, 조성물.

청구항 18

청구항 1에 있어서, 상기 항산화 활성은 산화된 LDL을 조절하는, 조성물.

청구항 19

청구항 1에 있어서, 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물을 더욱 포함하는, 조성물.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 블루베리 농축물은 바시늄 앙구스티폴리움 (*Vaccinium angustifolium*)을 포함하고, 고추 추출물은 캡시쿰 안눔 (*Capsicum annuum*)을 포함하고, 그리고 강황 추출물은 쿠르쿠마 롱가 (*Curcuma longa*)를 포함하는, 조성물.

청구항 21

청구항 19에 있어서, 망고스틴 과일 추출물을 더욱 포함하는, 조성물.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 농축물, 또는 추출물들 및 농축물들의 합
의 항산화 활성의 1.5 배 이상을 포함하는, 조성물.

청구항 23

청구항 19에 있어서, 베르가모트 추출물을 더욱 포함하는, 조성물.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 베르가모트 추출물은 시트러스 베르가미아 루소 (*Citrus Bergamia Risso*)를 포함하는, 조
성물.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 농축물, 또는 추출물들 및 농축물들의 합
의 항산화 활성의 1.5 배 이상을 포함하는, 조성물.

청구항 26

청구항 19에 있어서, 망고스틴 과피 추출물을 더욱 포함하는, 조성물.

청구항 27

청구항 25에 있어서, 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 농축물, 또는 추출물들 및 농축물들의 합
의 항산화 활성의 1.25 배 이상을 포함하는, 조성물.

청구항 28

청구항 19에 있어서, 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물을 더욱 포함하는, 조성물.

청구항 29

개체에서 산화 스트레스 관련 병리 및 대사 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 조성물로서,

사과 추출물, 포도 추출물, 녹차 추출물 및 올리브 추출물의 치료적으로 효과적인 조합을, 등가량의 임의의 한
가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 항산화 활성보다 큰 합동된 항산화 활성을 제공하는 양으로 개
체에 투여하며,

상기 사과 추출물, 포도 추출물, 녹차 추출물 및 올리브 추출물은 1:1:1:1 또는 6:1:3:1의 중량비로 조성물에
존재하며,

상기 산화 스트레스 관련 병리 및 대사 장애는 대사 증후군, 비만, 죽상경화증, 동맥 고혈압, 당뇨병(1형, 2형
및 3형), 운동 능력 감소, 조루 사정, 유헤혈성 심부전, 심혈관 질환, 심장 마비, 심근 경색, 운동 기능 장애, 백
내장, 알츠하이머병, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 혈관염, 연약 X 증후군, 췌장
염, 염증, 골관절염, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 대장염, 누출성 장 증후군, 신장 질환, 혈액 투석, 쇼
크, 외상, 허혈, 파킨슨병, 약물 반응, 크론병, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근육통,
암, 전립선암, 유방암, 강화된 항암 화학 요법, 느린 상처 치유, 주름, 조기 노화 징후 및 이들의 조합으로 구
성된 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 사과 추출물은 말루스 푸밀라 (*malus pumila*)의 외피 및 과일의 추출물을 포함하고,

상기 포도 추출물은 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*)의 종자의 추출물을 포함하고,

상기 녹차 추출물은 차나무 (*Camellia sinensis*)의 잎의 추출물을 포함하고,

올리브 추출물은 올리브 유로페아 (*Olea europea europaea*)의 잎을 포함하는, 조성물.

청구항 31

청구항 29에 있어서, 사과 추출물, 포도 추출물, 녹차 추출물 및 올리브 추출물은 1:1:1:1의 중량 비율로 존재

하는, 조성물.

청구항 32

청구항 29에 있어서, 사과 추출물, 포도 추출물, 녹차 추출물 및 올리브 추출물은 6:1:3:1의 중량 비율로 존재하는, 조성물.

청구항 33

청구항 29에 있어서, 최소한 하나의 이차성 조절용 작용제를 개체에 투여하는 것을 더욱 포함하는, 조성물.

청구항 34

청구항 33에 있어서, 최소한 하나의 이차성 조절용 작용제는 개체에 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 조합과 공동-투여되는, 조성물.

청구항 35

청구항 33에 있어서, 최소한 하나의 이차성 조절용 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로쿨로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함하는, 조성물.

청구항 36

청구항 29에 있어서, 항산화 활성은 스트레스 관련된 병리 및 대사 장애를 조절하는, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

우선권 데이터

본 출원은 본원에 참조로서 편입되는, 2015년 3월 16일자에 제출된 미국 특허가출원 일련 번호 62/133,945에 우선권을 주장한다.

배경 기술

발명의 배경

산화 스트레스는 다수의 생체내 대사 경로에 영향을 주고, 그리고 산소 및 질소의 반응성 종의 전파를 통해 자극된 단백질 키나아제 활성의 조직 특이적 조절과 연관된 장애를 비롯한 많은 병리생리학적 상태에 관여한다. 산화 스트레스 관련된 병리 및 대사 장애는 몇몇 예를 들자면, 대사 증후군, I형 및 II형 당뇨병, 비만, 증가된 산화된 LDL 콜레스테롤을 동반하는 높은 콜레스테롤 수준, 죽상경화증, 동맥성 고혈압 및 다양한 형태의 염증을 포함할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

구체예의 설명

발명 구체예를 개시하고 설명하기에 앞서, 본원에서 개시된 특정 구조, 과정 단계, 또는 물질에 대한 어떤 제한도 의도되지 않을 뿐만 아니라, 유관한 분야에서 당업자에 의해 인식되는 바와 같은 이들의 등가물을 포함하는 것으로 이해된다. 본원에서 이용된 용어는 특정 실례를 단지 설명하는데 이용되고 제한하는 것으로 의도되지 않는 것으로 또한 이해되어야 한다. 상이한 도면에서 동일한 참조 번호는 동일한 요소를 나타낸다. 흐름도 및 흐름 공정에서 제공된 숫자는 단계 및 작업을 예증함에 있어서 명료함을 위해 제공되고, 그리고 특정 순서 또는 서열을 반드시 지시하는 것은 아니다. 달리 정의되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 평균적 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세

서 및 첨부된 특허청구범위에서, 단수 형태는 문맥에서 달리 지시되지 않으면, 복수 지시대상을 포함한다.

- [0008] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥에서 달리 지시되지 않으면, 복수 지시대상을 또한 포함한다. 가령, "부형제"는 하나 또는 그 이상의 부형제를 지칭한다.
- [0009] 추가적으로, 본원에서 이용된 바와 같이, 달리 구체적으로 지시되지 않으면, 단어 "또는"은 "어느 하나/또는"의 "배타적 의미"가 아닌 "및/또는"의 "포괄적 의미"에서 이용된다.
- [0010] 용어 "약"은 편차의 정도를 지칭하기 위해 본원에서 이용된다. 이것은 대략, 영역 내에, 거의, 또는 주변을 의미한다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 이용될 때, 이것은 진술된 수치 값 위아래로 경계를 확장함으로써 상기 범위를 수식한다. 용어 "약"과 관련하여 이용된 수치 값에 대한 본 명세서에서 지원은 마치 "약"이 이용되지 않은 것처럼 정확한 수치 값 그 자체에 대해서도 제공되는 것으로 이해된다.
- [0011] 농도, 양, 및 다른 수치 데이터는 본원에서 범위 형식으로 표현되거나 또는 제시될 수 있다. 이런 범위 형식은 단지 편의 및 간결성을 위해 이용되고, 그리고 따라서, 범위의 한계 또는 종결점으로서 명시적으로 언급된 수치 값을 포함할 뿐만 아니라, 마치 각 수치 값 (분을 포함) 및 부분범위가 명시적으로 언급되는 것처럼 상기 범위 내에 포괄된 모든 개별 수치 값 및/또는 부분범위를 포함하는 것으로 유연하게 해석되어야 하는 것으로 이해된다. 예로서, "약 1 내지 약 5"의 수치 범위는 약 1 내지 약 5의 명시적으로 언급된 값을 포함할 뿐만 아니라, 지정된 범위 내에 개별 값 및 부분범위를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 이러한 수치 범위 내에는 개별 값, 예를 들면, 2, 2.6, 3, 3.8 및 4, 그리고 부분범위, 예를 들면, 1 내지 3, 2 내지 4 및 3 내지 5 등 뿐만 아니라 개별적으로 1, 2, 3, 4 및 5가 포함된다.
- [0012] 본원에서 포함되거나 또는 언급된 제제 또는 조성 성분은 달리 특정되지 않으면 wt%인 것으로 추정된다. 이에 더하여, 비율의 형태에서 제공된 성분 양은 wt% (가령, %w/w) 비율인 것으로 추정된다. 따라서, 1:1:1:1 비율에서 4가지 성분을 내포하는 조성물은 각 성분이 25 wt%의 양으로 존재한다는 것을 지시할 것이다. 따라서, 일부 양상에서, wt%의 면에서 조성물 또는 제제에서 성분의 양은 수치 비율 값으로부터 도출될 수 있다.
- [0013] 본원에서 이용된 바와 같이, "포함한다," "포함하는," "내포하는" 및 "갖는" 등은 U.S. 특허 법에서 이들에 생득된 의미를 가질 수 있고, "포함한다," "포함하는," 등을 의미할 수 있고, 그리고 일반적으로, 개방형 용어인 것으로 해석된다. 용어 "으로 구성되는" 또는 "으로 구성된다"는 폐쇄형 용어이고, 그리고 U.S. 특허 법에 따르면 이런 용어와 함께 특이적으로 열거된 성분, 구조, 단계, 또는 기타 유사한 것만 뿐만을 포함한다. "본질적으로 구성되는" 또는 "본질적으로 구성된다"는 U.S. 특허 법에 의해 이들에 일반적으로 생득된 의미를 갖는다. 특히, 이런 용어는 그것과 관련하여 이용된 항목(들)의 기본적인 및 신규한 특징 또는 기능에 실질적으로 영향을 주지 않는 추가 항목, 물질, 성분, 단계, 또는 요소의 포함을 허용하는 것을 제외하고, 일반적으로 폐쇄형 용어이다. 가령, 조성물 내에 존재하지만 조성물의 본성 또는 특징에 영향을 주지 않는 미량 원소는 비록 이런 용어 이후에 항목의 목록에서 명시적으로 언급되지 않는다 하더라도, "본질적으로 구성되는" 언어 하에 존재하면 허용될 것이다. 본 명세서에서 "포함하는" 또는 "포함하는"과 같은 개방형 용어를 이용할 때, 마치 명시적으로 및 그 반대로 진술된 것처럼 "본질적으로 구성되는" 언어뿐만 아니라 "구성되는" 언어에도 직접적인 지원이 제공되는 것으로 이해된다.
- [0014] 본원에서 이용된 바와 같이, 물질의 양 또는 총계, 또는 이의 특정한 특징에 관하여 이용될 때 "실제적인" 또는 "실제적으로"는 상기 물질 또는 특징이 제공하도록 의도되었던 효과를 제공하는데 충분한 양을 지칭한다. 허용 가능한 정확한 편차 정도는 일부 경우에, 특정한 맥락에 의존할 수 있다. 유사하게, "실제적으로 없는" 또는 기타 유사한 것은 조성물 내에서 확인된 요소 또는 작용제의 결여를 지칭한다. 특히, "실제적으로 없는" 것으로 확인되는 요소는 조성물에서 완전하게 부재하거나, 또는 조성물에 대한 계측가능한 효과를 갖지 않을 만큼 적은 양으로만 포함된다.
- [0015] 본원에서 이용된 바와 같이, "활성제," "활성제," 등은 감지가능한 양, 예를 들면, 효과적인, 또는 치료 효과량으로 개체에 투여될 때 개체에 대한 계측가능한 생리학적 효과를 갖는 분자, 화합물, 혼합물, 또는 성분을 지칭한다. 유사 용어, 예를 들면, "활성 분획물," "활성 성분," 및 "활성 성분"은 그것과 교체가능하게 이용될 수 있다. "활성제"의 활성은 작용제가 투여된 개체에서 유의한 치료 효과를 발휘하거나 또는 만약 그렇지 않으면 유발할 때, "활성제"는 "치료적 작용제"로서 지칭될 수 있다.
- [0016] "베르가모트"는 베르가모트 오렌지 (시트러스 베르가미아 루소 (*Citrus Bergamia Risso*))를 지칭한다. 이러한 감귤류 종은 이탈리아 남부의 칼라브리아 지역에서 풍부하게 재배되고, 그리고 수 세기 동안 심혈관 병을 치료하기 위한 칼라브리아 민간 약제에서 이용되었다. 베르가모트는 자연발생 플라보노이드 글리코시드의 2가지 3-

히드록시메틸글루타닐 (HMG) 유도체 브루티에리딘 및 멜리티딘을 포함한다. 이들 글리코시드는 각각, 글루코실화된 헤스페레틴 및 나린게닌의 HMG 유도체이고, 그리고 스타틴으로서 알려져 있는 상업적으로 가용한 HMG-CoA 환원 효소 저해제에 구조적 유사성을 갖는다. 본원에서 이용된 바와 같이 베르가모트는 과일 및/또는 추출물을 지칭하는데 교체가가능하게 이용될 수 있다.

[0017] 본원에서 이용된 바와 같이, "농축물"은 농축 과정 동안 임의의 용매의 이용을 포함하지 않는 성분으로부터 유래된 건조된 분말을 지칭한다.

[0018] 용어 "투약 단위"는 개체 또는 환자에 투여될 수 있고, 그리고 쉽게 취급되고 충전될 수 있고, 이와 같은 활성 성분 또는 이것과 고체 또는 액체 제약학적 운반체 물질의 혼합물을 포함하는 물리적으로 및 화학적으로 안정된 단위 용량으로서 남아있는 단위 용량, 다시 말하면, 단일 용량을 의미하는 것으로 이해된다. 투약은 경구, 코, 경장, 비경구, 경피, 경점막 등일 수 있다.

[0019] 용어 "추출물"은 용매, 예를 들면, 에탄올, 물, 증기, 과열된 물, 메탄올, 헥산, 클로로포름 액체, 액체 CO₂, 액체 N₂, 프로판, 초임계 CO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 이용하여 제조된 물질을 지칭한다. 추출물은 본원에서 이용된 바와 같이, 액체 형태에서 추출물을 지칭할 수 있거나, 또는 액체 형태의 추가 처리로부터 획득된 산물, 예를 들면, 건조된 분말 또는 다른 고체 형태를 지칭할 수 있다. 추출물은 고체, 액체, 미립자, 토막, 증류액 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 많은 형태를 취할 수 있고, 그리고 수많은 절차 또는 프로토콜, 예를 들면, 차평, 연마, 분쇄, 보일링, 스티밍, 적심, 담그기, 주입, 가스 적용 등에 의해 수행될 수 있고, 그리고 임의의 적합한 시약, 예를 들면, 물, 알코올, 증기, 또는 다른 유기 물질을 이용할 수 있다. 추출물은 전형적으로, 소정의 순도 백분율을 갖고 상대적으로 고도로 순수할 수 있다. 일부 구체예에서, 추출물은 공급원의 특정한 부분, 예를 들면, 식물 등의 외피, 펄프, 잎, 꽃, 과일로부터 만들어진 식물추출물일 수 있거나, 또는 전체 공급원으로부터 만들어질 수 있다. 일부 양상에서 추출물은 하나 또는 그 이상의 활성 분획물 또는 활성제를 포함할 수 있다. 일부 추출물에서, 말토덱스트린이 담체로서 첨가될 수 있다. 일부 양상에서, 추출물의 순도는 추출 과정 또는 프로토콜에 의해 제어되거나, 또는 이의 함유일 수 있다.

[0020] 본원에서 이용된 바와 같이, "제제" 및 "조성물"은 교체가가능하게 이용될 수 있고, 그리고 최소한 2가지 성분의 조합을 지칭한다. 일부 구체예에서, 최소한 하나의 성분은 활성제일 수 있거나, 또는 만약 그렇지 않으면, 개체에 투여될 때 생리학적 활성을 발휘하는 성질을 갖는다.

[0021] 본원에서 이용된 바와 같이, "증가된 또는 감소된 농도, 분비 또는 생합성"은 지시대상 화합물의 양 (가령, 최소한 3%), 농도, 분비의 비율 또는 생합성의 양에서 감지가가능한 증가 또는 감소를 의미한다.

[0022] 본원에서 이용된 바와 같이, "선형 저해 효과" 또는 "용량 반응"은 용량 반응 곡선 위에서 저해 물질의 모든 농도로부터 발생하는 분비 또는 생합성에서 선형 감소를 지칭한다. 가령, 낮은 농도에서 저해, 그 이후에 저해의 실패 또는 더욱 높은 농도에서 증가된 분비는 선형 저해 효과의 결여를 나타낸다.

[0023] 본원에서 이용된 바와 같이, "누출성 소화관 증후군 (LGS)"은 염증성 변성 및/또는 위축성 점막 손상과 연관된 내장 거대분자, 항원 및 독소에 대한 장관 점막층의 투과성에서 증가이다. LGS는 체내에서 모든 기관계에 영향을 주는 수많은 외관상 관련 없는 증상을 야기할 수 있다. LGS는 또한, 다수의 상이한 질병에서 원인적 역할을 갖는 것으로 연관된다. 이들 중에서 다수는 자가면역 질환인데, 이것은 면역계가 신체 자신의 세포를 공격한다는 것을 의미한다. LGS는 이들 유형의 질병에서 일정한 역할을 수행하는데, 그 이유는 이것이 식품 입자에 대한 면역 반응을 증가시키고, 그리고 이후, 면역계가 민감화되는 식품과 화학적으로 유사한 신체 조직을 면역계가 공격하는 것을 의미하는 교차반응성이 일어날 수 있기 때문이다. 누출성 소화관 증후군이 역할을 가질 수 있는 많은 질환의 표본은 다음을 포함한다: 류마티스성 관절염, 골관절염, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 크론병, 대장염, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 그리고 섬유근통.

[0024] 본원에서 이용된 바와 같이, "제약학적으로 허용되는"은 일반적으로, 활성제 또는 성분과 관련하여 개체에 투여에 적합한 물질을 지칭한다. 가령, "제약학적으로 허용되는 담체"는 개체에 투여에 적합한 조성물 또는 제제를 제공하기 위해 활성제와 적절하게 합동될 수 있는 임의의 물질 또는 재료일 수 있다. 개체에 투여를 위한 제제 또는 조성물에서 이용된 또는 이를 제조하는데 이용된 부형제, 희석제, 그리고 다른 성분이 이런 용어로 이용될 수 있다.

[0025] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "일차성 치료적 작용제"는 조성물 내에 상승 효과를 제공하는 추출물의 전체 합동된 양보다 많은 양에서 조성물 내에 치료적 작용제의 존재를 지칭한다.

- [0026] 용어 "예방한다" 및 이의 변이체는 특정한 바람직하지 않은 생리학적 상태에 대항하여 예방을 지칭한다. 예방은 부분적이거나 또는 완전할 수 있다. 부분적인 예방은 생리학적 상태의 지연된 개시를 유발할 수 있다. 당업자는 생리학적 상태의 개시를 지연시키는 것의 바람직함을 숙지할 것이고, 그리고 일정한 생리학적 상태의 개시를 지연시키기 위해 이들 상태의 위험에 처해있는 개체에 본 발명의 조성물을 투여하는 것을 알고 있을 것이다. 가령, 당업자는 비만한 개체가 관상 동맥 질환의 상승된 위험에 처해있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 당업자는 비만한 개체에서 인슐린 감수성을 증가시키기 위해 조성물을 투여할 수 있는데, 여기서 진성 당뇨병 또는 이상지질혈증의 개시가 완전하게 예방되거나 또는 지연될 수 있다.
- [0027] 본원에서 이용된 바와 같이, "산화 스트레스"는 반응성 산소 종 (ROS)의 형성 및 반응 중간물질을 쉽게 해독하는 생물학적 시스템의 능력 사이에 불균형을 지칭한다. ROS는 유리 라디칼의 형성을 유발한다. 유리 라디칼 (가령, 히드록실, 질산, 초과산화물) 또는 비-라디칼 (가령, 과산화수소, 지질 과산화물)은 세포 또는 조직에 대한 결과적인 손상을 갖는 손상 (산화 손상으로 불림) 특이적 분자를 야기한다. 세포의 정상적인 산화환원 상태에서 교란은 단백질, 지질 및 DNA를 비롯하여, 세포의 모든 성분에 피해를 주는 과산화물 및 유리 라디칼의 생산을 통해 독성 효과를 유발할 수 있다. 비록 단기 산화 스트레스가 유익할 수 있지만, 시간의 추이에서 산화 스트레스는 많은 장애와 질환의 병인에 관련될 수 있다. ROS의 증가된 생산은 진균 또는 바이러스 감염, 염증, 노화, U.V. 방사선, 오염, 과도한 알코올 소비, 담배 흡연 등의 결과로서 발생한다. ROS의 제거 또는 중화는 내인성 항산화제 (가령, 카탈라아제, 글루타티온, 초과산화물 디스무타아제) 또는 외인성 항산화제 (가령, 비타민 A, C, E, 바이오플라보노이드, 카로티노이드)로 달성된다.
- [0028] 본원에서 이용된 바와 같이 "산화 스트레스-연관된 병리"는 세포 산화 상태를 증가시켜 질환 상태를 선행하는 산화 스트레스 반응을 발생시키는 임의의 장애를 규정한다. 이것은 일반적으로, 세포 항산화제 방어 (항산화제, 항산화 효소)에 비하여 반응성 산소 또는 반응성 질소 종 (각각, ROS 및 RNS)의 생산 (초과산화물, 과산화수소, 히드록실 라디칼, 페록시니트라이트, 일중항산소)을 증가시키는 것으로부터 발생한다. 비록 산화 스트레스 반응이 반드시 질환을 유발하는 것은 아니지만, 이것은 많은 질환의 기전에서 결정적인 성분이다. 이런 질환의 무제한적 실례는 대사 증후군, 비만, 죽상경화증, 동맥성 고혈압, 당뇨병 (유형 1, 2 및 3), 축소된 운동 능력, 조기 사정, 울혈성 심부전증, 심장 정지 및 심근 경색을 비롯한 심혈관 질환, 운동 기능장애, 백내장, 알츠하이머 병을 비롯한 인지 장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 어린 X 증후군, 췌장염, 골관절염 및 류마티스성 관절염을 비롯한 다양한 형태의 염증, 염증성 장 질환, 대장염, 누출성 소화관 증후군, 신장병 및 혈액투석, 쇼크, 외상, 허혈, 파킨슨병, 약물 반응, 크론병, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근통, 전립선암 및 유방암을 비롯한 많은 암, 증강된 암 화학요법, 피부와 연관된 질환, 예를 들면, 느린 상처 치유, 주름살, 그리고 노화의 조기 징후를 포함한다.
- [0029] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "이차성 치료적 작용제"는 조성물 내에 상승 효과를 제공하는 추출물의 전체 합동된 양보다 적은 양에서 조성물 내에 치료적 작용제의 존재를 지칭한다.
- [0030] 용어, "개체," "개체들," 또는 "치료가 필요한 개체"는 인간뿐만 아니라 비인간 개체, 특히 순치된 동물 및 경작 동물들을 포함한다. 본 발명의 화합물이 투여되는 개체는 특정한 외상성 상태를 앓을 필요가 없는 것으로 이해될 것이다. 실제로, 본 발명의 화합물은 증상의 발달에 앞서, 예방적으로 투여될 수 있다. 용어 "치료적," "치료적으로," 등은 치료적 용도, 완화적 용도뿐만 아니라 예방적 용도를 포괄하는데 이용된다.
- [0031] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "용매"는 식물 산물로부터 고체 물질을 추출하기 위해 필요한 특징을 소유하는 가스성, 수성 또는 유기성 액체를 지칭한다. 용매의 실례는 물, 증기, 과열된 물, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세트산염, 헥산, 클로로포름, 액체 CO₂, 액체 N₂, 프로판, 또는 이런 물질의 임의의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 않을 것이다.
- [0032] 본원에서 이용된 바와 같이, "상승적"은 작용 기전의 배경에서 개별 성분의 부가 효과 이상을 의미한다. 가령, F1이 반응 X를 발생시키면, F2는 반응 Y를 발생시키고, 이후 F1 + F2의 조합 > X + Y이다. 일부 상황에서, F2는 어떤 반응도 발생시키지 않고, 그리고 Y에 대한 값이 제로에 필적한다.
- [0033] 활성 성분의 관용구 "효과량," "치료 효과량," 또는 "치료적으로 효과적인 비율(들)"은 상기 성분이 전달되는 질환 또는 장애를 치료함에 있어서 치료적 결과를 달성하기 위한 활성 성분의 비독성이지만 충분한 양 또는 전달 비율을 지칭한다. 다양한 생물학적 인자가 의도된 과제를 수행하는 물질의 능력에 영향을 줄 수 있는 것으로 이해된다. 이런 이유로, "효과량," "치료 효과량," 또는 "치료적으로 효과적인 비율(들)"은 일부 경우에, 이런 생물학적 인자에 의존할 수 있다. 게다가, 비록 치료 효과의 달성이 당분야에서 공지된 평가를 이용하여 의사

또는 다른 유자격 의료인에 의해 측정될 수 있긴 하지만, 치료에 대한 개체 변이 및 반응이 치료 효과의 달성을 주관적인 결정으로 만들 수 있는 것으로 인식된다. 치료 효과량 또는 전달 비율의 결정은 조제학 및 약학의 분야에서 일상적인 기술 범위 내에 있다.

[0034] 본원에서 이용된 바와 같이, 그리고 당분야에서 충분히 이해되는 바와 같이, 용어 "치료한다," "치료하는," 또는 "치료"는 치료되는 개체에서 임상적 결과를 제한 없이 포함하는 유익한 또는 원하는 결과를 획득하기 위한 접근법을 의미한다. 유익한 또는 원하는 결과는 검출가능한 지 또는 검출할 수 없는 지에 상관없이, 질환의 하나 또는 그 이상의 징후 또는 증상의 경감 또는 개선, 질환의 정도의 축소, 질환 또는 장애의 상태 안정화 (다시 말하면, 악화시키지 않음), 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 완화, 질환의 재발의 축소, 그리고 관해 (부분적인 또는 전체적인)를 포함할 수 있지만 이들에 한정되지 않는다. 가령, 생리학적 상태가 불량한 내당성인 경우에, "치료"는 치료된 개체의 내당성을 향상시키는 것을 지칭한다. 다른 실례로서, 생리학적 상태가 비만인 경우에, 용어 "치료"는 개체의 체지방량을 감소시키거나, 신체 질량을 향상시키거나 또는 체지방 비율을 향상시키는 것을 지칭한다. 당뇨병의 치료는 혈당 제어의 향상을 의미한다. 염증성 질환의 치료는 신체 내에서 염증 반응을 전신적으로 또는 국부적으로 감소시키는 것을 의미한다. "치료한다," "치료하는," 및 "치료"는 또한, 치료를 제공받지 못할 때 예상된 생존과 비교하여 생존을 연장하는 것을 의미할 수 있고, 그리고 예방적일 수 있다. 이런 예방적 치료는 또한, 질환 또는 장애의 예방 또는 방지로서 지칭될 수 있다. 예방은 부분적이거나 또는 완전할 수 있다. 부분적인 예방은 생리학적 상태의 지연된 개시를 유발할 수 있다. 당업자는 치료가 관해 또는 구제를 포함할 수 있지만 반드시 그러한 것은 아니라는 것을 인식할 것이다.

[0035] 본원에서 이용된 바와 같이, "화합물"은 그들의 화학 구조, 화학적 명칭, 또는 일반명에 의해 확인될 수 있다. 화학 구조, 화학적 명칭, 또는 일반명이 충돌할 때, 화학 구조가 화합물의 정체를 결정한다. 본원에서 설명된 화합물은 하나 또는 그 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 내포할 수 있고, 그리고 이런 이유로, 입체이성질체, 예를 들면, 이중-결합 이성질체 (즉, 기하학적 이성질체), 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본원에서 묘사된 화학 구조는 입체이성질체로서 순수한 형태 (가령, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체로서 순수한 또는 부분입체이성질체로서 순수한), 그리고 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물을 비롯한 예시되거나 또는 확인된 화합물의 모든 가능한 거울상이성질체 및 입체이성질체를 포괄한다. 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물은 당업자에게 널리 공지된 분리 기술 또는 키랄 합성 기술을 이용하여 그들의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분해될 수 있다. 이들 화합물은 또한, 에놀 형태, 케토 형태 및 이들의 혼합물을 비롯한 여러 호변체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 화학 구조는 예시되거나 또는 확인된 화합물의 모든 가능한 호변체 형태를 포괄한다. 설명된 화합물은 또한, 동위원소적으로 표지화된 화합물을 포괄하는데, 여기서 하나 또는 그 이상의 원자가 전통적으로 자연에서 발견되는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 갖는다. 본 발명의 화합물 내로 통합될 수 있는 동위원소의 실례는 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 화합물은 비-용매화된 형태뿐만 아니라 수화된 형태를 비롯한 용매화된 형태로, 그리고 N-산화물로서 존재할 수 있다. 일반적으로, 화합물은 수화되거나, 용매화되거나 또는 N-산화물일 수 있다. 일정한 화합물은 복수 결정성 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 화합물의 협동작용물, 유사체, 가수분해 산물, 대사산물 및 전구체 또는 전구약물 또한 예기된다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본원에서 예기된 이용에 동등하고, 그리고 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0036] 비교 용어, 예를 들면, "더욱 효과적으로," "보다 큰," "향상된," "증강된," 및 유사 용어는 비교가 이루어지는 대상보다 계속가능하게 우수한 또는 그 이상의 긍정적인 결과를 갖는 제제 또는 과정에서 달성된 결과 또는 존재하는 성질을 진술하는데 이용될 수 있다. 일부 경우에 비교는 선행 기술에 대해 이루어질 수 있다.

