



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0137528
(43) 공개일자 2016년11월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A23L 33/10 (2016.01) *A23L 33/115* (2016.01)
A61K 31/198 (2006.01) *A61K 31/202* (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01) *A61K 31/7076*
(2006.01)

(52) CPC특허분류
A23L 33/10 (2016.08)
A23L 33/115 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2016-7024567
(22) 출원일자(국제) 2015년02월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년09월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/014856
(87) 국제공개번호 WO 2015/120299
국제공개일자 2015년08월13일
(30) 우선권주장
61/937,328 2014년02월07일 미국(US)

(71) 출원인
유니버시티 오브 유타 리서치 파운데이션
미국 유타주 84108, 솔트레이크 씨티, 스위트
310, 아라핀 드라이브 615

(72) 발명자
렌쇼, 폐리
미국 84108 유타주 솔트레이크시티 레인뷰 코트
4358
여겔룬-토드, 데보라
미국 85108 유타주 솔트레이크시티 레인뷰 코트
4358
(74) 대리인
특허법인 정안

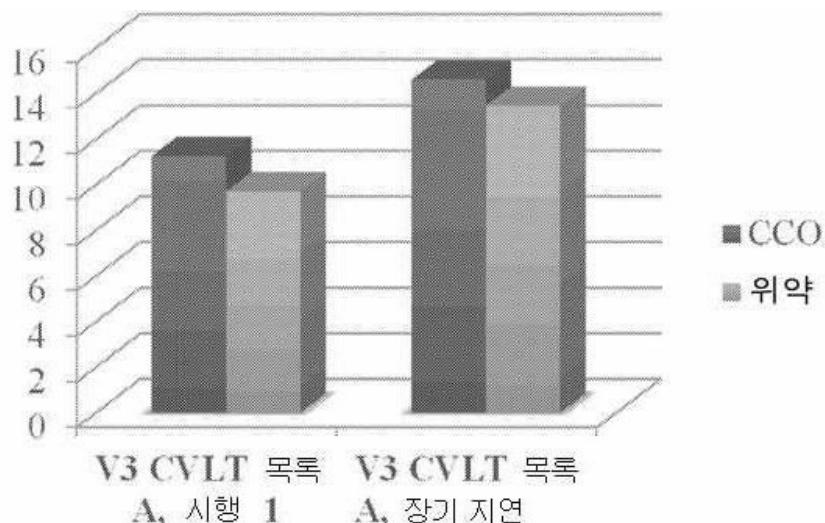
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 크레아틴, 오메가-3 지방산 및 시티콜린의 조합

(57) 요 약

일 측면에서, 본 발명은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린 유사체를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한 우울증 장애 및 관련 질환을 치료하기 위해, 상기 조성물을 단독으로 또는 기타 제제와의 병용으로 사용하는 방법이 개시된다. 또한 신경심리학적 성능을 개선하기 위해 상기 조성물을 단독으로 또는 기타 제제와의 병용으로 사용하는 방법이 개시된다. 또한 양상을 개선하기 위해 상기 조성물을 단독으로 또는 기타 제제와의 병용으로 사용하는 방법이 개시된다. 본 요약은 특정 기술에서 검색을 목적으로 한 스캐닝 도구로 의도된 것으로, 본 발명을 제한하려고 의도되지 않았다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 31/198 (2013.01)
A61K 31/202 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)
A61K 31/7076 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2250/187 (2013.01)
A23V 2250/1874 (2013.01)
A23V 2250/306 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 기능식품 조성물:

- (a) 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체;
- (b) 최소한 하나의 오메가-3 지방산;
- (c) 시티콜린; 및
- (d) 선택적으로, 기능식품 차원에서 허용 가능한 운반체를 포함하되;

최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 기능식품 차원의 유효량으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 오메가-3 지방산, 또는 시티콜린 중 최소한 하나가 개별적으로 기능식품 차원의 유효량으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체가 상기 조성물의 약 30 wt % 내지 약 60wt%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 유사체가 크레아틴 1수화물, 크레아틴 에틸 에스테르, 크레아틴 시트레이트, 크레아틴 말레이트, 크레아틴 타르트레이트, 및 마그네슘 크레아틴 켈라템 또는 이들의 혼합물에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체가 s-아데노실 메티오닌의 전구체를 포함하는 것인 조성물.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 전구체가 구아니디노아세테이트인 것인 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 상기 조성물의 약 20wt% 내지 약 40wt%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 α -리놀렌산(ALA), 에이코사펜타에노산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA), 또는 이들의 혼합물에서 선택된 것인 조성물.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 EPA인 것인 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 시티콜린이 상기 조성물의 약 10wt% 내지 약 40wt%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 조성물이 경구 투여용으로 제형화된 것인 조성물.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 상기 조성물이 옥수수 전분, 폴리비닐 피롤디이논, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 락토오스, 미세결정질 셀룰로오스, 인산수소칼슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 실리카, 감자 전분, 소듐 전분 글리콜레이트 및 소듐 라우릴 설페이트에서 선택되는 기능식품 차원에서 허용 가능한 운반체를 포함하는 것인 조성물.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 한 개체에서의 신경심리학적 성능을 개선하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 한 개체에서의 양상을 개선하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 15

한 개체에 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 30wt% 내지 약 60wt%의 양으로, 최소한 하나의 오메가-3 지방산을 약 20wt% 내지 약 40wt%의 양으로, 그리고 시티콜린을 약 10wt% 내지 약 40wt%의 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 출원은 미국 임시 출원 제 61/937,328호(2014년 2월 7일 출원)의 혜택을 주장하고, 본원에 전체가 참조로 편입되었다.

배경 기술

[0002] 우울증 및 불안 장애는 매우 흔한 것으로, 평생 발병률은 대략 17%이다. 이와 같은 장애는 종종 만성적이고, 장기적인 발병 및 빈번한 재발과 관련이 있다. 사실상, 재발 가능성은 50%보다 높다(Angst 등, *J. Clin. Psychiatry* 1999, 6, 5). 우울증 장애의 예에는 주요 우울장애, 기분저하증(dysthymia), 조울증, 계절성 정서장애, 순환기질 및 산후 우울증이 포함된다. 불안 장애의 예에는 공황장애, 강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 사회적 불안 장애, 특정공포증 및 범불안 장애가 포함된다. 이와 같은 장애는 종종 이런 장애를 앓는 사람들의 높은 자살률과 함께 심리사회적 및 신체적 장애를 특징으로 한다. 임상적 효능이 있는 항우울제 대부분이 모노아민(주로 노르에피네프린 및 세로토닌)에 의거하여 작용하기 때문에, 우울증 및 불안에 대한 수많은 연구가 이와 같은 신경전달물질과 이들의 재흡수 수송체 및 수용체 단백질 사이의 상호작용에 초점이 맞춰져 왔다.

[0003] 항우울제의 약동학적 작용이 투여 후 수분 내지 수시간 안에 발생하는 반면, 임상적 효과 및 증상의 완화는 만성 투여 후 최대 2주가 걸릴 수 있다. 이와 같은 차이는, 우울증의 기저 발생기전으로서 모노아민 결핍에 초점을 맞추는 것이 지나치게 단순화된 것일 수 있음을 시사한다. 여러 신경전달물질 및 신경펩티드가 불안의 복잡한 신경해부학적 경로에 관여된다. 스트레스 관련 장애에 관련된 세포내 신호전달 경로는 대사 보전(integrity) 및, 미토콘드리아의 에너지 매개변수 및 궁극적인 세포 안정성을 유지하는 능력과 밀접하게 관련이 있는 것으로 보인다. 미래의 치료 차원의 개입은 이와 같은 관계를 좀 더 이해하는 데 있을 수 있다. 따라서, 미토콘드리아의 기능을 치료하는 것이 우울증- 및 불안-관련 장애의 치료를 위한 요법의 발전에 새로운 길을 제공할 수 있다.

[0004] 크레아틴, 오메가-3 지방산 및 시티콜린은 모두 상이한 작용기전에 의해 뇌 미토콘드리아 기능을 증가시키는 데 일조한다. 크레아틴은 이것의 고에너지 포스포릴화된 유사체 포스포크레아틴의 상호 전환(이는 아데노신 트리포스페이트를 재생하기 위한 단기적 완충용액으로 작용한다)에 의한 에너지 대사에 필수적인 역할을 한다(Beard 등, *J. Neurochem.* 2010, 115, 297). 오메가-3 지방산은 미토콘드리아의 인지질에 높은 수준으로 존재하는데, 이들이 미토콘드리아 산화 포스포릴화 시스템이 효율적으로 작동하는 데 필수적임을 시사한다(Eckert 등,

Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential fatty acids 2013, 88, 105). 시티콜린은 만성 경구 투여 후 포스포크레아틴 및 아데노신 트리포스페이트 양쪽의 전두엽 수치를 직접적으로 증가시키는 것으로 나타난 바 있다 (Silveri 등, *NMR in Biomed.* 2008, 21, 1066).

[0005] 이와 같은 이로운 효과에도 불구하고, 세 가지 물질 모두의 조합 효과(combinatorial effect)는 이전에 연구된 바가 없었다. 따라서, 이와 같은 결핍을 극복하고 효과적으로 인간의 우울증을 치료하는 방법 및 조성물에 대한 요구가 남아 있다. 이와 같은 요구와 기타 요구가 본 발명에 의해 충족된다.

[0006] 요약

[0007] 본 발명의 목적(들)에 따르면, 본원에 구현되고 폭넓게 기술된 바와 같이, 본 발명은 일 측면에서, 하기를 포함하는 기능식품 조성물에 관한 것이다. a) 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체; b) 최소한 하나의 오메가-3 지방산; c) 시티콜린; 및 d) 선택적으로, 기능식품 차원으로 허용 가능한 운반체.

[0008] 또한 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다. a) 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체; b) 최소한 하나의 오메가-3 지방산; c) 시티콜린; 및 d) 선택적으로, 약제학적으로 허용 가능한 운반체.

[0009] 또한 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 30wt% 내지 약 60wt%의 양으로, 최소한 하나의 오메가-3 지방산을 약 20wt% 내지 약 40wt%의 양으로, 그리고 시티콜린을 약 10wt% 내지 약 40wt%의 양으로 개체에 투여하는 것을 포함하는 방법이 개시된다.

[0010] 또한 한 개체에서 신경심리학적 성능을 개선하는 방법이 개시되는데, 상기 방법은 상기 개체에 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산, 및 시티콜린을 투여하는 것을 포함하되; 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 유효량으로 투여된다.

[0011] 또한 한 개체에서 우울증 또는 불안 증상의 가능성을 감소시킬 방법이 개시되는데, 상기 방법은 상기 개체에 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린을 투여하는 것을 포함하되; 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 유효량으로 투여된다.

[0012] 또한 한 개체에서 우울증 장애의 치료 방법이 개시되는데, 상기 방법은 상기 개체에 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산, 시티콜린 및, 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 최소한 하나의 제제를 투여하는 것을 포함하되; 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 유효량으로 투여된다.

[0013] 또한 한 개체에서 양상(complexion)을 개선하는 방법이 개시되는데, 상기 방법은 상기 개체에 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린을 투여하는 것을 포함하되; 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 유효량으로 투여된다.

[0014] 또한 하기를 포함하는 약제를 제조하는 방법이 개시된다. a) 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체; b) 최소한 하나의 오메가-3 지방산; c) 시티콜린; 및 d) 선택적으로, 약제학적으로 허용 가능한 운반체.

[0015] 또한 하기를 포함하는 기능식품을 제조하는 방법이 개시된다. a) 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체; b) 최소한 하나의 오메가-3 지방산; c) 시티콜린; 및 d) 선택적으로, 기능식품 차원으로 허용 가능한 운반체.

[0016] 또한 a) 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체; b) 최소한 하나의 오메가-3 지방산; c) 시티콜린; 및 d) 선택적으로, 기능식품 차원으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 기능식품 조성물의 사용이 개시되는데; 한 개체에서 신경심리학적 성능을 개선하기 위한 기능식품의 조제에서의 사용을 목적으로 한다.

[0017] 또한 a) 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체; b) 최소한 하나의 오메가-3 지방산; c) 시티콜린 및 d) 선택적으로, 기능식품 차원으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 기능식품 조성물의 사용이 개시되는데; 한 개체에서 양상을 개선하기 위한 기능식품의 제조에 사용을 목적으로 한다.

[0018] 또한 a) 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체; b) 최소한 하나의 오메가-3 지방산; c) 시티콜린 및 d) 선택적으로, 약제학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 기능식품 조성물의 사용이 개시되는데; 우울증 또는 불안 장애의 치료를 위한 약물의 제조에서의 사용을 목적으로 한다.

- [0019] 또한 하기를 포함하는 키트가 개시된다. a) 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체; b) 최소한 하나의 오메가-3 지방산; 및 c) 시티콜린.
- [0020] 본 발명의 측면이 특정 법정등급, 예컨대 시스템 법정등급으로 기술 및 청구될 수 있는 반면, 이것은 단지 편의를 위한 것으로 당해 기술의 숙련가는 본 발명의 각각의 측면이 모든 법정등급으로 기술 및 청구될 수 있음을 이해할 것이다. 달리 명확히 언급되지 않는 한, 본원에 명시된 모든 방법 또는 측면이 이것의 단계들이 특정 순서로 수행되어야 함을 요구하는 것으로 이해되도록 의도되지 않는다. 따라서, 방법의 청구에서 청구항 또는 기술내용의 상기 단계들이 특정 순서에 의해 제한될 것임을 구체적으로 언급하지 않는 경우, 모든 점에서 결코 순서가 암시되도록 의도되지 않는다. 이것은 단계 또는 작업 흐름도의 배열과 관련된 논리의 문제, 문법적 조작 또는 마침표에서 도출된 단순한 의미, 또는 명세서에 기술된 측면의 개수 또는 유형을 비롯하여, 해석을 위한 모든 가능한 비-표현 기준에 적용된다.
- [0021] **도면의 간단한 설명**
- [0022] 수반된 도면들은, 본 명세서에 편입되고 일부를 구성하는 것으로, 여러 측면을 묘사하고 기술내용과 함께 본 발명의 원리를 설명하는 데 일조할 것이다.
- [0023] **도 1**은 시티콜린, 크레아틴 및 오메가-3이 언어 기억에 미치는 효과와 관련된 대표적인 데이터를 보여준다.
- [0024] **도 2**는 시티콜린, 크레아틴 및 오메가-3의 병용 사용에 반응하여 관찰되는 개선된 언어 기억과 관련된 대표적인 데이터를 보여준다.
- [0025] **도 3**은 시티콜린, 크레아틴 및 오메가-3이 시공간 기억에 미치는 효과와 관련된 대표적인 데이터를 보여준다.
- [0026] **도 4**는 시티콜린, 크레아틴 및 오메가-3의 병용 사용의 반응으로 관찰되는 개선된 시공간 기억과 관련된 대표적인 데이터를 보여준다.
- [0027] 본 발명의 추가적인 이점이 하기 기술 내용에 부분적으로 명시되고, 부분적으로 기술내용으로부터 분명해지거나 또는 본 발명의 실행에 의해 학습될 수 있다. 본 발명의 이점은 첨부된 청구항에서 특히 언급된 요소들 및 조합물들에 의해 실현되고 획득될 것이다. 앞서 일반적인 기술내용과 하기의 상세한 설명이 단순히 예시적이고 설명적이며, 청구된 바와 같이 본 발명을 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0028] **본문의 내용**
- [0029] 본 발명은 본 발명의 하기 상세 기술 및 본원에 포함된 실시예 및 도면의 참조에 의해 쉽게 이해될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 화합물, 조성물, 물품, 시스템, 장치 및/또는 방법이 개시 및 기술되기 전, 이들이 달리 명시되지 않는 한 특정 합성 방법에 국한되거나 또는 달리 명시되지 않는 한 특정 시약에 국한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 또한 본원에 사용된 용어가 특정 측면을 기술하려는 목적으로 사용될 뿐 제한적인 것으로 의도된것이 아니이 이해되어야 한다. 비록 본원에 기술된 것과 유사하거나 또는 동등한 모든 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 검사에 사용될 수 있으나, 실시예 방법 및 물질이 이후 기술된다.
- [0031] 본 발명의 측면이 특정 법정등급, 예컨대 시스템 법정등급으로 기술 및 청구될 수 있는 반면, 이것은 단지 편의를 위한 것으로 당해 기술의 숙련가는 본 발명의 각각의 측면이 모든 법정등급으로 기술 및 청구될 수 있음을 이해할 것이다. 달리 명확히 언급되지 않는 한, 본원에 명시된 모든 방법 또는 측면이 이것의 단계들이 특정 순서로 수행되어야 함을 요구하는 것으로 이해되도록 의도되지 않는다. 따라서, 방법의 청구에서 청구항 또는 기술내용의 상기 단계들이 특정 순서에 의해 제한될 것임을 구체적으로 언급하지 않는 경우, 모든 점에서 결코 순서가 암시되도록 의도되지 않는다. 이것은 단계 또는 작업 흐름도의 배열과 관련된 논리의 문제, 문법적 조작 또는 마침표에서 도출된 단순한 의미, 또는 명세서에 기술된 측면의 개수 또는 유형을 비롯하여, 해석을 위한 모든 가능한 비-표현 기준에 적용된다.
- [0032] 본 출원 전체를 통틀어, 다양한 간행물이 참조된다. 이들 간행물 전체의 개시가 이것과 관련된 기술의 상태를 좀 더 온전히 기술하기 위해, 이로써 본원에 참조로 편입되었다. 개시된 참조내용은, 상기 참조내용을 의존하는 문장에서 논의되는 것들에 함유된 물질에 대해 또한 개별적으로 그리고 구체적으로 본원에 참조로 편입되었다. 본원에서 어떤 것도 본 발명이 이전 발명에 의해서 이와 같은 간행물보다 선행할 자격이 없음을 인정하는 것으로 여겨져서는 안 된다. 추가로, 본원에 제공된 간행물의 일자는 실제 출간 일자와 다를 수 있고, 이것은 독립적인 확인이 필요할 수 있다.

A. 정의

[0033]

[0034]

본원에 사용된 바와 같이, 화합물, 예컨대 유기 화합물의 명명법은 일반명, 명명법을 위한 IUPAC, IUBMB, 또는 CAS 권장사항을 사용하여 주어질 수 있다. 하나 이상의 입체화학적 특징들이 존재할 경우, 입체화학 우선권 (stereochemical priority), E/Z 명시 등을 지정하기 위해 입체화학용 Cahn-Ingold-Prelog 규칙이 활용될 수 있다. 당해 기술의 숙련가는, 이름이 주어진 경우, 명명 관행을 사용하여 화합물 구조의 체계적 환원에 의해 또는 상업적으로 구매가능한 소프트웨어, 예컨대 CHEMDRAWTM(CambridgeSoft Corporation, U.S.A.)를 사용하여, 화합물의 구조를 쉽게 확인할 수 있다.

[0035]

명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 단수형 형태(“a,” “an” 및 “the”)에는 문맥에서 달리 명확히 언급하지 않는 한 다수의 지시물이 포함된다. 따라서, 예를 들면, “작용기” “알킬” 또는 “잔여물”의 언급에는 작용기, 알킬 또는 잔여물 둘 이상의 혼합물이 포함된다.

[0036]

범위는 본원에서 “약” 특정값 내지/또는 “약” 또 다른 특정값으로 표현될 수 있다. 이와 같은 범위가 표현된 경우, 추가적인 측면에 하나의 특정값에서 및/또는 다른 특정값까지의 값들이 포함된다. 이와 유사하게, 선행사 “약”의 사용으로 값이 근사값으로 표현된 경우, 특정 값이 추가 측면을 형성하는 것으로 이해된다. 추가로 범위 각각의 말단점은 다른 말단점과 관련하여 유의미하고, 다른 말단점과 독립적인 것으로 이해될 것이다. 또한 본원에 개시된 수많은 값들이 있고, 각각의 값은 본원에서 그 값 자체뿐만 아니라 “약” 특정값으로 본원에 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 값 “10”이 개시된 경우, “약 10”이 또한 개시된 것이다. 또한 두 개의 특정 유닛 사이의 각각의 유닛이 또한 개시된 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15가 개시되는 경우, 11, 12, 13 및 14 역시 개시된 것이다.

[0037]

명세서 및 최후의 청구항에서 특정 원소의 중량부 또는 조성물 중 구성성분의 언급은 중량부가 표현된 조성물 또는 물품 중 원소 또는 구성성분 및 모든 기타 원소 또는 조성물 사이의 중량 관계를 의미한다. 따라서, 구성성분 X의 2중량부 및 구성성분 Y의 5중량부를 함유하는 화합물에서, X 및 Y는 2:5의 중량비로 존재하고, 추가적인 구성성분들이 화합물에 함유 되었는지와 관계없이 그와 관계 없는 비율로 존재한다.

[0038]

구성성분의 중량퍼센트 (wt%)는, 구체적으로 반대의 내용이 언급되지 않는 한, 상기 구성성분이 포함된 제형 또는 조성물의 총 중량에 기반한다.

[0039]

본원에 사용된 용어 “선택적” 또는 “선택적으로”는 차후에 기술되는 사건 또는 상황이 일어날 수도 또는 일어나지 않을 수도 있음을 의미하고, 기술내용에 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 이것이 일어나지 않는 경우가 포함된다.

[0040]

본원에 사용된 용어 “개체”는 척추 동물, 포유류, 어류, 조류, 파충류 또는 양서류일 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 방법의 개체는 인간, 비인간 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이 기니아피그 또는 설치류일 수 있다. 상기 용어는 특정 나이 또는 성을 지정하지 않는다. 따라서, 여성 또는 남성과 상관없이 태아를 비롯한 성인 및 신생아 개체가 다뤄지는 것으로 의도된다. 일 측면에서, 상기 개체는 포유류이다. 환자는 질병 또는 장애를 앓는 개체를 가리킨다. 용어 “환자”에는 인간 및 가축 개체가 포함된다. 개시된 방법의 일부 측면에서, 상기 개체는 투여 단계에 앞서 하나 이상의 신경 및/또는 정신적 장애와 관련된 우울증 장애의 치료가 필요한 것으로 진단받은 바 있다. 개시된 방법의 일부 측면에서, 상기 개체는 투여 단계에 앞서 자살 또는 자살성 사고의 위험이 높은 것으로 진단받은 바 있다. 개시된 방법의 일부 측면에서, 상기 개체는 투여 단계에 앞서, 자살 또는 자살성 사고의 위험이 높은 것과 관련된 치료제를 받는 중이다.

[0041]

본원에 사용된, 용어 “치료”는 질병, 병리적 질환 또는 장애를 치유, 완화, 안정화 또는 예방하기 위한 의도가 있는 환자의 의학적 관리를 가리킨다. 이와 같은 용어에는 적극 치료, 즉 구체적으로 질병, 병리적 질환 또는 장애의 개선에 중점을 둔 치료가 포함되고, 또한 원인 치료, 즉 관련 질병, 병리적 질환 또는 장애의 원인의 제거에 중점을 둔 치료가 포함된다. 뿐만 아니라, 상기 용어에는 일시적 치료, 즉 질병, 병리적 질환 또는 장애의 치유보다 증상의 완화를 위해 고안된 치료; 예방적 치료, 즉 관련 질병, 병리적 질환 또는 장애의 발병을 최소화하거나 또는 부분적으로 또는 완전히 억제하는 데 중점을 둔 치료; 및 보조적 치료, 즉 관련 질병, 병리적 질환 또는 장애의 개선에 중점을 둔 또 다른 구체적 요법을 보완하기 위해 활용되는 치료가 포함된다. 다양한 측면에서, 상기 용어는 포유류(예컨대, 인간)를 비롯한 개체의 모든 치료를 아우르고, 하기를 포함한다. (i) 상기 질병이 있다고 아직 진단되지 않았으나 상기 질병의 성향이 있을 수 있는 개체에게서 발병을 방지;(ii) 질병을 억제, 즉, 발병의 저지; 또는(iii) 질병의 완화, 즉 질병의 퇴보를 유발. 일 측면에서, 상기 개체는 포유류, 예컨대 영장류이고, 추가적 측면에서, 상기 개체는 인간이다. 용어 “개체”에는 또한 애완동물(예컨대,

고양이, 개 등.), 가축(예컨대, 소, 말, 돼지, 양, 염소 등) 및 실험동물(예컨대, 쥐, 토끼, 기니아피그, 초파리 등)이 포함된다.

[0042] 본원에 사용된, 용어 “예방하다” 또는 “예방하는”은 특히 앞선 행동에 의해 무엇인가가 일어나는 것을 방지, 제거, 미연에 방지, 중지 또는 방해하는 것을 가리킨다. 본원에서 감소, 억제 또는 예방이 사용되는 경우, 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 다른 두 단어의 사용이 또한 명확히 개시된 것으로 이해된다.

[0043] 본원에 사용된, 용어 “진단되는”은 숙련가, 예를 들면 내과의에 의한 임상적 면담 및/또는 진찰을 받고, 본원에 개시된 화합물, 조성물, 또는 방법에 의해 진단되거나 또는 치료될 수 있는 질환이 있음이 발견된 것을 의미한다. 예를 들어, “우울증 장애로 진단되는” 이란 숙련가, 예를 들면 내과의에 의한 임상적 면담 및/또는 진찰을 받고, 우울증 장애를 치유, 완화, 예방, 또는 그렇지 않으면 치료할 수 있는 화합물 또는 조성물에 의해 진단되거나 또는 치료될 수 있는 질환이 있음이 발견된 것을 의미한다.

[0044] 본원에 사용된, 구절 “장애에 대한 치료의 필요성이 있는 것으로 확인되는” 등은 상기 장애의 치료에 대한 필요성을 근거로 한 개체의 선택을 가리킨다. 예를 들어, 한 개체는 숙련가에 의한 조기 진단을 근거로 장애(예컨대, 우울증 관련 장애)에 대한 치료의 필요성이 있는 것으로 확인되어, 이후 상기 장애에 대한 치료를 받을 수 있다. 상기 확인은, 일 측면에서, 진단을 내린 사람과 다른 사람에 의해 수행되는 것으로 예상된다. 또한 추가적 측면에서, 투여는 추후에 상기 투여를 수행하는 사람에 의해 수행될 수 있음이 예상된다.

[0045] 본원에 사용된, 용어 “투여하는” 및 “투여”는 개체에 약제학적 제제를 제공하는 모든 방법을 가리킨다. 이와 같은 방법은 당해 기술의 숙련가에게 잘 알려져 있고, 여기에는 비제한적으로, 경구 투여, 경피 투여, 흡입에 의한 투여, 비강 투여, 국소 투여, 질내 투여, 안과적 투여, 귓속 투여, 대뇌 투여, 직장 투여, 설하선 투여, 볼 투여, 및 비경구 투여, 예를 들면 주사 가능한 투여, 예컨대 정맥내 투여, 동맥내 투여, 근육내 투여 및 피하 투여가 포함된다. 투여는 연속적이거나 또는 간헐적일 수 있다. 다양한 측면에서, 제제는 치료 차원에서, 즉 기존 질병 또는 질환을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 추가적인 다양한 측면에서, 제제는 예방 차원에서, 즉 질병 또는 질환의 예방을 위해 투여될 수 있다.

[0046] 본원에 사용된 용어 “접촉하는”은 개시된 화합물과 세포, 표적 수용체 또는 기타 생물학적 독립체를, 상기 화합물이 직접적으로, 즉 표적 자체와 상호작용함으로써, 또는 간접적으로, 즉 상기 표적의 활성이 의존하는 또 다른 문자, 공동인자, 인자 또는 단백질과 상호작용함으로써, 상기 표적의 활성에 영향을 미치는 방식으로, 합치는 것을 가리킨다.

[0047] 본원에 사용된 용어 “유효량”은 바람직한 결과를 달성하기에 또는 바람직하지 않은 질환에 영향을 미치기에 충분한 양을 가리킨다. 예를 들어, “치료 차원의 유효량”은 바람직한 치료적 결과를 달성하거나 또는 바람직하지 않은 증상에 영향을 미치기에 충분하지만, 일반적으로 부작용을 일으키기에는 불충분한 양을 가리킨다. 특정 환자를 위한 구체적인 치료차원의 유효한 복용량 수준은 다양한 인자, 예컨대 치료 대상 장애 및 상기 장애의 중증도; 활용되는 구체적 조성물; 환자의 연령, 체중, 건강상태, 성별 및 식습관; 투여 시간; 투여 경로; 활용된 구체적 화합물의 분비율; 치료 기간; 병용하여 사용되거나 또는 활용된 구체적 화합물과 일치하는 약물 및 의학 기술에서 잘 알려진 인자들에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 당해 기술에서 바람직한 치료 효과를 달성하고 바람직한 효과가 달성될 때까지 복용량을 점진적으로 늘리기 위해 필요한 것보다 더 낮은 수준에서 화합물의 투여를 시작하는 것이 바람직하다. 바람직한 경우, 효과적인 1일 용량은 투여의 목적에 맞게 복수의 용량으로 세분될 수 있다. 결과적으로, 1회 복용 조성물에는 1일 용량을 구성하는 양 또는 이것의 약수(submultiple s)가 함유될 수 있다. 복용량은 사용금지사유가 있는 경우, 개별적인 내과의에 의해 조절될 수 있다. 복용량은 다양할 수 있고, 1일 또는 며칠 동안, 매일 1회 이상의 용량 투여로 투여될 수 있다. 주어진 클래스의 제약 제품에 알맞은 복용량에 대한 지침서는 상기 문헌에서 찾아볼 수 있다. 추가적인 다양한 측면에서, 제제는 “예방 차원의 유효량”으로, 즉 질병 또는 질환의 예방을 위한 유효량으로 투여될 수 있다.

[0048] 본원에 사용된, “키트”는 상기 키트를 구성하는 최소한 두 가지 구성성분의 집합체를 의미한다. 이와 함께, 상기 구성성분들은 주어진 목적에 따라 기능적 유닛을 구성한다. 개별적인 구성성분들이 물리적으로 함께 또는 별도로 포장될 수 있다. 예를 들어, 키트 사용 지침을 포함하는 키트는 물리적으로 다른 개별적 구성성분과 함께 상기 지침을 포함할 수도 또는 포함하지 않을 수도 있다. 대신, 상기 지침은 종이 형식의 또는 컴퓨터 판독 기억 장치 상에 공급될 수 있거나 또는 인터넷 웹사이트에서 다운로드할 수 있는 전자 문서 형식의 별도의 구성성분으로, 또는 기록된 표지(recorded presentation)로 제공될 수 있다.

[0049] 본원에 사용된 “지침(들)”은 키트에 관한 관련 물질 또는 방법론을 기술한 문서를 의미한다. 이와 같은 물질

에는 하기의 모든 조합이 포함될 수 있다. 배경 정보, 구성성분 및 이들의 확보가능성 정보(구입 정보 등)의 목록, 상기 키트의 사용에 대한 간략한 또는 상세한 프로토콜, 문제해결방법, 참조문헌, 기술지원 및 기타 관련 문서들. 지침은 키트와 함께 또는 별도의 구성성분으로, 종이 형식 또는 컴퓨터 판독 기억 장치 상에 공급될 수 있거나 또는 인터넷 웹사이트에서 다운로드될 수 있는 전자 형식으로, 또는 기록된 표지로 제공될 수 있다. 지침서에는 하나 또는 다수의 문서가 포함될 수 있고, 향후 업데이트가 포함될 예정이다.

[0050] 본원에 사용된, 용어 “치료제”에는 유기체(인간 또는 비인간 동물)에 투여된 경우, 국소 및/또는 전신 작용에 의해 바람직한 약동학적, 면역학적 및/또는 생리적 효과를 유도하는 물질의 모든 합성 또는 자연발생적인 생물학적 활성 화합물 또는 조성물이 포함된다. 따라서 상기 용어는 전통적으로 약물, 백신 및, 예컨대 단백질, 펩티드, 호르몬, 혁산, 유전자 구성체 등과 같은 분자를 비롯한 생물약제로 여겨지는 화합물 또는 화학물질을 아우른다. 치료제의 예는 Merck Index(14th edition), Physician's Desk Reference(64th edition) 및 Pharmacological Basis of Therapeutics(12th edition)과 같이 잘 알려진 참조 문헌에 기술되어 있고, 여기에는 비제한적으로 약물; 비타민; 미네랄 보충제; 질병 또는 질환의 치료, 예방, 진단, 치유 또는 완화를 위해 사용되는 성분; 신체의 구조 또는 기능에 영향을 미치는 성분, 또는 생물학적으로 활성이거나 또는 생리적 환경에 놓인 후 좀 더 활성을 띠는 프로드럭이 포함된다. 예를 들어, 용어 “치료제”에는 비제한적으로, 보조제; 항생제 및 항바이러스 제제와 같은 항감염약; 진통제 및 진통제 병용, 식욕부진 제제, 항염증제, 항간질제, 국소 및 전신 마취제, 쇄면제, 진정제, 항정신병약, 항정신병약물, 항우울제, 항불안제, 길항제, 뉴런 차단제, 항콜린제 및 콜린 자극성 작용제, 항 무스카린성 약물 및 무스카린 제제, 항아드레날린성약, 부정맥 치료제, 고혈압 치료제, 호르몬 및 영양분, 항관절염약, 항천식 제제, 항경련제, 항히스타민제, 항구토제, 정균제, 항소양제, 해열제; 진경제, 심혈관 제제(칼슘 통로 차단제, 베타-차단제, 베타-작용제 및 항부정맥 치료제), 항고혈압제, 이뇨제, 혈관확장제; 중추신경계 자극제; 기침 및 감기 제제; 충혈 완화제; 진단제; 호르몬; 골성장 자극제 및 골재흡수 저해제; 면역억제제; 근육 이완제; 정신자극제; 진정제; 안정제; 단백질, 펩티드 및 이들의 절편(자연발생적, 화학적 합성 또는 재조합적 생산); 및 혁산 분자(둘 이상의 뉴클레오티드의 중합체 형태, 이중가닥 및 단일가닥 분자를 비롯한 리보뉴클레오티드(RNA) 또는 데옥시리보뉴클레오티드(DNA), 유전자 구조체, 발현벡터, 앤티센 분자 등), 작은 분자(예컨대, 독소루비신) 및 기타 생물학적 활성 거대분자, 예컨대 단백질 및 효소를 비롯하여, 주요한 치료 분야 전역에서 사용되는 화합물 또는 조성물이 포함된다. 상기 제제는 수의학을 비롯한 의학 분야 및 식물과 같은 농업 분야 및 기타 분야에 사용되는 생물학적 활성제제일 수 있다. 용어 치료제에는 또한 비제한적으로, 약품; 비타민; 미네랄 보충제; 질병 또는 질환의 치료, 예방, 진단, 치유 또는 완화를 위해 사용되는 성분; 또는 신체의 구조 또는 기능에 영향을 미치는 성분; 또는 생물학적으로 활성이거나 또는, 예정된 생리적 환경에 놓인 후 좀 더 활성이 되는 프로드럭이 포함된다.

[0051] 용어 “약제학적으로 허용 가능한”은 생물학적으로나 또는 그 밖의 경우에 바람직한, 즉 허용 불가한 수준의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하거나 또는 유해한 방식으로 상호작용하지 않는 물질을 기술한다.