[0037] 본 발명의 특정한 구체예에 대한 참조가 하기에서 상세하게 이루어진다. 비록 본 발명이 이들 특정한 구체예와 함께 설명될 것이지만, 본 발명을 이런 특정한 구체예에 한정하는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해될 것이다. 이에 반하여, 첨부된 청구항에 의해 규정된 바와 같은 발명의 사상과 범위 내에 포함될 수 있는 대안, 변형 및 등가물을 커버하는 것으로 의도된다. 다음 설명에서, 본 발명의 철저한 이해를 제공하기 위해 다양한 특정한 상세가 진술된다. 본 발명은 이들 특정한 상세 중에서 일부 또는 전부가 없어도 실시될 수 있다. 다른 경우에, 널리 공지된 과정 작업은 본 발명을 불필요하게 불명료하게 만들지 않기 위해, 상세하게 설명되지 않았다.

[0038] 모든 형태의 생명은 그들의 세포 내에 환원 환경을 유지한다. 이러한 환원 환경은 물질대사 에너지의 일정한 입력을 통해 환원된 상태를 유지하는 효소에 의해 보존된다. 이러한 정상적인 산화환원 상태에서 교란은 단백질, 지질 및 DNA를 비롯한 세포의 모든 성분에 피해를 주는 과산화물 및 유리 라디칼의 생산을 통해 독성 효과를 유발할 수 있다.

- [0039] 인간에서, 산화 스트레스는 많은 질환의 병인에 관련된다. 가령, 산화 스트레스는 대사 증후군, 비만, 죽상경화증, 동맥성 고혈압, 당뇨병 (유형 I, II 및 III), 축소된 운동 능력, 조기 사정, 울혈성 심부전증, 심장 정지 및 심근 경색을 비롯한 심혈관 질환, 운동 기능장애, 백내장, 알츠하이머병을 비롯한 인지 장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 어린 X 증후군, 췌장염, 골관절염 및 류마티스성 관절염을 비롯한 다양한 형태의 염증, 염증성 장 질환, 대장암, 누출성 소화관 증후군, 신장병 및 혈액투석, 쇼크, 외상, 허혈, 파킨슨병, 약물 반응, 크론병, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근통, 전립선암 및 유방암을 비롯한 많은 암, 증강된 암 화학요법, 피부와 연관된 질환, 예를 들면, 느린 상처 치유, 주름살, 노화의 조기 징후, 기타 등등에 관여한다.
- [0040] 반응성 산소 종 (ROS), 반응성 질소 종 (RNS), 다른 유리 라디칼, 그리고 산화 공급원 (집합적으로 다시 말하면, O_2^- , $1O_2$, $HO^\cdot$, $NO^\cdot$, $ONOO^-$, $HOCl$, $RO(O)^\cdot$, $O(O)^\cdot$)은 신체의 세포에 심각한 손상을 유발할 수 있다. 가령, 이러한 손상은 DNA, 단백질 및 다른 거대분자에 대한 손상일 수 있고, 그리고 매우 다양한 염증-기초된 질환에 대한 기초를 형성한다.
- [0041] 실험적 증거는 인체에서 산화 손상을 유발하는 6가지 주요 반응성 산소 종이 있다는 것을 직접적으로 또는 간접적으로 암시한다. 이들 종은 초과산화물 음이온 (O_2^-), 과산화수소 (H_2O_2), 페록실 라디칼 ($ROO^\cdot$), 히드록실 라디칼 ($HO^\cdot$), 일중항산소 ($1O_2$), 그리고 페록시니트라이트 ($ONOO^-$)를 포함한다. 이러한 손상을 억제하기 위해, 항산화제는 산화를 저해하고 유리 라디칼의 형성을 예방한다. 생물학적 시스템 내에, 항산화제의 최소한 4개의 일반적인 공급원이 있다: (1) 효소 (다시 말하면, 초과산화물 디스무타아제, 글루타티온 과산화효소 및 카탈라아제); (2) 큰 분자 (다시 말하면, 알부민, 세룰로플라스민, 페리틴, 다른 단백질); (3) 소형 분자 (아스코르빈산, 글루타티온, 요산, 토코페롤, 카로티노이드, (폴리) 페놀); 그리고 (4) 일부 호르몬 (에스트로겐, 안지오텐신, 멜라토닌 등).
- [0042] 산화제 및 항산화제는 상이한 화학적 및 물리적 특징을 가질 수 있다. 개별 항산화제는 단일 시스템에서 복수 기전에 의해 또는 상이한 단일 기전에 의해 작용할 수 있고, 그리고 상이한 라디칼 또는 산화제 공급원에 상이한 방식으로 반응할 수 있다. 가령, 카로티노이드는 페놀수지류 및 다른 항산화제에 비하여 페록실 라디칼의 특히 우수한 키프어가 아니다; 하지만, 카로티노이드는 대부분의 다른 페놀수지류 및 항산화제가 상대적으로 무효한 일중항산소를 키프하는데 이례적이다. 일중항산소는 라디칼이 아니고 라디칼 기전을 통해 반응하지 않지만, 주로 이중 결합에 부가에 의해 반응하여, 라디칼 연쇄 반응을 개시하는 알콕실 라디칼로 환원될 수 있는 엔도-과산화물을 형성한다. 복수 반응 특징 및 기전뿐만 아니라 국부화가 통상적으로 관련되는 상이한 시기로 인해, 어떤 단일 검정도 혼합된 또는 복합체 시스템에서 모든 라디칼 공급원 또는 모든 항산화제를 정확하게 반영하지는 못할 것이다.
- [0043] 생존 세포는 ROS/RNS를 무해한 종으로 전환하는 효소적 항산화제로 구성된 생물학적 방어 시스템을 갖는다. 가령, H_2O_2 는 카탈라아제에 의해 물 및 산소로 전환될 수 있다. 다른 실례에서, O_2^- 는 초과산화물 디스무타아제 (SOD)에 의해 산소 및 과산화수소로 전환되거나 또는 산화질소 ($NO^\cdot$)와 반응하여 페록시니트라이트를 형성한다. 산화질소 및 초과산화물 둘 모두가 존재할 때, 이들은 이산화질소와 또한 반응하여 N_2O_3 및 페록시니트레이트를 형성할 수 있다 (도면 1을 참조한다). 페록시니트레이트는 분해되어 아질산염 및 산소를 제공하고, 반면 N_2O_3 은 티올과 반응하여 니트로스티올을 제공하거나 또는 수산화물 음이온과 반응하여 아질산염을 제공할 수 있다. 페록시니트레이트는 또한, 확산-제한된 비율에서 페록시니트라이트와 반응하여 이산화질소 2 분자 및 아질산염 1 분자를 산출한다. 이것은 페록시니트라이트의 볼러스 첨가가 중성 pH에서 첨가될 때 더욱 많은 이산화질소를 산출하는 주기를 창출하고, 그리고 발생하는 잠재적 반응의 숫자를 실제적으로 증가시킨다. 이들 동일한 반응은 특히, 산화질소가 초과산화물보다 빨리 생산될 때, 생체내에서 또한 발생할 것이다.
- [0044] 페록시니트라이트는 또한, 폐포 대식세포에 의해 자연적으로 생산될 수 있다 (도면 2를 참조한다). 폐포 대식세포가 초과산화물 및 산화질소 둘 모두를 생산하도록 자극될 때, 페록시니트라이트는 생산된 산화질소 및 초과산화물의 양, 그리고 소비된 산소의 양에 의해 증거된 바와 같이 정량적으로 생산된다. 높은 농도에서 초과산화물 디스무타아제 (SOD)의 세포외 첨가는 형성된 페록시니트라이트의 양을 유의미하게 감소시키지 않고, 그 대신에 티로신 질화의 촉매제로서 역할을 한다. 이것은 막 표면에서 생산된 초과산화물 및 막을 통해 확산하는 산화질소가 벌크 시점에서 SOD가 경쟁할 수 없을 만큼 빠르게 막 인터페이스에서 반응한다는 것을 암시한다.

- [0045] 산화질소 (NO) 및 페록시니트라이트는 심혈관 병태생리학에서 유의미한 역할을 수행한다. NO는 혈관확장, 혈소판 응집의 저해, 항염증성 효과, 항-재형성 효과 및 항아포토시스성 효과를 비롯하여, 심혈관계에서 다양한 생리학적/유익한 효과를 매개하는 가용성 구아닐레이트 시클라아제 (sGC)-cGMP 신호전달 경로를 활성화시킬 수 있다. 증가된 산화 스트레스 및 염증과 연관된 병리학적 상태 (심근 경색, 허혈성 심장 질환, 심근염, 심근병증, 고혈압 등) 하에, NO 및 초과산화물 (O_2^-)은 반응하여 페록시니트라이트 ($ONOO^-$)를 형성하고, 이것은 지질 과산화, 산화 및 질화에 의한 효소 및 다른 단백질의 비활성화, 그리고 또한, 그 중에서도 특히 스트레스 신호전달, 매트릭스 금속단백분해효소 (MMPs)의 활성화를 통해 세포 손상을 유도한다.
- [0046] 페록시니트라이트는 또한, 미토콘드리아로부터 친아포토시스성 인자, 예를 들면, 시토크롬 c 및 아포토시스-유도 인자 (AIF)의 방출을 촉발하는데, 이들은 카스파제-의존성 및 -독립된 아포토시스성 사멸 경로를 매개한다. 게다가, 페록시니트라이트는 다른 산화제와 협력하여, DNA에서 가닥 절단을 유발하고 핵 효소 폴리(ADP-리보오스) 중합효소-1 (PARP-1)을 활성화시킨다. DNA의 경미한 손상은 DNA 수복 기계를 활성화시킨다. 대조적으로, 다양한 형태의 심근 재관류 손상 및 심부전에서처럼, 과도한 산화 및 질산화 스트레스-유도된 DNA 손상이 일단 발생하면, 과다 활성화된 PARP는 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (NAD^+)로부터 ADP-리보오스 단위를 핵 단백질로 이전함으로써 에너지-소비 주기를 개시하여, 세포내 NAD^+ 및 ATP 풀의 급속한 고갈을 유발하고, 당분해 및 미토콘드리아 호흡의 속도를 늦추고, 세포 기능장애 및 사멸을 궁극적으로 야기한다. 폴리(ADP-리보오스) 글리코하이드롤라아제 (PARG)는 폴리(ADP-리보오스) (PAR) 중합체를 분해하여, 유리 PAR 중합체 및 ADP-리보오스를 산출한다. 과다 활성화된 PARP는 또한, 증가된 염증 및 연관된 산화 스트레스를 야기하는 다양한 염증성 유전자 발현을 용이하게 하고, 따라서 심혈관 및 심장 기능장애의 진행을 용이하게 한다.
- [0047] 페록시니트라이트는 또한, 만성 염증성 병태에서 염증성 신호전달을 증폭하는 기능을 한다. 게다가, 염증은 다수의 친염증성 사이토킨 및 케모킨의 상향조절된 생산에서 절정에 달하는 복수 신호전달 캐스케이드의 활성화에 의해 촉발된다. 이들은 염증 세포의 활성화, 그리고 많은 양의 NO를 생산하는 유도성 NO 신타아제 (iNOS) 및 초과산화물 (O_2^-) 생산 효소 NADPH 옥시다아제 (NADPHox) 및 크산틴 옥시다아제 (XO)를 비롯한 효소의 자극된 활성화에 의해 특징화되는 더욱 복잡한 염증성 반응을 개시한다. NO 및 O_2^- 의 동시적 생산은 페록시니트라이트 ($ONOO^-$)의 산출을 유발하고, 이것은 차례로, 단백질, 글루타티온 (GSH), 미토콘드리아 및 DNA를 비롯한 표적 분자에 피해를 준다. DNA 손상은 아포토시스성 세포 사멸을 개시할 수 있고, 그리고 또한, ATP 고갈에 의해 세포 괴사를 유도할 수 있는 폴리(ADP-리보오스) 중합효소 (PARP)의 활성화에 대한 필연적인 촉발인자이다. $ONOO^-$ 및 PARP 둘 모두 친염증성 신호전달 경로의 상향조절에 더욱 참여하고, 따라서 염증 세포 손상의 자가-증폭 주기를 창출한다.
- [0048] 초과산화물 및 페록시니트라이트는 또한, 당뇨병에서 심혈관 기능장애를 조정한다 (도면 3을 참조한다). 과혈당 증은 크산틴 및 NAD(P)H 옥시다아제, 시클로옥시게나아제, 연계되지 않은 산화질소 신타아제 (NOS), 글루코오스 자동산화, 미토콘드리아 호흡 사슬, 폴리올 경로, 그리고 진전된 당화 최종 산물 (AGE)의 형성을 비롯한 복수 경로의 활성화를 통해, 증가된 초과산화물 음이온 (O_2^-) 생산을 유도한다. 초과산화물은 AGE, 단백질 키나아제 C (PKC), 폴리올 (소르비톨), 헥소사민, 그리고 염증성 사이토킨, 안지오텐신 II (Ang II), 엔도텔린-1 (ET-1) 및 NAD(P)H 옥시다아제의 증가된 발현을 야기하는 스트레스-신호전달 경로를 활성화시키고, 이들은 차례로, 복수 기전을 통해 더욱 많은 초과산화물을 산출한다. 과혈당증-유도된 증가된 초과산화물 산출은 또한, 산화질소 (NO)의 산출을 증가시킬 수 있는 NF- κ B의 활성화를 통해 산화질소 신타아제 (NOS)의 증가된 발현에 우호적일 수 있다. 초과산화물 음이온은 NO를 퀀칭하고, 따라서 강력한 내피-유래된 혈관확장제 시스템의 효력을 감소시킬 수 있다. 초과산화물은 또한, 초과산화물 디스무타아제 (SOD)에 의해 과산화수소 (H_2O_2)로 전환되고 NO와 상호작용하여 반응성 산화 페록시니트라이트 ($ONOO^-$)를 형성할 수 있는데, 이것은 지질 과산화, 산화 및 질화에 의한 효소 및 다른 단백질의 비활성화, 그리고 그 중에서도 특히, 매트릭스 금속단백분해효소 (MMPs)의 활성화를 통해 세포 손상을 유도한다.
- [0049] 페록시니트라이트는 또한, 미토콘드리아에서 작용하여 [막 전위 (ψ)를 감소시켜], 친아포토시스성 인자, 예를 들면, 시토크롬 c (Cyt c) 및 아포토시스-유도 인자 (AIF)의 방출을 촉발할 수 있다. 이들 인자는 카스파제-의존성 및 카스파제-독립된 아포토시스성 사멸 경로를 매개한다.

- [0050] 페록시니트라이트는 다른 산화제 (가령, H_2O_2)와 협력하여, DNA에서 가닥 절단을 유발하고 핵 효소 폴리(ADP-리보오스) 중합효소-1 (PARP-1)을 활성화시킬 수 있다. DNA에 대한 경미한 손상은 DNA 수복 기계를 활성화시킨다. 일단 과도한 산화 및 질산화 스트레스-유도된 DNA 손상이 발생하면, 과잉활성화된 PARP-1은 NAD^+ 로부터 ADP-리보오스 단위 (작은 적색 구체)를 핵 단백질로 이전함으로써 에너지-소비 주기를 개시하여, 세포내 NAD^+ 및 ATP 풀의 급속한 고갈을 유발하고, 당분해 및 미토콘드리아 호흡의 속도를 늦추고, 그리고 세포 기능장애 및 사멸을 궁극적으로 야기한다. 폴리(ADP-리보오스) 글리코하이드롤라아제 (PARG)는 폴리(ADP-리보오스) (PAR) 중합체를 분해하여 유리 PAR 중합체 및 ADP-리보오스를 산출하는데, 이것은 미토콘드리아에 신호를 주어 AIF 방출을 유도할 수 있다. PARP-1 활성화는 또한, 세포 글리세르알데히드-3-인산염 탈수소효소 (GAPDH) 활성화의 저해를 야기하고, 이것은 차례로, 증가된 초과산화물 산출을 야기하는 PKC, AGE 및 핵소사민 경로의 활성화에 우호적이다. PARP-1은 또한, 다양한 염증성 매개인자의 발현을 조절하는데, 이것은 당뇨병성 심혈관 합병증의 진행을 용이하게 할지도 모른다.
- [0051] 페록시니트라이트의 반응 산물이 검출되고 이의 형성 또는 이의 분해의 약리학적 저해가 유익한 것으로 밝혀진 추가 장애는 혈관병, 허혈 재관류 손상, 순환 쇼크, 통증 및 신경변성을 포함한다.
- [0052] ROO^- , HO^- , $1O_2$ 및 $ONOO^-$ 를 스캐빈징하는 어떤 효소적 작용도 현재 공지되어 있지 않다. 이런 이유로, 방어의 부담은 산화제 및 유리 라디칼을 스캐빈징하는 성질을 갖는 다양한 비효소적 항산화제, 예를 들면, 비타민 C와 E 및 많은 식물화합물들에 의존한다. 식품 표본의 산화제-스캐빈징 능력을 포괄적으로 평가하기 위해, 검정은 이들 ROS (다시 말하면, ORAC (산소 라디칼 흡광도 능력) 검정)를 포함하도록 설계되어야 한다.
- [0053] 세포 수준에서, 신호전달은 세포의 외측으로부터 세포 내측으로 신호 또는 신호전달 모이어티의 운동을 지칭한다. 신호는 수용체 표적에 도달 시에, 많은 세포 사건에 필수적인 리간드-수용체 상호작용을 개시할 수 있고, 이들 중에서 일부는 차후 신호로서 더욱 행동할 수 있다. 이런 상호작용은 계열 연쇄 반응으로서 뿐만 아니라 항상성 과정의 미세 조정된 제어를 제공할 수 있는 신호 사건의 복잡한 상호작용 네트워크 또는 웹으로서 역할을 한다. 이러한 네트워크는 하지만, 조절장애되고, 따라서 세포 활성에서 변경 및 반응 세포 내에서 발현된 유전자의 프로그램에서 변화를 유발할 수 있다.
- [0054] 신호전달 수용체는 3가지 부류로 대별된다. 수용체의 첫 번째 부류는 원형질막을 침투하고 일부 내재성 효소 활성을 갖는 수용체이다. 내재성 효소 활성을 갖는 대표적인 수용체는 다음을 포함한다: 티로신 키나아제 (가령, PDGF, 인슐린, EGF 및 FGF 수용체), 티로신 포스파타아제 (가령, T 세포 및 대식세포의 CD45 [클러스터 결정인자-45] 단백질), 구아닐레이트 시클라아제 (가령, 나트륨노베실 펩티드 수용체) 및 세린/트레오닌 키나아제 (가령, 액티빈 및 TGF- β 수용체). 내재성 티로신 키나아제 활성을 갖는 수용체는 자가인산화뿐만 아니라 다른 기질의 인산화를 할 수 있다.
- [0055] 두 번째 부류의 수용체는 세포 내부에서 GTP-결합 및 가수분해 단백질 (G-단백질로 명명됨)에 연계되는 것들이다. G-단백질과 상호작용하는 이러한 부류의 수용체는 7개 막경유 확장 도메인에 의해 특징화되는 구조를 갖는다. 이들 수용체는 **뿔모양** 수용체로 명명된다. 이러한 부류의 실례는 아드레날린 수용체, 방향제 수용체, 그리고 일정한 호르몬 수용체 (가령, 글루카곤, 안지오텐신, 바소프레신 및 브래디키닌)이다.
- [0056] 수용체의 세 번째 부류는 세포내에서 발견되고, 그리고 리간드 결합 시에, 리간드-수용체 복합체가 유전자 전사에 직접적으로 영향을 주는 핵으로 이주하는 수용체로서 설명될 수 있다.
- [0057] 수용체 티로신 키나아제 (RTK)를 인코딩하는 단백질은 4개의 주요 도메인을 내포하는데, 이들은 a) 막경유 도메인, b) 세포외 리간드 결합 도메인, c) 세포내 조절 도메인, 그리고 d) 세포내 티로신 키나아제 도메인이다. RTKs의 아미노산 서열은 cAMP-의존성 단백질 키나아제의 것들 (ATP 및 기질 결합 영역 내에)이 고도로 보존된다. RTK 단백질은 시스테인 풍부한 도메인, 면역글로불린-유사 도메인, 카드헤린 도메인, 류신-풍부한 도메인, 크링글 도메인, 산성 도메인, 섬유결합소 유형 III 반복, 원판양 I-유사 도메인, 그리고 EGF-유사 도메인을 포함하는 그들의 세포외 부분에서 구조적 특징에 근거하여 패밀리로 분류된다. 이들 다양한 세포외 도메인의 존재에 근거하여 RTKs는 최소한 14가지 상이한 패밀리로 세분화되었다.
- [0058] 많은 수용체는 인산화 시에 내재성 티로신 키나아제 활성을 갖고, 그리고 신호전달 캐스케이드의 다른 단백질과 상호작용할 수 있다. 이들 다른 단백질은 c-Src 원종양유전자에서 최초 확인된 도메인에 상동하는 아미노산 서열의 도메인을 내포한다; 이들 도메인은 SH2 도메인으로 명명된다. SH2 도메인 내포 단백질 및 RTKs 또는 수용체 연관된 티로신 키나아제의 상호작용은 SH2 내포 단백질의 티로신 인산화를 야기한다. 결과의 인산화는 상기

활성에서 변형을 발생시킨다 (긍정적으로 또는 부정적으로). 내재성 효소 활성을 갖는 여러 SH2 내포 단백질은 포스포리파아제 C- γ (PLC- γ), 원종양유전자 c-Ras 연관된 GTP가수분해효소 활성화 단백질 (rasGAP), 포스포티딜이노시톨-3-키나아제 (PI-3K), 단백질 티로신 포스포타아제-1C (PTP1C)뿐만 아니라 단백질 티로신 키나아제 (PTKs)의 Src 패밀리의 구성원을 포함한다.

[0059] 비-수용체 단백질 티로신 키나아제 (PTK)는 이들 자체 효소 활성을 결여하는 세포 수용체에 전반적으로 연계된다. 단백질 상호작용을 통한 수용체-신호전달의 실패는 인슐린 수용체 (IR)를 수반한다. 이러한 수용체는 내재성 티로신 키나아제 활성을 갖지만, 자가인산화 이후에, SH2 도메인을 내포하는 효소적으로 활성 단백질 (가령, PI-3K 또는 PLC- γ)을 직접적으로 상호작용하지 않는다. 그 대신에, 주요 IR 기질은 IRS-1로 명명된 단백질이다.

[0060] TGF- β 상과에 대한 수용체는 원형적 수용체 세린/트레오닌 키나아제 (RSTK)를 나타낸다. TGF- β 상과의 다중 기능성 단백질은 액티빈, 인히빈 및 뼈 형성 단백질 (BMPs)을 포함한다. 이들 단백질은 세포 증식 또는 분화를 유도하고 및/또는 저해하고, 그리고 다양한 세포 유형의 이주 및 부착을 조절할 수 있다. TGF- β 의 한 가지 주요 효과는 세포 주기를 통한 진행의 조절이다. 추가적으로, TGF- β 에 대한 세포의 반응에 관련된 한 가지 핵 단백질은 c-Myc인데, 이것은 Myc-결합 요소를 품는 유전자의 발현에 직접적으로 영향을 준다. PKA, PKC 및 MAP 키나아제는 비-수용체 세린/트레오닌 키나아제의 3가지 주요 부류를 나타낸다.

[0061] 키나아제 활성 및 질환 상태 사이에 상관관계가 있을 수 있다. 이런 상관관계는 질환 그 자체의 원인일 수 있거나 또는 질환-연관된 징후 및 병리의 발현 및 진행에 밀접하게 관련될 수 있다. 가령, 키나아제 활성은 그 중에서도 특히, 알츠하이머병을 비롯한 인지 장애, 울혈성 심부전증, 폐 고혈압, 심근병증, 운동 기능장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 골관절염 및 류마티스성 관절염을 비롯한 다양한 형태의 염증, I형 및 II형 당뇨병, 대사 증후군, 비만, 염증성 장 질환, 크론병, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 그리고 섬유근통에 연루되는 것으로 생각된다.

[0062] 자가면역 질환은 면역계의 기능장애로부터 발생하는데, 여기서 신체가 자신의 장기, 조직 및 세포를 공격하는 자가항체를 생산한다 - 단백질 인산화를 통해 매개된 과정. 80여 가지의 임상적으로 상이한 자가면역 질환이 확인되었고 미국에서 전체적으로 대략 24 백만 사람들이 고통을 받고 있다. 자가면역 질환은 신체의 임의의 조직 또는 장기에 영향을 줄 수 있다. 이러한 가변성 때문에, 이들은 자가면역 공격의 부위에 따라, 넓은 범위의 증상 및 장기 손상을 유발할 수 있다. 비록 많은 자가면역 질환에 대한 치료제가 존재하긴 하지만, 이들 중에서도 어느 것에 대해서도 확정적인 치유는 없다. 심각도를 감소시키는 치료는 종종, 불리한 부작용을 갖는다.

[0063] 인간에서 자가면역 질환의 병인 및 발병은 여전히 불량하게 이해되지만, 3 시기, 개시 시기, 작동체 시기 및 활성화 시기로 진행하는 것으로 개관된다. 개시 시기에서, 수지상 세포가 자가항원을 자가반응성 T 세포에 제시한다. T 세포는 자가항체의 생산을 유발하는 사이토킨을 통해 자가반응성 B 세포를 활성화시키고, 이들은 차례로, 관절에서 면역 복합체를 형성한다. 작동체 시기에서, 면역 복합체는 대식세포 및 비만 세포 상에서 Fc γ 수용체에 결합하고, 사이토킨 및 케모킨의 방출, 염증 및 통증을 유발한다. 최종 시기인 활성화 시기에서, 사이토킨 및 케모킨이 프로테아제, 산 및 ROS, 예를 들면, O_2^- 를 방출하는 윤활액 섬유모세포, 파골세포 및 다핵호중구를 활성화시키고 모집하여, 비가역성 연골 및 뼈 파괴를 유발한다. B 세포 활성화는 항원 수용체 촉발 이후에, 비장 티로신 키나아제 (Syk) 및 포스포이노시티드 3-키나아제 (PI3K)을 통해 신호한다. B 세포 상에 항원 수용체의 포용 후, Syk는 3개 티로신에서 인산화된다. Syk는 면역 인식 수용체를 복수 하류 신호전달 경로에 연계하는데 핵심적인 역할을 수행하는 72-kDa 단백질-티로신 키나아제이다. 이러한 기능은 이의 촉매 활성 및 SH2 도메인을 내포하는 작동체 단백질과의 상호작용에 참여하는 이의 능력 둘 모두의 특성이다. Tyr-317, -342 및 -346의 인산화는 복수 SH2 도메인 내포 단백질에 대한 도킹 부위를 창출한다. 72-kDa 단백질-티로신 키나아제 Ptk72 및 B-세포 항원 수용체의 연관. 한 가지 발명 양상에서, 자가면역 장애로 고통받는 이들 환자에서 통증 경감을 위한 안전한 장기간 치료 접근법이 제공된다. COX-2 및 iNOS 합성의 유도인자가 Syk, PI3K, p38, ERK1/2 및 NF- κ B 의존성 경로를 통해 신호하기 때문에, 이들 경로의 저해제는 자가면역 상태에서 및 특히, 류마티스성 관절염 (RA) 또는 골관절염 (OA) 환자의 염증이 생긴 관절 및 퇴화 관절에서 치료적일 수 있다.

[0064] Syk는 B 세포 항원 수용체 (BCR) 및 대식세포 또는 호중구 Fc 수용체의 포용을 비롯한 다양한 신호에 대한 응답으로 PI3K의 활성화에 필요한 것으로 밝혀졌다. B 세포에서, PI3K의 BCR-자극된 활성화는 PI3K의 p85 조절 아단위에 대한 결합 부위를 창출하는, 어댑터 단백질, 예를 들면, BCAP, CD19, 또는 Gab1의 인산화를 통해 달성될 수 있다. 많은 IgG 수용체에 의해 전파된 신호는 Syk 및 PI3K 둘 모두의 활성 및 군집된 수용체의 부위로 이들의 모집을 필요로 한다. 호중구 및 단핵구에서, Fc γ RIIA 상에 인산화된 면역수용체 티로신 기초된 활성화 모티

프 서열과 PI3K의 직접 연관성이 상기 수용체에 PI3K의 모집을 위한 기전으로서 제안되었다. Syk 및 PI3K 사이에 직접적인 분자 상호작용이 보고되었다.

[0065] cdc-유사 키나아제 CLK1은 세린/트레오닌 및 티로신-내포 기질 둘 모두에 작용하는 이중 특이성 키나아제로서 세포 증식에 관련된다; 이것은 스플라이시오솜 복합체의 세린- 및 아르기닌-풍부한 단백질을 인산화시키고, 그리고 SR 단백질이 RNA 스플라이싱을 제어할 수 있게 하는 조절 기전의 네트워크의 성분일 수 있다. Clks는 또한, 미소관-연관된 단백질 타우의 대안 스플라이싱을 조절하고, 그리고 스플라이싱 인자의 인산화를 통해 전 두측두엽 치매 및 파킨슨병에 관여한다. Clk 동종형의 저해제는 이들 사건을 변경할 수 있고, 그리고 비정상적인 스플라이싱에 의해 특징화되는 질환 표현형에서 유용한 작용제인 것으로 입증될 수 있었다.

[0066] 인슐린 수용체 (IR)에 대해 확인된 신호전달 경로는 G-단백질 연계된 수용체 신호전달 경로, MAPK 활성의 활성화, 단백질 키나아제 B 활성의 활성화, 탄수화물 물질대사 과정, 성장 인자 자극에 대한 세포 반응, 외분비 췌장 발달, 글루코오스 항상성, 글루코오스 이입의 양성 조절, 글리코겐 생합성적 과정의 양성 조절, 그리고 당분해의 양성 조절을 포함한다.

[0067] 글리코겐 신타아제 키나아제 3 (GSK3)은 글리코겐 물질대사에 관련된 핵심 효소로서 초기에 설명되었지만, 현재는 다양한 세포 기능을 조절하는 것으로 알려져 있다. 상기 효소의 2가지 형태, GSK-3a 및 GSK-3b는 이전에 확인되었다. GSK-3의 소형 분자 저해제는 이런 이유로, 신경변성 질환, II형 당뇨병, 양극성 장애, 뇌졸중, 암 및 만성 염증성 질환의 치료를 비롯한 여러 치료적 용도를 가질 수 있다. 당뇨병, 신경변성, 암 및 염증에 대한 새로운 유망한 약물로서 글리코겐 신타아제 키나아제 3 (GSK-3) 저해제.

[0068] AMP-활성화된 단백질 키나아제 (AMPK)는 세포 에너지 항상성의 마스터 조절인자로서 핵심적인 역할을 수행한다. 키나아제는 세포 ATP 공급을 고갈시키는 스트레스, 예를 들면, 낮은 글루코오스, 저산소증, 허혈, 그리고 열 충격에 대한 응답으로 활성화된다. 지질 및 글루코오스 물질대사 둘 모두의 중심 조절인자로서 역할로 인해, AMPK는 II형 진성 당뇨병, 비만 및 암의 치료를 위한 잠재적 치료 표적인 것으로 고려된다. AMPK는 또한, 다수의 종에서 mTOR 및 시르투인의 상호작용을 통해 노화의 결정적인 조절인자로서 연루되었다.

[0069] 한 가지 발명 구체예에서, 산화 스트레스 조정 조성물 및 연관된 방법이 제공된다. 예시적인 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 것보다 더욱 큰 항산화 활성을 제공하는 양으로 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 조합을 포함할 수 있다. 한 가지 실례에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 이들 원료의 잎, 외피, 껍질, 펄프, 주스, 종자, 또는 조합으로부터 조제된 추출물을 포함할 수 있다.

[0070] 한 가지 실례에서, 사과 추출물은 사과 (*Malus domestica*), 말루스 시에베르시 (*Malus sieversii*), 말루스 실베스트리스 (*malus sylvestris*), 말루스 푸밀라 (*malus pumila*), 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원으로부터 유래된 추출물을 포함할 수 있다. 한 가지 실례에서, 사과 추출물은 중 말루스 푸밀라 (*malus pumila*)로부터 유래될 수 있다. 한 가지 실례에서, 사과 추출물은 사과 (*Malus domestica*) 및 말루스 푸밀라 (*malus pumila*)의 조합으로부터 유래될 수 있다. 일부 구체예에서, 사과 추출물은 외피, 살/과일 (외과피, 종과피 및/또는 내과피), 종자, 꼭지, 줄기, 잎, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 사과의 임의의 부분 또는 모든 부분을 포함할 수 있다. 한 가지 실례에서, 사과 추출물은 사과의 외피 및 과일을 포함한다. 일부 구체예에서, 추출물은 미성숙 사과로부터 유래될 수 있다. 한 구체예에서, 추출 용매는 에탄올일 수 있다.

[0071] 한 가지 실례에서, 포도 추출물은 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*), 비티스 라브루스카 (*Vitis labrusca*), 비티스 리파리아 (*Vitis riparia*), 비티스 로툰디폴리아 (*vitis rotundifolia*), 비티스 루페스트리스 (*Vitis rupestris*), 비티스 아에스티발리스 (*Vitis aestivalis*), 비티스 무스탄젠시스 (*Vitis mustangensis*), 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함할 수 있다. 한 가지 실례에서, 포도 추출물은 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*)로부터 유래될 수 있다. 일부 구체예에서, 포도 추출물은 외피, 살/과일, 종자, 관다발, 덩굴 식물, 잎, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 포도의 임의의 부분 또는 모든 부분을 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 포도 추출물은 종자로부터 유래될 수 있다. 다른 구체예에서, 포도 추출물은 껍질로부터 유래될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 포도 추출물은 포도의 종자 및 외피로부터 유래될 수 있다. 일부 구체예에서, 포도 추출물은 건조 중량 기초에서 약 75 wt% 내지 약 95 wt% 페놀수지류를 포함한다. 다른 구체예에서, 포도 추출물은 건조 중량 기초에서 약 80 wt% 내지 97 wt% 페놀수지류를 포함할 수 있다. 한 가지 실례에서, 추출 용매는 에탄올, 물, 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0072] 한 가지 실례에서, 녹차 추출물은 차나무 (*Camellia sinensis*)로부터 유래될 수 있다. 일부 구체예에서, 녹차

추출물은 잎, 종자, 줄기, 꽃, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 녹차의 임의의 부분 또는 모든 부분을 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 녹차 추출물은 잎으로부터 유래될 수 있다. 다른 실례에서, 추출 용매는 물, 에탄올, 에틸 아세트산염, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0073] 한 가지 실례에서, 올리브 추출물은 아종 유로페아 (*europaea*), 쿠스피디아타 (*cuspidata*), 구안치카 (*guanchica*), 세라시포르미스 (*cerasiformis*), 마로카나 (*maroccana*), 라펠리네이 (*laperrinei*), 세라시포르미스 (*cerasiformis*), 또는 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 올리브 (*Olea europaea*)의 아종을 포함한다. 일부 구체예에서, 올리브 추출물은 잎, 종자, 펄프, 과일, 줄기, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 올리브의 임의의 부분 또는 모든 부분을 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 올리브 추출물은 잎으로부터 유래될 수 있다. 다른 실례에서, 추출 용매는 에탄올 및 물 용액일 수 있다.

[0074] 일부 구체예에서, 식물 또는 약초 대 추출물 비율은 약 1 내지 약 10의 범위에서 변할 수 있다. 다른 실례에서, 미가공 식물 또는 약초 대 추출물 비율은 약 2 내지 약 5, 약 4 내지 약 7, 또는 약 8 내지 약 10일 수 있다. 게다가, 제제 내에 추출물의 비율은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 것보다 더욱 큰 항산화 활성을 제공하는, 다른 추출물에 대한 임의의 비율에서 존재할 수 있다. 한 가지 실례에서, 조성물 내에 추출물 중에서 최소한 하나는 다른 추출물과 상이한 양으로 존재할 수 있다. 다른 실례에서, 추출물 모두 동일한 양에서 조성물 내에 존재할 수 있다.

[0075] 실례로서, 일부 구체예에서, 각 추출물은 다른 추출물의 양의 약 1 내지 약 50 배의 비율에서 존재할 수 있다. 이것은 아래의 실례에서 열거된 것들을 비롯하여, 제제 내에 각각의 모든 추출물에 적용된다. 한 양상에서, 사과 추출물은 포도, 녹차, 또는 올리브 추출물의 양의 1 내지 50 배의 비율에서 제제 내에 존재할 수 있다. 다른 양상에서, 사과 추출물은 포도, 녹차, 또는 올리브 추출물의 양의 약 1 내지 25 배의 비율에서 제제 내에 존재할 수 있다. 추가의 양상에서, 사과 추출물은 포도, 녹차, 또는 올리브 추출물의 양의 1 내지 10 배의 비율에서 제제 내에 존재할 수 있다. 추가의 양상에서, 사과 추출물은 포도, 녹차, 또는 올리브 추출물의 양의 1 내지 5 배의 비율에서 제제 내에 존재할 수 있다. 또 다른 양상에서, 사과 추출물은 포도, 녹차, 또는 올리브 추출물의 양의 1 배의 비율에서 제제 내에 존재할 수 있다. 수치 범위 내에 임의의 특정한 수치 값이 포함된다. 실제로, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물 각각은 다른 추출물의 양의 1 내지 50 배 사이의 어딘가 비율에서 존재할 수 있다. 가령, 사과 추출물 대 포도 추출물 대 녹차 추출물 대 올리브 추출물의 양은 일부 구체예에서, 각각 1:25:1:25:1:25:1:25일 수 있다. 따라서, 본원에서 언급된 바와 같은 상승 효과를 산출하는 임의의 숫자 제공된 특정한 비율, 예를 들면, 25:1:1:1 또는 1:25:1:1, 또는 1:1:25:1, 1:1:1:25가 이용될 수 있다. wt%의 면에서 고려될 때, 이것은 한 성분이 89.28 wt%의 양으로 존재하고 다른 3가지 성분이 3.57 wt%의 양으로 존재하는 것에 해당할 것이다. 이것은 전체적인 제제의 면에서 (단지 이들 4가지 성분만 존재할 때), 또는 단지 제제의 상승적 추출물 또는 인헨서 부분의 면에서 고려될 수 있다. 가령, 1:1:1:1 비율에서 단지 이들 4가지 추출물만을 내포하는 제제에서, 각각의 상대적 양은 각각 25 wt% (다시 말하면, $100/4 = 25$)일 것이다. 하지만, 사과, 포도, 녹차 올리브 추출물의 양이 전체 제제의 단지 20 wt%이고, 그리고 각 추출물이 각각 1:1:1:1 비율에서 존재하는 제제에서, 각 추출물은 각각 5 wt% ($25 \times 20 \times .001 = 5\text{wt\%}$)의 양으로 전체 제제 내에 존재하는 것으로 고려될 수 있다.

[0076] 언급된 바와 같이, 상승 효과 (다시 말하면, 임의의 한 가지 추출물에 의해 제공된 활성의 동등한 양보다 많은, 또는 전체 추출물에 의해 제공된 활성의 단순한 합보다 많은)를 유발하는 한 추출물 대 다른 추출물의 수많은 비율이 이용될 수 있다. 가령, 상기 열거된 추출물의 순서를 유지하는 경우에, 한 구체예에서, 비율은 각 추출물에 대해 1-50의 범위 내에 임의의 숫자, 예를 들면, 1-10:1-10:1-10:1-10일 수 있는데, 이것은 제한 없이, 예를 들어 1:1:1:1, 1:2:1:2, 1:5:6:1, 10:1:5:2, 3:7:2:4 및 1:3:5:8을 포함할 것이다. 추가적으로, 이들 비율 및 비율 범위는 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 4가지 성분뿐만 아니라 아래의 실례에서 PC 4.1, 4.2, 8, 9, 또는 10으로서 열거된 다른 추출물에 적용될 수 있다. 일부 구체예에서, 추출물은 모두 약 1:1:1:1의 중량 비율에서 존재할 수 있다. 다른 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 6:1:3:1의 중량 비율에서 존재할 수 있다.

[0077] 일부 구체예에서, 조성물은 일차성 또는 이차성 치료적 작용제를 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로클로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, aminogen®, 비오틴, 검정콩 분말, 구리 구연산염, 제일철 푸마르산염, 프록토오스, 병아리콩, 아라비아 고무, 산화마그네슘, 망간 구연산염, 중간 사슬 트리글리세리드, 완두콩 섬유, 분리완두단백, 구연산칼륨, 비타민 B6, 리보플라빈, 쌀겨, 쌀 단백질, 구연

산나트륨, 나트륨 셀렌산염, 티아민 HCl, 비타민 D2, 비타민 E, 아연 구연산염, 팔, D-칼슘 판토텐산염, 라이코펜, 폴리페놀, 아스코르빈산, β -글루칸, 루테인, 블루베리, 보리지 오일, 브로콜리 꽃, 당근 뿌리, 크랜베리 과일, 크롬 니코틴산염, 시아노코발라민, 아마씨/아마, 엽산, 로 한 (lo han) 추출물, 니아신아미드, 석류 과일, 비타민 A, 카로티노이드, 비타민 E, 피토스테롤, 리그닌, CoQ10, 글루타티온, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함할 수 있다.

[0078] 다른 구체예에서, 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로콜로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르가모트 추출물일 수 있다. 다른 실례에서, 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 망고스틴 추출물일 수 있다. 망고스틴 추출물은 망고스틴 과일 추출물 및/또는 망고스틴 과피 추출물일 수 있다. 추가 구체예에서, 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물을 포함할 수 있다. 또 다른 실례에서, 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르베린을 포함할 수 있다. 다른 실례에서, 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 아르기닌 및 사탕무 또는 시트룰린 및 사탕무를 포함할 수 있다. 추가 구체예에서, 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 피토스테롤을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 단백질을 포함할 수 있다. 단백질은 유장 단백질, 콩 단백질, 완두콩 단백질, 칼슘 카세인염 단백질, 또는 이들의 조합일 수 있다. 또 다른 실례에서, 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 쿠르쿠민을 포함한다. 추가 구체예에서, 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 섬유 공급원 및/또는 이눌린을 포함한다.

[0079] 한 구체예에서, 베르가모트 추출물은 시트러스 베르가미아 루소 (*Citrus Bergamia Risso*)로부터 유래될 수 있다. 한 구체예에서, 망고스틴 추출물은 가르시니아 망고스타나 (*Garcinia mangostana*)로부터 유래될 수 있다. 한 가지 실례에서, 망고스틴 추출물은 과일, 과피, 또는 과일 및 과피 둘 모두의 추출물일 수 있다. 과일 추출물은 펄프, 껍질, 종자, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 과일의 임의의 부분으로부터 유래될 수 있다. 한 구체예에서, 망고스틴 과피 추출물은 오로지 과일의 껍질로부터만 유래된다.

[0080] 일부 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물 조성물은 블루베리 추출물/농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물을 더욱 포함한다. 한 가지 실례에서, 블루베리 추출물/농축물은 바시늄 앙구스티폴리움 (*Vaccinium angustifolium*) 으로부터 획득될 수 있다. 한 가지 실례에서, 블루베리 농축물은 용매의 이용 없이 창출된 건조된 분말일 수 있다. 한 구체예에서, 이것은 1 kg의 건조된 분말을 획득하기 위해 약 5 kg, 약 8 kg, 약 10 kg, 또는 약 12 kg의 블루베리를 취할 수 있다. 한 구체예에서, 고추 추출물은 캡시쿰 안눔 (*Capsicum annuum*) 으로부터 획득될 수 있다. 일부 구체예에서, 고추 추출물은 분말화된 건조된 숙성한 과일로로부터 유래될 수 있다. 한 가지 실례에서, 강황 추출물은 쿠르쿠마 롱가 (*Curcuma longa*)로부터 획득될 수 있다. 일부 구체예에서, 강황 추출물은 뿌리, 근경, 또는 이들의 조합의 추출물을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 강황 추출물은 강황 분말로부터 유래될 수 있다. 한 구체예에서, 강황 분말은 약 1 내지 약 10% 쿠르쿠미노이드, 약 3 내지 약 5% 쿠르쿠미노이드, 약 2% 내지 약 8% 쿠르쿠미노이드, 또는 약 4% 내지 약 12% 쿠르쿠미노이드를 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 포도 추출물은 포도 껍질의 추출물 및 포도씨 추출물을 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물에 더하여 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물을 포함하는 조성물은 망고스틴 추출물을 더욱 포함할 수 있다. 망고스틴 추출물은 망고스틴 (*Garcinia mangostana*) 추출물을 포함할 수 있고, 그리고 과일 추출물, 과피 추출물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 다른 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물에 더하여 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물을 포함하는 조성물은 베르가모트 추출물을 더욱 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물에 더하여 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물을 포함하는 조성물은 망고스틴 추출물 및 베르가모트 추출물을 더욱 포함할 수 있다.

[0081] 항산화제 조성물은 다양한 작용 기전을 가질 수 있다. 한 구체예에서, 항산화제 조성물은 유리 라디칼을 퀀칭할 수 있다. 다른 구체예에서, 항산화제 조성물은 페록시니트레이트 형성을 조정할 수 있다. 한 가지 실례에서, 항산화제 조성물은 스트레스 신호전달 효소, 예를 들면, 매트릭스 금속단백분해효소 및 골수세포형과산화효소를 조정한다.

[0082] 항산화제 조성물은 치료가 필요한 포유동물에서 산화 스트레스를 조정하는데 이용될 수 있다. 산화 스트레스 관련된 질환은 제한 없이, 대사 증후군, I형, II형 및 III형 당뇨병, 비만, 증가된 산화된 LDL 콜레스테롤을 동반하는 높은 콜레스테롤 수준, 골관절염 및 류마티스성 관절염을 비롯한 다양한 형태의 염증, 내독소혈증, 염증성 장 질환, 누출성 소화관, 크론병, 전립선 과형성, 하부 요도관 증상 (LUTS), 폐 동맥성 고혈압, 축소된 운동 능력, 조기 사정, 여성 성욕 저하, 울혈성 장애, 심부전증, 폐 고혈압, 다양한 심혈관 질환, 운동 기능장애, 알츠하이머병을 비롯한 인지 장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 애디슨병,

루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근통 피부 질환, 예를 들면, 주름살, 변색 및 새김, DNA에 대한 산화된 손상으로부터 발생하는 암, 그리고 산소 및 질소의 반응성 종의 전파를 통해 자극된 단백질 키나아제 활성의 조직 특이적 조정과 연관된 다른 장애를 포함할 수 있다. 한 가지 실례에서, 치료가 필요한 포유동물은 증가된 산화 LDL(oxLDL) 콜레스테롤을 갖는다. 다른 실례에서, 치료가 필요한 포유동물은 대사 증후군, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 또는 III형 당뇨병 중에서 최소한 하나를 앓는다. 다른 실례에서, 치료가 필요한 포유동물은 누출성 소화관, 내독소혈증, 또는 염증성 장 질환 중에서 최소한 하나를 앓는다.

[0083] 항산화제 조성물은 산화 스트레스가 병인, 발현, 또는 진행을 통해 참여하는 넓은 범위의 생리학적 장애를 치료하는데 유용할 수 있다. 피토복합체 및 다양한 이들의 조합이 산화 스트레스를 조절하여 다양한 질환-관련된 징후 및 증상을 치료하고 부수적으로 삶의 질을 증가시키는데 이용될 수 있다. 결과의 조성물은 산화 스트레스, 양성 전립선 과형성, 비만, 대사 증후군, 당뇨병, 증가하는 운동 지구력 또는 다른 염증성-기초된 병리와 연관된 위험 요인을 해소하기 위한 식이 보조제로서 소비될 수 있다.

[0084] 일부 구체예에서, 항산화 활성은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 것보다 더욱 큰 항산화 활성을 가질 수 있다. 상승적 항산화 활성은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 항산화 활성보다 크거나 또는 약 1.1 배, 약 1.2 배, 약 1.3 배, 약 1.5 배, 약 1.75 배, 약 2 배, 약 2.5 배 또는 약 3 배 클 수 있다. 한 구체예에서, 블루베리 농축물, 고추, 강황, 사과, 포도, 녹차, 올리브 및 망고스틴 과일 추출물을 포함하는 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 항산화 활성과 동등하거나 또는 이의 1.2 배 이상을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 항산화 활성의 1.5 배 이상을 가질 수 있다. 다른 구체예에서, 블루베리 농축물, 고추, 강황, 사과, 포도, 녹차, 올리브 및 망고스틴 과일 추출물을 포함하는 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 항산화 활성과 동등하거나 또는 이의 1.3 배 이상을 가질 수 있다. 또 다른 구체예에서, 블루베리 농축물, 고추, 강황, 사과, 포도, 녹차, 올리브, 망고스틴 과일, 그리고 베르가모트 추출물을 포함하는 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 항산화 활성과 동등하거나 또는 이의 2.5 배 이상을 가질 수 있다. 추가 구체예에서, 블루베리 농축물, 고추, 강황, 사과, 포도, 녹차, 올리브, 망고스틴 과일, 그리고 베르가모트 추출물을 포함하는 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 항산화 활성과 동등하거나 또는 이의 1.5 배 이상을 가질 수 있다.

[0085] 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 것보다 더욱 큰 단백질 키나아제 조정 활성을 제공하는 양으로 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 조합을 포함하는 단백질 키나아제 조정 조성물이 또한 본원에서 제공된다. 상기 조성물은 상기 확인된 바와 같은 추가 추출물, 일차성 치료적 작용제 및/또는 이차성 치료적 작용제를 더욱 포함할 수 있다. 추출물, 성분의 양, 일차성 치료적 작용제 및/또는 이차성 치료적 작용제는 상기 확인된 바와 같을 수 있다.

[0086] 단백질 키나아제 조정 조성물은 표 14에서 도시된 단백질 키나아제 중에서 한 가지의 키나아제 신호전달을 극적으로 및 상승적으로 조정할 수 있다. 한 가지 실례에서, 단백질 키나아제 조정 조성물은 AbI, ACK1, ALK, 오로라, AMPK, CaMKII, EGFR, EphA, FAK, FGFR, GSK3, IGF-1(활성화된), IKK, IR, MAPK1, Met, MTOR, NEK1/2/6, PAK1/4/5/6, PDGFR, PI3K, PKC, ROCKI/II, RSK1/2/34, SRC, Syk 및 이들의 조합의 발현을 조정한다. 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 활성은 PI3 키나아제를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 활성은 MET 키나아제를 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 활성은 오로라 키나아제, 오로라-A, 오로라-B 및 오로라-C 중에서 최소한 하나를 포함할 수 있다.

[0087] 일부 구체예에서, 단백질 키나아제 활성은 전립선암, LUTS, 폐 동맥성 고혈압, 축소된 운동 능력, 울혈성 심부전증, 폐 고혈압, 다양한 심혈관 질환, 운동 기능장애, 알츠하이머병을 비롯한 인지 장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 골관절염 및 류마티스성 관절염을 비롯한 다양한 형태의 염증, I형 및 II형 당뇨병, 대사 증후군, 비만, 내독소혈증, 염증성 장 질환, 누출성 소화관, 크론병, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근통, 그리고 단백질 키나아제 활성의 조직 특이적 조정과 연관된 다른 장애로 구성된 군에서 선택되는 질환 또는 장애와 연관된 징후 및 증상을 치료하기 위해 선별된 표적 조직에서 조정될 수 있다.

[0088] 단백질 키나아제의 조정은 개체에서 산화된 LDL (oxLDL) 콜레스테롤의 생산 또는 존재를 감소시키거나, 최소화하거나, 또는 저해할 수 있고, 대사 증후군, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 또는 III형 당뇨병 중에서 최소한 하나를 개선할 수 있고, 누출성 소화관, 내독소혈증, 또는 염증성 장 질환 중에서 최소한 하나를 개선할 수 있고,

비만, 골관절염 및 류마티스성 관절염을 비롯한 염증 상태, 크론병, 전립선 과형성, 하부 요도관 증상, 폐 동맥성 고혈압, 축소된 운동 능력, 조기 사정, 여성 성욕 저하, 울혈성 장애, 심부전증, 폐 고혈압, 심혈관 질환, 운동 기능장애, 알츠하이머병을 비롯한 인지 장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근통, 그리고 피부 주름살, 피부 변색 및 피부 새김을 비롯한 피부 질환 중에서 최소한 하나를 개선할 수 있고, 또는 골격근 지방산 산화와 근육 글루코오스 흡수, 간 지방산 산화 및 케톤생성의 자극, 콜레스테롤 합성, 지방형성, 트리글리세리드 합성의 저해, 지방세포 지질분해 및 지방형성의 저해, 그리고 췌장 베타-세포에 의한 인슐린 분비의 조정 중에서 최소한 하나를 유발할 수 있다.

[0089] 한 구체예에서, 단백질 키나아제의 조정은 비만, 골관절염 및 류마티스성 관절염을 비롯한 염증 상태, 크론병, 전립선 과형성, 하부 요도관 증상, 폐 동맥성 고혈압, 축소된 운동 능력, 조기 사정, 여성 성욕 저하, 울혈성 장애, 심부전증, 폐 고혈압, 심혈관 질환, 운동 기능장애, 알츠하이머병을 비롯한 인지 장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근통, 그리고 피부 주름살, 피부 변색 및 피부 새김을 비롯한 피부 질환 중에서 최소한 하나를 개선할 수 있다. 다른 구체예에서, 단백질 키나아제의 조정은 누출성 소화관, 내독소혈증 및 염증성 장 질환 중에서 최소한 하나를 개선할 수 있다. 추가 구체예에서, 단백질 키나아제의 조정은 대사 증후군, I형 당뇨병, II형 당뇨병 및 III형 당뇨병 중에서 최소한 하나를 개선할 수 있다. 다른 구체예에서, 단백질 키나아제의 조정은 개체에서 산화된 LDL (oxLDL) 콜레스테롤의 생산 또는 존재를 감소시키거나, 최소화하거나, 또는 저해한다.

[0090] 일부 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 활성화는 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 것보다 더욱 큰 단백질 키나아제 조정 활성을 가질 수 있다. 상승적 단백질 키나아제 조정 활성화는 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 단백질 키나아제 조정 활성화보다 크거나 또는 약 1.1 배, 약 1.2 배, 약 1.3 배, 약 1.5, 약 1.75 배, 약 2 배, 약 2.5 배 또는 약 3 배 클 수 있다.

[0091] 게다가, 등가량의 임의의 한 가지 추출물에 의해 제공된 치료 효과에서 증가보다 많이 일차성 치료적 작용제의 치료 효과를 증가시키는 양으로, 일차성 치료적 작용제 및 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 조합을 포함하는 치료 조성물이 본원에서 제공된다. 상기 조성물은 상기 확인된 바와 같은 추가 추출물 및/또는 이차성 치료적 작용제를 더욱 포함할 수 있다. 추출물, 양 및 이차성 치료적 작용제는 상기 확인된 바와 같을 수 있다.

[0092] 일차성 치료적 작용제는 임의의 항산화제, 물질대사 작용제, 또는 키나아제 경로 신호 전달기일 수 있다. 한 구체예에서, 일차성 치료적 작용제는 항산화제일 수 있다. 다른 구체예에서, 일차성 치료적 작용제는 물질대사 작용제일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 일차성 치료적 작용제는 키나아제 경로 신호 전달기일 수 있다. 다른 구체예에서, 일차성 치료적 작용제는 NO 생산을 증강하는 작용제일 수 있다. 한 구체예에서, 일차성 치료적 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로클로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, aminogen[®], 비오틴, 검정콩 분말, 구리 구연산염, 제일철 푸마르산염, 프룩토오스, 병아리콩, 아라비아 고무, 산화마그네슘, 망간 구연산염, 중간 사슬 트리글리세리드, 완두콩 섬유, 분리완두단백, 구연산칼륨, 비타민 B6, 리보플라빈, 쌀겨, 쌀 단백질, 구연산나트륨, 나트륨 셀렌산염, 티아민 HCl, 비타민 D2, 비타민 E, 아연 구연산염, 팔, D-갈슘 판토텐산염, 라이코펜, 폴리페놀, 아스코르빈산, β-글루칸, 루테인, 블루베리, 보리지 오일, 브로콜리 꽃, 당근 뿌리, 크랜베리 과일, 크롬 니코틴산염, 시아노코발라민, 아마씨/아마, 엽산, 로 한 추출물, 니아신아미드, 석류 과일, 비타민 A, 카로테노이드, 비타민 E, 피토스테롤, 리그닌, CoQ10, 글루타티온, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함할 수 있다.

[0093] 한 가지 실례에서, 일차성 치료적 작용제는 물질대사 기능장애를 조절한다. 일부 구체예에서, 물질대사 기능장애를 조절하는 일차성 치료적 작용제는 aminogen[®], 비오틴, 검정콩 분말, 구리 구연산염, 제일철 푸마르산염, 프룩토오스, 병아리콩, 아라비아 고무, 이눌린, 산화마그네슘, 망간 구연산염, 중간 사슬 트리글리세리드, 완두콩 섬유, 분리완두단백, 구연산칼륨, 비타민 B6, 리보플라빈, 쌀겨, 쌀 단백질, 구연산나트륨, 나트륨 셀렌산염, 티아민 HCl, 비타민 D2, 비타민 E, 아연 구연산염, 팔, D-갈슘 판토텐산염, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다. 다른 구체예에서, 치료적 작용제는 aminogen[®]일 수 있다. 다른 실례에서, 일차성 치료적 작용제는 이눌린일 수 있다.

[0094] 다른 실례에서, 일차성 치료적 작용제는 항산화제일 수 있다. 일부 구체예에서, 항산화제는 라이코펜, 폴리페놀, 아스코르빈산, β-글루칸, 루테인, 블루베리, 보리지 오일, 브로콜리 꽃, 당근 뿌리, 크랜베리 과일,

크롬 니코틴산염, 시아노코발라민, 아마씨/아마, 엽산, 로 한 추출물, 니아신아미드, 석류 과일, 비타민 A, 카로테노이드, 비타민 E, 아연, 나트륨 셀렌산염, 피토스테롤, 리그닌, CoQ10, 글루타티온, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다. 한 구체예에서, 항산화제는 아스코르빈산, β -글루칸, 블루베리, 보리지 오일, 브로콜리 꽃, 당근 뿌리, 크랜베리 과일, 크롬 니코틴산염, 시아노코발라민, 아마씨/아마, 엽산, 로 한 추출물, 니아신아미드, 석류 과일, 비타민 A, 피토스테롤, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다.

[0095] 한 가지 실험에서, 일차성 치료적 작용제는 어유를 포함할 수 있다. 한 가지 실험에서, 어유는 TG, LDLc, oxLDLc를 낮추거나, HDLc를 올리거나, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 추출물은 어유와 합동될 때, 어유의 TG 강하 성질을 증강하고, NO 형성을 향상시키고, 그리고 혈압을 낮출 수 있다. 한 가지 실험에서, 어유는 1-5 그램 사이에서 조성물 내에 포함될 수 있다.

[0096] 다른 실험에서, 일차성 치료적 작용제는 베르베린일 수 있다. 한 가지 실험에서, 베르베린은 체내에서 내독소혈증 및 염증에 영향을 줄 수 있다. 한 가지 실험에서, 이러한 제제는 eNOS 및 NO 생산을 차례로 저해하거나 또는 제거하는 것으로 알려진 효소인 MPO를 저해하거나 또는 하향조절할 수 있다. 내독소혈증 및 염증은 물질대사 기능장애/CVD 및 비만의 개시자이다. 일차성 치료적 작용제로서 베르베린을 포함하는 치료 조성물은 물질대사 기능장애를 방지하는데 이용될 수 있다.