[0052] 용어 “기능식품 차원에서 허용 가능한”은 질병의 예방 및 치료를 비롯하여 의학적 또는 건강적 혜택을 제공하는 물질을 기술한다. 따라서, “기능식품”에 속하는 조성물의 범위는 단리된 영양분, 식사 보충제 및 특이적 식이제(diets)부터 유전공학적으로 설계된 식품, 약초 제품 및 가공 식품(예컨대 씨리얼, 스프 및 음료)에 이른다. 다양한 측면에서, “기능식품 차원에서 허용 가능한”은, 생리적 혜택이 있거나 또는 질병 또는 장애에 대한 방어를 제공하는 것으로 입증된, 식품에서 단리되거나 또는 정제된 물질 및 일반적으로 식품과 연관이 없는 제약 형태로 판매되는 물질을 가리킨다.

[0053] 본원에 사용된, 용어 “유도체”는 부모 화합물(예컨대, 본원에 개시된 화합물)의 구조체에서 유도된 구조를 갖고, 이것의 구조가 본원에 개시된 것과 충분히 유사하고, 이와 같은 유사성을 근거로, 당해 기술의 숙련가에 의해 청구된 화합물과 동일한 또는 유사한 활성 및 활용도를 보일 것이라고, 또는 전구체로서 청구된 화합물과 동일한 또는 유사한 활성 및 활용도를 유도할 것이라고 예상되는 화합물을 가리킨다. 예시적 유도체에는 부모 화합물의 염, 에스테르, 아미드, 에스테르 또는 아미드의 염, 및 N-산화물이 포함된다.

[0054] 본원에 사용된, 용어 “약제학적으로 허용 가능한 운반체”는 살균된 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 에멀션을 가리키고, 또한 사용 직전에 살균된 주사 용액 또는 분산액으로 재구성되는 살균된 분말을 가리킨다. 적합한 수성 및 비수성 운반체, 희석제, 용매 또는 비허클의 예에는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카르복시메틸셀룰로오스 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 기름(예컨대 올리브오일) 및 주입가능 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트가 포함된다. 적절한 유동성이 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용

에 의해, 유지될 수 있다. 이와 같은 조성물에는 또한 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제가 포함될 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항곰팡이제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등의 포함에 의해 확보될 수 있다. 또한 등장화제, 예컨대 설탕, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직 할 수 있다. 주사 가능한 약제학적 형태의 장기화된 흡수가 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 내포에 의해 유발될 수 있다. 주사 가능한 데포(depot) 형태는 생화학분해가 가능한 중합체, 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드, 폴리(오소에스테르) 및 폴리(무수물)에 약물의 마이크로엔캡슐 매질을 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비율 및 활용된 특정 중합체의 속성에 따라, 약물방출 속도가 제어될 수 있다. 주사 가능한 데포 제형은 또한 체내조직과 양립될 수 있는 리포좀 또는 마이크로에멀션에 약물을 가둠으로써 제조된다. 주사 가능한 제형은 예를 들어, 세균-체류 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용 직전에 살균수 또는 기타 살균된 주사 가능한 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 살균 고체 조성물의 형태로 살균제제를 편입시킴으로써, 살균될 수 있다. 적합한 불활성 운반체에는 락토오스와 같은 당류가 포함될 수 있다. 바람직하게는, 활성 성분 입자의 최소한 95 중량%가 0.01 내지 10 마이크로미터 범위의 유효입도를 갖는다.

[0055] 본원에 사용된 용어 “기능식품 차원에서 허용 가능한 운반체”는 결합제, 충전제, 유통제, 봉해제 또는 습윤제를 가리킨다. 적합한 결합제, 충전제, 유통제, 봉해제 및 습윤제의 예에는 호화 옥수수 전분, 폴리비닐 피롤디이논, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 락토오스, 미세결정질 셀룰로오스, 인산수소칼슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 실리카, 감자 전분, 소듐 전분 글리콜레이트 및 소듐 라우릴 세페이트가 포함된다.

[0056] 본원에 사용된 용어 “안정적”은 화합물의 생산, 검출, 및 어떤 측면에서, 발견, 정화 및 본원에 기술된 하나 이상의 목적에 따른 사용을 허용하는 조건 하에 놓였을 경우, 실질적으로 바뀌지 않는 화합물을 가리킨다.

[0057] 본원에 기술된 화합물은 자연적인 동위원소 존재도 및 비자연적인 존재도를 갖는 원자를 포함한다. 상기 개시된 화합물은 기술된 것과 동일한 동위원소로 표지된 또는 동위원소로 치환된 화합물일 수 있으나, 단 하나 이상의 원자가 자연계에서 전형적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 교체된다. 본 발명의 화합물로 편입될 수 있는 동위원소의 예에는 수소, 탄소, 질소, 산소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O 가 포함된다. 화합물은 추가로 이것의 프로드럭 및 상기 화합물 또는 상기 프로드럭의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 앞서 언급된 동위원소를 함유하고, 및/또는 기타 원자의 기타 동위원소는 본 발명의 범위에 속한다. 본 발명의 어떤 동위원소로 표지된 화합물, 예를 들어 방사선 동위원소 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 편입되는 것들은 약물 및/또는 기질조직 분배 검사(substrate tissue distribution assays)에 유용하다. 삼중수소, 즉, ^3H , 및 탄소-14, 즉, ^{14}C , 동위원소는 제조 및 검출성의 용이성에 있어서 특히 바람직하다. 추가로 더 무거운 동위원소, 예컨대 이중수소, 즉, ^2H 로의 치환이 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 체내 반감기의 증가 또는 필요 복용량의 감소에서 비롯되는 어떤 치료적 이점들을 제공하기 때문에, 이것이 어떤 조건에서는 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소로 표지된 화합물 및 이것의 프로드럭은 일반적으로 하기 절차를 수행함으로써, 동위원소로 표지 되지 않은 시약 대신 쉽게 확보 가능한 동위원소로 표지된 시약을 사용함으로써, 제조될 수 있다.

[0058] 본 발명에 기술된 화합물은 용매 화합물로 존재할 수 있다. 어떤 경우에, 상기 용매 화합물을 제조하기 위해 사용되는 용매는 수성 용액이고, 상기 용매 화합물은 따라서 종종 수화물로 불린다. 상기 화합물은 수화물로 존재할 수 있고, 이것은 예를 들어 용매에서 또는 수성 용액에서 결정화에 의해 수득될 수 있다. 이와 같은 연유로, 하나, 둘, 셋 또는 그 밖의 임의의 수의 용매 화합물 또는 물 분자가 본 발명의 화합물과 조합하여 용매 화합물 및 수화물을 형성할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명에는 그와 같이 가능한 모든 용매 화합물이 포함된다.

[0059] 용어 “공결정(co-crystal)”은 비공유 상호작용을 통해 안정성을 제공하는 둘 이상의 분자의 물리적 결합을 의미한다. 본 분자 복합체의 하나 이상의 구성성분은 결정질 격자구조에 안정적인 기틀을 제공한다. 어떤 경우에, 게스트 분자가 수화물 또는 용매 화합물로서 결정질 격자구조에 편입된다. 예컨대 “Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?” Almarsson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. 공결정의 예에는 p-톨루엔су阜산 및 벤젠су阜산이 포함된다.

[0060] 화학적 성분들이 다형 형태 또는 변형이라 불리는 상이한 차원 상태로 존재하는 고체를 형성하는 것이 알려져 있다. 다형 성분의 상이한 변형들은 물리적 특성이 상당히 다를 수 있다. 본 발명의 화합물은 상이한 다형 형태로 존재할 수 있는데, 특정 변형은 준안정성일 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명에는 그와 같이 가능한

모든 다형 형태가 포함된다.

[0061]

본원에 개시된 어떤 물질, 화합물, 조성물 및 구성성분은 상업적으로 획득되거나 또는 당해 기술의 숙련가에게 일반적으로 알려진 기법을 사용하여 쉽게 합성될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물 및 조성물의 제조에 사용되는 출발 물질 및 시약은 상업적 공급업체, 예컨대 Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics(Morris Plains, N.J.), Fisher Scientific(Pittsburgh, Pa.), or Sigma(St. Louis, Mo.)에서 구매 가능하든지 또는 참조문헌, 예컨대 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17(John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals(Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry,(John Wiley and Sons, 4th Edition); 및 Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989)에 명시된 절차를 따르는, 당해 기술의 숙련가에게 알려진 방법에 의해 제조된다.

[0062]

달리 명확히 언급되지 않는 한, 본원에 명시된 모든 방법은 이것의 단계들이 특정 순서에 따라 수행되어야 한다고 요구되는 것으로 이해되도록 의도되지 않는다. 따라서, 방법 청구항이 사실상 단계에 의해 따라야 할 순서를 언급하지 않거나 또는 그렇지 않으면 단계가 특정 순서에 제한되어야 한다는 것이 청구항이나 본문 내용에 구체적으로 언급되지 않은 경우, 모든 점에서 어떤 순서가 암시된 것으로 의도되지 않는다. 이것은 해석을 위한 모든 가능한 비-표현 근거에 적용되는데, 여기에는 단계 또는 작업 흐름의 배열과 관련된 논리의 문제; 문법적 조작 또는 마침표에서 도출된 단순한 의미; 및 본 명세서에 기술된 구현예의 개수 또는 유형이 포함된다.

[0063]

본원에 개시된 방법 안에서 사용될 조성물 자체뿐만 아니라 본 발명의 조성물을 제조하기 위해 사용될 구성성분들이 개시된다. 이와 같은 그리고 기타 물질이 본원에 개시되고, 이와 같은 물질의 조합, 부분집합, 상호작용, 그룹 등이 개시되는 경우, 이들 화합물의 각각의 다양한 개별적 및 종합적 조합 및 순열이 명확히 개시될 수 없는 반면, 각각이 구체적으로 고려되고 본원에 기술됨이 이해된다. 예를 들어, 특정 화합물이 개시되어 논의되고, 상기 화합물을 비롯한 수많은 분자에 이루어질 수 있는 수많은 변형이 논의되는 경우, 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 상기 화합물 및 상기 변형의 각각 그리고 모든 조합 및 순열이 구체적으로 고려된다. 따라서, 분자 A, B 및 C의 부류가 분자 D, E 및 F의 부류와 함께 개시되고 조합 분자 A~D의 예가 개시된 경우, 비록 각각이 개별적으로 언급되지 않는다고 해도, 각각은 개별적으로 그리고 종합적으로 조합 A~E, A~F, B~D, B~E, B~F, C~D, C~E 및 C~F가 개시된 것으로 간주되는 것임을 의미한다고 여겨진다. 이와 마찬가지로, 이들의 모든 부분집합 또는 조합이 또한 개시된 것이다. 따라서, 예를 들어, 부분집합 A~E, B~F 및 C~E는 개시된 것으로 간주될 것이다. 이와 같은 개념은, 비제한적으로, 본 발명의 조성물의 제조 방법 및 사용 방법의 단계를 비롯하여 본 출원이 모든 측면에 적용된다. 따라서, 수행될 수 있는 다양한 추가적 단계가 존재하는 경우, 이들 추가적 단계들 각각이 본 발명의 방법의 어떤 특정 구현예 또는 구현예들의 조합과 함께 수행될 수 있다고 이해된다.

[0064]

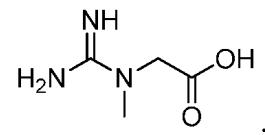
본원에 개시된 조성물은 어떤 기능을 갖는 것으로 이해된다. 개시된 기능을 수행하기 위해 어떤 구조적 요구사항이 본원에 개시되고, 개시된 구조와 관련된 기능을 동일하게 수행할 수 있는 다양한 구조가 존재하며, 이와 같은 구조는 전형적으로 동일한 결과를 달성하는 것으로 이해된다.

[0065]

B. 크레아틴 또는 크레아틴 유사체

[0066]

일 측면에서, 본 발명은 하기 식에 의해 표현되는 구조를 갖는 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 또는 이것의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.



[0067]

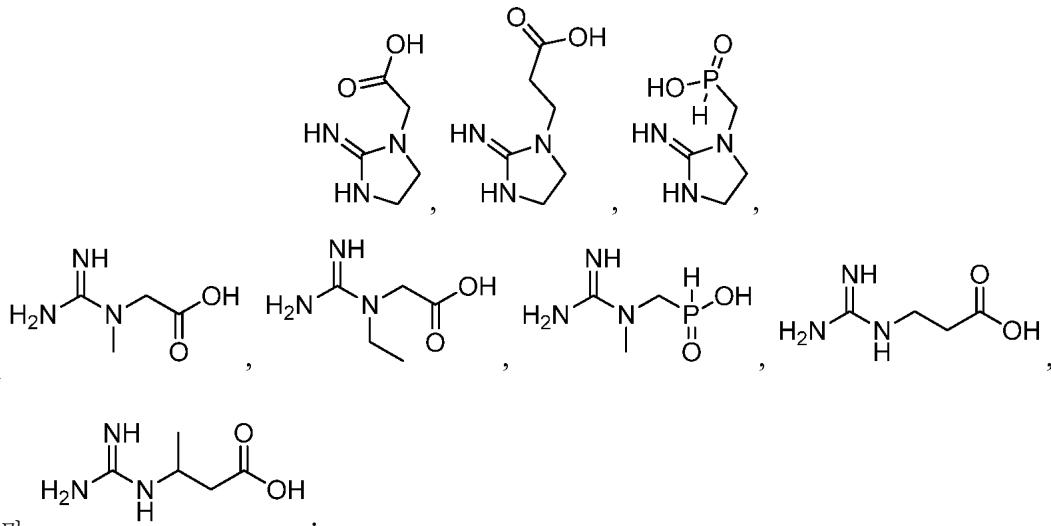
추가적 측면에서, 크레아틴 유사체는 크레아틴 염, 크레아틴 에스테르, 크레아틴 아미드 및 크레아틴 수화물을 포함한다. 또 다른 추가적 측면에서, 크레아틴 에스테르는 알킬 에스테르를 포함한다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 크레아틴 에스테르는 크레아틴 에틸 에스테르를 포함한다. 더 나아가 추가적 측면에서, 크레아틴 수화물은 크레아틴 1수화물을 포함한다. 또 다른 추가적 측면에서, 크레아틴 염은 크레아틴의 카르복실레이트 음이온 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 양이온 반대이온을 포함한다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 크레아틴 염은 산과 함께 크레아틴의 1차 아민의 양성자 부가를 포함한다.

[0069]

추가적 측면에서, 크레아틴 유사체는 크레아틴 1수화물, 크레아틴 에틸 에스테르, 크레아틴 시트레이트, 크레아틴 말레이트, 크레아틴 타르트레이트 및 마그네슘 크레아틴 칼레이트 중 하나 이상을 포함한다. 또 다른 추가적 측면에서, 크레아틴 유사체는 크레아틴 1수화물을 포함한다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 크레아틴 유사체는 크레아틴 에틸 에스테르를 포함한다. 더 나아가 추가적 측면에서, 크레아틴 유사체는 마그네슘 크레아틴 칼레이트를 포함한다. 또 다른 추가적 측면에서, 크레아틴 유사체는 크레아틴 1수화물, 크레아틴 에틸 에스테르 및 마그네슘 크레아틴 칼레이트를 포함한다.

[0070]

추가적 측면에서, 크레아틴 유사체는 하기의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물을 포함한다:



[0071]

추가적 측면에서, 상기 크레아틴 유사체는 크레아틴의 프로드럭 형태이되, 프로드럭은 유사체 수혜자에게 투여 시 화합물, 또는 이것의 활성 대사물질 또는 잔여물을(직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 유사체이다. 이와 같은 프로드럭은 과도한 실험 없이 당해 기술의 숙련가에게 식별 가능하다. 그럼에도 불구하고, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol. 1: Principles and Practice의 교시가 참조되는데, 이것은 본원에 참조로 이와 같은 유도체를 교시할 정도로 편입되었다.

[0072]

추가적 측면에서, 본 발명의 크레아틴 유사체의 프로드럭은 체내에서, 즉 혈액에서 가수분해에 의해 의학적 효과가 있는 활성 형태로 전환된다. 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭이 T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed.; Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; 및 in D. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews(1996), 19(2), 115-130에 기술되었고, 이를 각각은 본원에 참조로 편입되었다.

[0073]

추가적 측면에서, 본 발명의 크레아틴 유사체의 프로드럭은 그와 같은 프로드럭이 환자에게 투여될 경우, 체내에서 상기 화합물을 방출하는 모든 공유결합된 운반체이다. 또 다른 추가적 측면에서, 프로드럭은 상기 변형이 통상적인 조작에 의해서든 또는 체내에서 조개짐으로써, 부모 화합물이 수득되는 방식으로 작용기를 변형함으로써 제조된다. 또 다른 추가적 측면에서, 프로드럭에는 예를 들어, 환자에게 투여 시 조개져서 아민 작용기를 형성하는 모든 작용기에 아민 작용기가 결합된 것인 화합물이 포함된다. 따라서, 프로드럭의 대표적인 예에는 (비제한적으로) 아민 작용기의 아세트산염, 포름산염 및 벤조산염 유도체가 포함된다.

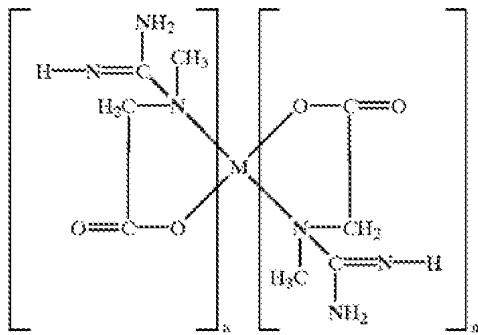
[0074]

본원에 사용될 경우, 용어 “알킬”은 탄소 원자를 최대 6개 함유하는 직선 및 분지 작용기를 가리킨다. 이와 같은 작용기의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 또는 헥실이 포함된다.

[0075]

본원에 사용된 용어 “아릴”은, 달리 정의되지 않는 한, 각각의 고리에 적절히 고리 원자를 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개 함유하는 단일 또는 융합된 방향족 고리를 가리킨다. 융합된 고리 시스템에는 지방족 고리가 포함될 수 있고, 단지 하나의 방향족 고리를 포함할 필요가 있을 수 있다. 적합한 아릴 고리의 예에는 페닐 및 나프탈이 포함된다.

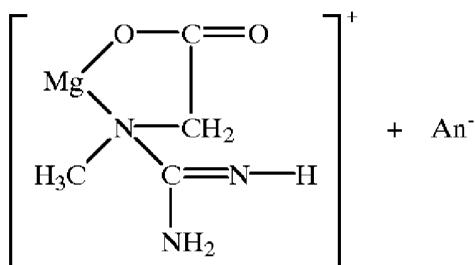
- [0078] 본원에 사용된 용어 “알카놀”은, 탄소가 1~9개인 알킬 알코올, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 공업적으로 메틸화된 알코올(IMS), n-프로판올, 이소-프로판올(IPA), n-부탄올, 펜탄올, 헥산올, 햄탄올, 옥탄올 또는 노난올, 특히 메탄올, IMS, IPA 또는 n-부탄올을 가리킨다.
- [0079] 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체는 기능식품 차원에서 허용 가능한 유도체이다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 기능식품 차원에서 허용 가능한 유도체에는 염, 용매 화합물, 에스테르, 카르바메이트 및 인산 에스테르가 포함된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, “유도체”는 본 발명의 공정에서 사용하기에 적합한 모든 기능식품 차원에서 허용 가능한 유도체 또는 비-기능식품 차원에서 허용 가능한 유도체를 의미한다. 숙련가는 비-기능식품 차원에서 허용 가능한 유도체가 기능식품 사용에 적합한 화합물 및 유도체를 제조하기 위해 사용될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0080] 추가적 측면에서, 크레아틴 또는 크레아틴 유사체는 기능식품 차원에서 허용 가능한 염으로서 제조된 화합물을 포함한다. 또 다른 추가적 측면에서, 기능식품 차원에서 허용 가능한 염은 바람직한 산 또는 염기를 적절히 사용함으로써 쉽게 제조될 수 있다. 상기 염은 용액에서 석출될 수 있고, 여과에 의해 수집되거나 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 그 밖의 추가적인 측면에서, 염은 산과 염기성 질소 원자와의 반응의 결과인 산 첨가 염을 포함한다.
- [0081] 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체는 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 유도체는 염, 용매 화합물, 에스테르, 카바메이트 및 포스페이트 에스테르이다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, “유도체”는 본 발명의 공정에 사용하기에 적합한 모든 약제학적으로 허용 가능한 유도체 또는 비-약제학적으로 허용 가능한 유도체를 의미한다. 숙련가는 비-약제학적으로 허용 가능한 유도체가 약제학적 사용에 적합한 화합물 및 유도체를 제조하는 데 사용될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0082] 추가적 측면에서, 크레아틴 또는 크레아틴 유사체는 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 제조된 화합물을 포함한다. 적합한 염에 대한 검토의 경우, Berge 등, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19를 참조한다. 또 다른 추가적 측면에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 바람직한 산 또는 염기를 적절히 사용함으로써 쉽게 제조될 수 있다. 상기 염은 용액에서 석출될 수 있고, 여과에 의해 수집되거나 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 염은 산과 염기성 질소 원자와의 반응에 의한 산 첨가 염을 포함한다.
- [0083] 추가적 측면에서, 상기 용어 “약제학적으로 허용 가능한 염” 내에서 염은 본 발명의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체의 비유독성 염을 가리킨다. 또 다른 추가적 측면에서, 첨가 염은 비유독성 염을 형성하는 산에서 형성되고, 아세트산염, p-아미노벤조산염, 아스코르브산염, 아스파르트산염, 벤젠술폰산염, 벤조산염, 중탄산염, 비스 메틸렌살리실산염, 비슬레이트, 비타르트레이트, 봉산염, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 시클로헥실술파메이트, 디히드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 에탄디솔포네이트, 에탄술포네이트, 포름산염, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헤미술레이트, 헥실레소르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 인산수소, 히드로아이오디드, 히드록시나프토에이트, 아이오디드, 아이세티오네이트, 아이타코네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만넬레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸이니트레이트, 메틸술레이트, 모노포타슘 말레이트, 뮤케이트, 납실레이트, 나이트레이트, N-메틸글루카민, 옥살레이트, 옥살로아세트산염, 파모에이트(엠보네이트), 팔메이트, 팔미테이트, 판토데네이트, 포스페이트/디포스페이트, 피루베이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 사카레이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세트산염, 숙시네이트, 설레이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오디드, 트리플루오로아세트산염 및 발레레이트를 포함한다. 본 발명에 따라 제조된 바람직한 염에는 숙시네이트, 글루타레이트 및 헤미술레이트 염이 포함된다.
- [0084] 추가적 측면에서, 본 발명은 하기 식으로 표현되는 구조를 갖는, 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 이것의 기능식품 차원의 또는 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0085]

[0086]

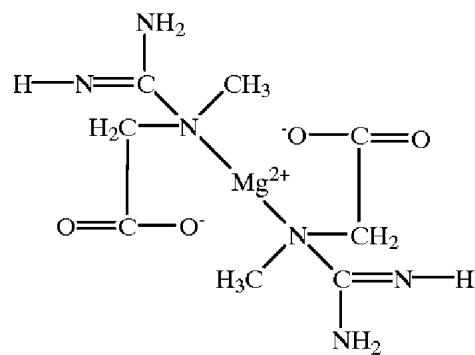
여기서 M이 금속이고, n이 1이고 n'가 0, 1 또는 2이다. 추가적 측면에서, 리간드-금속 몰비가 1:1인 경우 n'은 0이다. 예를 들어, 마그네슘 크레이틴은 리간드-금속 몰비가 2:1(n'=1)일 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 금속 몰비가 1:1(n'=0)이다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 리간드-금속 몰비는 크레이틴-칼슘 몰비가 1:1(n'=0); 크레이틴-아연 몰비가 1:1(n'=0); 크레이틴-크롬 몰비가 1:1(n'=0), 2:1(n'=1) 및/또는 3:1(n'=2); 크레이틴-망간 몰비가 1:1(n'=0); 및 크레이틴-철 몰비가 1:1(n'=0), 2:1(n'=1) 및/또는 3:1(n'=2)일 수 있다. n'=0이면, 하나 이상의 음이온이 하기 식으로 표현되는 구조로 상기 용액에 존재할 수 있다:



[0087]

[0088]

표시 및 기술된 금속(M)과 아민기, 그리고 금속(M)과 카복실기 사이에 묘사된 결합은 엄격하게 배위 공유 결합을 나타내는 것으로 여겨질 필요가 없다. 예를 들어, 일 측면에서, 공유 결합이 금속(M)과 아민기 사이에 존재할 수 있는 반면 이온 결합 또는 쿨롱 결합이 하기 식으로 표현되는 구조로 금속(M)과 카복실기 사이에 존재할 수 있다:



[0089]

[0090]

추가적 측면에서, 상기 금속 이온의 순 전하량은 바람직하기는 0이다. 예를 들어, 금속 이온의 양전하는 이종고리 킬레이트 고리의 형성 시 리간드에 의해 제공되는 전자에 의해 중성화될 수 있다.

[0091]

본 발명의 크레이틴 킬레이트를 제조하는 방법은 다음과 같다. 우선, 용해가능한 금속염 또는 용해불가능한 금속 화합물이 각각 물에 용해되거나 또는 산성 용액에 가용화된다. 금속 이온을 분리하기 위해 산성 용액이 필요한 경우, 아세트산, 구연산, 말리산, 염산, 인산, 황산, 타르타르산, 말레이산과 같은 산 및 자연발생적인 아미노산, 예컨대 아미노부티르산, 아스파르트산 및 글루탐산 등이 사용될 수 있다. 물에 용해되는 금속염이 사용되는 경우, 산성 용액을 사용하는 것이 바람직할 수는 있으나, 꼭 산성용액을 사용할 필요가 없을 수 있다. 예를 들어, 마그네슘이 킬레이트화되는 금속인 경우, 마그네슘 세레이트, 마그네슘 시트레이트, 마그네슘

클로라이드, 마그네슘 포스페이트 1가염기, 마그네슘 나이트레이트, 마그네슘 옥사이드 등이 물에서 용해되거나 또는 산성 용액에서 산성화되는 금속 공급원으로서 사용될 수 있다. 이와 같은 용액에, 이어서 크레아틴 리간드가 첨가된다. pH 수준이 중성 부근이 아닌 경우, 즉, 약 7.5 내지 10인 경우, pH 조절제가 첨가될 수 있다. pH 조절제에는 다른 무엇보다도 o-인산, 구연산, 말리산, 아세트산, 염산, 타르타르산, 락트산, 질산, 황산 및 자연발생적 아미노산, 예컨대 아미노부티르산, 아스파르트산 및 글루탐산이 포함되는데, o-인산이 바람직하다. 예를 들어 크레아틴 퀄레이트가 크레아틴 리간드를 구연산의 존재 하에 금속 산화물과 반응시킴으로써 제조된 경우, o-인산 또는 또 다른 산성화 제제가 첨가되어 pH를 좀 더 염기성 수준(약 7.5 내지 10)에서 좀 더 중화 pH(약 7)으로 낮춘다.

[0092] 추가적 측면에서, 성분들을 혼합하는 순서는 크레아틴 퀄레이트의 제조 방법에 중요하지 않다. 크레아틴 리간드가 수성 산성 용액에 우선 첨가되고, 이어서 금속이 첨가되거나 또는 심지어 동시에 이루어질 수 있다.

[0093] 추가적 측면에서, 마그네슘 크레아틴은 마그네슘 옥사이드, 크레아틴, o-인산 및 구연산을 수성 환경에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 제형은 미반응 마그네슘 옥사이드가 상기 생성물에 남아있지 않도록 세포 조직 생리학적으로 균형을 이룬다. 가능한 조합 및 순열 중, 하나의 구조가 위에 제공되었다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 리간드-금속 몰비는 1:1이고 음이온은 수많은 가능한 해당 음이온, 예컨대 클로라이드(Cl⁻), 아이오디드(I⁻), 비설페이트(HSO₄⁻), 비카보네이트(HCO₃⁻), 디하이드로겐 포스페이트(H₂PO₄⁻), 포스페이트(PO₄⁻), 설피아이트(SO₄²⁻), 시트레이트, 아세테이트(C₂H₃O₂⁻), 락테이트, 말레이트, 아미노부티레이트, 아스파르테이트 및 글루타메이트 또는 다른 가용성 염의 음이온일 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 리간드-금속 몰비는 1:1 이상이되, 또 다른 크레아틴 음이온이 존재한다.

[0094] 다양한 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 0.05g 내지 약 20g의 양으로 포함할 수 있다. 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 0.05g 내지 약 15g의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 0.05g 내지 약 10g의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 0.05g 내지 약 5g의 양으로 포함할 수 있다. 더 나아가 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 0.05g 내지 약 1g의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 0.5g 내지 약 20g의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 1g 내지 약 20g의 양으로 포함할 수 있다. 더 나아가 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 5g 내지 약 20g의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 10g 내지 약 20g의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 15g 내지 약 20g의 양으로 포함할 수 있다.

[0095] 다양한 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 최소한 약 10wt% 포함할 수 있다. 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 최소한 약 20wt% 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 최소한 약 30wt% 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 최소한 약 40wt% 포함할 수 있다. 더 나아가 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 최소한 약 50wt% 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 최소한 약 60wt% 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 최소한 약 70wt% 포함할 수 있다. 더 나아가 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 최소한 약 80wt% 포함할 수 있다.

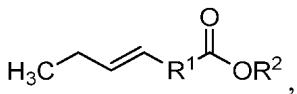
[0096] 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 10wt% 내지 약 70wt%의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 10wt% 내지 약 60wt%의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 10wt% 내지 약 50wt%의 양으로 포함할 수 있다. 더 나아가 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 10wt% 내지 약 40wt%의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약

20wt% 내지 약 70wt%의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 30wt% 내지 약 70wt%의 양으로 포함할 수 있다. 더 나아가 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 40wt% 내지 약 70wt%의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 50wt% 내지 약 70wt%의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 40wt% 내지 약 55wt%의 양으로 포함할 수 있다.

[0097] 각각의 개시된 유도체는 선택적으로 추가로 치환될 수 있다고 여겨진다. 또한 하나 이상의 모든 유도체는 선택적으로 본 발명에서 생략될 수 있다고 여겨진다. 개시된 화합물이 개시된 방법에 의해 제공될 수 있다고 이해된다. 또한 개시된 화합물이 개시된 사용 방법에 활용될 수 있다고 이해된다.

C. 오메가-3 지방산

[0099] 일 측면에서, 본 발명은 오메가-3 지방산 또는 이것의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다. 오메가-3 지방산은 말단에 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$ 를 함유하는 불포화 지방산이다. 일반적으로, 오메가-3 지방산은 하기의 식을 갖는다:



[0100] 여기서 R^1 이 C3-C40 알킬 또는 최소한 하나의 이중결합을 포함하는 알케닐기이고; 그리고 R^2 가 H 또는 알킬기이다. 본원에 사용된 용어 “알칸” 또는 “알킬”은 포화된 탄화수소 작용기(즉 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, s -부틸, t -부틸, n -펜틸, 이소펜틸, s -펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 테실, 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 데이코실, 테트라코실 등)이다. 본원에 사용된 용어 “알켄” 또는 “알케닐”은 최소한 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 탄화수소 작용기이다. 비대칭 구조 예컨대($\text{AB})\text{C=C(CD)}$)는 E 및 Z 이성질체(cis 및 trans)를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 추가적 측면에서, R^1 은 C5-C38 알케닐기, C6-C36 알케닐기, C8-C32 알케닐기, C12-C30 알케닐기, C14-C28 알케닐기, C16-C26 알케닐기 및 C 알케닐기에서 선택된다. 또 다른 추가적 측면에서, R^1 의 알케닐기는 이중 결합을 2~6개, 3~6개, 4~6개, 또는 5~6개 가질 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, R^1 의 알케닐기는 이중 결합 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 가질 수 있는데, 언급된 값 모두는 적절한 경우 최소값 또는 최대값을 형성할 수 있다.

[0102] 다양한 측면에서, 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 리놀렌산(18:3 ω 3)(ALA), 옥타데카테트라엔산(18:4 ω 3), 에이코사펜타에노산(20:5 ω 3)(EPA), 도코사헥사엔산(22:6 ω 3)(DHA), 도코사펜타엔산(22:6 ω 3)(DPA)에서 선택된다. 추가적 측면에서, 최소한 하나의 오메가-3 지방산은 EPA이다. 기타 구체적인 예에는 도코사헥산산 및/또는 에이코사펜타엔산, 이들의 C1-C6 알킬 에스테르, 이들의 트리글리세라이드 에스테르, 이들의 파이토스테롤 에스테르 및/또는 이들의 혼합물이 포함된다.

[0103] 다양한 측면에서, 개시된 조성물은 지방산, 예컨대, 오메가-3 지방산의 최소한 하나의 염을 포함한다. 이와 같은 염은, 예를 들어, 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 칼륨 또는 아연 염일 수 있고, 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 “염”은 아실옥실기 RCOO^- 및 이것의 관련 반대이온(들)(예컨대, Ca, Mg, Na, K 또는 Zn)을 가리킨다. 용어 “염”은 아실옥실기(들)과 반대이온(들) 사이의 어떤 특정한 화학양론적 관계를 암시하는 것으로 여겨지지 않는데, 이와 같은 관계는 수화의 양, 반대이온의 유형, 반대이온의 원자가 및 크기, 기타 화합물의 존재 등에 따라 달라질 수 있다.

[0104] 다양한 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 오메가-3 지방산 잔여물을 포함한다. 본원에 사용된 용어 “잔여물”은 특정 반응 도식에서 명시된 화학종의 수득된 생성물 또는 추후 제형 또는 화학적 생성물인 모이어티를 가리키는데, 상기 모이어티가 실제로 명시된 화학종에서 수득된 것인지 여부는 상관 없다. 예를 들어, “오메가-3 지방산 잔여물”은 오메가-3 지방산이 특정 반응에 참여한 경우 수득된 모이어티를 가리킨다(예컨대, 상기 잔여물은 지방 아실기 $\text{RCO}-$ 또는 아실옥실기 $\text{RCOO}-$ 일 수 있고, 여기서 R는 오메가-3 지방산의 탄화수소 사슬이다). 이 경우에, 상기 오메가-3 지방산 잔여물은 오메가-3 지방산에서 “유도된 것”이다. 이와 같은 모이어티는 명시된 오메가-3 지방산 이외의 종파의 반응, 예를 들어, 오메가-3 지방산 클로라이드, 에스테르 또는 무수물과의 반응에 의해 수득될 수 있다고 이해된다. 따라서, 조성물이 특정 지방산 잔여물을 갖는다고 이야기될

때, 상기 잔여물은 식 RCO_2X 를 가질 수 있고, 여기서 R는 탄화수소 사슬이고 X는 수소(즉, 상기 잔여물이 유리프로톤화된(protonated) 지방산임), 알킬기(예컨대, 상기 잔여물이 지방산 에스테르 또는 트리글리세라이드임), 또는 양이온(즉, 상기 잔여물이 지방산염임)일 수 있다.