[0097] 산화 스트레스 조정 조성물, 단백질 키나아제 조정 조성물 및/또는 상기 논의된 치료 조성물은 임의의 편의한 형태에서 제공될 수 있다. 이들 조성물은 캡슐 또는 정제 형태에서 식이 보조제로서 제공될 수 있다. 이들은 식품 또는 음료로 조제되고, 그리고 예로서, 스낵바, 곡물, 음료, 검으로서, 또는 임의의 다른 쉽게 섭취되는 형태로 제공될 수 있다. 이들은 또한, 국소 적용을 위한 크림 또는 로션으로서 제공될 수 있다. 한 가지 실험에서, 조성물은 미리 결정된 양의 활성 성분을 각각 내포하는, 캡슐, 향주머니, 정제, 연성 겔 또는 로젠지와 같은 구별된 단위의 형태에서; 분말 또는 과립의 형태에서; 수성 액체 또는 비수성 액체, 예를 들면, 에탄올 또는 글리세롤에서 용액 또는 현탁액의 형태에서; 또는 수중유 유제 또는 유중수 유제의 형태에서 경구 조성물일 수 있다. 이런 오일은 식용 오일, 예를 들면, 예로서 면실유, 호마유, 야자유, 해바라기 오일, 또는 낙화생유일 수 있다. 수성 현탁액을 위한 적합한 분산제 또는 현탁제는 합성 또는 자연 검, 예를 들면, 트래거캔스, 알긴산염, 아라비아 고무, 텍스트란, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 젤라틴, 메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 다른 구체예에서, 경구 약형은 캡슐, 정제, 분말, 음료, 시럽, 현탁액, 또는 식품을 포함할 수 있다.

[0098] 이에 더하여, 조성물은 저장소 제제로서 조제될 수 있다. 이런 지속성 조성물은 이식 (가령, 피하, 복강내, 또는 근육내)에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예로서, 활성 성분은 적합한 중합성 또는 소수성 물질 (가령, 제약학적으로 허용되는 오일에서 유제로서), 또는 이온 교환 수지로 조제될 수 있다.

[0099] 일부 구체예에서, 산화 스트레스 조정 조성물, 단백질 키나아제 조정 조성물 및/또는 상기 논의된 치료 조성물은 제약학적으로 허용되는 담체를 더욱 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제제는 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 예시적인 제약학적으로 허용되는 부형제는 코팅, 등장성 및 흡수 지연 작용제, 결합제, 접착제, 윤활제, 봉해제, 착색제, 풍미제, 감미제, 흡수제, 세정제 및 유화제로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

[0100] 제제가 유화제를 포함하는 경우에, 유화제는 최종 산물의 안정성을 향상시키기 위해 첨가될 수 있다. 예시적인 유화제는 레시틴 (가령, 계란 또는 콩으로부터), 또는 모노- 및 디글리세리드를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 다른 유화제는 당업자에게 쉽게 명확하고, 그리고 적합한 유화제(들)의 선별은 제제 및 최종 산물에 부분적으로 의존할 것이다.

[0101] 제제는 풍미제, 착색제, 향신료, 견과, 보존제, 항산화제, 비타민, 무기질, 단백질, 지방 및/또는 탄수화물을 더욱 포함할 수 있다. 다른 성분의 양은 특정 설계, 의도된 용량 및 투여 방법에 근거하여 변할 수 있다. 다른 성분의 총량은 또한, 개체의 상태 및 체중에 부분적으로 의존할 수 있다.

[0102] 풍미제, 착색제, 향신료, 견과 등이 산물 내로 통합될 수 있다. 풍미제는 향미 가미된 추출물, 휘발성 오일, 초콜릿 풍미제 (가령, 비-카페인 함유된 코코아 또는 초콜릿, 초콜릿 대체제, 예를 들면, 캐립), 땅콩 버터 풍미제, 쿠키 부스러기, 바삭바삭한 쌀, 바닐라 또는 임의의 상업적으로 가용한 풍미제의 형태일 수 있다. 풍미제는 혼합된 토포페올로 보호될 수 있다. 유용한 풍미제의 실험은 순수한 아니스 추출물, 모조 바나나 추출물, 모조 체리 추출물, 초콜릿 추출물, 순수한 레몬 추출물, 순수한 오렌지 추출물, 순수한 박하 추출물, 모조 파인애플 추출물, 모조 림 추출물, 모조 딸기 추출물, 또는 순수한 바닐라 추출물; 또는 휘발성 오일, 예를 들면, 향유연

고 오일, 베이 오일, 베르가모트 오일, 삼목 오일, 체리 오일, 호두 오일, 계피 오일, 정향 오일, 또는 박하 오일; 땅콩 버터, 초콜릿 풍미제, 바닐라 쿠키 부스러기, 버터스카치 또는 토피를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 한 구체예에서, 제제는 베리 또는 다른 과일 향미를 내포할 수 있다. 식품 조성물은 예로서, 요구르트 코팅으로 더욱 코팅될 수 있다.

[0103] 산물의 저장 수명을 연장하기 위해 보존제 또는 안정제가 제제에 첨가될 수 있다. 예시적인 보존제는 칼륨 소르브산염, 나트륨 소르브산염, 벤조산칼륨, 벤조산나트륨, 또는 칼슘 이나트륨 EDTA를 포함한다.

[0104] 제제는 또한, 자연 또는 인공 감미료를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 잠재적 감미료는 글루코오스, 수크로오스, 프룩토오스, 사카라이드, 시클라메이트, 아스파타민, 수크랄로스, 아스파탐, 아세설팜 K, 소르비톨, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0105] 제제는 제약학적으로 허용되는 형태의 비타민, 무기질 및 다른 영양소를 더욱 포함할 수 있다. 제제에서 포함을 위해 선택된 영양소는 특정 설계, 의도된 용량, 투여 방법 및 개체의 상태에 따라 변할 수 있다. 당업자는 제제 내로 통합될 수 있는 비타민, 무기질 및 다른 영양소, 그리고 이들을 통합하는 방법을 숙지한다.

[0106] 제제에서 성분은 염으로서 포함될 수 있다. 특히, 성분의 제약학적으로 허용되는 염이 예기된다. "제약학적으로 허용되는 염"은 화합물 및 상기 화합물과 염 (예를 들면, 예로서, 본원에서 "Mg" 또는 "Mag"로서 표시된 마그네슘 염)을 형성하는 산 또는 염기의 조합이다. 제약학적으로 허용되는 염은 치료적 조건 하에 개체에 의해 용인될 수 있다. 일반적으로, 화합물의 제약학적으로 허용되는 염은 1 또는 그 이상의 치료 지수 (가장 낮은 독성 용량 대 가장 낮은 치료적으로 유효 용량의 비율)를 가질 것이다. 당업자는 가장 낮은 치료적으로 유효 용량이 개체별로 및 징조별로 변할 것이고, 그리고 이에 따라서, 제제를 조정할 것이라는 것을 인식한다.

[0107] 이에 더하여, 소정의 화합물의 지속된 방출을 위해 당분야의 표준 방법론에 따라 중합체가 첨가될 수 있다.

[0108] 질환 또는 장애를 치료하는데 이용된 임의의 조성물은 제약학적 등급 화합물을 이용할 것이고, 그리고 상기 조성물은 제약학적으로 허용되는 담체를 더욱 포함할 것이다. 본 발명의 이들 조성물은 투여 루트 및 치료되는 질환과 환자 둘 모두에 적합한 단위 약형으로 제조될 수 있는 것으로 더욱 예기된다. 조성물은 약학의 분야에서 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조되는 투약 단위 형태로 편의하게 제공될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을 하나 또는 그 이상의 보조 성분을 구성하는 운반제와 합치는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 운반제 또는 미세하게 갈라진 고체 운반제 또는 둘 모두와 균일하게 및 친밀하게 합치고, 그리고 이후, 필요하면, 산물을 원하는 조성물로 성형함으로써 제조된다.

[0109] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법 또한 본원에서 제공된다. 상기 방법은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 항산화 활성보다 큰 합동된 항산화 활성을 제공하는 양으로 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 치료적으로 효과적인 조합을 개체에 투여하는 것을 포함할 수 있다. 한 가지 실험에서, 상기 방법은 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제를 개체에 투여하는 것을 더욱 포함할 수 있다. 두 번째 치료적 작용제는 단일 제제에서 공동투여되거나, 별개로 투여되거나, 또는 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 투여와 순차적으로 투여될 수 있다. 상기 방법은 상기 확인된 바와 같은 추가 추출물 및/또는 이차성 치료적 작용제 중에서 한 가지를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 추출물, 양 및 이차성 치료적 작용제는 상기 확인된 바와 같을 수 있다.

[0110] 상기 방법은 대사 증후군, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 비만, 높은 콜레스테롤 수준, 산화된 LDL 콜레스테롤, 염증, 골관절염, 류마티스성 관절염, 내독소혈증, 염증성 장 질환, 누출성 소화관, 크론병, 전립선 과형성, 하부 요도관 증상, 폐 동맥성 고혈압, 축소된 운동 능력, 조기 사정, 여성 성욕 저하, 울혈성 장애, 심부전증, 폐 고혈압, 다양한 심혈관 질환, 운동 기능장애, 알츠하이머병을 비롯한 인지 장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근통 피부 질환, 주름살, 피부 변색, 피부 새김, DNA에 대한 산화된 손상으로부터 발생하는 암, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 구성원을 포함하는 스트레스 관련된 병리 및 대사 장애를 조절할 수 있다.

[0111] 게다가, 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 키나아제 조절 활성보다 큰 합동된 키나아제 조절 활성을 제공하는 양으로 사과 추출물, 포도 추출물, 녹차 추출물 및 올리브 추출물의 치료적으로 효과적인 조합을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법이 본원에서 제공된다. 한 가지 실험에서, 상기 방법은 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제를 개체에 투여하는 것을 더욱 포함할 수 있다. 두 번째 치료적 작용제는 단일 제제에서 공동투여되거나, 별개로 투여되거나, 또는 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 투여와 순차적으로 투여될 수 있다. 상기 방법은 상기 확인된 바와 같은

추가 추출물 및/또는 이차성 치료적 작용제 중에서 한 가지를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 추출물, 양 및 이차성 치료적 작용제는 상기 확인된 바와 같을 수 있다.

[0112] 상기 방법은 표 14에서 도시된 단백질 키나아제 중에서 한 가지의 단백질 키나아제의 활성을 조정할 수 있다. 한 가지 실례에서, 상기 방법은 Abl, ACK1, ALK, 오로라, AMPK, CaMKII, EGFR, EphA, FAK, FGFR, GSK3, IGF-1(활성화된), IKK, IR, MAPK1, Met, MTOR, NEK1/2/6, PAK1/4/5/6, PDGFR, PI3K, PKC, ROCKI/II, RSK1/2/34, SRC, Syk 및 이들의 조합의 발현을 조정한다. 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 활성은 PI3 키나아제를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 활성은 MET 키나아제를 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 활성은 오로라 키나아제, 오로라-A, 오로라-B 및 오로라-C 중에서 최소한 하나를 포함할 수 있다.

[0113] 산화 스트레스를 조절하는 방법 및 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 투여 단계는 이런 활성이 필요한 개체에서 집행될 수 있다. 상기 방법에서 제제는 경구, 경피, 경점막, 직장, 안과 (유리체내 또는 전방내 포함), 코, 흡입에 의한 코, 국소 (협측 및 설하 포함), 질, 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내 및 기관내 포함), 이식, 또는 근육내 제제의 형태에서 투여될 수 있다. 한 예시적인 구체예에서, 상기 방법은 제제를 경구 투여한다.

[0114] 투여된 양은 각 성분의 권장된 일일량과 일치할 수 있다. 단위 용량당 각 성분의 실제 양은 치료가 필요한 개체에 하루에 투여되는 단위의 숫자에 의존할 것이다. 이것은 산물 설계의 문제이고 영양 보충제 제조자의 기술 범위 내에 있다.

[0115] 일차성 치료적 작용제의 치료 효과를 증강하는 방법이 추가적으로 제공된다. 한 가지 실례에서, 상기 방법은 등가량의 임의의 한 가지 추출물에 의해 제공된 증가보다 많이 일차성 치료적 작용제의 치료 효과를 증가시키는 양으로, 일차성 치료적 작용제를 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물과 합동하는 것을 포함할 수 있다. 한 가지 실례에서, 상기 방법은 상기 제제를 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 더욱 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 상기 방법은 단일 제제에서 공동투여되거나, 별개로 투여되거나, 또는 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 투여와 순차적으로 투여될 수 있는 두 번째 치료적 작용제를 투여하는 것을 부가적으로 포함한다. 상기 방법은 상기 확인된 바와 같은 추가 추출물 및/또는 이차성 치료적 작용제 중에서 한 가지를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 추출물, 양, 일차성 치료적 작용제 및 이차성 치료적 작용제는 상기 확인된 바와 같을 수 있다.

[0116] 게다가, 산화 스트레스를 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법, 단백질 키나아제 조정 조성물을 만드는 방법, 그리고 치료-특이적 조성물을 비롯한 치료제를 만드는 방법이 본원에서 제공된다. 산화 스트레스 조정 조성물 및 단백질 키나아제 조정 조성물을 만드는 방법은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 것보다 더욱 큰 항산화 활성을 제공하는 양으로 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 합동하는 것을 포함할 수 있다. 치료 조성물을 만드는 방법은 일차성 치료적 작용제를 제공하고, 그리고 상기 일차성 치료적 작용제를 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.

[0117] 전술된 임의의 또는 모든 방법에서, 추출물은 미가공 성분으로부터 창출될 수 있다. 미가공 성분으로부터 조제될 때, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 물, 에탄올, 에틸 아세트산염, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 추출 용매를 이용하여 추출될 수 있다. 한 가지 실례에서, 추출 과정은 원료의 펄프 농축물을 형성하고, 원료를 추출하고, 원료를 정제하고, 원료를 용리하고, 용리된 물질을 수집하고, 상기 물질을 농축하고, 그리고 상기 물질을 분무 건조하는 것을 포함할 수 있다. 다른 실례에서, 추출 과정은 물질을 여과하는 것을 더욱 포함할 수 있다.

[0118] 한 가지 실례에서, 상기 방법은 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제를 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물에 합동하는 것을 더욱 포함할 수 있다. 추출물, 양, 일차성 치료적 작용제 및 이차성 치료적 작용제는 상기 확인된 바와 같을 수 있다.

[0119] 일부 구체예에서, 이들 조성물, 이용 방법, 그리고 산화 스트레스 조정 조성물, 단백질 키나아제 조정 조성물 및/또는 상기 논의된 치료 조성물을 만드는 방법은 제약학적 팩 또는 키트의 형태에서 조성물을 조제하는 것을 포함할 수 있다. 제약학적 팩 또는 키트는 본 발명의 조성물의 성분 중에서 하나 또는 그 이상으로 채워진 하나 또는 그 이상의 용기를 포함할 수 있다 (가령, 분말 및 캡슐의 형태에서 영양 보충제). 제약학적 산물의 제조, 이용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태에서 통지서가 이런 용기(들)와 임의선택적으로 결부될 수 있는데, 상기 통지서는 정부 기관에 의한 인간 투여용으로 제조, 이용 또는 판매의 승인을 반영한다. 팩 또는 키트는 투여 방식, 투여 순서 (가령, 별개로, 순차적으로 또는 동시에), 또는 기타 유사한 것에 관한 정보

로 표지화될 수 있다. 팩 또는 키트는 또한, 환자에게 치료제를 복용하도록 상기시키기 위한 수단을 포함할 수 있다. 팩 또는 키트는 복합 요법의 단일 단위 용량일 수 있거나 또는 복수의 단위 용량일 수 있다. 특히, 이들 작용제는 분리되거나, 임의의 조합으로 함께 혼합되거나, 또는 제제 또는 정제 내에 존재할 수 있다.

[0120] **구체예**

[0121] 한 구체예에서, 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 것보다 더욱 큰 항산화 활성을 제공하는 양으로 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 조합을 포함하는 산화 스트레스 조정 조성물이 제공된다.

[0122] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 사과 추출물은 종 말루스 푸밀라 (*malus pumila*)의 추출물을 포함한다.

[0123] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 조성물 내에 사과 추출물은 말루스 푸밀라 (*malus pumila*)의 외피 및 과일 둘 모두를 포함한다.

[0124] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 포도 추출물은 종 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*)의 추출물을 포함한다.

[0125] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 조성물 내에 포도 추출물은 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*)의 종자를 포함한다.

[0126] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 조성물 내에 포도 추출물은 건조 중량 기초에서 약 75 wt% 내지 약 95 wt% 페놀수지류를 포함한다.

[0127] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 녹차 추출물은 종 차나무 (*Camellia sinensis*)의 잎의 추출물을 포함한다.

[0128] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 올리브 추출물은 아종 올리브 유로페아 (*Olea europea europaea*)의 추출물을 포함한다.

[0129] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 조성물 내에 올리브 추출물은 올리브 유로페아 (*Olea europea europea*)의 잎을 포함한다.

[0130] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 조성물 내에 추출물 중에서 최소한 하나는 다른 추출물 중에서 최소한 하나의 양과 상이한 양으로 존재한다.

[0131] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 1:1:1:1의 중량 비율에서 조성물 내에 존재한다.

[0132] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 6:1:3:1의 중량 비율에서 조성물 내에 존재한다.

[0133] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 잎, 외피, 껍질, 펄프, 주스, 종자, 또는 이들의 조합의 추출물을 포함한다.

[0134] 한 구체예에서, 산화 스트레스 조정 조성물은 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제를 더욱 포함한다.

[0135] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로클로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다.

[0136] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르가모트를 포함한다.

[0137] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 망고스틴을 포함한다.

[0138] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르베린을 포함한다.

- [0139] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 조합을 포함하는 조성물은 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제를 더욱 포함한다.
- [0140] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 아르기닌 및 사탕무를 포함한다.
- [0141] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 시트룰린 및 사탕무를 포함한다.
- [0142] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 피토스테롤을 포함한다.
- [0143] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 단백질을 포함한다.
- [0144] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 단백질은 유장 단백질, 콩 단백질, 완두콩 단백질, 칼슘 카세인염 단백질, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 구성원을 포함한다.
- [0145] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 쿠르쿠민을 포함한다.
- [0146] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 섬유 공급원 및 이눌린을 포함한다.
- [0147] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 조성물은 제약학적으로 허용되는 담체를 더욱 포함한다.
- [0148] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 조성물은 경구 투약 제제이다.
- [0149] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 경구 약형은 캡슐, 정제, 분말, 음료, 시럽, 현탁액, 또는 식품을 포함한다.
- [0150] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 항산화 활성은 스트레스 관련된 병리 및 대사 장애를 조정한다.
- [0151] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 산화 스트레스 조정 조성물의 항산화 활성은 스트레스 관련된 병리 및 대사 장애를 조정한다.
- [0152] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 스트레스 관련된 병리 및 대사 장애는 대사 증후군, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 비만, 높은 콜레스테롤 수준, 산화된 LDL 콜레스테롤, 염증, 골관절염, 류마티스성 관절염, 내독소 혈증, 염증성 장 질환, 누출성 소화관, 크론병, 전립선 과형성, 하부 요도관 증상, 폐 동맥성 고혈압, 축소된 운동 능력, 조기 사정, 여성 성욕 저하, 울혈성 장애, 심부전증, 폐 고혈압, 다양한 심혈관 질환, 운동 기능장애, 알츠하이머병을 비롯한 인지 장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근통 피부 질환, 주름살, 피부 변색, 피부 새김, DNA에 대한 산화된 손상으로부터 발생하는 암, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 구성원을 포함한다.
- [0153] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 항산화 활성은 산화된 LDL을 조정한다.
- [0154] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 항산화 활성은 대사 증후군, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 또는 III형 당뇨병 중에서 최소한 하나를 조정한다.
- [0155] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 항산화 활성은 누출성 소화관, 내독소혈증, 또는 염증성 장 질환 중에서 최소한 하나를 조정한다.
- [0156] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 산화 스트레스 조정 조성물은 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물을 더욱 포함한다.
- [0157] 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물을 더욱 포함하는 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 블루베리 농축물은 바시늄 앙구스티폴리움 (*Vaccinium angustifolium*)을 포함하고, 고추 추출물은 캡시쿰 안눔 (*Capsicum annuum*)을 포함하고, 그리고 강황 추출물은 쿠르쿠마 롱가 (*Curcuma longa*)를 포함한다.
- [0158] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 산화 스트레스 조정 조성물에서 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*)로부터 포도 껍질 및 포도씨를 포함하는 포도 추출물은 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물

을 더욱 포함한다.

- [0159] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 산화 스트레스 조정 조성물은 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물 및 망고스틴 과일 추출물을 더욱 포함한다.
- [0160] 상기 산화 스트레스 조정 조성물의 구체예에서, 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 농축물 또는 추출물들 및 농축물들의 합의 항산화 활성의 1.5 배 이상을 포함한다.
- [0161] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 산화 스트레스 조정 조성물은 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물 및 베르가모트 추출물을 더욱 포함한다.
- [0162] 상기 산화 스트레스 조정 조성물의 구체예에서, 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 농축물 또는 추출물들 및 농축물들의 합의 항산화 활성의 1.5 배 이상을 포함한다.
- [0163] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 베르가모트 추출물은 시트러스 베르가미아 루소 (*Citrus Bergamia Risso*)를 포함한다.
- [0164] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 산화 스트레스 조정 조성물은 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물 및 망고스틴 과피 추출물을 더욱 포함한다.
- [0165] 상기 산화 스트레스 조정 조성물의 구체예에서, 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 농축물 또는 추출물들 및 농축물들의 합의 항산화 활성의 1.25 배 이상을 포함한다.
- [0166] 산화 스트레스 조정 조성물의 한 구체예에서, 산화 스트레스 조정 조성물은 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물, 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물을 더욱 포함한다.
- [0167] 한 구체예에서, 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물, 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물을 더욱 포함하는 산화 스트레스 조정 조성물은 산화된 LDL을 조정한다.
- [0168] 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 조성물은 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 것보다 더욱 큰 단백질 키나아제 조정 활성을 제공하는 양으로 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 조합을 포함한다.
- [0169] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 사과 추출물은 종 말루스 푸밀라 (*malus pumila*)의 추출물을 포함한다.
- [0170] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 사과 추출물은 말루스 푸밀라 (*malus pumila*)의 외피 및 과일들 모두를 포함한다.
- [0171] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 포도 추출물은 종 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*)의 추출물을 포함한다.
- [0172] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 포도 추출물은 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*)의 종자를 포함한다.
- [0173] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 포도 추출물은 건조 중량 기초에서 약 75 wt% 내지 약 95 wt% 페놀수지류를 포함한다.
- [0174] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 녹차 추출물은 종 차나무 (*Camellia sinensis*)의 잎의 추출물을 포함한다.
- [0175] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 올리브 추출물은 아종 올리브 유로페아 (*Olea europea europaea*)의 추출물을 포함한다.
- [0176] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 올리브 추출물은 올리브 유로페아 (*Olea europea europea*)의 잎을 포함한다.
- [0177] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 조성물 내에 추출물 중에서 최소한 하나는 다른 추출물 중에서 최소한 하나의 양과 상이한 양으로 존재한다.
- [0178] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 1:1:1:1의 중량 비율에서 존재한다.

- [0179] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 6:1:3:1의 중량 비율에서 존재한다
- [0180] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 잎, 외피, 껍질, 펄프, 주스, 종자, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0181] 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 조성물은 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제를 더욱 포함한다.
- [0182] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 사탕무, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다.
- [0183] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르가모트를 포함한다.
- [0184] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 망고스틴을 포함한다.
- [0185] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르베린을 포함한다.
- [0186] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 아르기닌 및 사탕무를 포함한다.
- [0187] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 시트룰린 및 사탕무를 포함한다.
- [0188] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 피토스테롤을 포함한다.
- [0189] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 단백질을 포함한다.
- [0190] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 단백질은 유장 단백질, 콩 단백질, 완두콩 단백질, 칼슘 카세인염 단백질, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 구성원을 포함한다.
- [0191] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 쿠르쿠민을 포함한다.
- [0192] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 섬유 공급원 및 이눌린을 포함한다.
- [0193] 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 조성물은 제약학적으로 허용되는 담체를 더욱 포함한다.
- [0194] 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 조성물은 경구 투약 제제이다.
- [0195] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 경구 약형은 캡슐, 정제, 분말, 음료, 시럽, 현탁액, 또는 식품을 포함한다
- [0196] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 활성은 Abl, ACK1, ALK, 오로라, AMPK, CaMKII, EGFR, EphA, FAK, FGFR, GSK3, IGF-1(활성화된), IKK, IR, MAPK1, Met, MTOR, NEK1/2/6, PAK1/4/5/6, PDGFR, PI3K, PKC, ROCK1/II, RSK1/2/34, SRC, Syk 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원이다.
- [0197] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 단백질 키나아제의 조정은 비만, 골관절염 및 류마티스성 관절염을 비롯한 염증 상태, 크론병, 전립선 과형성, 하부 요도관 증상, 폐 동맥성 고혈압, 축소된 운동 능력, 조기 사정, 여성 성욕 저하, 울혈성 장애, 심부전증, 폐 고혈압, 심혈관 질환, 운동 기능장애, 알츠하이머병을 비롯한 인지 장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근통, 그리고 피부 주름살, 피부 변색 및 피부 새김을 비롯한 피부 질환 중에서 최소한 하나를 개선한다.
- [0198] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 단백질 키나아제의 조정은 누출성 소화관, 내독소혈증 및 염증

성 장 질환 중에서 최소한 하나를 개선한다.

- [0199] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 단백질 키나아제의 조정 결과는 대사 증후군, I형 당뇨병, II형 당뇨병 및 III형 당뇨병 중에서 최소한 하나를 개선한다.
- [0200] 단백질 키나아제 조정 조성물의 한 구체예에서, 단백질 키나아제의 조정은 개체에서 산화된 LDL (oxLDL) 콜레스테롤의 생산 또는 존재를 감소시키거나, 최소화하거나, 또는 저해한다.
- [0201] 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 조성물은 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물을 더욱 포함한다.
- [0202] 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 조성물은 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물을 더욱 포함하고, 블루베리 농축물은 바시늄 앙구스티폴리움 (*Vaccinium angustifolium*)을 포함하고, 고추 추출물은 캡시쿰 안눔 (*Capsicum annuum*)을 포함하고, 그리고 강황 추출물은 쿠르쿠마 롱가 (*Curcuma longa*)를 포함한다.
- [0203] 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 조성물은 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물 및 포도 추출물을 더욱 포함하고, 포도 추출물은 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*)로부터 포도 껍질 및 포도씨를 포함한다.
- [0204] 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 조성물은 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물 및 망고스틴 과일 추출물을 더욱 포함한다.
- [0205] 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 조성물은 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물 및 베르가모트 추출물 시트러스 베르가미아 루소 (*Citrus Bergamia Risso*)를 더욱 포함한다.
- [0206] 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 조성물은 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물 및 망고스틴 과피 추출물을 더욱 포함한다.
- [0207] 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조정 조성물은 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물, 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물 시트러스 베르가미아 루소 (*Citrus Bergamia Risso*)를 더욱 포함한다.
- [0208] 한 구체예에서, 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물, 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물 시트러스 베르가미아 루소 (*Citrus Bergamia Risso*)를 더욱 포함하는 단백질 키나아제 조정 조성물은 Ab1, ACK1, ALK, 오로라, AMPK, CaMKII, EGFR, EphA, FAK, FGFR, GSK3, IGF-1(활성화된), IKK, IR, MAPK1, Met, MTOR, NEK1/2/6, PAK1/4/5/6, PDGFR, PI3K, PKC, ROCK1/II, RSK1/2/34, SRC, Syk 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함하는 단백질 키나아제 조정 활성을 갖는다.
- [0209] 한 구체예에서, 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물, 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물 시트러스 베르가미아 루소 (*Citrus Bergamia Risso*)를 더욱 포함하는 단백질 키나아제 조정 조성물은 PI3 키나아제를 조정하는 것을 포함하는 단백질 키나아제 조정 활성을 갖는다.
- [0210] 한 구체예에서, 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물, 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물 시트러스 베르가미아 루소 (*Citrus Bergamia Risso*)를 더욱 포함하는 단백질 키나아제 조정 조성물은 MET 키나아제를 조정하는 것을 포함하는 단백질 키나아제 조정 활성을 갖는다.
- [0211] 한 구체예에서, 블루베리 농축물, 고추 추출물, 강황 추출물, 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물 시트러스 베르가미아 루소 (*Citrus Bergamia Risso*)를 더욱 포함하는 단백질 키나아제 조정 조성물은 오로라 키나아제, 오로라-A, 오로라-B 및 오로라-C 중에서 최소한 하나를 조정하는 것을 포함하는 단백질 키나아제 조정 활성을 갖는다.
- [0212] 한 구체예에서 등가량의 임의의 한 가지 추출물에 의해 제공된 치료 효과에서 증가보다 많이 일차성 치료적 작용제의 치료 효과를 증가시키는 양으로, 일차성 치료적 작용제 및 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 조합을 포함하는 치료 조성물이 본원에서 제공된다.
- [0213] 치료 조성물의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 1:1:1:1의 중량 비율에서 조성물 내에 존재한다.
- [0214] 치료 조성물의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 6:1:3:1의 중량 비율에서 조성물 내에 존재한다.
- [0215] 한 구체예에서, 치료 조성물은 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제를 더욱 포함한다.