[0105] 다양한 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 오메가-3 지방산을 약 0.05g 내지 약 10g의 양으로 포함할 수 있다. 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 오메가-3 지방산을 약 0.05g 내지 약 5g의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 오메가-3 지방산을 약 0.05g 내지 약 1g의 양으로 포함할 수 있다. 더 나아가 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 오메가-3 지방산을 약 0.5g 내지 약 10g의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 오메가-3 지방산을 약 1g 내지 약 10g의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 오메가-3 지방산을 약 5g 내지 약 10g의 양으로 포함할 수 있다.

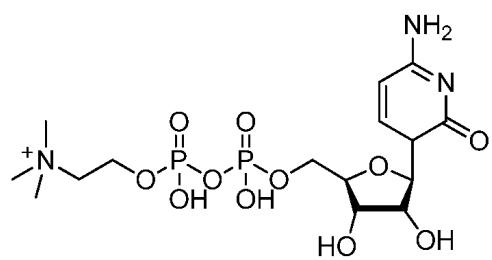
[0106] 다양한 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 오메가-3 지방산을 최소한 약 10wt% 포함할 수 있다. 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 오메가-3 지방산을 최소한 약 20wt% 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 오메가-3 지방산을 최소한 약 30wt% 포함할 수 있다.

[0107] 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 오메가-3 지방산을 약 10wt% 내지 약 50wt%의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 오메가-3 지방산을 약 10wt% 내지 약 40wt%의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 오메가-3 지방산을 약 10wt% 내지 약 30wt%의 양으로 포함할 수 있다. 더 나아가 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 오메가-3 지방산을 약 20wt% 내지 약 50wt%의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 오메가-3 지방산을 약 30wt% 내지 약 50wt%의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 하나 이상의 오메가-3 지방산을 약 30wt% 내지 약 40wt%의 양으로 포함할 수 있다.

[0108] 각각의 개시된 유도체는 선택적으로 추가로 치환될 수 있다고 여겨진다. 또한 하나 이상의 모든 유도체는 선택적으로 본 발명에서 생략될 수 있다고 여겨진다. 개시된 화합물이 개시된 방법에 의해 제공될 수 있다고 이해된다. 또한 개시된 화합물이 개시된 사용 방법에 활용될 수 있다고 이해된다.

D. 시티콜린

[0110] 일 측면에서, 본 발명은 하기 식으로 표현되는 구조를 갖는, 시티콜린(예컨대, 시티딘-5'-디포스포콜린, 즉 CDP-콜린), 또는 이것의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.



[0111]

[0112] 시티콜린은 포스파티딜콜린의 자연적 전구체로, 세포 무결성(cellular integrity)의 역동적 조절에 중요한 요소이다. 시티콜린은 신경세포막을 형성, 수선 및 심지어 기능을 회복시키기 위해 필요한 구성성분들, 콜린, 시티딘 및 우리딘(포스파티딜콜린의 합성의 전구체들)을 제공한다. 시티딜 트리포스페이트(CTP)를 통해 작용하는 시티딘 및 우리딘이 또한 다른 인지질의 합성에 관여한다. 추가적으로, 콜린은 인식과 밀접하게 연관된 신경전달물질인 아세틸콜린의 합성을 촉진한다. 정보-전달 분자로서, 아세틸콜린은 적절한 기억 기능을 위해 필요하고, 특히 노화되는 뇌에 중요하다. 시티콜린은 인지질 합성을 촉진할 뿐만 아니라, 또한 뇌에서 인지질 분해를 억제한다. 시티콜린의 작용기전은 뇌혈관(뇌의 혈액순환) 조절 및 뇌에서의 신경면역(신경계의 면역 기능) 작용을 수반하는 것으로 여겨진다.

[0113] 시티콜린은 동물 및 인간 연구 모두에서 학습 및 기억의 향상에 이로운 효과를 입증한 바 있다. 인지의 향상 또한 알츠하이머 병, 파킨슨 질병, 치매, 뇌출혈 및 뇌졸중에서 관찰된 바 있다. 또한, 점점 더 많은 연구를 통해 시티콜린 투여가 외상 두부 손상, 약시, 허혈 시각 신경병증, 녹내장, 약물 남용 및 식욕 억제를 비롯한 신경 기능부전의 증상과 관련된 다양한 다른 질환에 이점을 제공할 수 있음이 시사되었다.

[0114] 다양한 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린계 화합물의 형태로 시티콜린을 포함한다. 추가적 측면에서, 개시된

조성물은 시티콜린 전구체의 형태로 시티콜린을 포함한다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린 염의 형태로 시티콜린을 포함한다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린 공급원의 형태로 시티콜린을 포함한다. 상기 시티콜린 공급원에는 예를 들어, 시티콜린이 풍부한 식품 또는 식이 제품이 포함될 수 있다.

[0115] 다양한 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 시티콜린을 약 0.05g 내지 약 10g의 양으로 포함할 수 있다. 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 시티콜린을 약 0.05g 내지 약 5g의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 시티콜린을 약 0.05g 내지 약 1g의 양으로 포함할 수 있다. 더 나아가 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 시티콜린을 약 0.5g 내지 약 10g의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 시티콜린을 약 1g 내지 약 10g의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 최소한 하나의 시티콜린을 약 5g 내지 약 10g의 양으로 포함할 수 있다.

[0116] 다양한 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 최소한 약 5wt% 포함할 수 있다. 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 최소한 약 10wt% 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 최소한 약 15wt% 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 최소한 약 20wt% 포함할 수 있다. 더 나아가 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 최소한 약 25wt% 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 최소한 약 30wt% 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 최소한 약 35wt% 포함할 수 있다.

[0117] 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 약 5wt% 내지 약 50wt%의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 약 5wt% 내지 약 40wt%의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 약 5wt% 내지 약 30wt%의 양으로 포함할 수 있다. 더 나아가 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 약 5wt% 내지 약 20wt%의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 약 15wt% 내지 약 50wt%의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 약 20wt% 내지 약 50wt%의 양으로 포함할 수 있다. 더 나아가 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 약 25wt% 내지 약 50wt%의 양으로 포함할 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 약 30wt% 내지 약 50wt%의 양으로 포함할 수 있다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 개시된 조성물은 시티콜린을 약 10wt% 내지 약 20wt%의 양으로 포함할 수 있다.

E. 기능식품 조성물

[0119] 일 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 기능식품 조성물에 관한 것이다: a) 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체; b) 최소한 하나의 오메가-3 지방산; c) 시티콜린; 및 d) 선택적으로, 기능식품 차원에서 허용 가능한 운반체, 여기서 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 기능식품 차원의 유효량으로 함께 존재한다. 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 오메가-3 지방산 또는 시티콜린 중 최소한 하나는 개별적으로 기능식품 차원의 유효량으로 존재한다. 즉, 기능식품 차원의 유효량의 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린, 또는 개시된 방법의 최소한 하나의 생성물 및 기능식품 차원에서 허용 가능한 운반체를 포함하는 기능식품 조성물이 제공될 수 있다.

[0120] 어떤 측면에서, 개시된 기능식품 조성물은 활성 성분으로서 개시된 화합물 및 이것의 약제학적으로 허용 가능한 염(들)을, 그리고 기능식품 차원에서 허용 가능한 운반체 및 선택적으로, 기타 치료적 성분 또는 보조제를 포함한다. 본 발명의 조성물에는 경구, 직장, 국소 및 비경구(피하, 근육내 및 정맥내) 투여에 적합한 것들이 포함되지만, 주어진 경우에 가장 적합한 경로는 특정 호스트, 활성 성분이 투여되는 질환(들)의 속성 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 기능식품 조성물은 편의상 단위 제형으로 제공되고, 당해 기술에 잘 알려진 방법들 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다.

[0121] 본원에 사용된, 용어 “기능식품 차원에서 허용 가능한 염”은 기능식품 차원에서 허용 가능한 비유독성 염기 또는 산에서 제조된 염을 가리킨다. 본 발명의 화합물이 산성일 경우, 이것의 상응하는 염은 편의상 기능식품 차원에서 허용 가능한 비유독성 염기(무기 염기 및 유기 염기 포함)에서 제조될 수 있다. 이와 같은 무기 염기에서 유도된 염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리(제2 및 제1), 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간(제2 및 제1), 칼륨, 나트륨, 아연 등의 염이 포함된다. 특히 바람직한 것은 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이다. 기능식품 차원에서 허용 가능한 유기 비유독성 염기에서 유도된 염에는 1차, 2차 및 3차 아민과 고리형 아민 및 치환된 아민, 예컨대 자연발생적 및 합성된 치환된 아민의 염이 포함된다. 염이 형성될 수 있는 기타

기능식품 차원에서 허용 가능한 유기 비유독성 염기에는 이온교환수지, 예컨대, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등이 포함된다.

[0122] 본원에 사용된, 용어 “기능식품 차원에서 허용 가능한 비유독성 산”에는 무기산, 유기산 및 이들로 제조된 염, 예를 들어, 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트리산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말리산, 말레이산, 만델산, 메탄술폰산, 점액산(mucic), 니트리산, 파모산, 판토덴산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산 등이 포함된다. 바람직한 것은 시트리산, 브롬화수소산, 염산, 말레이산, 인산, 황산 및 타르타르산이다.

[0123] 실제로, 본 발명의 화합물 또는 이것의 기능식품 차원에서 허용 가능한 염은 종래의 기능식품 배합 기법에 따른 기능식품 운반체와 직접적인 혼합에서 활성 성분으로서 조합될 수 있다. 상기 운반체는 투여, 예컨대, 경구 또는 비경구(정맥내 포함)에 바람직한 제제의 형태에 따라 광범위한 형태를 떨 수 있다. 따라서, 본 발명의 기능식품 조성물은 경구 투여에 적합한 별도의 단위, 예컨대, 각각이 활성성분의 사전 결정된 양을 함유하는 캡슐, 교감 또는 정제로서 제공될 수 있다. 추가로, 상기 조성물은 분말, 과립, 용액, 수성 액체 중 혼탁액, 비수성 액체, 물 중 기름 에멀션 또는 기름 중 물 액체 에멀션으로 제공될 수 있다. 앞서 나열된 일반적인 제형뿐만 아니라, 본 발명의 화합물, 및/또는 이것의 기능식품 차원에서 허용 가능한 염(들)은 또한 방출제어수단 및/또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물은 제약업체의 모든 방법들 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 그와 같은 방법에는 상기 활성 성분을 하나 이상의 필요한 성분을 구성하는 운반체와 결합시키는 단계가 포함된다. 일반적으로, 상기 조성물은 활성 성분을 액체 운반체 또는 세분된 고체 운반체, 또는 둘 다와 균일하고 밀접하게 혼합함으로써 제조된다. 상기 생성물은 이어서 편의상 바람직한 표현물로 형태가 잡힐 수 있다.

[0124] 따라서, 본 발명의 기능식품 조성물에는 기능식품 차원에서 허용 가능한 운반체 및 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 기능식품 차원에서 허용 가능한 염이 포함될 수 있다. 본 발명의 화합물, 또는 이것의 기능식품 차원에서 허용 가능한 염은 또한 하나 이상의 다른 치료적 활성 화합물과 병용하여 기능식품 조성물에 포함될 수 있다.

[0125] 활용된 기능식품 운반체는 예를 들어, 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. 고체 운반체의 예에는 락토오스, 백토, 수크로오스, 활석, 젤라틴, 한천, 펩틴, 아카시아, 스테아르산 마그네슘 및 스테아르산이 포함된다. 액체 운반체의 예는 설탕 시럽, 땅콩 기름, 올리브유 및 물이다. 기체 운반체의 예에는 이산화탄소 및 질소가 포함된다.

[0126] 경구 제형용 조성물을 제조할 때, 모든 편리한 기능식품 매질이 활용될 수 있다. 예를 들어, 물, 글리콜, 기름, 알코올, 풍미제, 보존제, 색소 등이 사용되어 경구 액체 제제, 예컨대 혼탁액, 엘릭시르제 및 용액을 형성할 수 있는 반면; 운반체, 예컨대 전분, 당류, 미세결정질 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등이 사용되어 경구 고체 제제, 예컨대 분말, 캡슐 및 정제를 형성할 수 있다. 투여의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐이 바람직한 경구 제형 단위이고, 그 때문에 고체 기능식품 운반체가 활용된다. 선택적으로, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기법에 의해 코팅될 수 있다.

[0127] 본 발명의 조성물을 함유하는 정제는, 선택적으로 하나 이상의 보조 성분 또는 보조제와 함께, 압착 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압착된 정제는 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 표면 활성 또는 분산제와 혼합된 자유롭게 흐르는 형태의 활성 성분, 예컨대 분말 또는 과립을 적합한 기계에서 압착함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을, 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0128] 본 발명의 기능식품 조성물은 활성 성분으로서 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산, 및 시티콜린(또는 이들의 기능식품 차원에서 허용 가능한 염)을, 그리고 선택적으로, 기능식품 차원에서 허용 가능한 운반체를 포함한다. 본 발명의 조성물에는 경구, 직장, 국소 및 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 조성물이 포함되는데, 주어진 상황에서 가장 적합한 경로는 특정 호스트, 및 활성 성분이 투여될 질환(들)의 속성 및 중증도에 따라 달라진다. 기능식품 조성물은 편의상 단위 제형으로 제공되고, 당해 기술에 잘 알려진 방법들 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다.

[0129] 본 발명의 기능식품 조성물은 국소 사용에 적합한 형태, 예컨대 예를 들어, 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 살포

제, 구강청결제, 가글 등일 수 있다. 추가로, 상기 조성물은 경피 장치에 적합한 형태일 수 있다. 이와 같은 제형은 종래의 가공 방법을 통해, 본 발명의 화합물, 또는 이것의 기능식품 차원에서 허용 가능한 염을 활용하여 제조될 수 있다. 예로서, 크림 또는 연고는 친수성 물질과 물을 약 5wt% 내지 약 10wt%의 상기 화합물과 혼합함으로써, 바람직한 밀도(consistency)를 갖는 크림 또는 연고를 생성하여 제조된다.

[0130] 상기 운반체 성분뿐만 아니라, 앞서 기술된 기능식품 제형에는, 적절한 경우, 하나 이상의 추가적 운반체 성분, 예컨대 희석제, 완충제, 풍미제, 결합제, 표면활성 제제, 중점제, 윤활제, 보존제(항산화제 포함) 등이 포함될 수 있다. 더 나아가, 기타 보조제가 포함되어 상기 제형이 의도된 수혜자의 혈액과 등장성이 되게 할 수 있다. 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물, 및/또는 이것의 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 분말 또는 액체 농축 형태로 제조될 수 있다.

[0131] 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체는 상기 조성물의 약 30 wt % 내지 약 60wt%의 양으로 존재한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체는 크레아틴, 크레아틴 1수화물, 크레아틴 에틸 에스테르, 크레아틴 시트레이트, 크레아틴 말레이트, 크레아틴 타르트레이트 및 마그네슘 크레아틴 켈라템, 또는 이들의 혼합물에서 선택된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체는 s-아데노실 메티오닌의 전구체를 포함한다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 전구체는 직접적인 전구체이다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 직접적인 전구체는 구아니디노아세테이트이다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체가 s-아데노실 메티오닌을 포함한다.

[0132] 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 상기 조성물의 약 20wt% 내지 약 40wt%의 양으로 존재한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 α -리놀렌산(ALA), 에이코사펜타에노산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA), 또는 이들의 혼합물에서 선택된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 EPA이다.

[0133] 추가적 측면에서, 상기 시티콜린이 상기 조성물의 약 10wt% 내지 약 40wt%의 양으로 존재한다.

[0134] 추가적 측면에서, 상기 조성물이 경구 투여용으로 제형화된다.

[0135] 개시된 기능식품 조성물은 추가로 기타 기능식품 차원의 활성 화합물을 포함할 수 있고, 이것은 보통 앞서 언급된 병리적 질환(들)의 치료에 적용된다.

[0136] 개시된 조성물이 개시된 화합물에서 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 또한 개시된 조성물이 개시된 사용 방법에 활용될 수 있는 것으로 이해된다.

F. 약제학적 조성물

[0138] 일 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다: a) 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체; b) 최소한 하나의 오메가-3 지방산; c) 시티콜린; 및 e) 선택적으로, 약제학적으로 허용 가능한 운반체, 여기서 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린은 함께 치료 차원의 유효량으로 존재한다. 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 오메가-3 지방산, 또는 시티콜린 중 최소한 하나는 개별적으로 치료 차원의 유효량으로 존재한다. 즉, 치료 차원의 유효량의 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린 또는 개시된 방법의 최소한 하나의 생성물 및 약제학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공될 수 있다.

[0139] 어떤 측면에서, 개시된 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 개시된 화합물과 이것의 약제학적으로 허용 가능한 염(들)을, 그리고 약제학적으로 허용 가능한 운반체 및 선택적으로, 기타 치료 성분 또는 보조제를 포함한다. 본 발명의 조성물에는 경구, 직장, 국소 및 비경구(피하, 근육내 및 정맥내) 투여에 적합한 것들이 포함되는데, 주어진 경우에 가장 적합한 경로는 특정 호스트 및, 활성 성분이 투여되는 질환의 속성 및 중증도에 따라 달라진다. 상기 약제학적 조성물은 편의상 단위 제형으로 제공되고, 제약업계의 기술에 잘 알려진 모든 방법들 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다.