- [0216] 치료 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로클로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다.
- [0217] 치료 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제는 망고스틴을 포함하고, 그리고 망고스틴은 망고스틴 과일 추출물, 망고스틴 과피 추출물, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0218] 치료 조성물의 한 구체예에서, 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제는 베르가모트를 포함한다.
- [0219] 치료 조성물의 한 구체예에서, 조성물은 아르기닌 및 시트룰린을 더욱 포함한다.
- [0220] 치료 조성물의 한 구체예에서, 치료적 작용제는 물질대사 기능장애를 조절한다.
- [0221] 치료 조성물의 한 구체예에서, 치료적 작용제는 aminogen[®], 비오틴, 검정콩 분말, 구리 구연산염, 제일철 푸마르산염, 프록토오스, 병아리콩, 아라비아 고무, 이눌린, 산화마그네슘, 망간 구연산염, 중간 사슬 트리글리세리드, 완두콩 섬유, 분리완두단백, 구연산칼륨, 비타민 B6, 리보플라빈, 쌀겨, 쌀 단백질, 구연산나트륨, 나트륨 셀렌산염, 티아민 HCl, 비타민 D2, 비타민 E, 아연 구연산염, 팔, D-칼슘 판토텐산염, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다.
- [0222] 치료 조성물의 한 구체예에서, 치료적 작용제는 항산화제를 포함한다.
- [0223] 치료 조성물의 한 구체예에서, 치료적 작용제는 아스코르빈산, β -글루칸, 블루베리, 보리지 오일, 브로콜리 꽃, 당근 뿌리, 크랜베리 과일, 크롬 니코틴산염, 시아노코발라민, 아마씨/아마, 엽산, 로 한 추출물, 니아신아미드, 석류 과일, 비타민 A, 피토스테롤, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 항산화제를 포함한다.
- [0224] 한 구체예에서 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 항산화 활성보다 큰 합동된 항산화 활성을 제공하는 양으로 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 치료적으로 효과적인 조합을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0225] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 사과 추출물은 말루스 푸밀라 (*malus pumila*)의 외피 및 과일의 추출물을 포함하고; 포도 추출물은 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*)의 종자의 추출물을 포함하고; 녹차 추출물은 차나무 (*Camellia sinensis*)의 잎의 추출물을 포함하고; 그리고 올리브 추출물은 올리브 유로파 (*Olea europea europaea*)의 잎을 포함한다.
- [0226] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 1:1:1:1의 중량 비율에서 존재한다.
- [0227] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 6:1:3:1의 중량 비율에서 존재한다.
- [0228] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제를 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.
- [0229] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 개체에 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 치료적으로 효과적인 조합과 공동투여된다.
- [0230] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로클로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다.
- [0231] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 항산화 활성은 스트레스 관련된 병리 및 대사 장애를 조정한다.
- [0232] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 항산화 활성은 스트레스 관련된 병리 및 대사 장애를 조정하고, 그리고 스트레스 관련된 병리 및 대사 장애는 대사 증후군, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 비만, 높은 콜레스테롤 수준, 산화된 LDL 콜레스테롤, 염증, 골관절염, 류마티스성 관절염, 내독소혈증, 염증성 장 질환, 누출성 소화관, 크론병, 전립선 과형성, 하부 요도관 증상, 폐 동맥성 고혈압, 축소된 운동 능력, 조기 사정, 여성 성욕 저하, 울혈성 장애, 심부전증, 폐 고혈압, 다양한 심혈관 질환, 운동 기능장애, 알츠하이머병을 비롯

한 인지 장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 에디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근통 피부 질환, 주름살, 피부 변색, 피부 새김, DNA에 대한 산화된 손상으로부터 발생하는 암, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 구성원을 포함한다.

- [0233] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물을 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.
- [0234] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 망고스틴 과일 추출물을 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.
- [0235] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 베르가모트 추출물을 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.
- [0236] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 망고스틴 과피 추출물을 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.
- [0237] 개체에서 산화 스트레스를 조절하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물을 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.
- [0238] 한 구체예에서 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 함에 의해 제공된 키나아제 조절 활성보다 큰 합동된 키나아제 조절 활성을 제공하는 양으로 사과 추출물, 포도 추출물, 녹차 추출물 및 올리브 추출물의 치료적으로 효과적인 조합을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0239] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 한 구체예에서, 사과 추출물은 말투스 푸밀라 (*malus pumila*)의 외피 및 과일의 추출물을 포함하고; 포도 추출물은 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*)의 종자의 추출물을 포함하고; 녹차 추출물은 차나무 (*Camellia sinensis*)의 잎의 추출물을 포함하고; 그리고 올리브 추출물은 올리브 유로페아 (*Olea europea europaea*)의 잎을 포함한다.
- [0240] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 1:1:1:1의 중량 비율에서 존재한다.
- [0241] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 6:1:3:1의 중량 비율에서 존재한다.
- [0242] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제를 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.
- [0243] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 개체에 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물의 치료적으로 효과적인 조합과 공동투여된다.
- [0244] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로클로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다.
- [0245] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 한 구체예에서, 단백질 키나아제 조절 활성은 Abl, ACK1, ALK, 오로라, AMPK, CaMKII, EGFR, EphA, FAK, FGFR, GSK3, IGF-1(활성화된), IKK, IR, MAPK1, Met, MTOR, NEK1/2/6, PAK1/4/5/6, PDGFR, PI3K, PKC, ROCK1/II, RSK1/2/34, SRC, Syk 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원이다.
- [0246] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물을 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.
- [0247] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 망고스틴 과일 추출물을 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.
- [0248] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 베르가모트 추출물을 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.
- [0249] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 망고스틴 과피 추

출물을 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.

- [0250] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물을 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.
- [0251] 한 구체예에서 등가량의 임의의 한 가지 추출물에 의해 제공된 증가보다 많이, 일차성 치료적 작용제의 치료 효과를 증가시키는 양으로 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물과 일차성 치료적 작용제를 합동하는 것을 포함하는, 일차성 치료적 작용제에 의해 제공된 치료 효과를 증강하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0252] 일차성 치료적 작용제에 의해 제공된 치료 효과를 증강하는 방법의 한 구체예에서, 사과 추출물은 말루스 푸밀라 (*malus pumila*)의 외피 및 과일의 추출물을 포함하고; 포도 추출물은 비티스 비니페라 (*Vitis vinifera*)의 종자의 추출물을 포함하고; 녹차 추출물은 차나무 (*Camellia sinensis*)의 잎의 추출물을 포함하고; 그리고 올리브 추출물은 올리브 유로페아 (*Olea europea europaea*)의 잎을 포함한다.
- [0253] 일차성 치료적 작용제에 의해 제공된 치료 효과를 증강하는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 1:1:1:1의 중량 비율에서 합동된다.
- [0254] 일차성 치료적 작용제에 의해 제공된 치료 효과를 증강하는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 6:1:3:1의 중량 비율에서 합동된다.
- [0255] 일차성 치료적 작용제에 의해 제공된 치료 효과를 증강하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 일차성 치료적 작용제 및 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제와 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0256] 일차성 치료적 작용제에 의해 제공된 치료 효과를 증강하는 방법의 한 구체예에서, 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로클로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다.
- [0257] 일차성 치료적 작용제에 의해 제공된 치료 효과를 증강하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 일차성 치료적 작용제 및 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0258] 일차성 치료적 작용제에 의해 제공된 치료 효과를 증강하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 일차성 치료적 작용제, 블루베리 농축물, 그리고 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 망고스틴 과피 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0259] 일차성 치료적 작용제에 의해 제공된 치료 효과를 증강하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 일차성 치료적 작용제, 블루베리 농축물, 그리고 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 베르가모트 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0260] 일차성 치료적 작용제에 의해 제공된 치료 효과를 증강하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 일차성 치료적 작용제, 블루베리 농축물, 그리고 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 망고스틴 과피 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0261] 일차성 치료적 작용제에 의해 제공된 치료 효과를 증강하는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 일차성 치료적 작용제, 블루베리 농축물, 그리고 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0262] 한 구체예에서 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 것보다 더욱 큰 항산화 활성을 제공하는 양으로 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 합동하는 것을 포함하는, 개체에서 산화 스트레스를 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0263] 개체에서 산화 스트레스를 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 물, 에탄올, 에틸 아세트산염, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 추출 용매를 이용하여 추출된다.
- [0264] 개체에서 산화 스트레스를 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 1:1:1:1의 중량 비율에서 합동된다.

- [0265] 개체에서 산화 스트레스를 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 6:1:3:1의 중량 비율에서 합동된다.
- [0266] 개체에서 산화 스트레스를 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제와 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0267] 개체에서 산화 스트레스를 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 최소한 하나의 일차성 또는 이차성 치료적 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로클로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다.
- [0268] 개체에서 산화 스트레스를 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0269] 개체에서 산화 스트레스를 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 블루베리 농축물 및 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 망고스틴 과일 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0270] 개체에서 산화 스트레스를 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 블루베리 농축물 및 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 베르가모트 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0271] 개체에서 산화 스트레스를 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 블루베리 농축물 및 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 망고스틴 과피 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0272] 개체에서 산화 스트레스를 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 블루베리 농축물 및 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0273] 한 구체예에서 등가량의 임의의 한 가지 추출물 또는 추출물들의 합에 의해 제공된 것보다 더욱 큰 단백질 키나아제 조절 활성을 제공하는 양으로 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 합동하는 것을 포함하는, 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0274] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 물, 에탄올, 에틸 아세트산염, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 추출 용매를 이용하여 추출된다.
- [0275] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 1:1:1:1의 중량 비율에서 합동된다.
- [0276] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 6:1:3:1의 중량 비율에서 합동된다.
- [0277] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제와 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0278] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로클로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다.
- [0279] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.

- [0280] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 블루베리 농축물 및 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 망고스틴 과일 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0281] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 블루베리 농축물 및 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 베르가모트 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0282] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 블루베리 농축물 및 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 망고스틴 과피 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0283] 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하기 위한 활성-증강된 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 블루베리 농축물 및 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0284] 한 구체예에서 일차성 치료적 작용제를 제공하고; 그리고 등가량의 임의의 추출물 단독에 의해 제공된 치료 효과에서 증가보다 많이, 일차성 치료적 작용제의 치료 효과를 증가시키는 양으로 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 상기 일차성 치료적 작용제와 합동하는 것을 포함하는 치료 조성물을 만드는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0285] 치료 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 물, 에탄올, 에틸 아세트산염, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 추출 용매를 이용하여 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 먼저 추출하는 것을 더욱 포함한다.
- [0286] 치료 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 1:1:1:1의 중량 비율에서 합동된다.
- [0287] 치료 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물은 약 6:1:3:1의 중량 비율에서 합동된다.
- [0288] 치료 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제와 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0289] 치료 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 최소한 하나의 이차성 치료적 작용제는 베르가모트, 망고스틴, 베르베린, 아르기닌, 시트룰린, 글루타민, 아연, 사탕무, 로클로, 단백질, 쿠르쿠민, 피토스테롤, 어유, CoQ10, 비타민, 섬유, 이눌린, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원을 포함한다.
- [0290] 치료 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 일차성 치료적 작용제, 그리고 사과, 포도, 녹차 및 올리브 추출물을 블루베리 농축물, 고추 추출물 및 강황 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0291] 치료 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 일차성 치료적 작용제, 블루베리 농축물, 그리고 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 망고스틴 과일 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0292] 치료 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 일차성 치료적 작용제, 블루베리 농축물, 그리고 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 베르가모트 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0293] 치료 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 일차성 치료적 작용제, 블루베리 농축물, 그리고 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 망고스틴 과피 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0294] 치료 조성물을 만드는 방법의 한 구체예에서, 상기 방법은 일차성 치료적 작용제, 블루베리 농축물, 그리고 사과, 포도, 녹차, 올리브, 고추 및 강황 추출물을 망고스틴 과피 추출물 및 베르가모트 추출물과 합동하는 것을 더욱 포함한다.
- [0295] 본 발명의 구체예는 다음 실시예에 관하여 설명될 것인데, 이들은 단지 예시적인 목적으로만 제공되고 본 발명의 범위를 제한하거나 또는 이를 해석하는데 이용되지 않아야 한다.

도면의 간단한 설명

[0296] 도면의 간단한 설명

본 발명의 특징 및 이점은 첨부 도면과 함께 고려될 때, 본 발명의 특징을 예증하는 다음의 상세한 설명으로부터

터 명백할 것이다. 이들 도면은 예시적인 구체예를 단지 묘사하고, 그리고 이런 이유로, 범위를 제한하는 것으로 고려되지 않는 것으로 이해된다.

도면 1은 세포에서 산화질소, 초과산화물, 페록시니트라이트 및 이산화질소의 상호작용을 개략적으로 전시한다;

도면 2는 혈관 내피의 죽상경화판 내에 초기 병변 발달 동안 대식세포 (M)에 의해 수행된 역할을 개략적으로 전시한다; 그리고

도면 3은 초과산화물, 페록시니트라이트 및 특정한 키나아제 신호전달 연쇄 반응의 역할을 예증하는, 당뇨병에서 심혈관 기능장애의 기전을 개략적으로 전시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

실시예 1

10-성분 피토복합체 ("PC10")는 산소 라디칼 흡광도 능력에서 상승 작용을 전시한다

산소 라디칼 흡광도 능력 (ORAC) 검정을 이용하여 산소 라디칼을 흡수하는 능력에서 상승 작용을 전시하는 10-성분 피토복합체 (PC10)는 아래에 진술된 바와 같이 제조된다.

화학물질 - 모든 화학물질은 표준 화학물질 공급업체 (가령, Sigma, St. Louis, MO)로부터 구입되었고, 그리고 상업적으로 가용한 가장 높은 순도이었다. 이용된 시약은 75mM 인산칼륨 (KH₂PO₄) (pH=7.4); 0.64M AAPH (2'2'-아조비스 (2-아미디노-프로판)디히드로클로라이드); 10 mM 트롤록스 (6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-카르복실산); 4.4 x 10⁻⁶ M 스톡 플루오레세인, 나트륨 염; 그리고 1:1 아세톤/물을 포함하였다.

PC10 물질 - 10가지 상업적인 표본 사과 과일 추출물 (R11309), 베르가모트 과일 추출물 (R 13216), 블루베리 과일 농축물 (R10990), 고추 과일 (R11505), 포도씨 추출물 (R13545), 포도 껍질 추출물 (R13555), 녹차 잎 추출물 (R13568), 망고스틴 과피 추출물 (R26699), 올리브 잎 추출물 (R15020), 그리고 강황 뿌리 & 근경 추출물 (R17065)이 그들의 산소 라디칼 스캐빈징 활성에 대해 개별적으로 및 다양한 조합에서 시험되었다.

표본 준비 - 표본은 미세한 분말로 갈아지고 철저히 혼합되었다. 50 mg (0.1 mg까지 정확도)의 표본이 35 ml 원심분리기 튜브 내로 이전되고 25 ml의 아세톤/물 (50:50, v/v) 추출 용액과 혼합되었다. 표본은 이후, 60 분 동안 초음파처리되고 (20 분으로부터 40 분까지 진탕됨) 3.5K rpm에서 10 분 동안 원심분리되었다.

PC10 물질은 1:1:1:1:1:1:1:1:1:1에서 시작하고 성분의 ORAC 활성 및 비용에 근거하여 성분의 상대적 양을 증가 시키거나 또는 감소시키는 다수의 비율에서 사과 과일 추출물, 베르가모트 과일 추출물, 블루베리 과일 농축물, 고추 과일, 포도씨 추출물, 포도 껍질 추출물, 녹차 잎 추출물, 망고스틴 과피 추출물, 올리브 잎 추출물, 그리고 강황 뿌리 & 근경 추출물을 합동함으로써 조제되었다.

검정 방법론 - 블랭크, 표준 및 표본에 대한 큐벳은 28 ± 1 °C에서 건성 용액조에서 배치되었고, 그리고 100 μL 8.8 x 10⁻⁸ M 플루오레세인 및 2.50 ml 완충액이 각 큐벳 내로 첨가되고 50 μL 완충액이 블랭크를 위해 첨가되었다. 50 μL 표본 용액이 표본 큐벳에 첨가되었다. 큐벳은 캡핑되고 짧게 혼합되었다. 큐벳은 RF-150 분광 형광광도계의 홀더 내로 배치되었고, 그리고 초기 형광이 f₀로서 기록되었다. 100 μL AAPH가 t=0에서 각 튜벳에 첨가되었다. 큐벳은 캡핑되고 짧게 와동되었다. 형광 (RFU)은 형광 붕괴가 중단되거나 또는 형광의 값이 초기 형광 관독의 < 2%일 때까지 5 분 간격에서 계속되었다. RFU는 f₁, f₂ 등으로서 기록되었다. 형광 붕괴는 60 분 내에 완결되었다.

계산 - 본 실시예에서 산소 라디칼 스캐빈징 활성에 대한 중앙 저해 농도 (IC₅₀)는 20 분 이내에 형광 붕괴의 50 퍼센트 저해에 필요한 농도를 보간함으로써 계산되었다. 시험 성분의 상승 작용은 이후, 병용 지수 (CI) 파라미터를 이용하여 정량되었다. 이러한 파라미터는 상승 작용 또는 길항작용보다는 단지 부가 효과만을 규정한다. 하지만, 아래에 설명된 바와 같이, 상승 작용은 예상된 부가 효과 이상 (CI >1)으로서 규정되고, 그리고 길항작용은 예상된 부가 효과 이하 (CI <1)로서 규정되었다.

임의의 다중성분 조합의 예상된 중앙 저해 농도는 다음의 상관관계를 이용하여 추정되었다:

$$[1/\text{예상된 IC}_{50}] = [\text{Fa}/\text{IC}_{50\text{A}}] + [\text{Fb}/\text{IC}_{50\text{B}}] + \dots + [\text{Fn}/\text{IC}_{50\text{N}}]$$

[0309] 그리고 $F_a + F_b + \dots + F_n = 1$

[0310] 여기서 F_a = 조합 내에 성분 A의 몰 분율, F_n = n번째 성분 조합의 몰 분율, 그리고 IC_{50A} = 성분 A의 관찰된 IC_{50} . CI는 이후, $CI = \text{예상된 } [IC_{50}] / \text{관찰된 } [IC_{50}]$ 으로 계산되었다. 동일한 작용 방식을 갖는 상호간에 배타적 화합물에 대한 또는 완전히 독립된 작용 방식을 갖는 상호간에 비-배타적 약물에 대한 부가 효과로서 $CI=1$ 의 지정을 이용하여, 다음의 상관관계가 규정된다: 길항작용, 가성성 및 상승 작용을 각각 지시하는 $CI < 1$, $= 1$ 및 >1 .

[0311] 결과 - 표 1에서 목격되는 바와 같이, 10-성분 피토복합체에 대한 관찰된 IC_{50} 은 18.6 mg/L이고, 반면 계산되고 예상된 IC_{50} 값은 26.5 mg/L이고, 따라서 $CI=1.43$ 이 산출되었다. 차이의 이러한 수준은 예상치 못한 것이었고, 그리고 PC10 제제 산소 라디칼 스캐빈징 활성에 대한 신규하고 예상치 못한 발견을 구성한다.

표 1

[0312] 10-성분 피토복합체 (PC10)의 산소 라디칼 흡광도 능력에 대한 병용 지수 결정

시험 물질	관찰된 IC_{50} mg/L	상대적 양 [F]	$F_n/[IC_{50}]$ [$\mu g/mL$] ⁻¹
사과 과일†	6.8	0.085	0.0124
베르가모트 과일†	46.3	0.704	0.0152
블루베리 과일*	1,283	0.014	0.000011
고추 과일†	887	0.014	0.000016
포도씨*	10.2	0.014	0.0014
포도 껍질†	373	0.014	0.000038
녹차 잎†	67.4	0.042	0.00063
망고스틴 과피†	49.6	0.014	0.00028
올리브 잎†	101	0.014	0.000140
강황 뿌리†	11.2	0.085	0.0076
피토복합체(10)**	18.6	1.000	0.0377

[0313] † 추출물 /* 농축물/** 피토복합체 (10)는 10가지 시험 성분 각각의 상대적 양을 내포한다; PC10에 대한 예상된 $IC_{50} = 1/[0.0377] = 26.5 \mu g/mL$. 결론 - 약 6:50:1:1:1:1:3:1:1:6의 비율에서 10-성분 피토복합체 (PC10)는 이의 개별 성분의 합에 비하여 산소 라디칼 스캐빈징 활성의 1.42-배의 예상치 못한 증가를 전시하였다.

[0314] 실시예 2

[0315] 8-성분 피토복합체는 산소 라디칼 흡광도 능력에서 상승 작용을 전시한다

[0316] 표준 ORAC 검정에서 이의 성분의 예상된 기여의 합에 비하여 9-성분 피토복합체는 아래에 진술된 바와 같이 제조된다.

[0317] 화학물질 - 본 실시예에서 이용된 모든 화학물질은 실시예 1에서 앞서 설명된 것들이었다.

[0318] PC8 물질 - 베르가모트 및 망고스틴 과피의 배제로, 본 실시예에서 이용된 시험 물질은 실시예 1에 대해 앞서 설명된 것들을 포함하였다.

[0319] 검정 방법론 - 방법론은 검정이 20 분 동안 2 분마다 파장 493 nm (여기)/520 nm (방출)에서 96-웰 마이크로평판 형광계에서 수행된 점을 제외하고, 전반적으로 실시예 1에서 설명된 바와 같았다.

[0320]

[0321] 계산 - 산소 라디칼 스캐빈징 활성에 대한 중앙 저해 농도 (IC_{50})는 CalcuSyn (BIOSOFT, Ferguson, MO)을 이용하여 계산되었다. 이러한 통계학적 패키지는 본원에 참조로서 편입된 T-C Chou and P. Talaly [(1984) Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul 22, 27-55.]에 의해 설명된 중간 효능 방법을 이용하여 복수 약물 용량-효과 계산을 수행한다.

- [0322] 간단히 말하면, 상기 분석은 가장 단순한 가능한 형태에서 "용량" 및 "효과"를 상관시킨다: $f_a/f_u = (C/C_m)^m$, 여기서 C는 화합물의 농도 또는 용량이고, 그리고 C_m 은 효능을 의미하는 중간 효능 용량이다. C_m 은 중간 효능 플롯의 x-인터셉트로부터 결정된다. 시험 물질의 농도에 의해 영향을 받는 분율은 f_a 이고, 그리고 상기 농도에 의해 영향을 받지 않는 분율은 f_u ($f_u = 1 - f_a$)이다. 지수 m은 용량-효과 곡선의 시스모이디시티 또는 모양을 의미하는 파라미터이다; 이것은 중간 효능 플롯의 기울기에 의해 추정된다.
- [0323] 중간 효능 플롯은 $x = \log(C)$ 대 $y = \log(f_a/f_u)$ 의 그래프이고 Chou의 중간 효능 방정식의 대수 형태에 근거된다. 중간 효능 방정식에 대한 상기 데이터의 적합도는 중간 효능 플롯의 선형 상관 계수 r에 의해 대표된다. 통상적으로, 실험 데이터는 효소 또는 수용체 시스템으로부터 $r > 0.96$, 조직 배양으로부터 $r > 0.90$ 및 동물 시스템으로부터 $r > 0.85$ 를 갖는다.
- [0324] 시험 성분의 상승 작용은 실시예 1에서 규정된 바와 같은 병용 지수 (CI) 파라미터를 이용하여 정량되었다.
- [0325] 임의의 다중성분 조합의 예상된 중앙 저해 농도는 다음의 상관관계를 이용하여 추정되었다:
- [0326] $[1/\text{예상된 } IC_{50}] = [F_a/IC_{50A}] + [F_b/IC_{50B}] + \dots + [F_n/IC_{50N}]$ 및
- [0327] $F_a + F_b + \dots + F_n = 1$
- [0328] 여기서 F_a = 조합 내에 성분 A의 몰 분율, F_n = n번째 성분 조합의 몰 분율, 그리고 IC_{50A} = 성분 A의 관찰된 IC_{50} . CI는 이후, $CI = \text{예상된 } [IC_{50}]/\text{관찰된 } [IC_{50}]$ 으로 계산되었다.
- [0329] 부가 효과로서 $CI = 1$ 의 지정을 이용하여, 우리는 동일한 작용 방식을 갖는 상호간에 배타적 화합물에 대해 또는 완전히 독립된 작용 방식을 갖는 상호간에 비-배타적 약물에 대해 다음의 상관관계를 획득한다: 길항작용, 가성성 및 상승 작용을 각각 지시하는 $CI < 1$, $= 1$ 및 > 1 .
- [0330] 결과 - PC8의 중앙 저해 농도 (IC_{50})는 $0.0350 \mu\text{g/mL}$ 이고, 반면 계산되고 예상된 IC_{50} 은 $0.0436 \mu\text{g/mL}$ 이고, 결과적으로 $CI = 1.31$ 이 산출되었다. 따라서, PC8은 이의 성분의 활성의 합으로부터 예상된 것보다 1.3-배의 산소 라디칼 스캐빈징 활성을 상승적으로 산출하였다.

표 2

- [0331] 8-성분 피토복합체 (PC8)의 산소 라디칼 흡광도 능력에 대한 병용 지수 결정

시험 물질	관찰된 IC_{50} [$\mu\text{g/mL}$]	상대적 양 [F]	$F_n/[IC_{50}]$ [$\mu\text{g/mL}$] ⁻¹
사과 과일†	0.02	0.300	15
블루베리 과일*	25.55	0.050	0.002
고추 과일†	111	0.050	0.000450
포도씨*	0.0413	0.050	1.212
포도 껍질†	0.233	0.050	0.215
녹차 잎†	0.04	0.150	3.75
올리브 잎†	0.08	0.050	0.625
강황 뿌리†	0.43	0.300	0.698
피토복합체(PC8)**	0.0350	1.000	21.58

- [0332] † 추출물 /*농축물/* 피토복합체 PC8은 8가지 시험 물질 각각의 상대적 양 [F]을 내포한다; PC8에 대한 예상된 $IC_{50} = 1/[21.58] = 0.046 \mu\text{g/mL}$. 결론 - $CI = 1.31$ 로, PC8은 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 1.31-배의 산소 라디칼 스캐빈징 활성을 예상치 않게 산출하였다.
- [0333] **실시예 3**
- [0334] 망고스틴 과일을 내포하는 9-성분 피토복합체 ("PC9f")는 산소 라디칼 흡광도 능력에서 상승 작용을 전시한다
- [0335] 표준 ORAC 검정에서 상대적 성분의 예상된 기여의 합에 비하여 9-성분 피토복합체는 아래에 진술된 바와 같이 제조된다.

[0336] 모든 화학물질, 방법 및 계산은 실시예 2에서 설명된 바와 같이 수행되었다.

[0337] PC9f 물질 - 본 실시예에서 이용된 시험 물질은 표 3에서 열거된 성분 및 상대적 양을 내포하였다.

[0338] 결과 - PC9f의 IC_{50} 은 $0.0410 \mu\text{g/mL}$ 이고, 반면 계산되고 예상된 IC_{50} 은 $0.049 \mu\text{g/mL}$ 이고, 결과적으로 $CI = 1.20$ 이 산출되었다. 따라서, PC9f는 이의 성분의 합의 활성으로부터 예상된 것보다 1.20-배의 산소 라디칼 스캐빈징 활성을 상승적으로 산출하였다.

표 3

[0339] 망고스틴 과일을 내포하는 9-성분 피토복합체 (PC9f)의 산소 라디칼 흡광도 능력에 대한 병용 지수 결정

시험 물질	관찰된 IC_{50} [$\mu\text{g/mL}$]	상대적 양 [F]	$F_n/[IC_{50}]$ [$\mu\text{g/mL}$] ⁻¹
사과 과일†	0.02	0.286	14.3
블루베리 과일*	25.55	0.0476	0.002
고추 과일†	111	0.0476	0.000432
포도씨*	0.0413	0.0476	1.19
포도 껍질†	0.233	0.0476	0.238
녹차 잎†	0.04	0.1429	3.573
망고스틴 과일†	3.99	0.0476	0.012
올리브 잎†	0.08	0.0476	0.595
강황 뿌리 & 근경†	0.43	0.286	0.664
피토복합체 (PC9f)	0.0410	1.000	20.56

[0340] †추출물 /*농축물/** 피토복합체 PC9f는 9가지 시험 물질 각각의 상대적 양 [F]을 내포한다; PC9f에 대한 예상된 $IC_{50} = 1/[20.56] = 0.049 \mu\text{g/mL}$. 결론 - $CI = 1.20$ 으로, PC9f는 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 1.2-배의 산소 라디칼 스캐빈징 활성을 예상치 않게 산출하였다.

[0341] 실시예 4

[0342] 8-성분 피토복합체 (PC8)는 유리 라디칼 퀸칭에서 상승 작용을 전시한다

[0344] *유리 라디칼을 스캐빈징하기 위한 이의 성분의 예상된 기여의 합에 비하여 8-성분 피토복합체는 아래에 진술된 바와 같이 제조된다.

[0345] 방법론 - 2,2-디페닐-1-피크릴히드라질 (DPPH) 검정이 시험 물질에 의한 유리 라디칼의 스캐빈징을 사정하는데 이용되었다. 이러한 검정은 수소 공여자가 항산화제라는 이론에 근거된다. 상기 검정은 라디칼 제거제인 화합물을 계측한다. 안정된 유리 라디칼 DPPH*는 항산화제로부터 수소를 수용한다. 항산화효과는 시험 표본에서 DPPH[•]의 소실에 비례한다. Dudonne에 의해 설명된 바와 같은 절차는 상기 검정이 96-웰, 마이크로역가 평판에서 수행되도록 변형되어 이용되었다 [Dudonne, S., Vitrac, X., Coutiere, P., Woillez, M., and Merillon, J. M. (2009) Comparative Study of Antioxidant Properties and Total Phenolic Content of 30 Plant Extracts of Industrial Interest Using DPPH, ABTS, FRAP, SOD, and ORAC Assays, J Agric Food Chem 57, 1768-1774].

[0346] PC8 물질 - 본 연구에서 이용된 시험 물질은 실시예 2 및 표 2와 4에서 설명된 바와 같았다.

[0347] 계산 - 계산은 실시예 2에서 설명된 바와 같이 수행되었다.

[0348] 결과 - PC8의 중앙 저해 농도 (IC_{50})는 $15.6 \mu\text{g/mL}$ 이고, 반면 계산되고 예상된 IC_{50} 은 $17.9 \mu\text{g/mL}$ 이고, 결과적으로 $CI = 1.15$ 가 산출되었다. 따라서, PC8은 이의 성분의 합의 1.2-배의 유리 라디칼 퀸칭 활성을 상승적으로 산출하였다.