[0140] 본원에 사용된, 용어 “약제학적으로 허용 가능한 염”은 약제학적으로 허용 가능한 비유독성 염기 또는 산에서 제조된 염을 가리킨다. 본 발명의 화합물이 산성인 경우, 이것의 상응하는 염은 편의상 무기염기 및 유기 염기를 비롯한 약제학적으로 허용 가능한 비유독성 염기에서 제조될 수 있다. 이와 같은 무기 염기에서 유도된 염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리(제2 및 제1), 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간(제2 및 제1), 칼륨, 나트

륨, 아연 등의 염이 포함된다. 특히 바람직한 것은 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이다. 약제학적으로 허용 가능한 유기 비유독성 염기에서 유도된 염에는 고리 아민 및 치환된 아민, 예컨대 자연발생적 및 합성된 치환된 아민 뿐만 아니라, 1차, 2차 및 3차 아민의 염이 포함된다. 염이 형성될 수 있는 기타 약제학적으로 허용 가능한 유기 비유독성 염기에 이온 교환 수지, 예컨대, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루카사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등이 포함된다.

[0141] 본원에 사용된 용어 “약제학적으로 허용 가능한 비유독성 산”에는 무기산, 유기산 및 여기서 제조된 염, 예를 들어, 아세트산, 벤젠슬론산, 벤조산, 카포슬론산, 시트리산, 에탄슬론산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 아이세티온산, 락트산, 말레이산, 말리산, 만넬리산, 메탄슬론산, 점액산(mucic), 니트리산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔슬론산 등이 포함된다. 바람직한 것은 시트리산, 브롬화수소산, 염산, 말레이산, 인산, 황산 및 타르타르산이다.

[0142] 실제로, 본 발명의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용 가능한 염은 활성 성분으로서 종래의 약제학적 배합 기법에 따른 약제학적 운반체와의 밀접한 혼합에서 조합될 수 있다. 상기 운반체는 투여, 예컨대, 경구 또는 비경구(정맥내 포함)에 바람직한 제제의 형태에 따라 광범위한 형태를 떨 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 별도의 단위, 예컨대 캡슐, 교감 또는 정제로 제공될 수 있고, 각각은 지정된 양의 활성 성분을 함유한다. 추가로, 상기 조성물은 분말, 과립, 용액, 수성 액체 중 혼탁액, 비수성 액체, 물 중 기름 애벌선 또는 기름 중 물 액체 애벌선으로 제공될 수 있다. 앞서 나열된 일반적인 제형뿐만 아니라, 본 발명의 화합물 및/또는 이것의 약제학적으로 허용 가능한 염(들)은 또한 방출제어 수단 및/또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물은 제약업체의 모든 방법들 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 그와 같은 방법에는 상기 활성 성분을 하나 이상의 필요한 성분을 구성하는 운반체와 결합시키는 단계가 포함된다. 일반적으로, 상기 조성물은 활성 성분을 액체 운반체 또는 세분된 고체 운반체, 또는 둘 다와 균일하고 밀접하게 혼합함으로써 제조된다. 상기 생성물은 이어서 편의상 바람직한 표현물로 형태가 잡힐 수 있다.

[0143] 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물에는 약제학적으로 허용 가능한 운반체 및 본 발명의 화합물 및 이 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 포함될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 하나 이상의 치료차원의 활성 화합물과의 조합으로 약제학적 조성물에 포함될 수 있다.

[0144] 활용된 약제학적 운반체는 예를 들어, 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. 고체 운반체의 예에는 락토오스, 백토, 수크로오스, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산 마그네슘 및 스테아르산이 포함된다. 액체 운반체의 예는 설탕 시럽, 땅콩 기름, 올리브유 및 물이다. 기체 운반체의 예에는 이산화탄소 및 질소가 포함된다.

[0145] 경구 제형용 조성물의 제조 시, 모든 편리한 약제학적 매질이 활용될 수 있다. 예를 들어, 물, 글리콜, 기름, 알코올, 풍미제, 보존제, 색소 등이 사용되어 경구 액체 제제, 예컨대 혼탁액, 엘리시르제 및 용액을 형성할 수 있는 반면; 운반체, 예컨대 전분, 당류, 미세결정질 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 유후제, 결합제, 봉해제 등이 사용되어 경구 고체 제제, 예컨대 분말, 캡슐 및 정제를 형성할 수 있다. 투여의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐이 바람직한 경구 제형 단위이고, 이로써 고체 약제학적 운반체가 활용된다. 선택적으로, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기법에 의해 코팅될 수 있다.

[0146] 본 발명의 조성물을 함유하는 정제는, 선택적으로 하나 이상의 보조 성분 또는 보조제와 함께, 압착 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압착된 정제는 선택적으로 결합제, 유후제, 불활성 희석제, 표면 활성 또는 분산제와 혼합된 자유롭게 흐르는 형태의 활성 성분, 예컨대 분말 또는 과립을 적합한 기계에서 압착함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을, 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0147] 본 발명의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린(또는 이것의 약제학적으로 허용 가능한 염)을, 그리고 선택적으로, 약제학적으로 허용 가능한 운반체를 포함한다. 본 발명의 조성물에는 경구, 직장, 국소 및 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 조성물이 포함되는데, 주어진 경우에 가장 적합한 경로는 특정 호스트와, 활성 성분이 투여되는 질환의 속성 및 중증도에 따라 달라진다. 상기 약제학적 조성물은 편의상 단위 제형으로 제공되고, 제약업체의 기술에 잘 알려진 모든 방법들 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다.

- [0148] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 물 중에 활성 화합물을 용액 또는 혼탁액으로 제조될 수 있다. 적합한 계면활성제, 예컨대 예를 들어, 히드록시프로필 셀룰로오스가 포함될 수 있다. 또한 분산액이 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 기름 중 이들의 혼합물에서 제조될 수 있다. 추가로, 보존제가 포함되어 미생물의 유해한 성장을 방지할 수 있다.
- [0149] 주사 가능한 사용에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물에는 살균 수성 용액 또는 분산액이 포함된다. 더 나아가, 상기 조성물은 살균 주사 가능 용액 또는 분산액과 같은 즉석(extemporaneous) 제제용 살균 분말의 형태일 수 있다. 모든 경우에, 최종 주사 가능한 형태는 살균이 되어야 하고, 주사가 용이하도록 효과적으로 유동적이어야 한다. 상기 약제학적 조성물은 제조 및 보관 조건 하에서 안정적이어야 하고, 따라서 바람직하게는 세균 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에서 보존되어야 한다. 상기 운반체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 야채유 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산액 매질일 수 있다.
- [0150] 본 발명의 약제학적 조성물은 국소 사용에 적합한 형태, 예컨대, 예를 들어, 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 살포제, 구강청결제, 가글 등일 수 있다. 추가로, 상기 조성물은 경피 장치에 적합한 형태일 수 있다. 이와 같은 제형은, 종래의 가공 방법을 통해, 본 발명의 화합물, 또는 이것의 약제학적으로 허용 가능한 염을 활용하여 제조될 수 있다. 예로서, 크림 또는 연고는 친수성 물질과 물을 약 5wt% 내지 약 10wt%의 상기 화합물과 혼합함으로써, 바람직한 밀도(consistency)를 갖는 크림 또는 연고를 생성하여 제조된다.
- [0151] 본 발명의 약제학적 조성물은 직장 투여에 적합한 형태일 수 있는데, 여기서 상기 운반체는 고체이다. 바람직하게는, 상기 혼합물이 단위 용량 좌약을 형성한다. 적합한 운반체에는 당해 기술에 일반적으로 사용되는 코코아버터 및 기타 물질이 포함된다. 좌약은 편의상 우선 상기 조성물을 무른 또는 용융된 운반체(들)과 혼합하고, 이어서 냉각 및 형태를 잡음으로써 형성될 수 있다.
- [0152] 앞서 언급된 운반체 성분뿐만 아니라, 앞서 기술된 약제학적 제형에는, 적절한 경우, 하나 이상의 추가적 운반체 성분, 예컨대 희석제, 완충제, 풍미제, 결합제, 표면활성 제제, 증점제, 윤활제, 보존제(항산화제 포함) 등이 포함될 수 있다. 더 나아가, 기타 보조제가 포함되어 상기 제형이 의도된 수혜자의 혈액과 등장성이 되게 할 수 있다. 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물, 및/또는 이것의 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 분말 또는 액체 농축 형태로 제조될 수 있다.
- [0153] 추가적 측면에서, 상기 조성물의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 오메가-3 지방산, 또는 시티콜린 중 최소한 하나는 치료 차원의 유효량으로 존재한다.
- [0154] 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체는 상기 조성물의 약 30wt% 내지 약 60wt%의 양으로 존재한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체는 크레아틴 1수화물, 크레아틴 에틸 에스테르, 크레아틴 시트레이트, 크레아틴 말레이트, 크레아틴 타르트레이트, 및 마그네슘 크레아틴 켈라템, 또는 이들의 혼합물에서 선택된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체는 s-아데노실 메티오닌의 전구체를 포함한다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 전구체는 직접적인 전구체이다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 직접적인 전구체는 구아니디노아세테이트이다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체가 s-아데노실 메티오닌을 포함한다.
- [0155] 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 상기 조성물의 약 20wt% 내지 약 40wt%의 양으로 존재한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 α-리놀렌산(ALA), 에이코사펜타에노산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA), 또는 이들의 혼합물에서 선택된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 EPA이다.
- [0156] 추가적 측면에서, 상기 시티콜린이 상기 조성물의 약 10wt% 내지 약 40wt%의 양으로 존재한다.
- [0157] 추가적 측면에서, 상기 조성물이 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0158] 어떤 특정 환자를 위한 특이적 용량 수준은 다양한 인자에 따라 달라지는 것으로 이해된다. 이와 같은 인자에는 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강상태, 성별 및 식습관이 포함된다. 기타 인자에 투여 시간과 경로, 분비율, 약물 조합, 및 요법이 진행되는 특정 질병의 유형 및 중증도가 포함된다.
- [0159] 개시된 약제학적 조성물은 추가로 기타 치료 차원의 활성 화합물을 포함할 수 있고, 이것은 보통 앞서 언급된 병리적 질환의 치료에 적용된다.

- [0160] 개시된 조성물이 개시된 화합물에서 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 또한 개시된 조성물이 개시된 사용 방법에 활용될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0161] **G. 상기 화합물 및 조성물의 투여 방법**
- [0162] 일 측면에서, 본 발명은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 약 30wt% 내지 약 60wt% 양으로, 최소한 하나의 오메가-3 지방산을 약 20wt% 내지 약 40wt%의 양으로, 그리고 시티콜린을 약 10wt% 내지 약 40wt%의 양으로 한 개체에 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0163] 추가적 측면에서, 상기 방법의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 약 10wt% 내지 약 70wt%의 양으로 존재한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 약 10wt% 내지 약 60wt%의 양으로 존재한다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 약 10wt% 내지 약 50wt%의 양으로 존재한다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 약 10wt% 내지 약 40wt%의 양으로 존재한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 약 20wt% 내지 약 70wt%의 양으로 존재한다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 약 30wt% 내지 약 70wt%의 양으로 존재한다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 약 40wt% 내지 약 70wt%의 양으로 존재한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 약 50wt% 내지 약 70wt%의 양으로 존재한다.
- [0164] 추가적 측면에서, 상기 방법의 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 약 10wt% 내지 약 50wt%의 양으로 존재한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 약 10wt% 내지 약 40wt%의 양으로 존재한다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 약 10wt% 내지 약 30wt%의 양으로 존재한다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 약 20wt% 내지 약 50wt%의 양으로 존재한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 약 30wt% 내지 약 50wt%의 양으로 존재한다.
- [0165] 추가적 측면에서, 상기 방법의 시티콜린이 약 5wt% 내지 약 50wt%의 양으로 존재한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 시티콜린이 약 5wt% 내지 약 40wt%의 양으로 존재한다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 시티콜린이 약 5wt% 내지 약 20wt%의 양으로 존재한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 시티콜린이 약 15wt% 내지 약 50wt%의 양으로 존재한다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 시티콜린이 약 20wt% 내지 약 50wt%의 양으로 존재한다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 시티콜린이 약 25wt% 내지 약 50wt%의 양으로 존재한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 시티콜린이 약 30wt% 내지 약 50wt%의 양으로 존재한다.
- [0166] 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 포장된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 제형화된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 함께 포장된다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 함께 제형화된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 시티콜린이 함께 포장된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 시티콜린이 함께 제형화된다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 포장된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 제형화된다.
- [0167] 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 24시간 주기로 투여된다.
- [0168] **H. 상기 화합물 및 조성물의 사용 방법**
- [0169] 개시된 화합물이 상기 개시된 화합물 또는 기타 약물이 유용성을 갖는 상기 언급된 질병, 장애 및 질환의 치료, 예방, 제어, 완화 또는 발병률의 감소에 단일 제제로 또는 하나 이상의 다른 약물과 병용하여 사용될 수 있는데, 다른 약물과의 병용이 약물 단독보다 더 안전하거나 또는 좀 더 효과적이다. 기타 약물(들)이 하나의 경로로 이를 위해 일반적으로 사용되는 양으로, 개시된 화합물과 동시에 또는 차후에 투여될 수 있다. 개시된 화합물이 하나 이상의 기타 약물과 동시에 사용되는 경우, 그와 같은 약물 및 개시된 화합물을 함유하는 단위 제형의 약제학적 또는 기능식품 조성물이 바람직하다. 그러나, 병용 요법이 또한 중복 스케줄로 투여될 수

있다. 또한 하나 이상의 활성 성분과 개시된 화합물의 병용이 단일 제제로서보다 좀 더 효능이 있을 것으로 구상된다.

[0170] 본 발명의 기능식품 조성물 및 방법은 추가로 앞서 언급된 병리적 질환의 치료에 일반적으로 적용되는 본원에서 언급된 기타 기능식품 차원의 활성 화합물을 포함할 수 있다.

[0171] 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법은 추가로 앞서 언급된 병리적 질환의 치료에 일반적으로 적용되는 본원에서 언급된 기타 치료차원의 활성 화합물을 포함할 수 있다.

1. 우울증 또는 불안 증상의 가능성의 감소

[0173] 일 측면에서, 본 발명은 한 개체에서 우울증 또는 불안 증상의 가능성을 감소하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린을 상기 개체에 투여하는 것을 포함하되; 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 유효량으로 함께 투여된다. 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산, 또는 시티콜린 중 최소한 하나가 유효량으로 개별적으로 투여된다.

[0174] 추가적 측면에서, 상기 개체는 투여 단계에 앞서 우울증 또는 불안 장애를 진단받은 바 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 개체가 투여 단계에 앞서 우울증 또는 불안 장애로 인해 치료받아 왔다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 방법은 추가로 우울증 또는 불안 장애의 치료가 필요한 개체를 식별하는 단계를 포함한다.

[0175] 추가적 측면에서, 상기 유효량은 기능식품 차원의 유효량이다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 유효량은 치료 차원의 유효량이다.

[0176] 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 우울증 또는 불안을 유발하는 부작용이 있는 것으로 알려진 제제의 개체 투여 후 10일 내에 투여된다.

[0177] 추가적 측면에서, 우울증 또는 불안 증상의 가능성을 증가시키는 부작용이 있는 것으로 알려진 제제는 항경련제, 바르비투르, 벤조디아제핀, β -아드레날린 효능 차단제, 칼슘 통로 차단제, 에스트로겐, 플로로퀴놀론, 인터페론 알파, 마약성 진통제(opiod) 및 스타틴에서 선택된다. 또 다른 추가적 측면에서, 우울증 또는 불안 증상의 가능성을 증가시키는 부작용을 있는 것으로 알려진 제제는 Abilify®(아리피프라졸), Accutane®(이소트레티노인), Ambien®(졸피뎀), Antabuse®(디설피람), Chantix®(바레니클린), Lariam®(메플로퀸), Norplant®(레보노르게스트렐 임플란트), Parlodol®(브로모크립틴), Savella®(밀나시프란), Singulair®(몬테루카스트), Straterra®(아토목세틴), 테트라베나진, 트라마돌, 및 Zovirax®(아시클로비르)에서 선택된다.

2. 우울증 장애의 치료

[0179] 일 측면에서, 본 발명은 한 개체에서 우울증 장애의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산, 시티콜린, 및 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 최소한 하나의 제제를 상기 개체에 투여하는 것을 포함하되; 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 유효량으로 함께 투여된다. 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 오메가-3 지방산 또는 시티콜린 중 최소한 하나가 개별적으로 유효량으로 투여된다.

[0180] 추가적 측면에서, 상기 방법은 추가로 우울증 장애의 치료가 필요한 개체를 식별하는 단계를 포함한다.

a. 우울증 장애

[0182] 다양한 측면에서, 상기 우울증 장애는 주요 우울장애, 경도 우울증 장애, 기분저하증, 산후 우울증, 계절성 정서 장애, 조울증, 혼합 불안 우울증, 상세불명의 우울증, 조절 장애, 비전형 우울증, 정신병적 우울증 및 자살 성 사고에서 선택된다. 추가적 측면에서, 상기 우울증 장애는 주요 우울장애이다.

[0183] 다양한 측면에서, 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 제제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제, 트리시클 항우울제, 테트라시클 항우울제, 폐닐피페라진 항우울제, 모노아민 산화효소 저해제 및 비전형 항우울제에서 선택된다. 추가적 측면에서, 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 상기 제제가 플루옥세틴, 에스시탈로프람, 시탈로프람, 파록세틴, 플루복사민, 세르트랄린, 벤라파신, 데스벤라파신, 둘록세틴, 밀나시프란, 아목사핀, 이미프라민, 트리미프라민, 노르트립틸린, 클로미프라민, 아미트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 데시프라민, 트라닐시프로민, 이소카르복사지드, 셀레길린 및 페넬진에서 선택된다.

[0184] b. 복용량

[0185] 전형적으로, 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 한 개체에 투여되며; 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 유효량으로 투여된다. 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 오메가-3 지방산 또는 시티콜린 중 최소한 하나가 개별적으로 유효량으로 투여된다.