표 4

[0349]

8-성분 피토복합체 (PC8)의 유리 라디칼 퀀칭 능력에 대한 병용 지수 결정

시험 물질	관찰된 IC ₅₀ [μg/mL]	상대적 양 [F]	Fn/[IC ₅₀] [μg/mL] ⁻¹
사과 과일†	14.1	0.300	0.0213
블루베리 과일*	2713	0.050	0.0000184
고추 과일†	7225	0.050	0.00000692
포도씨*	5.52	0.050	0.00906
포도 껍질†	107	0.050	0.000469
녹차 잎†	6.89	0.150	0.0218
올리브 잎†	50.3	0.050	0.000993
강황 뿌리†	137	0.300	0.00218
피토복합체(PC8)**	15.6	1.000	0.0558

[0350]

† 추출물 /*농축물/** 피토복합체 PC8은 8가지 시험 물질 각각의 상대적 양 [F]을 내포한다; PC8에 대한 예상된 IC₅₀ = 1/[0.0558] = 17.92 μg/mL. 결론 - CI = 1.15로, PC8은 이의 성분의 합보다 1.2-배의 유리 라디칼 퀀칭 활성을 예상치 않게 산출하였다.

[0351]

실시예 5

[0352]

망고스틴 과일을 내포하는 9-성분 피토복합체 ("PC9f")는 유리 라디칼 퀀칭에서 상승 작용을 전시한다

[0353]

유리 라디칼을 스캐빈징하기 위한 이의 성분의 예상된 기여의 합에 비하여 9-성분 피토복합체는 아래에 진술된 바와 같이 제조된다.

[0354]

모든 화학물질 및 계산은 실시예 2에서 설명된 바와 같았고, 그리고 방법은 실시예 4에서 앞서 제시된 바와 같았다.

[0355]

PC9f 물질 - 본 실시예에서 이용된 시험 물질은 표 3 및 5에서 열거된 성분 및 상대적 양을 내포하였다.

[0356]

결과 - PC9f의 IC₅₀은 16.2 μg/mL이고, 반면 계산되고 예상된 IC₅₀은 18.8 μg/mL이고, 결과적으로 CI = 1.16이 산출되었다. 따라서, PC9f는 이의 성분의 합의 활성으로부터 예상된 것보다 1.8-배의 산소 라디칼 스캐빈징 활성을 상승적으로 산출하였다.

표 5

[0357]

망고스틴 과일을 내포하는 9-성분 피토복합체 (PC9f)의 유리 라디칼 퀀칭 능력에 대한 병용 지수 결정

시험 물질	관찰된 IC ₅₀ [μg/mL]	상대적 양 [F]	Fn/[IC ₅₀] [μg/mL] ⁻¹
사과 과일†	14.1	0.286	0.0202664
블루베리 과일*	2713	0.048	0.0000175
고추 과일†	7225	0.048	0.00000659
포도씨†	5.52	0.048	0.0086269
포도 껍질†	106.6	0.048	0.0004465
녹차 잎†	6.89	0.143	0.0207460
망고스틴 과일†	3527	0.048	0.0000135
올리브 잎†	50.3	0.048	0.0009455
강황 뿌리 & 근경†	137	0.286	0.0020804
피토복합체 (PC9f)	16.2	1.000	0.0531

[0358]

† 추출물 /*농축물/** 피토복합체 PC9f는 9가지 시험 물질 각각의 상대적 양 [F]을 내포한다; PC9f에 대한 예상된 IC₅₀ = 1/[0.0531] = 18.8 μg/mL. 결론 - CI = 1.16으로, PC9f는 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 1.2-배의 산소 라디칼 스캐빈징 활성을 예상치 않게 산출하였다.

[0359]

실시예 6

- [0360] 망고스틴 과피를 내포하는 9-성분 피토복합체 ("PC9p")는 유리 라디칼 퀀칭에서 상승 작용을 전시한다
- [0361] 유리 라디칼을 스캐빈징하기 위한 이의 성분의 예상된 기여의 합에 비하여 9-성분 피토복합체는 아래에 진술된 바와 같이 제조된다.
- [0362] 화학물질 및 방법은 실시예 4에서 앞서 제시된 바와 같았고, 반면 계산은 실시예 2에서 설명된 바와 같았다.
- [0363] PC9p 물질 - 본 실시예에서 이용된 시험 물질은 표 6에서 설명된 성분 및 상대적 양을 내포하였다.

표 6

- [0364] 망고스틴 과피를 내포하는 9-성분 피토복합체 (PC9p)의 유리 라디칼 퀀칭 능력에 대한 병용 지수 결정

시험 물질	관찰된 IC ₅₀ [μg/mL]	상대적 양 [F]	Fn/[IC ₅₀] [μg/mL] ⁻¹
사과 과일†	14.1	0.286	0.0203
블루베리 과일*	2713	0.0476	0.0000175
고추 과일†	7225	0.0476	0.0000066
포도씨†	5.52	0.0476	0.0086
포도 껍질†	106.6	0.0476	0.000447
녹차 잎†	6.89	0.143	0.0207
망고스틴 과피†	26.7	0.0476	0.00178
올리브 잎†	50.3	0.0476	0.000945
강황 뿌리 & 근경†	137	0.286	0.0021
피토복합체 (PC9p)	13.4	1.000	0.0549

- [0365] † 추출물 /* 농축물/** 피토복합체 PC9p는 9가지 시험 물질 각각의 상대적 양 [F]을 내포한다; PC9p에 대한 예상된 IC₅₀ = 1/[0.0549] = 18.2 μg/mL. 결과 - PC9p의 IC₅₀은 013.4 μg/mL이고, 반면 계산되고 예상된 IC₅₀은 18.2 μg/mL이고, 결과적으로 CI = 1.36이 산출되었다. 따라서, PC9p는 이의 성분의 합의 활성으로부터 예상된 것보다 1.4-배의 유리 라디칼 퀀칭 활성을 상승적으로 산출하였다.

- [0366] 결론 - CI = 1.36로, PC9p는 이의 성분의 합보다 1.4-배의 유리 라디칼 퀀칭 활성을 예상치 않게 산출하였다.

[0367] 실시예 7

- [0368] 9-성분 피토복합체 ("PC9b")는 페록시니트라이트 (ONOO⁻) 스캐빈징 능력에서 상승 작용을 전시한다

- [0369] 스캐빈징 페록시니트라이트에서 이의 성분의 예상된 기여의 합에 비하여 9-성분 피토복합체의 상승 작용에 대한 잠재력은 아래에 진술된 바와 같이 평가된다.

- [0370] 방법론 - 페록시니트라이트 (ONOO⁻) 스캐빈징 능력은 검정이 큐벳 대신에 96-웰 마이크로역가 평판에서 수행된 변형을 제외하고, [Kim, J. Y., Kim, H. S., Kang, H. S., Choi, J. S., Yokozawa, T., and Chung, H. Y. (2008) Antioxidant potential of dimethyl lithospermate isolated from Salvia miltiorrhiza (red sage) against peroxynitrite, J Med Food 11, 21-28]에 의해 설명된 절차에 따라 측정되었다.

- [0371] 계산은 실시예 2에서 설명된 바와 같았다.

- [0372] PC9b 물질 - 실시예 1에서 설명된 바와 같이 베르가모트 추출물에 더하여, 본 연구에서 이용된 나머지 시험 물질은 실시예 2 및 표 2와 4에서 PC8로서 설명된 바와 같았다.

- [0373] PC9b의 IC₅₀은 0.974 μg/mL이고, 반면 계산되고 예상된 IC₅₀은 1.67 μg/mL이고, 결과적으로 CI = 1.71이 산출되었다. 따라서, PC9b는 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 1.7-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 상승적으로 산출하였다.

표 7

- [0374] 베르가모트를 내포하는 9-성분 피토복합체 (PC9b)의 페록시니트라이트 (ONOO⁻) 스캐빈징 능력에 대한 병용 지수

결정

시험 물질	관찰된 IC ₅₀ [μg/mL]	상대적 양 [F]	F _n /[IC ₅₀] [μg/mL] ⁻¹
사과 과일†	0.875	0.0857	0.0979
베르가모트	3.34	0.714	0.214
블루베리 과일*	35.7	0.0143	0.000401
고추 과일†	31.0	0.0143	0.000461
포도씨*	0.472	0.0143	0.0303
포도 껍질†	3.11	0.0143	0.00460
녹차 잎†	0.185	0.0429	0.232
올리브 잎†	1.17	0.0143	0.0122
강황 뿌리†	10.3	0.0857	0.00834
피토복합체(PC9b)**	0.974	1.000	0.600

[0375] †추출물 /*농축물/** 피토복합체 PC9b는 9가지 시험 물질 각각의 상대적 양 [F]을 내포한다; PC9b에 대한 예상된 IC₅₀ = 1/[0.600] = 1.67 μg/mL. 결론 - CI = 1.71로, PC9b는 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 1.7-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 예상치 않게 산출하였다.

[0376] 실시예 8

[0377] 9-성분 피토복합체 ("PC9f")는 페록시니트라이트 (ONOO⁻) 스캐빈징 능력에서 상승 작용을 전시한다

[0378] 스캐빈징 페록시니트라이트에서 이의 성분의 예상된 기여의 합에 비하여 망고스틴 과일을 내포하는 신규한 9-성분 피토복합체의 상승 작용에 대한 잠재력이 평가되었다.

[0379] 방법론 - 방법 및 계산은 실시예 7에서 앞서 설명된 바와 같았고, 반면 계산은 실시예 2에서 설명된 바와 같았다.

[0380] PC9f 물질 - 실시예 3 및 표 3과 8에서 설명된 바와 같은 PC9f 및 성분이 본 실시예에서 시험 물질이었다. PC9f의 IC₅₀은 0.486 μg/mL이고, 반면 계산되고 예상된 IC₅₀ was 0.777 μg/mL이고, 결과적으로 CI = 1.60이 산출되었다. 따라서, PC9f는 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 1.6-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 상승적으로 산출하였다.

표 8

[0381] 9-성분 피토복합체 (PC9f)의 페록시니트라이트 (ONOO⁻) 스캐빈징 능력에 대한 병용 지수 결정

시험 물질	관찰된 IC ₅₀ [μg/mL]	상대적 양 [F]	F _n /[IC ₅₀] [μg/mL] ⁻¹
사과 과일†	0.875	0.286	0.326
블루베리 과일*	35.7	0.0476	0.001
고추 과일†	31.0	0.0476	0.002
포도씨†	0.472	0.0476	0.101
포도 껍질†	3.11	0.0476	0.015
녹차 잎†	0.185	0.143	0.773
망고스틴 과일†	68.3	0.0476	0.001
올리브 잎†	1.17	0.0476	0.041
강황 뿌리 & 근경†	10.3	0.286	0.028
피토복합체 (PC9f)	0.486	1.000	1.29

[0382] †추출물 /*농축물/** 피토복합체 PC9f는 9가지 시험 물질 각각의 상대적 양 [F]을 내포한다; PC9f에 대한 예상된 IC₅₀ = 1/[1.29] = 0.777 μg/mL. 결론 - CI = 1.60으로, PC9f는 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 1.6-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 예상치 않게 산출하였다.

실시예 9

9-성분 피토복합체 (PC9f) 플러스 베르가모트는 페록시니트라이트 (ONOO^-) 스캐빈징 능력에서 상승 작용을 전시한다

스캐빈징 페록시니트라이트에서 이의 성분의 예상된 기여의 합에 비하여 망고스틴 과일 및 베르가모트를 내포하는 신규한 9-성분 피토복합체의 상승 작용에 대한 잠재력이 평가되었다.

방법론 - 방법 및 계산은 각각, 실시예 7 및 2에서 앞서 설명된 바와 같았다.

PC9f 플러스 베르가모트 물질 - 실시예 3 및 표 3과 9에서 설명된 바와 같은 PC9f 및 성분은 실시예 1에서 설명된 바와 같은 베르가모트 추출물과 함께 본 실시예에서 시험 물질이었다. PC9f 플러스 베르가모트 과일 추출물의 IC_{50} 은 $0.556 \mu\text{g/mL}$ 이고, 반면 계산되고 예상된 IC_{50} 은 $1.69 \mu\text{g/mL}$ 이고, 결과적으로 $\text{CI} = 3.04$ 가 산출되었다. 따라서, PC9f 플러스 베르가모트 과일 추출물은 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 3.0-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 상승적으로 산출하였다.

표 9

9-성분 피토복합체 (PC9f) 플러스 베르가모트 과일 추출물의 페록시니트라이트 (ONOO^-) 스캐빈징 능력에 대한 병용 지수 결정

시험 물질	관찰된 IC_{50} [$\mu\text{g/mL}$]	상대적 양 [F]	$\text{Fn}/[\text{IC}_{50}]$ [$\mu\text{g/mL}$] ⁻¹
사과 과일†	0.875	0.0845	0.097
베르가모트 과일†	3.34	0.7042	0.211
블루베리 과일*	35.7	0.0141	0.000395
고추 과일†	31.0	0.0141	0.000455
포도씨†	0.472	0.0141	0.0299
포도 껍질†	3.11	0.0141	0.00454
녹차 잎†	0.185	0.0423	0.229
망고스틴 과일†	68.3	0.0141	0.000206
올리브 잎†	1.17	0.0141	0.0121
강황 뿌리 & 근경†	10.3	0.0845	0.00822
피토복합체 (PC9f) + 베르가모트	0.556	1.000	0.592

† 추출물 /* 농축물/** 피토복합체 PC9f + 베르가모트는 9가지 시험 물질 각각의 상대적 양 [F]을 내포한다; PC9f + 베르가모트에 대한 예상된 $\text{IC}_{50} = 1/[0.592] = 1.69 \mu\text{g/mL}$. **결론** - $\text{CI} = 3.04$ 로, PC9f + 베르가모트 과일 추출물은 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 3.0-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 예상치 않게 산출하였다.

실시예 10

9-성분 피토복합체 (PC9p)는 페록시니트라이트 (ONOO^-) 스캐빈징 능력에서 상승 작용을 전시한다

스캐빈징 페록시니트라이트에서 이의 성분의 예상된 기여의 합에 비하여 망고스틴 과피를 내포하는 신규한 9-성분 피토복합체 (PC9p)의 상승 작용에 대한 잠재력이 평가되었다.

방법론 - 방법 및 계산은 각각, 실시예 7 및 2에서 앞서 설명된 바와 같았다.

PC9p 물질 - 표 10에서 설명된 바와 같은 PC9p 및 성분은 본 실시예에서 시험 물질이었다. PC9p의 IC_{50} 은 $0.523 \mu\text{g/mL}$ 이고, 반면 계산되고 예상된 IC_{50} 은 $0.768 \mu\text{g/mL}$ 이고, 결과적으로 $\text{CI} = 1.47$ 이 산출되었다. 따라서, PC9p는 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 1.5-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 상승적으로 산출하였다.

표 10

[0395] 9-성분 피토복합체 (PC9p)의 페록시니트라이트 (ONOO⁻) 스캐빈징 능력에 대한 병용 지수 결정

시험 물질	관찰된 IC ₅₀ [μg/mL]	상대적 양 [F]	Fn/[IC ₅₀] [μg/mL] ⁻¹
사과 과일 †	0.875	0.286	0.326
블루베리 과일*	35.7	0.048	0.00133
고추 과일 †	31.0	0.048	0.00154
포도씨 †	0.472	0.048	0.101
포도 껍질 †	3.11	0.048	0.0153
녹차 잎 †	0.185	0.143	0.773
망고스틴 과피 †	3.26	0.048	0.0146
올리브 잎 †	1.17	0.048	0.0408
강황 뿌리 & 근경 †	10.3	0.286	0.0278
피토복합체 (PC9p)	0.523	1.00	1.30

[0396] † 추출물 /*농축물/** 피토복합체 PC9p + 베르가모트는 9가지 시험 물질 각각의 상대적 양 [F]을 내포한다; PC9p +베르가모트에 대한 예상된 IC₅₀ = 1/[1.30] = 0.768 μg/mL. 결론 - CI = 1.47로, PC9p는 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 1.5-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 예상치 않게 산출하였다.

[0397] **실시예 11**

[0398] 10-성분 피토복합체 (PC10)는 페록시니트라이트 (ONOO⁻) 스캐빈징 능력에서 상승 작용을 전시한다

[0399] 스캐빈징 페록시니트라이트에서 이의 성분의 예상된 기여의 합에 비하여 신규한 10-성분 피토복합체 (PC10)의 상승 작용에 대한 잠재력이 평가되었다.

[0400] 방법론 - 방법 및 계산은 각각 실시예 7 및 2에서 앞서 설명된 바와 같았다.

[0401] PC10 물질 - 실시예 1 및 표 1에서 설명된 바와 같은 PC10 및 성분이 본 실시예에서 시험 물질이었다.

[0402] 결론 - PC10의 IC₅₀은 1.02 μg/mL이고, 반면 계산되고 예상된 IC₅₀은 1.68 μg/mL이고, 결과적으로 CI = 1.64가 산출되었다. 따라서, PC10은 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 1.6-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 상승적으로 산출하였다.

표 11

[0403] 10-성분 피토복합체 (PC10)의 페록시니트라이트 (ONOO⁻) 스캐빈징 능력에 대한 병용 지수 결정

시험 물질	관찰된 IC ₅₀ [μg/mL]	상대적 양 [F]	Fn/[IC ₅₀] [μg/mL] ⁻¹
사과 과일 †	0.875	0.085	0.0965
베르가모트 과일 †	3.34	0.704	0.211
블루베리 과일*	35.7	0.0141	0.000395
고추 과일 †	31.0	0.0141	0.000455
포도씨 †	0.472	0.0141	0.0299
포도 껍질 †	3.11	0.0141	0.00454
녹차 잎 †	0.185	0.0423	0.229
망고스틴 과피 †	3.26	0.0141	0.00432
올리브 잎 †	1.17	0.0141	0.0121
강황 뿌리 & 근경 †	10.3	0.0845	0.00822
피토복합체 (PC10)	1.02	1.00	0.596

[0404] † 추출물 /*농축물/** 피토복합체 PC10은 10가지 시험 물질 각각의 상대적 양 [F]을 내포한다; PC10에 대한 예상된 IC₅₀ = 1/[0.596] = 1.68 μg/mL. 결론 - CI = 1.64로, PC10은 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 1.6-

배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 예상치 않게 산출하였다.

[0405] 실시예 12

[0406] 4-성분 피토복합체 (PC4)의 2가지 제제는 페록시니트라이트 (ONOO^-) 스캐빈징 능력에서 상승 작용을 전시한다

[0407] 2가지 제제에서 시험될 때 스캐빈징 페록시니트라이트에서 이의 성분의 예상된 기여의 합에 비하여 신규한 4-성분 피토복합체 (PC4)의 상승 작용에 대한 잠재력이 평가되었다.

[0408] 방법론 - 방법 및 계산은 각각 실시예 7 및 2에서 앞서 설명된 바와 같았다.

[0409] PC4 물질 - PC4는 표 12와 13에서 열거되고 실시예 1에서 설명된 바와 같은 성분으로 구성되었다. 개별 4가지 성분의 상대적 양은 1:1:1:1 = PC4.1 (표 13) 및 6:3:1:1 = PC4.2이었다.

[0410] 결론 - PC4.1의 IC_{50} 은 0.216 $\mu\text{g/mL}$ 이고, 반면 계산되고 예상된 IC_{50} 은 0.420 $\mu\text{g/mL}$ 이고, 결과적으로 $\text{CI} = 1.95$ 가 산출되었다. 따라서, PC4.1은 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 2.0-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 상승적으로 산출하였다.

표 12

[0411] 4-성분 피토복합체 (PC4.1)의 페록시니트라이트 (ONOO^-) 스캐빈징 능력에 대한 병용 지수 결정

시험 물질	관찰된 IC_{50} [$\mu\text{g/mL}$]	상대적 양 [F]	$\text{Fn}/[\text{IC}_{50}]$ [$\mu\text{g/mL}$] ⁻¹
사과 과일†	0.875	0.250	0.286
포도씨†	0.472	0.250	0.530
녹차 잎†	0.185	0.250	1.352
올리브 잎†	1.17	0.250	0.214
피토복합체 (PC4.1)	0.216	1.00	2.382

[0412] † 추출물 /*농축물/** 피토복합체 PC4.1은 4가지 시험 물질 각각의 상대적 양 [F]을 내포한다; PC4.1에 대한 예상된 $\text{IC}_{50} = 1/[2.382] = 0.420 \mu\text{g/mL}$. 결론 - $\text{CI} = 1.95$ 로, PC4.1은 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 2.0-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 예상치 않게 산출하였다.

표 13

[0413] 4-성분 피토복합체 (PC4.2)의 페록시니트라이트 (ONOO^-) 스캐빈징 능력에 대한 병용 지수 결정

시험 물질	관찰된 IC_{50} [$\mu\text{g/mL}$]	상대적 양 [F]	$\text{Fn}/[\text{IC}_{50}]$ [$\mu\text{g/mL}$] ⁻¹
사과 과일†	0.875	0.545	0.623
포도씨†	0.472	0.0909	0.193
녹차 잎†	0.185	0.273	1.475
올리브 잎†	1.17	0.0909	0.078
피토복합체 (PC4.2)	0.201	1.000	2.369

[0414] † 추출물 /*농축물/** 피토복합체 PC4.2는 4가지 시험 물질 각각의 상대적 양 [F]을 내포한다; PC4.2에 대한 예상된 $\text{IC}_{50} = 1/[2.369] = 0.422 \mu\text{g/mL}$. 결과 - PC4.2의 IC_{50} 은 0.201 $\mu\text{g/mL}$ 이고, 반면 계산되고 예상된 IC_{50} 은 0.422 $\mu\text{g/mL}$ 이고, 결과적으로 $\text{CI} = 2.10$ 이 산출되었다. 따라서, PC4.2는 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 2.0-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 상승적으로 산출하였다.

[0415] 결론 - $\text{CI} = 2.10$ 으로, PC4.2는 이의 성분의 합으로부터 예상된 것보다 2.0-배의 페록시니트라이트-스캐빈징 능력을 예상치 않게 산출하였다.

[0416] 실시예 13

- [0417] 295 단백질 키나아제에서 PC9p 및 베르가모트 (PC10)의 상승적 상호작용
- [0418] 단백질 키나아제는 공여자 분자 (통상적으로 ATP)로부터 인산염 기를 단백질의 아미노산 잔기 (통상적으로 트레오닌, 세린 또는 티로신)에 전달할 수 있는 효소 중에서 전달효소 부류를 나타낸다. 키나아제는 효소의 조절을 위한 신호전달에서 이용된다, 다시 말하면, 이들은 예로서, 콜레스테롤 생합성, 아미노산 변환, 또는 글리코겐 전환에서 효소의 활성을 저해하거나 또는 활성화시킬 수 있다. 비록 대부분의 키나아제가 단일 종류의 아미노산 잔기에 특수하지만, 일부 키나아제는 그들이 2가지 상이한 종류의 아미노산을 인산화할 수 있다는 점에서 이중 활성을 전시한다.
- [0419] 방법 - PC9p, 베르가모트, 그리고 PC9p 및 베르가모트의 조합 (PC10 제제)의 저해 효과가 KinaseProfiler™ 검정 (Millipore UK Ltd. Dundee, United Kingdom)에서 한 패널의 295 키나아제에서 인간 키나아제 활성화에 대해 개별적으로 시험되었다. 표 14에서 열거된 특정한 키나아제에 대한 검정 프로토콜은 <http://www.millipore.com/techpublications/tech1/pf3036>에서 요약된다.
- [0420] 중앙 저해 농도 (IC₅₀)는 중간 효능 농도를 점령하는 3가지 농도에 걸쳐 용량 반응이 관찰될 때 단순한 내삽에 의해 PC9p, 베르가모트, 그리고 PC10에 대해 결정되었다. PC10 제제에 대한 추정된 IC₅₀은 3:7의 비율에서 PC9p 및 PC10에 대한 관찰된 IC₅₀을 이용하여 실시예 2에서 설명된 바와 같이 연산되었다.
- [0421] 시험 성분의 상승 작용은 이후, 병용 지수 (CI) 파라미터를 이용하여 정량되었다. 이러한 파라미터는 상승 작용 또는 길항작용보다는 단지 부가 효과만을 규정한다. 하지만, 아래에 설명된 바와 같이, 상승 작용은 예상된 부가 효과 이상 (CI >1)으로서 규정되고, 그리고 길항작용은 예상된 부가 효과 이하 (CI<1)로서 규정되었다.
- [0422] 임의의 다중성분 조합의 예상된 중앙 저해 농도는 다음의 상관관계를 이용하여 추정되었다:
- [0423] $[1/\text{예상된 IC}_{50}] = [0.3/\text{IC}_{50}\text{PC9p}] + [0.7/\text{IC}_{50}\text{베르가모트}]$
- [0424] CI는 이후, $\text{CI} = \text{예상된 } [\text{IC}_{50}]/\text{관찰된 } [\text{IC}_{50}]$ 으로 계산되었다. 동일한 작용 방식을 갖는 상호간에 배타적 화합물에 대한 또는 완전히 독립된 작용 방식을 갖는 상호간에 비-배타적 약물에 대한 부가 효과로서 CI=1의 지정을 이용하여, 다음의 상관관계가 규정된다: 길항작용, 가성성 및 상승 작용을 각각 지시하는 $\text{CI} < 1$, $= 1$ 및 >1 . 이들 연구에서, CI >1.10은 이들 제제 사이에 상승 작용의 증거인 것으로 고려되었다.

표 14

표 14: 295 키나아제에 대한 PC9f, 베르가모트, 그리고 PC10의 상호작용에 대한 병용 지수

키나아제	PC9f IC ₅₀ [μg/mL]	베르가모트 IC ₅₀ [μg/mL]	PC10 IC ₅₀ [μg/mL]	Est PC10 IC ₅₀ † [μg/mL]	CI
PI3 키나아제 (p110a/p85a)	1068.73	5000	7.9	2377	002
PI3 키나아제 (p110a(H1047R)/p85a)	5000.00	5000	25	5000	200
Met (Y1248D) HGFR	1.979	5000	0.05	6.59	132
TrkC	0.01	625	0.0002	0.02	86.1
BTK(R28H)	93.20	2.6	0.05	3.63	72.6
PKCβ II	5000	5000	70	5000	71.9
Fms	4.18	9.0	0.12	6.70	54.0
Met (Y1248H)	0.73	5000	0.05	2.43	48.6
Met (M1268T) HGFR	0.500	187	0.05	1.66	33.2
GRK6 (웅고)	882.39	5000	63	2083	33.0
ACK1 (또한 TNK2)	0.05	65	0.01	0.166	24.9
Met (D1246N) (HGFR)	0.04	5000	0.005	0.133	24.4
PRAK (스트레스 유도된)	0.17	192	0.05	0.579	11.6
CK2	46	0.07	0.01	0.100	11.4
cKit (V654A)	4.5	9.74	0.735	7.20	9.80
PI3 키나아제 (p110b/p85a)	20.91	5000	7.2	69.0	9.65
Rse (톨 유사 수용체/NFKB)	24	5000	8.5	80.2	9.41
PI3 키나아제 (p120g)	377.22	5000	120.29	1069	8.89
PIP5K1g(h)	0.02	5000	0.01	0.0780	8.33
EGFR	1.8	484	0.8	5.79	7.43
PKCμ (h)	163.46	5000	69.92	506	7.24
PEK(h)	3.3	5000	1.71	10.9	6.37
GCK(h)	0.01	20	0.01	0.0429	5.99
IR 활성화된	6.35	197	3.54	19.7	5.56
MSSK1(h)	0.25	5000	0.16	0.848	5.42
cKit (D816H)	0.034	80	0.022	0.113	5.26
PrKX(h)	28.68	5000	18.65	94.3	5.06
Pim-1(h)	5.4	49	2.92	14.4	4.93

[0425]

DRAK1(h)	21	131	11	50.7	4.63
GSK3 β (h)	8.4	443	6.7	26.8	4.01
Mnk2(h)	0.51	19	0.41	1.60	3.93
TAK1(h)	316	1754	194	741	3.82
MELK(h)	0.78	55	0.66	2.51	3.80
PRK2(h)	11	5000	10	36.5	3.78
CK1 γ 3(h)	4.86	332	4.19	15.7	3.74
JNK3(h)	26	5000	23	84.1	3.73
NEK11(h)	1.6	5000	1.5	5.42	3.62
cKit	11.6	10	2.92	10.5	3.59
Lyn(h)	5.2	561	4.8	17.1	3.58
PKC δ (h)	50	5000	45	162	3.58
CSK(h)	2.3	411	2.17	7.62	3.51
PhK γ 2(h)	0.9	5000	0.85	2.94	3.44
LOK(h)	6.3	5000	6.27	21.0	3.35
TBK1(h)	5.0	625	4.89	16.4	3.35
PKC ζ (h)	5.0	5000	4.98	16.6	3.34
Met (D1246H)(h)	0.05	59744	0.050	0.167	3.33
Met (Y1248C)(h)	0.05	4356	0.050	0.167	3.33
Syk(h)	0.05	231	0.050	0.167	3.33
CLK1(h)	0.05	37.7	0.050	0.166	3.32
F1t4(h)	0.05	26.3	0.050	0.166	3.32
PDGFR α (D842V)(h)	0.05	18.4	0.050	0.166	3.31
DYRK2(h)	0.05	14.1	0.050	0.165	3.31
RIPK2(h)	0.05	13.5	0.050	0.165	3.30
MLK1(h)	0.05	7.64	0.050	0.164	3.28
PKC α (h)	175	5000	165	539	3.27
BrSK1(h)	11.7	130	9.9	32.2	3.25
EphA4	4.36	5000	4.50	14.51	3.22
AMPK α 2	15.8	5000	16.6	52.3	3.16
CHK2(R145W)(h)	2.99	689	3.16	9.86	3.13
eEF-2K(h)	24.4	5000	25.8	80.3	3.12
F1t3(D835Y)(h)	0.05	1.33	0.050	0.153	3.06
LKB1(h)	101	5000	105	321	3.06

[0426]

SRPK2(h)	5.46	5000	5.98	18.1	3.03
F1t3(h)	0.05	0.83	0.050	0.146	2.92
HIPK2(h)	4.85	25.0	3.85	11.1	2.89
MSK2(h)	12.9	5000	15.0	42.6	2.85
BrSK2(h)	17.3	43	10.8	29.6	2.74
CaMKI(h)	30.7	5000	37.4	101	2.70
Ros(h)	19.4	5000	24.9	64.2	2.57
FGFR1(h)	20.3	434	23.8	61.0	2.56
EphB1	12.6	625	16.0	40.2	2.50
Fyn(h)	0.655	328	0.872	2.17	2.49
mTOR(h)	27.9	5000	37.7	91.9	2.44
Pim-2(h)	5.72	63	6.57	15.7	2.39
cSRC(h)	21.5	866	28.6	67.7	2.37
CDK1/사이클린B(h)	6.57	5000	9.45	21.8	2.31
IGF-1R(h), 활성화된	19.8	391	25.8	59.1	2.29
CHK2(I157T)(h)	3.89	4412	5.7	12.9	2.26
CK1 γ 1(h)	16.9	5000	24.7	55.8	2.26
PKB β (h)	23.6	5000	34.6	77.8	2.24
CDK3/사이클린E(h)	20.1	5000	29.7	66.4	2.24
AMPK α 1	6.88	1769	10.2	22.7	2.23
EphB3	26.9	5000	39.9	88.5	2.22
PAR-1B α (h)	15.4	5000	23.1	51.0	2.20
Tec(h) 활성화된	5.04	5000	7.6	16.8	2.19
DAPK2(h)	22.9	123	24	53.2	2.19
IRAK4(h)	7.67	764	12	25.0	2.16
PAK5(h)	19.7	5000	30	65.1	2.16
TAO1(h)	13.2	5000	20	43.6	2.15
IRAK1(h)	14.5	3679	22	47.9	2.15
ULK2(h)	151	5000	219	469	2.15
CDK2/사이클린E(h)	19.0	5000	29.2	62.7	2.14
MuSK(h)	15.5	5000	24.0	51.4	2.14
MAPK1(h)	19.4	5000	29.9	64.0	2.14
NEK2(h)	21.5	5000	33.5	71.0	2.12
PDGFR α (h)	35.2	2843	53.9	114	2.11

[0427]

PAK1(h)	37.6	5000	58.4	123	2.11
Tie2(Y897S)(h)	32.2	5000	50.6	106	2.09
PDGFR β (h)	24.7	5000	39.0	81.5	2.09
SRPK1(h)	3.65	5000	5.85	12.2	2.08
EphA7	44.3	5000	70.3	145	2.06
Pyk2(h)	30.8	5000	49.3	101	2.05
Tie2 (h)	26.8	5000	43.3	88.3	2.04
MINK(h)	8.85	5000	14.4	29.4	2.04
CHK1(h)	29.2	5000	47.2	96.0	2.03
Arg(h)	9.13	3417	15.1	30.3	2.01
ULK3(h)	19.4	5000	32.0	64.0	2.00
cKit (D816V)	7.43	5000	12.4	24.7	1.98
FGFR4(h)	3.52	5000	5.98	11.7	1.96
오로라-A	11.1	91	14.8	28.9	1.95
MST3(h)	24.4	2027	40.7	79.2	1.95
Mer(h)	10.9	140	15.8	30.8	1.94
CDK2/사이클린A(h)	38.0	5000	64.1	125	1.94
PASK(h)	8.70	5000	14.9	28.9	1.94
CaMKII β (h)	16.8	1519	28.2	54.7	1.94
Ab1(T3151)	5.47	801	9.26	17.9	1.94
WNK2(h)	13.7	5000	23.6	45.4	1.93
CaMKII γ (h)	7.13	102	10.6	20.4	1.92
Ax1(h)	17.4	5000	30.0	57.6	1.92
KDR(h)	1.94	5000	3.38	6.47	1.92
PDK1(h)	19.9	5000	34.3	65.8	1.92
MST4(h)	35.0	5000	60.2	115	1.91
Rsk1(h)	3.27	2483	5.72	10.9	1.90
SGK3(h)	29.5	5000	51.1	96.9	1.89
MAPKAP-K2(h)	29.8	5000	52.1	97.9	1.88
PAK4(h)	24.6	5000	43.3	81.2	1.88
CDK6/사이클린D3(h)	38.1	5000	66.5	125	1.88
SGK(h)	32.9	5000	57.9	108	1.87
MKK7 β (h)	35.0	5000	61.7	115	1.86
p70S6K(h)	1.12	743	2.00	3.72	1.86

[0428]

TAO3(h)	16.7	5000	29.8	55.3	1.86
MST2(h)	18.9	5000	33.7	62.4	1.85
FGFR2(h)	25.6	5000	45.6	84.5	1.85
Fer(h)	40.2	5000	71.5	132	1.84
ZAP-70(h)	11.7	5000	21.4	38.9	1.82
Fgr(h)	12.8	105	18.3	33.2	1.82
EphA3	24.7	5000	44.9	81.4	1.81
CDK5/p25(h)	13.2	5578	24.5	43.8	1.79
PKB α (h)	33.4	5000	61.3	110	1.79
IKK β	35.3	5000	65.5	116	1.77
NLK(h)	25.0	5000	46.7	82.4	1.77
JAK3(h)	18.6	5000	34.8	61.4	1.76
WNK3(h)	17.6	5000	33.0	58.1	1.76
BTk(h)	7.09	5000	13.5	23.6	1.75
PKG1 α (h)	25.6	5000	48.2	84.2	1.75
Ron(h)	8.97	5000	17.1	29.8	1.74
MARK1(h)	6.66	5000	12.7	22.1	1.74
Lck(h)	24.0	444	41.0	71.1	1.74
ROCK-I(h)	55.9	5000	105	182	1.74
TAO2(h)	14.7	5000	28.2	48.7	1.73
PKG1 β (h)	19.3	5000	37.0	63.8	1.73
c-RAF(h)	21.2	5000	40.5	69.9	1.72
Fes(h)	24.2	5000	46.4	79.7	1.72
SGK2(h)	28.3	5000	54.4	93.2	1.71
DAPK1(h)	83.1	5000	156	267	1.71
LRRK2(h)	36.6	327	56.5	96.7	1.71
GSK3 α (h)	5.67	60.0	9.09	15.5	1.70
ErbB4	27.2	5000	52.6	89.5	1.70
EGFR(T790M)	33.8	231	50.0	84.1	1.68
Hck(h)	17.3	97.1	24.3	40.8	1.68
PKC γ (h)	14.4	5000	28.6	47.8	1.67
CLK4(h)	0.0181	34.7	0.0363	0.0604	1.66
ROCK-II(h)	18.5	5000	36.7	61.0	1.66
HIPK1(h)	27.3	117	35.6	59.0	1.66

[0429]

Bmx(h)	5.46	721	10.8	17.9	1.65
TSSK2(h)	30.2	5000	60.1	99.2	1.65
MLCK(h)	22.5	5000	45.3	74.2	1.64
FGFR3(h)	10.7	5000	21.6	35.4	1.64
MSK1(h)	52.3	5000	105	170	1.63
TSSK1(h)	21.5	5000	44.4	ã	1.60
GRK7	42.0	5000	86.4	137	1.59
FGFR2(N549H)(h)	22.4	388	41.4	65.9	1.59
EphA5	32.4	5000	67.4	106	1.58
Met(h)	53.7	2538	108	171	1.57
PKB γ (h)	31.2	5000	65.2	102	1.57
EGFR(T790M,L858R)	16.9	60.1	21.8	34.1	1.56
TYK2(h)	31.7	82.7	35.8	55.8	1.56
PAK6(h)	29.3	5000	62.3	96.3	1.55
IKK ε	37.2	5611	79.2	122	1.54
ZIPK(h)	16.8	5000	36.1	55.6	1.54
EGFR(L858R)	43.1	5000	92.3	141	1.53
ALK4(인슐린 수용체 패밀리)	136	5000	282	427	1.52
PKC Θ (h)	28.6	5000	62.1	94.0	1.51
EphA2	30.7	2613	65.9	100	1.51
SIK(h)	13.5	59.7	19.6	29.4	1.50
IKK α	46.2	5000	100	151	1.50
ASK1(h)	21.3	132	34.6	51.5	1.49
SAPK4(h)	75.8	5000	164	244	1.49
CLK2(h)	0.050	67.1	0.113	0.166	1.48
NEK6(h)	22.9	5000	51.2	75.4	1.47
EphA1	20.6	76.2	28.9	42.1	1.46
JAK1(h)	11.1	165	22.0	31.9	1.45
CHK2(h)	1.98	468	4.50	6.53	1.45
CDK9/사이클린 T1(h)	11.4	27.2	13.3	19.2	1.45
TrkB(h)	6.33	357	14.0	20.3	1.45
CaMKI δ (h)	34.8	5000	79.0	114	1.44
Tie2(R849W)(h)	17.2	5000	39.5	56.8	1.44
MAPKAP-K3(h)	50.6	5000	115	165	1.44

[0430]

HIPK3(h)	7.53	51.4	13.1	18.7	1.43
ALK(인슐린 수용체 패밀리)	7.74	5000	18.0	25.7	1.43
CDK7/사이클린H/MAT1(h)	41.7	5000	96.0	136	1.42
cKit(V560G)	3.12	0.05	0.0500	0.0709	1.42
LIMK1(h)	28.0	72	34.4	48.8	1.42
IR	49.0	5128	113	160	1.41
STK25(h)	44.6	5000	104	146	1.41
PTK5(h)	33.5	60	34.8	48.6	1.40
Fms(Y969C)(h)	23.4	18	14.0	19.4	1.39
mTOR/FKBP12(h)	39.5	5000	92.9	129	1.39
MRCK β (h)	31.2	5000	73.9	102	1.39
EGFR(L861Q)	17.4	77	27.6	37.9	1.37
SAPK3(h)	123	5000	284	389	1.37
FAK(h)	64.9	5000	153	210	1.37
Ret(V804M)(h)	3.13	2320	7.61	10.4	1.37
EphB2	0.91	89	2.19	2.96	1.35
Abl (H396P)	5.15	127	11.7	15.7	1.34
Txk(h)	8.00	168	18.0	24.0	1.33
CK1 γ 2(h)	3.14	111	7.4	9.8	1.33
MRCK α (h)	52.2	5000	129	170	1.32
FGFR1(V561M)(h)	17.7	668	42.5	55.4	1.31
EphA8	51.5	5000	129	168	1.30
Src(1-530)(h)	7.60	37	13.2	17.2	1.30
Wee1(h)	52.9	5000	133	172	1.29
PKC ι (h)	14.6	5000	38.2	48.4	1.27
CDK5/p35(h)	14.4	5000	37.6	47.5	1.26
CK1 δ (h)	19.0	5000	50.9	62.8	1.23
오로라-B	0.0181	10	0.0500	0.0602	1.20
PKA(h)	44.3	5000	121	145	1.20
CaMKII δ (h)	2.53	59	6.40	7.66	1.20
B-Raf(h)	41.2	5000	114	135	1.18
DDR2(h)	32.9	5000	91.9	108	1.18
Itk(h)	0.967	5000	2.78	3.22	1.16
PI3 키나아제	25.0	5000	71.5	82.4	1.15

[0431]

(p110a(E542K)/p85a)(h)					
CaMKIV(h)	50.7	5000	144	165	1.14
Abl(Y253F)	4.28	93.4	11.4	12.9	1.13
Abl	5.24	4975	15.5	17.4	1.12
MST1(h)	27.8	5000	81.7	91.6	1.12
오로라-C	48.3	13.4	15.4	17.1	1.11
Rsk4(h)	7.68	5000	23.5	25.5	1.08
MEK1(h)	42.3	5000	130	138	1.06
F1t1	0.00683	119	0.0216	0.0228	1.06
PKC η (h)	330	5000	908	952	1.05
TLK2(h)	5128	5000	5000	5038	1.01
Abl(Q252H)	4.59	143	14.2	14.2	1.00
DMPK	5000	5000	5000	5000	1.00
JNK1 α 1(h)	5000	5000	5000	5000	1.00
JNK2 α 2(h)	5000	5000	5000	5000	1.00
PIP5K1a(h)	5000	5000	5000	5000	1.00
PKC β 1(h)	5000	5000	5000	5000	1.00
PKC ϵ (h)	5000	5000	5000	5000	1.00
PKD2(h)	5000	5000	5000	5000	1.00
P1k1(h)	5000	5000	5000	5000	1.00
P1k3(h)	5000	5000	5000	5000	1.00
TGFB β 1(h)	5000	5000	5000	5000	1.00
VRK2(h)	5000	5000	5000	5000	1.00
JAK2(h)	145	5000	451	451	1.00
EphB4	0.140	91.3	0.472	0.465	0.985
Ret(h)	0.006	64.7	0.022	0.020	0.931
Ret(V804L)(h)	0.436	118	1.55	1.44	0.927
NEK3(h)	10.7	5000	38.8	35.6	0.917
Lck(h) 활성화된	9.7	47.4	24.1	21.9	0.911
B-Raf(V599E)(h)	28.4	1364	100	90.4	0.903
Hck(h) 활성화된	15.0	45.8	31.8	28.3	0.891
Pim-3(h)	55.5	24.5	33.3	29.4	0.884
Blk(h)	0.122	100	0.466	0.406	0.870
Rsk2(h)	0.753	966	2.91	2.50	0.860

[0432]

Ab1 (M351T)	3.59	272	13.5	11.6	0.860
SAPK2b(h)	50.3	5000	201	164	0.814
STK33(h)	0.0121	5000	0.050	0.040	0.804
MAPK2(h)	53.3	5000	218	173	0.794
GRK5(h)	229	5000	874	689	0.789
TrkA(h)	0.414	103	1.83	1.37	0.746
Snk(h)	456	5000	1688	1253	0.742
PAK2(h)	39.5	5000	178	129	0.725
Rsk3(h)	0.66	1759	3.16	2.18	0.692
PIP4K2a(h)	14.0	5000	71.5	46.5	0.650
PDGFR α (V561D)(h)	1.44	0.0227	0.050	0.032	0.645
Src(T341M)(h)	29.1	31.7	58.0	30.9	0.533
BRK(h)	0.850	5000	5.45	2.83	0.519
NEK7(h)	64.4	5000	456	208	0.457
CK2 α 2(h)	22.2	0.0121	0.050	0.017	0.344
Haspin(h)	0.605	250	6.51	2.00	0.308
ARK5(h)	0.477	247	5.85	1.58	0.271
PI3 키나아제 (p110a(E545K)/p85a)(h)	42.7	5000	559	140	0.250
SAPK2a(h)	366	5000	5000	1041	0.208
MKK6(h)	361	5000	5085	1029	0.202
DCAMKL2(h)	304	5000	5000	887	0.177
SAPK2a(T106M)(h)	234	5000	5000	703	0.141
PI3 키나아제 (p110a/p65a)(h)	98.0	5000	2825	312	0.111
PI3 키나아제 (p110d/p85a)(h)	141	5000	5000	442	0.088
Yes(h)	0.0359	60.2	1.66	0.120	0.072
PI3KC2g(h)	300	58.3	1609	76.8	0.048
CLK3(h)	0.0171	5000	3.61	0.0572	0.016
IGF-1R(h)	79.0	0.191	78.4	0.273	0.003
IRR(h)	9.69	0.050	25.1	0.0713	0.0028
PI3KC2a(h)	0.050	5000	5000	0.167	0.00003

† 방정식 $[1/(\text{예상된 } IC_{50})] = [0.3/IC_{50PC9p}] + [0.7/IC_{50\text{베르가모트}}]$ 을 이용하여 추정됨

상기 확인된 키나아제는 모두, 본원에서 제공된 단백질 키나아제 조정 조성물에 의해 조정될 수 있다.

다음의 단락은 CI >1.05에 의해 증거된 바와 같이 이들 물질의 상승적 상호작용에 의해 가장 많은 영향을 받는 키나아제의 세포 기능을 간단히 요약한다. 군화는 단지, 상기 키나아제가 기능하는 일차 신호 경로를 강조하기 위해 제공되고 포괄적인 것으로 의미되지 않는다.

PC10은 골격근 지방산 산화와 근육 글루코오스 흡수, 간 지방산 산화 및 케톤생성의 자극, 콜레스테롤 합성, 지방형성 및 트리글리세리드 합성의 저해, 지방세포 지질분해 및 지방형성의 저해, 그리고 췌장 베타-세포에 의한 인슐린 분비의 조절을 암시하는 Ab1, ACK1, ALK, 오로라, AMPK, CaMKII, EGFR, EphA, FAK, FGFR, GSK3, IGF-1(활성화된), IKK, IR, MAPK1, Met, MTOR, NEK1/2/6, PAK1/4/5/6, PDGFR, PI3K, PKC, ROCK1/II, RSK1/2/34, SRC 및 Syk의 키나아제 신호전달을 극적으로 및 상승적으로 조정한다.

흥미롭게도, PI3 및 MET 키나아제뿐만 아니라 인슐린 수용체 (IR) 그 자체를 비롯하여, 글루코오스 물질대사에 관련된 다수의 키나아제가 PC10 제제에 의해 상승적으로 영향을 받았다. AMPK의 양쪽 동종형 또한, PC10 제제에

의해 상승적으로 저해되었다.

- [0439] PC10은 7가지 MET 키나아제 모두를 상승적으로 저해하였다. 성체에서, MET는 상처 치유뿐만 아니라 장기 재생, 조직 재형성 및 일정한 양상의 뇌 발달에 참여한다. MET 경로는 또한, 면역 반응 및 위장관의 발달과 수복을 조절한다.
- [0440] MET는 간세포 성장 인자/HGF 리간드에 결합함으로써 세포외 기질로부터 신호를 세포질 내로 전달하는 수용체 티로신 키나아제이다. 이것은 증식, 산란, 형태형성 및 생존을 비롯한 많은 생리학적 과정을 조절한다. 세포 표면에서 리간드 결합은 하류 신호전달 분자에 대한 도킹 부위를 제공하는 세포내 도메인 상에서 MET의 자가인산화를 유도한다. 리간드에 의한 활성화 이후에, PI3-키나아제 아단위 PIK3R1, PLCG1, SRC, GRB2, STAT3 또는 어댑터 GAB1와 상호작용한다.
- [0441] 3가지 오로라 키나아제 모두 PC10에 의해 상승적으로 저해되었다. 대부분의 인간 암 세포는 염색체 불안정 및 이수성을 유발하는, DNA의 양 또는 조직화에서 변화에 의해 특징화된다. 여러 유사분열성 키나아제, 그 중에서도 특히 오로라 키나아제는 유사분열을 통해 세포의 진행을 조절한다. 지금까지 인간에서 3가지 오로라 키나아제가 확인되었다: 오로라-A, 오로라-B 및 오로라-C. 오로라 키나아제는 최근에, 항암 요법에서 잠재적 표적으로서 확인되었고, 그리고 다양한 오로라-A 및 오로라-B 키나아제 저해제가 개발 중에 있다 [Kitzen, J. J., de Jonge, M. J., and Verweij, J. (2010) Aurora kinase inhibitors, Crit Rev Oncol Hematol 73, 99-110]. 암성 세포에서, 이들 효소의 과다발현은 암의 홀마크인 이수체 세포를 창출하는, 유전 정보의 불평등한 분포를 유발한다.
- [0442] Abl의 6가지 동종형 중에서 4가지는 PC10에 의해 상승적으로 저해되었다. Abl은 세포 성장 및 생존에 연계된 많은 핵심 과정, 예를 들면, 세포외 자극에 대한 응답으로 세포골격 재형성, 세포 운동성 및 부착, 수용체 세포내 섭취, 자가포식, DNA 손상 반응 및 아폽토시스에서 일정한 역할을 수행하는 비-수용체 티로신-단백질 키나아제이다.
- [0443] **실시예 14**
- [0444] 정상적인 개체 및 당뇨병전증성 개체에서 PC10의 임상적 사정
- [0445] 상기 PC10 포물러의 임상적 안전성 및 효력은 개방 표지, 관찰 임상 시험에서 연구되었다. 연구 개체군은 다음의 지질 변수를 포괄적으로 전시하는, 18세 내지 72세 사이의 남성 및 여성을 포함하였다: 혈청 트리글리세리드 ≥ 150 mg/dl 및/또는 혈청 저밀도 지질단백질 콜레스테롤 (계산된) ≥ 150 mg/dl. 12-주 연구 동안, 개체는 저녁 식사와 함께 하루 1회 2, 3 또는 4개 캡슐로서 섭취되는 500, 750, 또는 1000 mg의 PC10을 각각 제공받는 3가지 군 중에서 한 가지에 배정되었다.
- [0446] 개체는 시험 참여 동안 변화 없이,식이, 운동 및 마음 신체 정신 훈련을 비롯한 그들의 현재 생활양식을 유지하도록 지시되었다. 개체는 또한, 연구 중에 있는 동안 그들의 현재 처방, 비-처방 약제, 의학적 식품 또는 영양 보충제를 변화시키지 않도록 지시되었다.
- [0447] 1, 2 및 3 개월 시점에, 전체 혈구 계산 (CBC), 완전한 물질대사 패널 (CMP), 전체 콜레스테롤을 비롯한 공복 지질 패널, 트리글리세리드, HDLc, LDLc, oxLDL, MPO, PAI-1, 그리고 HbA1c를 포함하는 분석을 위해 혈액이 뽑혀졌다.
- [0448] 이러한 12-주 시험 동안, 500, 750, 또는 1000 mg/일 군 (N=35)에서 PC10에 관련된 어떤 부작용도 보고되지 않았다. 500 mg PC10 (n=11)의 잠재적 상업적인 제제에 대해서만 효력이 사정되었다.
- [0449] 표 15는 3 개월에 걸쳐 매일 500 mg의 PC10 제제를 소비하는 개체에서 중앙 지질 변수에서 변화 (초기 - 3개월)를 요약한다. 통계학적으로 유의한 변화는 11명의 상기 군에 대한 전체 콜레스테롤, 전체 콜레스테롤/HDL 정액, LDL-c (계산된), 아포 B 및 비-HDL에서 확인되었다. 전체 콜레스테롤에서 7% 변화 및 LDL-c (계산된)에서 10% 변화는 임상적으로 유의미한 것으로 고려된다.
- [0450] 추가적으로, HbA1C $\geq 5.5\%$ 를 갖는 개체 (이들 모두 2보다 큰 HOMA 점수로 인슐린 내성이었다)에 대한 하위군 분석이 수행되었다. 통계학적으로 유의한 변화는 8명 개체의 이러한 군에서 전체 콜레스테롤, 전체 콜레스테롤/HDL 정액, LDL-c (계산된), 아포 B, LDL-c (계산된)/HDL 비율, oxLDL, oxLDL/HDL 비율, 비-HDL, 트리글리세리드, TG/HDL 비율 및 플라스미노겐 활성인자 저해제-1 (PAI-1)에서 확인되었다. 전체 콜레스테롤에서 10% 변화, LDL-c (계산된)에서 10% 변화, oxLDL에서 19% 변화, TG에서 27% 변화 및 PAI-1에서 37% 변화는 임상적으로 유

의미하고 PC10 제제의 넓은 작용 범위를 증명한다.

표 15

[0451] 3 개월에 걸쳐 매일 500 mg의 PC10 제제를 소비하는 모든 개체 및 상승된 HbA1c을 갖는 개체의 부분집합에서 지질 생물마커의 중앙 변화

	전체 (n=11)		HbA1c >5.4 (n=8)†	
변수	중앙 변화 (변화 %)	P *	중앙 변화 (변화 %)	P*
중량	0.0 (0.0)	NS	1.0 (0.0)	NS
전체 콜레스테롤	-20 (-7.0)	0.003	-23 (-10)	0.008
HDL	-10 (-3.0)	NS	4.0 (8.0)	NS
콜레스테롤/HDL	-2.0 (-26)	0.024	-2.5 (-45)	0.016
LDL	-19 (-10)	0.012	-21 (-10)	0.031
oxLDL	-6.0 (-10)	NS	-14 (-19)	0.047
APOB	-4.0 (-3.0)	0.037	-7.0 (-4.0)	0.016
oxLDL/HDL	-0.2 (-17)	NS	-0.3 (-25)	0.039
비-HDL	-16 (-7.0)	0.007	-21 (-11)	0.008
트리글리세리드	-24 (-9.0)	NS	-35 (-27)	0.039
LDL/HDL	-0.3 (-7.0)	NS	-0.4 (-10)	0.031
PAI-1	-4.0 (-20)	NS	-7.0 (-37)	0.047

[0452] *P-값은 중앙의 윌콕슨 부호 순위 검증을 이용하여 기준선으로부터 12 주까지 변화의 비율의 로그-정규 분포를 이용하여 연산되었다. 귀무 가설은 제로의 기준선으로부터 평균 변화를 가정하였다. NS = 유의하지 않음 (P>0.05) † 5.4보다 큰 HbA1c을 갖는 선별된 개체의 하위군; 굵은 글씨체는 하위군 차이를 강조한다.

[0453]

[0454] 양쪽 군에서 죽상경화증의 발달의 가장 유의미한 위험 요인인 것으로 많이 고려되는 oxLDL 수준에 대한 PC10의 효과가 특히 주목을 받았다 [Johnston, N., Jernberg, T., Lagerqvist, B., Siegbahn, A., and Wallentin, L. (2006) Improved identification of patients with coronary artery disease by the use of new lipid and lipoprotein biomarkers, Am J Cardiol 97, 640-645]. 전체 군의 경우에, 완결 시점에 개체를 거의 저위험군에 배치시키는 10% 감소가 있었다. 하위군은 중간 위험에서 시험을 시작하고, 그리고 완결 때에 저위험군으로 하락 할 만큼 향상되었다. 관상 동맥 질환의 발달에 대한 중요한 위험 요인에서 이러한 감소는 건강한 노화를 증진하는 추가 기회를 제공한다. 포물리의 항산화제 성분은 oxLDL 수준을 낮추는데 조력하고 건강한 콜레스테롤 대사를 증진하여 기관계 보호를 제공하는 기능을 한다.

[0455] 이것은 oxLDL을 감소시키는, 베르가모트를 내포하는 제제의 첫 번째 임상적 증명이다. 게다가, PC10의 나머지 과일 및 약초 성분은 본 연구에서 이용된 용량에서 oxLDL을 감소시키는 것으로 밝혀진 바가 없다 - PC10 및 관련된 제제의 개발에 들어가 있는 협조된 상승 작용의 추가 징조.

[0456] **실시예 15**

[0457] LDL 산화의 탈체 저해에 대한 PC8 및 베르가모트 (PC10)의 상승적 상호작용

[0458] 대상 - 본 실시예의 목적은 LDL 산화의 탈체 저해에 대한 피토복합체 및 베르가모트의 다양한 형태 사이에 상승적 상호작용을 증명하는 것이다.

[0459] 방법 - 이러한 방법은 Pryor 및 동료 [Pryor, W. A.; Cornicelli, J. A.; Devall, L. J.; Tait, B.; Trivedi, B. K.; Witiak, D. T.; Wu, M. A rapid screening test to determine the antioxidants potencies of natural and synthetic antioxidants. J. Org. Chem. 1993, 58, 3521-3532]에 의해 보고된 바와 같이 Cu(II) 또는 azo 개시자에 의한 리놀레산 또는 LDL의 자동산화를 인위적으로 유도한다. 자동산화의 진행은 234 nm에서 UV 흡광도에 의해 모니터링된다.

[0460] 물질 - PC8, PC9f, PC9p 및 베르가모트가 본 실시예에서 이용되고, 그리고 이들 조성물은 앞선 실시예에서 설명된 바와 같다.

- [0461] 계산 - 중앙 저해 농도 (IC₅₀)는 중간 효능을 균등하게 둘러싸는 최소한 4가지 농도로부터 계산된다. 병용 지수 (CI)는 앞서 설명된 바와 같이 연산된다.
- [0462] 결론 - PC8 플러스 베르가모트, PC9f 플러스 베르가모트, 그리고 PC9f 플러스 베르가모트에 대한 CI는 모두 3.0 보다 큰데, 이것은 LDL의 탈체 산화의 예방에서 고도의 상승 작용을 지시한다. 이들 결과는 실시예 14의 임상 소견을 뒷받침하고, 그리고 이들 조합에 대한 산화된 LDL의 저해의 신규성을 강조한다.
- [0463] 따라서, 교시된 다양한 제제 사이에서, 여러 형상에 비하여 서로 다른 산화제를 향한 상승적 항산화 활성을 전 시하는 과일 및 약초의 추출물의 신규한 방법 및 조성물이 개시되었다.
- [0464] 실시예 16
- [0465] 페록시니트라이트 형성의 저해를 통한 피토복합체 (PC4)
- [0466] 본 실시예는 대식세포 ONOO⁻ 생산의 상승적 저해제로서 기능하는 PC4.1 또는 PC4.2의 첨가로, 앞서 설명된 바와 같은 산화 스트레스와 연관된 대사 장애에 대해 표적화된 제제의 기능의 증강을 위한 포물리를 설명한다 (도면 2를 참조한다). 증가된 산화 스트레스 및 염증과 연관된 병리학적 상태 (심근 경색, 허혈성 심장 질환, 심근염, 심근병증, 고혈압, 비만, 만성 중독 등) 하에, NO 및 초과산화물 (O₂⁻)은 반응하여 ONOO⁻을 형성하고, 이것은 지 질 과산화, 산화 및 질화에 의한 효소 및 다른 단백질의 비활성화, 그리고 또한 스트레스 신호전달 효소, 예를 들면, 그 중에서도 특히 매트릭스 금속단백분해효소 및 골수세포형과산화효소의 활성화를 통해 세포 손상을 유도한다. 이런 스트레스 신호전달은 이들 상태를 해소하도록 본래 설계된 많은 산물의 약화를 유발한다.
- [0467] 특정한 산물 제제와 합동으로 치료량의 PC4.1 또는 PC4.2의 투여는 산화 스트레스를 완화시키고 산물 성과를 향상시키는 기능을 할 것이다. PC4.1 또는 PC4.2가 증강된 성과에 유용할 제제의 실례는 다음의 표에서 발견될 수 있다. 하지만, 주목할 만한 것은 PC8, PC9 및 PC10으로 전술한 다른 제제 역시 일부 구체예에서 이용될 수 있었다는 점이다.