[0186] 추가적 측면에서, 상기 유효량은 치료차원의 유효량이다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 유효량은 기능식품 차원의 유효량이다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 유효량은 예방차원의 유효량이다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 유효량은 상승적 효과를 내는 유효량이다.

[0187] 추가적 측면에서, 상기 방법의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 상기 조성물의 10wt% 내지 약 70wt%의 양으로 투여된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 상기 조성물의 10wt% 내지 약 60wt%의 양으로 투여된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 상기 조성물의 10wt% 내지 약 50wt%의 양으로 투여된다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 상기 조성물의 10wt% 내지 약 40wt%의 양으로 투여된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 상기 조성물의 20wt% 내지 약 70wt%의 양으로 투여된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 상기 조성물의 30wt% 내지 약 70wt%의 양으로 투여된다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 상기 조성물의 40wt% 내지 약 70wt%의 양으로 투여된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 중 최소한 하나가 상기 조성물의 50wt% 내지 약 70wt%의 양으로 투여된다.

[0188] 추가적 측면에서, 상기 방법의 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 상기 조성물의 약 10wt% 내지 약 50wt%의 양으로 투여된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 상기 조성물의 약 10wt% 내지 약 40wt%의 양으로 투여된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 상기 조성물의 약 10wt% 내지 약 30wt%의 양으로 투여된다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 상기 조성물의 약 20wt% 내지 약 50wt%의 양으로 투여된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 상기 조성물의 약 30wt% 내지 약 50wt%의 양으로 투여된다.

[0189] 추가적 측면에서, 상기 방법의 시티콜린이 상기 조성물의 약 5wt% 내지 약 50wt%의 양으로 투여된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 시티콜린 상기 조성물의 약 5wt% 내지 약 40wt%의 양으로 투여된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 시티콜린 상기 조성물의 약 5wt% 내지 약 30wt%의 양으로 투여된다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 시티콜린 상기 조성물의 약 5wt% 내지 약 20wt%의 양으로 투여된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 시티콜린 상기 조성물의 약 15wt% 내지 약 50wt%의 양으로 투여된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 시티콜린 상기 조성물의 약 20wt% 내지 약 50wt%의 양으로 투여된다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 시티콜린 상기 조성물의 약 25wt% 내지 약 50wt%의 양으로 투여된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 시티콜린 상기 조성물의 약 30wt% 내지 약 50wt%의 양으로 투여된다.

[0190] 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 포장된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 제형화된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 함께 포장된다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 함께 제형화된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 시티콜린이 함께 포장된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 시티콜린이 함께 제형화된다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 포장된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 제형화된다.

[0191] 일 측면에서, 상기 양은 1일 1회 주어질 수 있다. 추가적 측면에서, 상기 양의 절반이 1일 2회 주어질 수 있다. 추가적 측면에서, 상기 양의 3분의 1이 1일 3회 주어질 수 있다.

[0192] c. 우울증 장애의 진단

[0193] 다양한 측면에서, 우울증 장애의 진단은 환자의 뇌에서, 환자의 뇌 생체에너지 대사 상태를 나타내는 표지자(예컨대, 대사물질)의 수치를 측정하는 것을 포함하는데, 상기 뇌 생체에너지 대사 상태는 상기 환자가 우울증 치

료에 반응하여 우울증의 증상의 감소를 보일지 여부에 대한 전조이다. 추가적 측면에서, 상기 표지자는 뇌의 전측 대상(anterior cingulate), 편도핵 및 해마상 용기 중 최소한 하나를 포함하는 뇌의 영역에서 검출된다.

[0194] 다양한 측면에서, 진단은 상기 개체에 대한 ^{31}P MRS 실험의 수행 및 대사 표지자의 수치의 확인을 포함한다. 추가적 측면에서, 상기 표지자는 아데노신 트리포스페이트, 아데노신 디포스페이트 및 포스포크레아틴 중 최소한 하나를 포함한다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 표지자의 제1 및 제2 수치는 또 다른 적합한 동위원소의 ^{31}P 자기공명 분광술 또는 MR 분광술에 의해 측정된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 표지자는 뇌 조직 마그네슘 농도, 세포내 pH 수준, 총 뇌 조직 뉴클레오시드 농도, 뇌 조직 포스포크레아틴 농도 및 뇌 조직 β 뉴클레오시드 트리포스페이트 농도 중 최소한 하나를 포함한다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 표지자는 또한 당해 기술의 숙련가에게 알려진 기타 다른 것일 것이다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 표지자는 포스포크레아틴을 포함한다.

[0195] 다양한 측면에서, 상기 표지자는 뇌 생체에너지 대사 상태 표지자를 포함하되, 상기 뇌 에너지 대사 상태 표지자는 pH, 마그네슘 포함 화합물 및 인 포함 화합물(예컨대, PCr, ATP, ADP, P_i , 총 NTP, $\alpha\text{-NTP}$, $\beta\text{-NTP}$, $\gamma\text{-NTP}$ 및 이들의 조합물)을 포함한다. 본원에 사용된 “PCr”는 포스포크레아틴을 의미한다. 추가적 측면에서, 환자의 뇌에 존재하는 이와 같은 인 포함 화합물의 수치는 예를 들어 ^{31}P MRS에 의해 측정될 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 환자는 주요 우울증 장애를 앓을 수 있다. 추가적 측면에서, 상기 환자는 재발되는 두통, 예컨대 편두통, 클러스터 두통 및 긴장 두통에서 비롯된 우울증을 앓을 수 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 항우울증 치료는 상기 환자에게 SSRI, 트리시클, 갑상선 호르몬, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0196] 다양한 측면에서, 우울증을 앓고 있고 항우울증 치료에 반응하여 우울증의 수치 및/또는 증상의 감소를 보일 개체의 뇌에서 ADP, ATP 및 PCr의 뇌 수치는, 우울증을 앓지 않는 개체와 비교할 때, 다르다. 일부 구현예에서, 항우울증 치료는 상기 항우울증 치료에 반응하여 우울증 수치 및/또는 증상의 감소를 보이는 환자의 뇌에서 ADP, ATP 및 PCr의 뇌 수치의 실질적인 정상화를 초래한다. 추가적 측면에서, 뇌 PCr 및 ATP 수치의 정상적인 변화는 ATP와 관련하여 PCr의 완충 역할의 결과로서 실질적으로 정상화된 뇌 생체에너지 대사 상태의 달성을 초래할 수 있다. 예를 들어, ATP의 뇌 농도는, 뇌 PCr 농도 대신에, 고에너지 인산기의 ADP로의 PCr 전달에 의해, 예를 들어, 크레아틴 키나아제에 의해 매개된 반응에서 ATP를 재-형성함으로써, 실질적으로 균일한 수준으로 정상적으로 유지되어야 한다. ADP, ATP 또는 PCr의 뇌 농도의 실질적으로 비생리적 수치로의 감소가 우울증과 상관관계가 있는 뇌 대사 상태를 초래할 수 있다. 우울증을 앓는 환자의 ADP, ATP 또는 PCr의 수치를 실질적으로 정상화하는 항우울증 치료는 이로써 상기 환자의 우울증의 수치 또는 증상을 완화할 수 있다. 그러나 우울증 치료에 반응하는 환자의 뇌 ADP, ATP 및 PCr 뇌 농도의 정상화 변화는 또한 다른 메커니즘에 의해 달성될 수 있다.

[0197] 다양한 측면에서, 미토콘드리아 기능부전은 항우울증 치료 양식에 반응하여 우울증의 수치 및/또는 증상의 감소를 보이는 환자의 특징이다. 추가적 측면에서, 정상적인 개체와 비교하여, 우울증을 앓는 개체의 뇌의 마그네슘의 낮은 수치는 미토콘드리아 기능부전과 관련된 망가진 산화 인산화로 인해 유발될 수 있고; 망가진 산화 인산화는 우울증과 상관관계가 있는 뇌 생체에너지 대사 상태를 초래할 수 있다. 우울증을 앓는 환자에서, 미토콘드리아 기능부전에서 초래되는 뇌 마그네슘 수치를 실질적으로 정상화하는 항우울증 치료는 상기 환자의 우울증의 수치 및/또는 증상을 완화할 수 있다. 그러나 우울증 치료 양식에 반응하는 환자의 뇌에서의 마그네슘 수치의 정상화 변화는 또한 다른메커니즘에 의해 달성될 수 있다.

[0198] 다양한 측면에서, 우울증 장애의 진단은 병력을 포함한다. 추가적 측면에서, 우울증의 증상에는, 예를 들어, 우울한 기분, 의욕 감퇴, 의욕 상실, 집중력 및 주의력 붕괴, 자궁심 및 자신감 저하, 죄책감 및 무가치한 느낌, 미래에 대한 비관주의, 자살에 대한 생각, 수면 장애 및 식욕 상실이 포함될 수 있다. 이와 같은 증상들은 우울증 특유의 특성을 갖는데, 이들은 누구나 경험하는 우울한 기분과는 다르고, 또한 신체적 질병을 앓는 사람에 의해 경험되는 정신적 활성의 저하 및 피로감과는 다르다. 우울증의 증상들은 주로 정확한 병력을 수집하고, 정신 활동의 측면에서 상기 증상들이 언제 어떻게 전개되었는지, 그리고 어떤 유형의 손상이 그들의 사회적 가정적 삶에 가해졌는지를 묻고, 면담 중 환자의 태도 또는 대화의 내용을 근거로 다양한 증상을 확인함으로써, 이해된다. 예를 들어, 가족 병력, 기왕증, 신체적 상태, 조기발병 병력, 인생사, 개인성향, 병적인 사회적 적응 및 상기 질병을 촉발했던 모든 에피소드의 발생이 중요한 참조가 될 수 있다. 이와 같은 인자들을 정확히 이해하기 위해, 대략 1시간 동안 정신 의학의 상당한 숙련가에 의해 면담이 이루어질 필요가 있다. 추가로, 환자가

일반적인 신체 또는 신경 상태의 측면에서 어떤 주요한 이상이 없음이 확인되어야 한다. 필요한 경우, 기질성 뇌 장애의 존재의 가능성이 뇌파기록법 또는 뇌 영상 검사에 의해 제거되어야 한다. 상기 환자는 이어서 진단을 받는다.

[0199]

다양한 측면에서, 진단은 Adolescent Inventory of Suicide Orientation-30(ISO-30), Adult Suicidal Ideation Questionnaire(ASIQ), Beck Hopelessness Scale(BHS), Beck Scale for Suicide Ideation(BSS), Child Suicide Risk Assessment(CSRA), Child-Adolescent Suicidal Potential Index(CASPI), Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment(C-CASA), Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), Coping Inventory for Stressful Situations(CISSL), Firestone Assessment of Self-Destructive Thoughts(FAST), Lazarus' BASIC ID tool, Lifetime Parasuicide Count(LPC), MAST - Attraction to Death(MAST-AD), MAST - Repulsion by Life(MAST-RL), Modified SAD PERSONS Scale of Hockberger and Rothstein, Multi-Attitude Suicide Tendency Scale(MAST), Parasuicide History Interview(PHI), Positive and Negative Suicide Ideation Inventory(PANSI), Reasons for Living Inventory(RFL; 긴 형태 또는 짧은 형태), Reasons for Living Inventory for Adolescents(RFL-A), Reasons for Living Inventory for Young Adults(RFL-YA), Risk Factors of Powell 등 for Predicting the Risk of Suicide in a Psychiatric Ward Inpatient, Risk-Rescue Rating(of Weisman and Worden for Suicide Assessment), Scale for Suicidal Ideation(SSI), Suicidal Behavior History Form(SBHF), Suicidal Behavior Questionnaire for Children(SBQ-C), Suicidal Ideation Questionnaire(SIQ), Suicidal Tendencies Test, Suicide Behaviors Questionnaire(SBQ), Suicide Behaviors Questionnaire-Revised(SBQ-R), Suicide Probability Scale(SPS) 및 Suicide Resilience Inventory - 25(SRI-25) 중 하나 이상의 사용을 포함한다.

[0200]

다양한 측면에서, 의료진, 비제한적으로, 정신과의사, 내과의, 심리학자, 면허를 받은 사회복지사, 간호사, 진료 보조사, 전문 카운셀러 또는 약물중독 카운셀러가 “우울증 증상 평가척도”를 사용할 수 있다. 용어 “우울증 증상 평가척도”는 우울증의 증상을 측정하고 증상 중증도를 측정하기 위해 활용되는 수많은 표준화된 설문지, 임상 도구 또는 증상 목록 중 어느 것을 의미한다. 이와 같은 평가척도는 개체를 평가하거나 또는 진단 제공에 도움을 주고자 종종 임상에서 사용된다. 이와 같은 평가척도는 연구의 진입 시점에서 끝 시점까지의 변화를 근거로, 치료 결과를 규명하기 위해 임상 연구에 종종 사용된다. 추가적은 측면에서, 우울증 증상 평가척도는 Apathy Scale of Glenn 등, Bech-Rafaelsen Melancholia Scale, Beck Depression Inventory (BDI), Beck Depression Inventory II (BDI-II), Brief Screening Instrument of Fabacher 등 to Detect Depression in an Elderly Patient in the Emergency Department (ED-DSI), Burns Depression Checklist (BDC), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale – Revised (CESD-R), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children (CES-DC), Children's Depression Inventory (CDI), Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R), Clinical Global Impression Scale-I, Clinician Administered Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) Scale-2 (CAPS), Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD), Depression and Anxiety in Youth Scale (DAYS), Depression Anxiety Stress Scales (DASS), Depression Outcomes Module (DOM), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition (DSM IV), Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), Geriatric Depression Scale (GDS; 길거나 짧은 포맷), Global Assessment of Functioning Scale, Goldberg Depression & Mania Scales, Hamilton 불안 평가 척도, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Hamilton Depression Scale (HAM-D), Harvard National Depression Screening Scale (HANDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10), K-SADS Depression Rating Scale (K-DEP), KSADS Lifetime and Present (KSADS-PL) schedule, Liebowitz Social Anxiety Scale, Major Depression Inventory (MDI), Medical Outcomes Study Depression Questionnaire, Mehrabian Trait Anxiety and Depression Scales, Mini-Mental State Examination, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Multiscore Depression Inventory (MDI), Multiscore Depression Inventory for Children (MDI-C), Newcastle Diagnostic and ECT Scales of Carney 등 for Depression, Online Depression Screening Test (ODST), Panic Disorder Severity Scale, Postpartum Depression Screening Scale (PDSS), Post-Stroke Depression Rating Scale of Gainotti 등, RAND Self Administered Depression Screener, Raskin Scale or Three-Area Severity of Depression Scale, Revised Hamilton Rating Scale for Depression (RHRSD), Reynolds Adolescent Depression Scale (RADS), Reynolds Adolescent Depression Scale, Second Edition (RADS-2), Reynolds Child Depression Scale (RCDS), Risk Factors of Beck for Postpartum Depression (PPD), Risk Factors of Kivela 등 for Predicting Chronic

Depression in the Elderly, Sheehan Disability Scale, Treatment Outcome PTSD Scale, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, and Zung Self-Rated Depression Scale 중 하나 이상을 포함한다. 그 밖의 추가적 측면에서, 상기 우울증 증상 평가척도는 상기 우울증 증상 평가척도들 중 하나의 새 편집본, 개정판 또는 업데이트를 포함한다.

[0201]

다양한 측면에서, 의료진, 비제한적으로, 정신과의사, 내과의사, 심리학자, 면허가 있는 사회 복지사, 간호사, 진료 보조사, 전문 카운셀러 또는 약물중독 카운셀러가 “자살 증상 평가척도”를 사용할 수 있다. 용어 “자살 증상 평가척도”는 수많은 우울증의 증상을 측정하고 증상 중증도를 측정하기 위해 활용되는 수많은 표준화된 설문지, 임상 도구 또는 증상 목록 중 어느 하나를 의미한다. 이와 같은 평가척도는 개체를 평가하거나 또는 진단 제공에 도움을 주고자 종종 임상에서 사용된다. 이와 같은 평가척도는 연구의 진입 시점에서 끝 시점까지의 변화를 근거로, 치료 결과를 규명하기 위해 임상 연구에 종종 사용된다. 추가적 측면에서, 자살 증상 평가척도는 Adolescent Inventory of Suicide Orientation-30 (ISO-30), Adult Suicidal Ideation Questionnaire (ASIQ), Beck Hopelessness Scale (BHS), Beck Scale for Suicide Ideation (BSS), Child Suicide Risk Assessment (CSRA), Child-Adolescent Suicidal Potential Index (CASPI), Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA), Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), Coping Inventory for Stressful Situations (CISS), Firestone Assessment of Self-Destructive Thoughts (FAST), Lazarus' BASIC ID tool, Lifetime Parasuicide Count (LPC), MAST - Attraction to Death (MAST-AD), MAST - Repulsion by Life (MAST-RL), Modified SAD PERSONS Scale of Hockberger and Rothstein, Multi-Attitude Suicide Tendency Scale (MAST), Parasuicide History Interview (PHI), Positive and Negative Suicide Ideation Inventory (PANSI), Reasons for Living Inventory (RFL; 긴 형태 또는 짧은 형태), Reasons for Living Inventory for Adolescents (RFL-A), Reasons for Living Inventory for Young Adults (RFL-YA), Risk Factors of Powell 등 for Predicting the Risk of Suicide in a Psychiatric Ward Inpatient, Risk-Rescue Rating (of Weisman and Worden for Suicide Assessment), Scale for Suicidal Ideation (SSI), Suicidal Behavior History Form (SBHF), Suicidal Behavior Questionnaire for Children (SBQ-C), Suicidal Ideation Questionnaire (SIQ), Suicidal Tendencies Test, Suicide Behaviors Questionnaire (SBQ), Suicide Behaviors Questionnaire-Revised (SBQ-R), Suicide Probability Scale (SPS), 및 Suicide Resilience Inventory - 25 (SRI-25) 중 하나 이상을 포함한다. 또 다른 추가적 측면에서, 자살 증상 평가척도는 자살 증상 평가척도 중 하나의 개정판, 새 편집본 또는 파생본을 포함한다. 그 밖의 추가적 측면에서, 상기 자살 증상 평가척도는 상기 자살 증상 평가척도들 중 하나의 새 편집본, 개정판 또는 업데이트를 포함한다.