표 16

- [0468] 아르기닌 및 수박 추출물을 갖는 PC4.1 제제

항목 설명	양 [mg]
L-아르기닌 [과립성]	2500
구연산	2500
홍당무 뿌리	3000
자연 감귤류 감미료 [CitriSweet(TM)]	430
말산	400
석류 과일 주스 농축물	375
자일리톨 [벌크]	500
이산화실리콘 [Syloid® 244]	170
티아민 (B1) (티아민 모노니트레이트) [91% B1]	110
칼슘 아스코르브산염 [83% vit C, 9% Ca]	95
감귤류 블렌드 자연 향미 [WONF]	85
월귤나무 자연 향미	85
산화마그네슘 [60% Mg, 분말]	84
스테비아 잎 추출물	66
사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀]	30
수박 전체 과일 추출물 [20% 시트룰린]	23
비타민 D3 (콜레칼시페롤) [100,000 IU/g, 100 SD/S]	16
녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된]	15
D-리보오스	10
포도 껍질 추출물	5
적포도 폴리페놀 추출물 [ExGrape(TM) 적포도주 추출물]	5
포도씨 추출물 [MegaNatural®]	5
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1]	5
엽산 [10%, 분쇄]	3
비타민 B6 (엽산피리독신) [82% B6]	3

비타민 B12 (시아노코발라민) [1%, 분쇄]	0.9
이눌린 (치커리 뿌리 추출물) [HD 식품 등급]	2500
L-글루타민	1000

표 17

[0469]

산화질소의 증강된 생산을 위한 아르기닌 및 시트룰린을 갖는 PC4.1 제제

항목 설명	양 [mg]
L-아르기닌 [과립성]	20
구연산	1000
홍당무 뿌리	3000
자연 감귤류 감미료 [CitriSweet(TM)]	300
말산	400
이산화실리콘 [Syloid® 244]	170
티아민 (B1) (티아민 모노니트레이트) [91% B1]	110
칼슘 아스코르브산염 [83% vit C, 9% Ca]	95
감귤류 블렌드 자연 향미 [WONF]	85
월귤나무 자연 향미	85
산화마그네슘 [60% Mg, 분말]	84
스테비아 잎 추출물	50
사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀]	30
비타민 D3 (콜레칼시페롤) [100,000 IU/g, 100 SD/S]	7.5
녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된]	15
포도 껍질 추출물	5
적포도 폴리페놀 추출물 [ExGrape(TM) 적포도주 추출물]	5
포도씨 추출물 [MegaNatural®]	5
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1]	5
엽산 [10%, 분쇄]	1
비타민 B6 (엽산피리독신) [82% B6]	3
비타민 B12 (시아노코발라민) [1%, 분쇄]	0.9
L-시트룰린	2500

표 18

[0470]

산화질소의 증강된 생산을 위한 아르기닌을 갖는 PC4.1 제제

항목 설명	양 [mg]
L-아르기닌 [과립성]	5100
구연산	2000
홍당무 뿌리	2000
자연 감귤류 감미료 [CitriSweet(TM)]	430
말산	400
석류 과일 주스 농축물	375
자일리톨 [벌크]	250
이산화실리콘 [Syloid® 244]	170
티아민 (B1) (티아민 모노니트레이트) [91% B1]	110
칼슘 아스코르브산염 [83% vit C, 9% Ca]	95
감귤류 블렌드 자연 향미 [WONF]	85
월귤나무 자연 향미	85
산화마그네슘 [60% Mg, 분말]	84
스테비아 잎 추출물	66
사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀]	30
수박 전체 과일 추출물 [20% 시트룰린]	23
비타민 D3 (콜레칼시페롤) [100,000 IU/g, 100 SD/S]	16

녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된]	15
D-리보오스	10
포도 껍질 추출물	5
적포도 폴리페놀 추출물 [ExGrape(TM) 적포도주 추출물]	5
포도씨 추출물 [MegaNatural®]	5
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1]	5
엽산 [10%, 분쇄]	3
비타민 B6 (엽산피리독신) [82% B6]	3
비타민 B12 (시아노코발라민) [1%, 분쇄]	0.9

표 19

피토스테롤을 갖는 PC4.2 제제

[0471]

항목 설명	양 [mg]
말토덱스트린 [M100 IP]	1453
수크랄로스	30
초콜릿 자연 향미	467
코코아 [처리된 w/ 알칼리, 10-12% 지방]	2333
해바라기 오일 크림 (우유, 콩)[RichmixSun50 HT, ALLERG]	2147
CLA (공액 리놀레산) (우유) [클라리놀(TM), ALLERG]	156
칼슘 카세인염 (우유 함유) [ALLERGEN]	2213
유장 단백질 농축물 (우유, 콩) [80% 인스턴트화된 ALLER]	15625
분리유청단백 (우유) [인스턴트화된, ALLERGEN]	8203
크산탄 겜 [켈트롤(TM) Tf]	373
사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀]	30
녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된]	15
포도씨 추출물 [MegaNatural®] / 비티스 비니페라 (Vitis vinifera)	5
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1]	5
피토스테롤	2000

표 20

산화된 LDL의 증강된 감소를 위한 PC4.2 베르가모트 과일 추출물 제제

[0472]

항목 설명	양 [mg]
베르가모트 오렌지 과일 추출물	250
사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀]	30
녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된]	15
포도씨 추출물 [MegaNatural®] / 비티스 비니페라 (Vitis vinifera)	5
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1]	5
셀룰로오스 [히드록시프로필 셀룰로오스, 클루셀 Nutra® D]	10
스테아르산마그네슘 (식물성)	16.25
셀룰로오스 [크로스카르멜로스 나트륨, 변형된 셀룰로오스 겜]	40
이산화실리콘 [Syloid® 244]	3.12

표 21

[0473]

증강된 해독을 위한 PC4.2 제제

항목 설명	양 [mg]
브로콜리 꽃 / 브라시카 올레아체아 이탈리아 (Brassica oleracea var. italica)	18
사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀] / 말루스 푸밀라 (malus pumila)	1.8
양배추 잎 / 양배추 (Brassica oleracea var. capitata)	0.480
당근 뿌리 / 당근 (Daucus carota)	0.480
아마씨 / 아마 (Linum usitatissimum)	36
포도씨 추출물 [MegaNatural®] / 비티스 비니페라 (Vitis vinifera)	0.300
녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된] / 차나무 (Camellia sinensis)	0.900
구아 검 [Tico-LV] / 구아검 (Cyamopsis tetragonoloba)	36
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1] / 올리브 (Olea europaea)	0.300
홍당무 뿌리 / 사탕무 (Beta vulgaris)	0.480
로즈마리 잎 / 로즈마리 (Rosmarinus officinalis)	0.480
스테비아 잎 추출물 / 스테비아 (Stevia rebaudiana)	1.8
토마토 과일 / 토마토 (Solanum lycopersicum)	0.480
강황 근경 / 쿠르쿠마 롱가 (Curcuma longa)	0.480
사일류 겔겔질 [50] / 플랜타고 오바타 (Plantago ovata)	187.920
아라비아 고무 (Talha) / 아카시아 세알 (Acacia seyal)	36
사과 과일 섬유 [40 메쉬]	108
구연산	30
감귤류 블렌드 자연 향미 [WONF]	10.5
프룩토오스	60
L-글루타민	150
이눌린 (치커리 뿌리 추출물) [HD 식품 등급]	150
나트륨 구리 클로로필린	6.0
아연 구연산염 [32% Zn, 이수화물]	0.240

표 22

[0474]

증강된 해독을 위한 PC4.2 제제

항목 설명	양 [mg]
브로콜리 꽃	1000
양배추 잎	8
당근 뿌리	8
홍당무 뿌리	8
로즈마리 잎	8
토마토 과일	8
강황 근경	1000
아마씨	600
구아 검 [Tico-LV]	600
스테비아 잎 추출물	30
사일류 겔겔질 [50]	3132
아라비아 고무 (Talha)	600
사과 과일 섬유 [40 메쉬]	1800
L-글루타민	2500
프룩토오스	1000
이눌린 (치커리 뿌리 추출물) [HD 식품 등급]	2500
사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀]	30
녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된]	15
포도씨 추출물 [MegaNatural®]	5
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1]	5
아연 구연산염 [32% Zn, 이수화물]	4
구연산	750

레몬 자연 향미	500
----------	-----

표 23

[0475]

증강된 항산화 활성을 위한 PC4.2 멀티비타민 제제

항목 설명	양 [mg]
비오틴 [1% 분쇄]	4.5
크롬 염화물 (2%)	2.0
구리 글루콘산염 [14% Cu]	3.9
비타민 B12 (시아노코발라민) [1%, 분쇄]	0.4428
셀룰로오스 [MCC, Endurance(TM) VE-090]	105
엽산 [10%, 분쇄]	0.64
비타민 B6 (염산피리독신) [82% B6]	5.4
리보플라빈 (B2) [100%, 유형 S]	6.0
티아민 (B1) (티아민 모노니트레이트) [91% B1]	7.9
비타민 A 팔미트산염 [500,000 IU/gm]	2.7
비타민 D3 (콜레칼시페롤) [100,000 IU/g, 100 SD/S]	2.0
셀룰로오스 [히드록시프로필 셀룰로오스, 클루셀 Nutra® D]	10
루테인 [5%, VG 과립]	20
셀룰로오스 [크로스카르멜로스 나트륨, 변형된 셀룰로오스 겔]	40
인산이칼슘 [무수성]	382.5
비타민 C (아스코르빈산) [97%, C97 SF]	155
셀룰로오스 [Avicel® pH 200, 미정질]	130
베타카로틴 [20%, CWD]	8.1
판토텐산 (d-칼슘 판토텐산염) [90%]	20.9
비타민 E 700 IU, IP NON GMO (d-알파 토코페릴 아세트산염)	43
스테아르산 (식물성) [Hystrene® NF]	50
산화마그네슘 [60% Mg, 과립성]	91
스테아르산마그네슘 (식물성)	16.25
니아신아미드 [97%, 미세한 과립성]	18
나트륨 구리 클로로필린	2.5
이산화실리콘 [Syloid® 244]	3.12
아연 글루콘산염 [13.8% Zn, 미세한 과립성]	65
사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀]	30
녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된]	15
포도씨 추출물 [MegaNatural®] / 비티스 비니페라 (Vitis vinifera)	5
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1]	5

표 24

[0476]

증강된 체중 감소 활성을 위한 PC4.2 식사 대체 포뮬러

항목 설명	포뮬러 1	포뮬러 2	포뮬러 3
서빙 크기 (g)	46	45	45
칼로리	184	180	173
지방 (g)	5	3	5
포화 지방 (g)	2	1	1
트랜스 지방 (g)	0	0	0
콜레스테롤 (mg)	32	0	0
나트륨 (mg)	104	150	307
칼륨 (mg)	368	95	187
탄수화물 (g)	14	16	16
식이 섬유 (g)	5	3	3
당 (g)	5	9	8
단백질 (g)	20	20	20

피토스테롤 (mg)	2000	2000	2000
비타민 A (IU)	48	75	47
비타민 C (mg)	48	75	47
칼슘 (mg)	96	2	33
철분 (mg)	0	0	0
비타민 A (IU)	48	75	47
비타민 D (IU)	0	75	47
비타민 E (IU)	48	0	47
비타민 K (mcg)	0	0	0
티아민 (mg)	48	75	47
리보플라빈 (mg)	48	75	47
니아신 (mg)	48	75	47
비타민 B6	48	75	47
엽산염 (엽산 및 L-5-메틸테트라하이드로엽산염으로서) (mcg)	104	75	47
비타민 B12 (시아노코발라민으로서) (mcg)	48	75	47
비오틴 (mcg)	48	75	47
판토텐산 (mg)	48	75	47
사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀] (mg)	30	30	30
녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된] (mg)	15	15	15
포도씨 추출물 [MegaNatural®] / 비티스 비니페라 (Vitis vinifera) (mg)	5	5	5
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1] (mg)	5	5	5
인 (mg)	48	0	20
요오드 (mcg)	0	75	47
마그네슘 (mg)	72	0	33
아연 (mg)	0	75	47
셀레늄 (mcg)	0	75	47
구리 (mg)	0	75	47
망간 (mg)	0	75	47
크롬 (mcg)	176	75	47
몰리브덴	0	75	0
엽화물 (mg)	0	0	0

표 25

[0477]

증강된 항염증성/항산화 활성을 위한 PC4.2 쿠르쿠민 제제

항목 설명	양 [mg]
95% 쿠르쿠미노이드에 표준화된 울금 근경 추출물 (쿠르쿠마 롱가 (Curcuma longa))	550
사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀]	30
녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된]	15
포도씨 추출물 [MegaNatural®] / 비티스 비니페라 (Vitis vinifera)	5
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1]	5
셀룰로오스 [Avicel® pH 200, 미정질]	130
스테아르산마그네슘 (식물성)	16.25
이산화실리콘 [Syloid® 244]	3.12
흑색 피망 과일 추출물 (피파 니그람 (Piper nigrum))	0.40

표 26

[0478]

증강된 저혈당/항염증성 활성을 위한 PC4.2 베르베린 제제

항목 설명	양 [mg]
베르베린 (Berberis aristata)	333

사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀]	30
녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된]	15
포도씨 추출물 [MegaNatural®] / 비티스 비니페라 (Vitis vinifera)	5
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1]	5
셀룰로오스 [Avicel® pH 200, 미정질]	130
스테아르산마그네슘 (식물성)	16.25
이산화실리콘 [Syloid® 244]	3.12

표 27

[0479]

증강된 지질 저하 활성을 위한 PC4.2 어유 연성 겔 제제

항목 설명	양 [mg]
어유 ((380 mg EPA, 190 mg DHA)†	1028
사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀]	30
녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된]	15
포도씨 추출물 [MegaNatural®] / 비티스 비니페라 (Vitis vinifera)	5
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1]	5
젤라틴	300.6
물	50.1
자연 레몬 오일	29.01

[0480]

†EPA= 에이코사펜타에노산; DHA = 도코사헥사에노산

표 28

[0481]

증강된 심장보호 활성을 위한 PCx CoQ10 제제

항목 설명	양 [mg]
보조효소 Q10	100
사과 과일 추출물 [75% 폴리페놀]	30
녹차 잎 추출물 [80%, 카페인 제거된]	15
포도씨 추출물 [MegaNatural®] / 비티스 비니페라 (Vitis vinifera)	5
올리브 잎 추출물 [12%, 7:1]	5
엑스트라 버진 올리브유	100
밀랍	50
젤라틴	300.6
물	50.1

[0482]

예시적인 구체예다음의 예시적인 발명 구체예는 본 발명의 추가 양상과 관련된다.

[0483]

한 가지 실례에서 사과 과일 추출물, 포도씨 추출물, 녹차 잎 추출물, 그리고 올리브 잎 추출물을 포함하는, 개체에 투여될 때 산소 및 질소의 복수 생물학적으로 반응성 형태에 대항하여 치료 효과를 갖는 조성물이 제공되고, 여기서 상기 조성물은 조성물 내에 등가량의 임의의 단일 추출물보다 산소 및 질소의 생물학적으로 활성 형태에 대항하여 더욱 효과적이다.

[0484]

한 가지 실례에서, 조성물은 블루베리 과일 추출물, 고추 과일 추출물, 그리고 포도 껍질 추출물을 더욱 포함하고, 여기서 상기 조성물은 조성물 내에 등가량의 임의의 단일 추출물보다 산소 및 질소의 생물학적으로 활성 형태에 대항하여 더욱 효과적이다.

[0485]

한 가지 실례에서, 조성물은 베르가모트 과일 추출물, 망고스틴 과일 또는 과피 추출물, 또는 이들의 조합을 더욱 포함하고, 여기서 상기 조성물은 조성물 내에 등가량의 임의의 단일 추출물보다 산소 및 질소의 생물학적으로 활성 형태에 대항하여 더욱 효과적이다.

- [0487] *한 가지 실례에서, 조성물은 베르가모트 과일 추출물을 더욱 포함한다.
- [0488] 한 가지 실례에서, 조성물은 망고스틴 과일 추출물을 더욱 포함한다.
- [0489] 한 가지 실례에서, 조성물은 망고스틴 과피 추출물을 더욱 포함한다.
- [0490] 한 가지 실례에서, 조성물은 베르가모트 과일 추출물 및 망고스틴 과일 또는 망고스틴 과피 추출물의 조합을 더욱 포함한다.
- [0491] 한 가지 실례에서, 조성물 내에 추출물은 각각 등가량으로 존재한다.
- [0492] 한 가지 실례에서, 비율은 조성물 내에 모든 추출물에 대해 1:1이다.
- [0493] 한 가지 실례에서, 최소한 하나의 추출물은 다른 추출물과 상이한 양으로 존재한다.
- [0494] 한 가지 실례에서, 개체에서 산화 스트레스 관련된 병리를 치료하기 위한 방법은 상기 실례 중에서 한 가지에서 언급된 바와 같은 조성물의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0495] 한 가지 실례에서, 산화 스트레스 관련된 병리는 증가된 산화된 LDL 콜레스테롤 (oxLDL)이다.
- [0496] 한 가지 실례에서, 산화 스트레스 관련된 병리는 대사 증후군, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 또는 3형 당뇨병 중에서 한 가지이다.
- [0497] 한 가지 실례에서, 산화 스트레스 관련된 병리는 누출성 소화관, 내독소혈증, 또는 염증성 장 질환 중에서 한 가지이다.
- [0498] 한 가지 실례에서, 산화 스트레스 관련된 병리는 비만, 골관절염 및 류마티스성 관절염을 비롯한 염증 상태, 크론병, 전립선 과형성, 허부 요도관 증상, 폐 동맥성 고혈압, 축소된 운동 능력, 조기 사정, 여성 성욕 저하, 울혈성 장애, 심부전증, 폐 고혈압, 다양한 심혈관 질환, 운동 기능장애, 알츠하이머병을 비롯한 인지 장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식, 다발성 경화증, 맥관염, 애디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근통, 피부 주름살, 피부 변색 및 피부 새김을 비롯한 피부 질환, 그리고 DNA에 대한 산화된 손상으로 부터 발생하는 암 중에서 한 가지이다.
- [0499] 한 가지 실례에서, 개체의 건강에 유익한 방식으로 개체에서 질환-연관된 단백질 키나아제 활성을 조정하는 방법은 상기 실례 중에서 한 가지에서 언급된 바와 같은 조성물의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0500] 한 가지 실례에서, 질환-연관된 단백질 키나아제는 Abl, ACK1, ALK, 오로라, AMPK, CaMKII, EGFR, EphA, FAK, FGFR, GSK3, IGF-1(활성화된), IKK, IR, MAPK1, Met, MTOR, NEK1/2/6, PAK1/4/5/6, PDGFR, PI3K, PKC, ROCK1/II, RSK1/2/34, SRC, Syk 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원이고, 그리고 단백질 키나아제의 조정은 개체에서 산화된 LDL (oxLDL) 콜레스테롤의 생산 또는 존재를 감소시키거나, 최소화하거나, 또는 저해한다.
- [0501] 한 가지 실례에서, 질환-연관된 단백질 키나아제는 Abl, ACK1, ALK, 오로라, AMPK, CaMKII, EGFR, EphA, FAK, FGFR, GSK3, IGF-1(활성화된), IKK, IR, MAPK1, Met, MTOR, NEK1/2/6, PAK1/4/5/6, PDGFR, PI3K, PKC, ROCK1/II, RSK1/2/34, SRC, Syk 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원이고, 그리고 단백질 키나아제의 조정 결과는 대사 증후군, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 또는 3형 당뇨병 중에서 최소한 하나를 개선한다.
- [0502] 한 가지 실례에서, 질환-연관된 단백질 키나아제는 Abl, ACK1, ALK, 오로라, AMPK, CaMKII, EGFR, EphA, FAK, FGFR, GSK3, IGF-1(활성화된), IKK, IR, MAPK1, Met, MTOR, NEK1/2/6, PAK1/4/5/6, PDGFR, PI3K, PKC, ROCK1/II, RSK1/2/34, SRC, Syk 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원이고, 그리고 단백질 키나아제의 조정은 누출성 소화관, 내독소혈증, 또는 염증성 장 질환 중에서 최소한 하나를 개선한다.
- [0503] 한 가지 실례에서, 질환-연관된 단백질 키나아제는 Abl, ACK1, ALK, 오로라, AMPK, CaMKII, EGFR, EphA, FAK, FGFR, GSK3, IGF-1(활성화된), IKK, IR, MAPK1, Met, MTOR, NEK1/2/6, PAK1/4/5/6, PDGFR, PI3K, PKC, ROCK1/II, RSK1/2/34, SRC, Syk 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원이고, 그리고 단백질 키나아제의 조정은 비만, 골관절염 및 류마티스성 관절염을 비롯한 염증 상태, 크론병, 전립선 과형성, 허부 요도관 증상, 폐 동맥성 고혈압, 축소된 운동 능력, 조기 사정, 여성 성욕 저하, 울혈성 장애, 심부전증, 폐 고혈압, 심혈관 질환, 운동 기능장애, 알츠하이머병을 비롯한 인지 장애, 레이노 현상, 본태성 고혈압, 뇌졸중, 천식,

다발성 경화증, 맥관염, 에디슨병, 루푸스, 갑상선염, 만성 피로 증후군, 섬유근통, 그리고 피부 주름살, 피부 변색 및 피부 새김을 비롯한 피부 질환 중에서 최소한 하나를 개선한다.

[0504] 한 가지 실례에서, 질환 연관된 단백질 키나아제는 Abl, ACK1, ALK, 오로라, AMPK, CaMKII, EGFR, EphA, FAK, FGFR, GSK3, IGF-1(활성화된), IKK, IR, MAPK1, Met, MTOR, NEK1/2/6, PAK1/4/5/6, PDGFR, PI3K, PKC, ROCKI/II, RSK1/2/34, SRC, Syk 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 구성원이고, 그리고 단백질 키나아제의 조정 결과는 골격근 지방산 산화와 근육 글루코오스 흡수, 간 지방산 산화 및 케톤생성의 자극, 콜레스테롤 합성, 지방형성, 트리글리세리드 합성의 저해, 지방세포 지질분해 및 지방형성의 저해, 및 췌장 베타-세포에 의한 인슐린 분비의 조정 중에서 최소한 하나이다.

[0505] 한 가지 실례에서, 개체에서 혈청 지질 장애 또는 이상을 치료하는 방법은 상기 실례 중에서 한 가지에서 언급된 바와 같은 조성물의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0506] 한 가지 실례에서, 지질 장애 또는 이상은 비정상적으로 상승된 LDL을 포함한다.

[0507] 한 가지 실례에서, LDL은 산화된 LDL (oxLDL)을 포함한다.

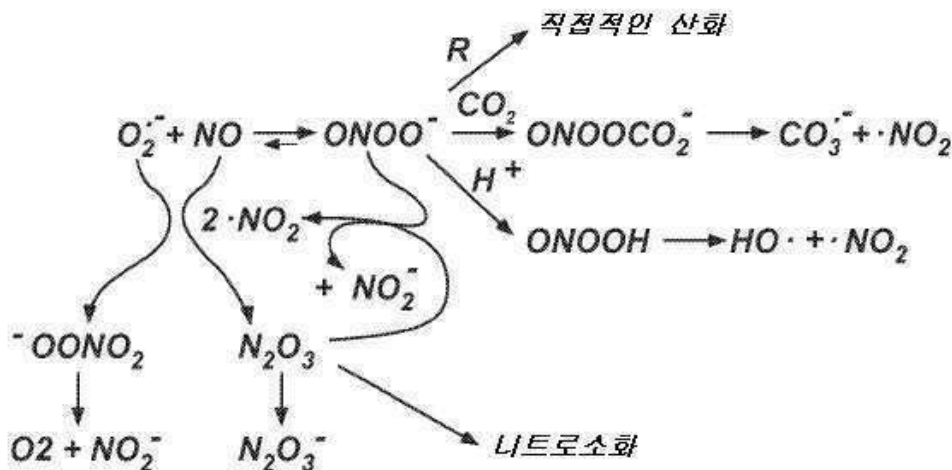
[0508] 한 가지 실례에서, 지질 장애 또는 이상은 비정상적으로 낮은 HDL을 포함한다.

[0509] 한 가지 실례에서, 개체에서 혈청 산화된 LDL (oxLDL)을 최소화하는 방법은 상기 실례 중에서 한 가지에서 언급된 바와 같은 조성물의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함한다.

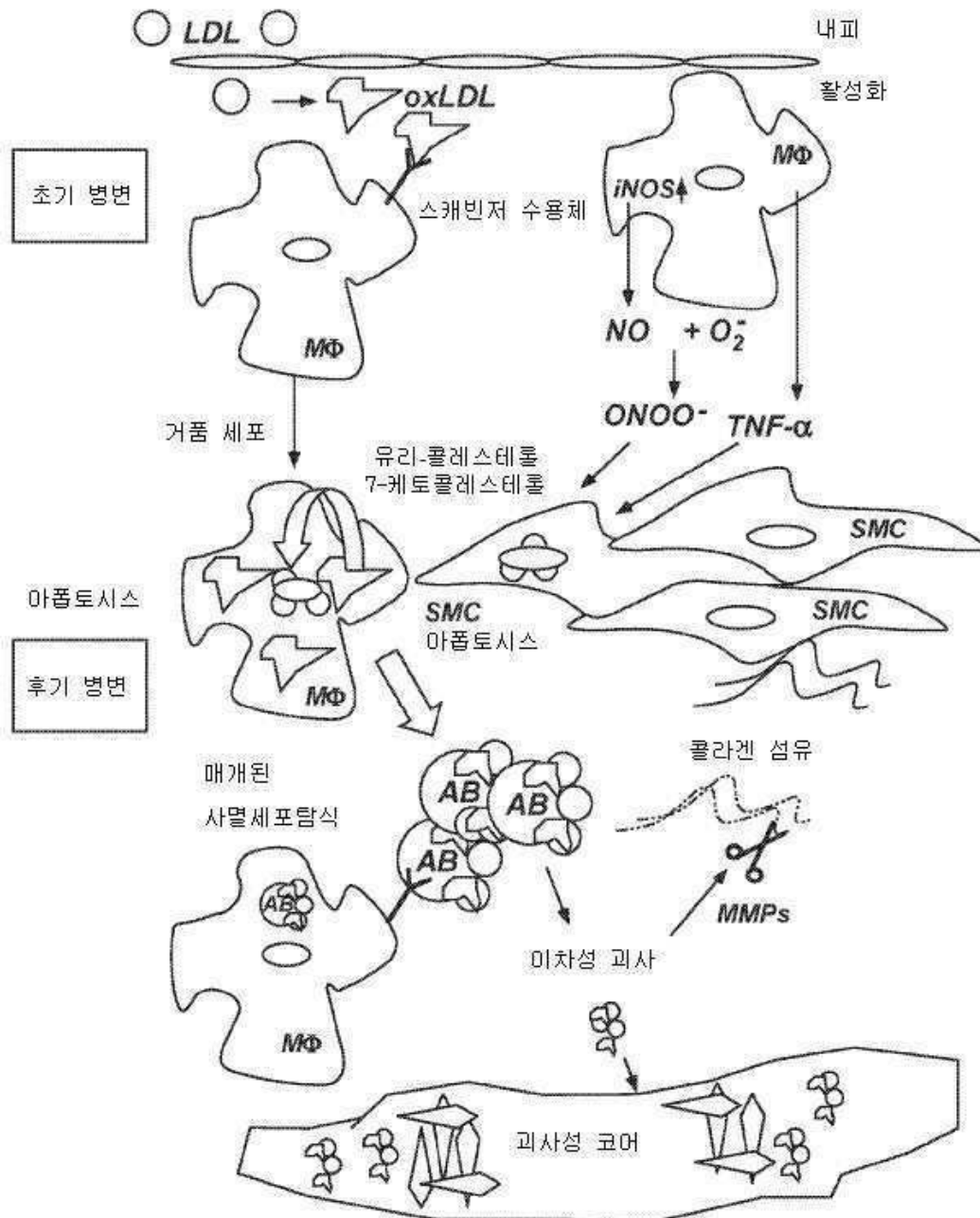
[0510] 따라서, 산화 스트레스 및 단백질 키나아제 활성을 상승적으로 조정하는 신규한 조성물뿐만 아니라 산화 스트레스, 질환 연관된 단백질 키나아제 활성을 조절하는 방법; 그리고 이런 활성 증강 조성물을 만드는 방법이 개시되었다. 하지만, 명백한 성격의 다양한 변화 및 변형이 개시된 발명 구체예의 사상으로부터 벗어나지 않으면서 만들어질 수 있다는 것은 당업자에게 쉽게 명확할 것이고, 그리고 이와 같은 모든 변화 및 변형은 첨부된 청구항을 비롯하여, 본원에서 언급된 바와 같은 발명의 범위에 들어가는 것으로 고려된다. 이런 변화 및 변형의 실례는 캡슐, 정제, 분말, 로션, 식품 또는 바 제조 공정에 영향을 주기 위해 첨가된 초기 성분뿐만 아니라 비타민, 풍미 및 담체를 포함할 수 있지만, 이들에 한정되지 않았다. 이런 변화 또는 변형의 다른 실례는 상기 개시된 바람직한 구체예의 조합을 내포하는 약초 또는 다른 식물 산물의 이용을 포함할 수 있었다.

도면

도면1



도면2



도면3