[0202]

다양한 측면에서, ^{31}P -MRS 스펙트럼이 상기 환자에게서 획득되어 PCr 수치가 결정된다. 또 다른 추가적 측면에서, ^{31}P -MRS 스펙트럼은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린으로의 치료 시 상기 환자의 PCr 수치의 증가를 보여준다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 환자의 PCr 수치의 증가가, 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린으로의 치료 약 1~4주 후, 검출된다. 추가적 측면에서, 상기 환자의 PCr 수치의 증가가 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린으로의 치료의 중단 시 최소한 한 주 동안 유지된다. 또 다른 추가적 측면에서, PCr 수치가 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린으로의 치료의 중단 시 상기 환자에게서 최소한 한 주 동안 계속 증가한다. 더 나아가 추가적 측면에서, 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린으로의 치료 시 상기 환자에서 β -NTP 수치, pH 또는 PCr/ β -NTP 비율의 어떤 유의미한 변화가 없다. 추가적 측면에서, 정상적인 개체와 비교하여 β -NTP 수치, pH 또는 PCr/ β -NTP 비율에서 상기 환자에 유의미한 차이가 없다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 환자는 자살성 사고를 갖는다.

[0203]

다양한 측면에서, ^{31}P -MRS 스펙트럼이 환자에게서 획득되어 β -NTP 수치, 총 인 수치, 포스포모노에스테르 수치, 포스포디에스테르 수치, 포스포콜린 수치 및 pH 중 하나 이상이 결정된다. 추가적 측면에서, 환자의 CDRS-R 점수는 기준치 pH와 긍정적인 상관관계가 있다. 또 다른 추가적 측면에서, 환자의 CDRS-R 점수는 β -NTP 농도와 부정적인 상관관계가 있다. 그 밖의 추가적인 측면에서, 환자의 치료 이전 β -NTP 농도는 비우울성 환자보다 더 낮지 않다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 환자의 β -NTP 수치, pH 또는 PCr/ β -NTP 비율이 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린을 사용한 치료로 변하지 않는다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 환자는 자살성 사고를 갖는다.

[0204]

d. 우울증 유발 부작용이 있는 제제

[0205]

다양한 측면에서, 우울증을 유발하는 부작용이 있는 것으로 알려진 상기 제제가 항경련제, 바르비투르, 벤조디아제핀, β -아드레날린 효능 차단제, 칼슘 통로 차단제, 에스트로겐, 플로로퀴놀론, 인터페론 알파, 마약성 진통제(opiod) 및 스타틴에서 선택된다. 추가적 측면에서, 우울증, 자살 또는 자살성 사고를 유발하는 부작용이 있는 것으로 알려진 상기 제제가 Abilify®(아리피프라졸), Accutane®(이소트레티노인), Ambien®(졸피뎀), Antabuse®(디설피람), Chantix®(바레니클린), Lariam®(메플로퀸), Norplant®(레보노르게스트렐 임플란트), Parlodel®(브로모크립틴), Savella®(밀나시프란), Singulair®(몬테루카스트), Straterra®(아토목세틴), 테트라베나진, 트라마돌 및 Zovirax®(아시클로비르)에서 선택된다. 또 다른 추가적 측면에서, 우울증, 자살 또는 자살성 사고를 유발하는 부작용이 있는 것으로 알려진 상기 제제가 Adderall®(암페타민 및 텍스트로암페타민), Benzedrine®(암페타민 설페이트), Concerta®(메틸페니데이트), Cylert®(페몰린), Daytrana®(메틸페니데이트), Desoxyn®(메스암페타민), Dexedrine®(텍스트로암페타민), Dextrostat®(텍스트로암페타민), Equasym®(메틸페니데이트), Focalin®(엑스메틸페니데이트), Metadate®(메틸페니데이트), Methylin®(메틸페니데이트 히드로클로라이드), Provigil®(모다피닐), Ritalin®(메틸페니데이트) 및 Vyvanse®(리스텍스암페타민)에서 선택된다. 추가적 측면에서, 우울증, 자살 또는 자살성 사고를 유발하는 부작용이 있는 것으로 알려진 상기 제제가 Tegretol®(카르바마제핀), Klonopin®(클로나제팜), Depakote®(디발프로엑스), Depakene®(발프로산), Zarontin®(에토숙시미드), Peganone®(에토토인), Felbatol®(펠바메이트), Neurontin®(가바펜틴), Lamictal®(라모트리진), Vimpat®(라코사미드), Keppra®(레베티라세탐), Mesantoin®(메페니토인), Celontin®(메스숙시미드), Trileptal®(옥스카르바제핀), Dilantin®(페니토인), Lyrica®(프레가발린), Mysoline®(프리미돈), Gabitril®(티아가빈), Topamax®(토피라메이트), Tridione®(트리메타디온) 및 Zonegran®(조니사미드)에서 선택된다. 추가적 측면에서, 우울증, 자살 또는 자살성 사고를 유발하는 부작용이 있는 것으로 알려진 상기제제가 Elavil®(아미트립틸린 HCl), Prozac®(플루옥세틴), Zoloft®(세르트랄린), Paxil®(파록세틴), Luvox®(플루복사민), Celexa®(시탈로프람), Lexapro®(에스시탈로프람), Wellbutrin®(부프로피온), Effexor®(벤라파신), Serzone®(네파조돈), Remeron®(미르타자핀) 및 Norpramin®(테시프라민)에서 선택된다.

[0206]

e. 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 제제

[0207]

다양한 측면에서, 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 상기 제제가 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제, 트리시클항우울제, 테트라시클 항우울제, 폐닐피페라진 항우울제, 모노아민 옥시다제 저해제 및 비전형 항우울제에서 선택된다. 추가적 측면에서, 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 상기 제제가 플루옥세틴, 에스시탈로프람, 시탈로프람, 파록세틴, 플루복사민, 세르트랄린, 벤라파신, 테스벤라파신, 둘록세틴, 밀나시프란, 아목사핀, 이미프라민, 트리미프라민, 노르트립틸린, 클로미프라민, 아미트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 데시프라민, 트라닐시프로민, 이소카르복사지드, 셀레길린 및 폐넬진에서 선택된다. 또 다른 추가적 측면에서, 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 상기 제제가 벤라파신, 테스벤라파신, 둘록세틴 및 밀나시프란에서 선택된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 상기 제제가 아목사핀, 이미프라민, 트리미프라민, 노르트립틸린, 클로미프라민, 아미트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린 및 데시프라민에서 선택된다. 더 나아가 추가적 측면에서, 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 상기 제제가 트라닐시프로민, 이소카르복사지드, 셀레길린 및 폐넬진에서 선택된다. 또 다른 추가적 측면에서, 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 상기 제제가 미르타자핀, 마프로틸린, 부프로피온, 아리피프라졸, 지프라시돈 및 아고멜라틴에서 선택된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 상기 제제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제이다.

[0208]

추가적 측면에서, 우울증 장애를 치료하는 것으로 알려진 상기 제제가 세로토닌-2 길항근/재흡수 저해제, 알파-2 길항근 플러스 세로토닌-2 및 세로토닌-3 길항근, 세로토닌/노르에피네프린/도파민 재흡수 저해제, 노르에피네프린 및 도파민 재흡수 저해제 및 기타 항우울제에서 선택된다.

[0209]

전형적으로, 제제는 정상적인 복용 지침에 따라 유효량으로 투여된다. 일 측면에서, 상기 유효량은 치료 차원의 유효량이다. 추가적 측면에서, 상기 유효량은 기능식품 차원의 유효량이다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 유효량은 예방 차원의 유효량이다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 유효량은 상승적 효과 차원의 유효량으로; 예를 들어, 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린과 병용될 때, 어떤 측면에서, 상기 제제는 정상적인 복용 지침에 표시된 양보다 적은 치료 차원의 유효량으로 활용될 수 있다.

[0210]

3. 병용 요법

- [0211] 다양한 측면에서, 본 발명은 한 개체에서 우울증 장애의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린을 상기 개체에 투여하는 것을 포함하되; 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 유효량으로 함께 투여된다. 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 오메가-3 지방산 또는 시티콜린 중 최소한 하나가 개별적으로 투여된다.
- [0212] 다양한 측면에서, 본 발명의 방법 및 조성물은 선택적 세로토닌 재흡수 저해제의 효능을 증가시키기 위한 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린의 사용에 관한 것이다. 추가적 측면에서, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제의 활성이 이것이 필요한 개인에게서 향상된다. 추가적 측면에서, 상기 방법은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산, 시티콜린 및 선택적 세로토닌 재흡수 저해제를 상기 개인에게 공동 투여하는 것을 포함하되, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린은 상기 개인에게서 우울증 또는 불안 증상을 정상화하기에 충분한 유효량으로 투여됨으로써 상기 개인에게서 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린의 공동 투여의 부재의 경우 발생하는 것보다 선택적 세로토닌 재흡수 저해제의 더 큰 활성을 초래한다. 추가적 측면에서, 상기 선택적 세로토닌 재흡수 저해제는 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플로우세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린, 트라조돈, 벤라파신, 미르타제핀, 클로미프라민 또는 항-정신병약을 비롯한 기타 정신과 약물과의 병용, 항경련제, 트리시클항우울제, 모노아민 옥시다제 저해제, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제, 노르에피네프린 도파민 재흡수 저해제, 세로토닌-2 길항근 재흡수 저해제, 벤조디아제핀, 각성 촉진제(wakefulness promoting agent), 조병 억제제, 또는 이들 중 하나 이상의 병용이다. 추가적 측면에서, 공동 투여는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제와 동시에 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린을 투여하는 것을 포함한다. 그 밖의 추가적 측면에서, 공동 투여는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제와 상이한 시간에 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린을 투여하는 것을 포함한다.
- [0213] 다양한 측면에서, 본 발명은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산, 시티콜린, 및 우울증 또는 불안 장애를 치료하는 것으로 알려진 최소한 하나의 제제 중 하나 이상; 또는 우울증 또는 불안을 유발하는 부작용이 있는 것으로 알려진 최소한 하나의 제제를 포함하는 경구 제형에 관한 것이다.
- [0214] 4. 신경심리학적 성능의 개선
- [0215] 일 측면에서, 본 발명은 한 개체에서 신경심리학적 성능을 개선하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린을 상기 개체에 투여하는 것을 포함하되; 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린은 함께 유효량으로 투여된다. 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 오메가-3 지방산 또는 시티콜린 중 최소한 하나가 개별적으로 유효량으로 투여된다.
- [0216] 추가적 측면에서, 신경심리학적 성능은 기억이다. 또 다른 추가적 측면에서, 신경심리학적 성능은 언어 기억이다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 신경심리학적 성능은 시공간 기억이다.
- [0217] 추가적 측면에서, 상기 개체는 환자이다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 개체는 건강한 개인이다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 개체는 여성이다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 개체는 성인이다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 성인은 약 40세 내지 약 60세에 해당한다.
- [0218] 추가적 측면에서, 상기 개체는 투여 단계 이전에 신경심리학적 성능의 개선에 대한 필요가 있다고 진단받은 바 있다. 추가적 측면에서, 상기 방법은 추가적으로 신경심리학적 성능의 개선이 필요한 개체를 식별하는 단계를 포함한다.
- [0219] 추가적 측면에서, 상기 유효량은 기능식품 차원의 유효량이다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 유효량은 치료 차원의 유효량이다.
- [0220] 5. 양상의 개선
- [0221] 일 측면에서, 본 발명은 한 개체에서 양상을 개선하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린을 상기 개체에 투여하는 것을 포함하되; 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린은 함께 유효량으로

투여된다. 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 오메가-3 지방산 또는 시티콜린 중 최소한 하나가 개별적으로 유효량으로 투여된다.

[0222] 추가적 측면에서, 상기 유효량은 기능식품 차원의 유효량이다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 유효량은 치료 차원의 유효량이다.

6. 조성물의 사용

[0224] 또한 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린의 사용이 제공된다. 다양한 측면에서, 상기 사용은 한 개체에서 신경심리학적 성능의 개선에 관한 것이다. 다양한 측면에서, 상기 사용은 한 개체에서 우울증 장애의 치료에 관한 것이다. 다양한 측면에서, 상기 사용은 한 개체에서 우울증 또는 불안 증상의 가능성의 감소에 관한 것이다. 다양한 추가적 측면에서, 상기 사용은 한 개체에서 양상의 개선에 관한 것이다.

7. 키트

[0226] 일 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 키트에 관한 것이다. a) 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체; b) 최소한 하나의 오메가-3 지방산; c) 및 시티콜린.

[0227] 추가적 측면에서, 상기 키트는 추가로 하기 중 하나 이상을 포함한다 a) 우울증 또는 불안 장애를 치료하는 것으로 알려진 최소한 하나의 제제; b) 우울증 또는 불안을 유발하는 부작용이 있는 것으로 알려진 최소한 하나의 제제; c) 신경심리학적 성능을 수정하는 것으로 알려진 최소한 하나의 제제; d) 신경심리학적 성능을 수정하는 부작용이 있는 것으로 알려진 최소한 하나의 제제; e) 우울증 또는 불안과 연관된 장애를 치료하기 위한 지침서; 또는 f) 신경심리학적 성능을 수정하기 위한 지침서. 또 다른 추가적 측면에서, 수정은 증가이다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 수정은 감소이다.

[0228] 추가적 측면에서, 상기 키트는 추가로 하기 중 하나 이상을 포함한다 a) 양상을 수정하는 것으로 알려진 최소한 하나의 제제; b) 양상을 수정하는 부작용이 있는 것으로 알려진 최소한 하나의 제제; 또는 c) 양상을 수정하기 위한 지침서. 또 다른 추가적 측면에서, 수정은 개선이다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 수정은 악화다.

[0229] 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 포장된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 제형화된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 함께 포장된다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 최소한 하나의 오메가-3 지방산이 함께 제형화된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 시티콜린이 함께 포장된다. 그 밖의 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체 및 시티콜린이 함께 제형화된다. 더 나아가 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 포장된다. 또 다른 추가적 측면에서, 상기 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이 함께 제형화된다.

[0230] 상기 키트는 또한 다른 구성성분과 함께 포장되고, 함께 제형화되고, 및/또는 함께 전달되는 화합물 및/또는 생성물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 약물 제조업체, 약물 리셀러, 내파의, 만물상 또는 약사가 환자에게 전달하기 위한 개시된 화합물 및/또는 생성물 및 또 다른 구성성분을 포함하는 키트를 제공할 수 있다.

[0231] 상기 개시된 키트는 개시된 제조 방법, 개시된 사용 방법 및/또는 개시된 조성물과 관련하여 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

8. 의약의 제조

[0233] 일 측면에서, 본 발명은 한 개체에서 우울증 장애의 치료를 위한 의약의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린을 배합하는 것을 포함하되, 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이, 약제학적으로 허용 가능한 운반체 또는 희석제와 함께, 단독으로 또는 또 다른 제제와 병용하여, 유효량으로 투여된다. 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 오메가-3 지방산 또는 시티콜린 중 최소한 하나가 유효량으로 투여된다.

[0234] 일 측면에서, 본 발명은 한 개체에서 신경심리학적 성능을 개선하기 위한 의약의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린을 배합

하는 것을 포함하되, 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이, 약제학적으로 허용 가능한 운반체 또는 희석제와 함께, 단독으로 또는 또 다른 제제와 병용하여, 유효량으로 투여된다. 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 오메가-3 지방산 또는 시티콜린 중 최소한 하나가 유효량으로 투여된다.

[0235] 일 측면에서, 본 발명은 한 개체에서 양상을 개선하기 위한 의약의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린을 배합하는 것을 포함하되, 최소한 하나의 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 최소한 하나의 오메가-3 지방산 및 시티콜린이, 약제학적으로 허용 가능한 운반체 또는 희석제와 함께, 단독으로 또는 또 다른 제제와 병용하여, 유효량으로 투여된다. 추가적 측면에서, 상기 크레아틴 또는 크레아틴 유사체, 상기 오메가-3 지방산 또는 시티콜린 중 최소한 하나가 유효량으로 투여된다.

9. 비의학적 사용

[0237] 또한 우울증 장애의 신규 치료제를 찾기 위한 노력의 일환으로, 실험실 동물, 예컨대 고양이, 개, 토끼, 원숭이, 래트 및 마우스에서 우울증 장애를 치료하는 치료제의 효과의 평가를 위한 체외 및 체내 검사 체계의 개발 및 표준화에서 약동학적 도구로서 상기 개시된 화합물 및 생성물의 사용이 제공된다. 추가적 측면에서, 본 발명은 우울증 장애의 신규 치료제를 찾기 위한 노력의 일환으로, 실험실 동물, 예컨대 고양이, 개, 토끼, 원숭이, 래트 및 마우스에서 우울증 장애의 강화제(potentiator)의 효과를 평가하기 위한 체외 및 체내 검사 체계의 개발 및 표준화에서 약동학적 도구로서 개시된 화합물 또는 개시된 생성물의 사용에 관한 것이다.

I. 참조문헌

[0239] Alexander Gene E; Ryan, Lee; Bowers, Dawn; Foster, Thomas C; Bizon, Jennifer L; Geldmacher, David S; Glisky, Elizabeth L; Characterizing cognitive aging in humans with links to animal models. *Frontiers in Aging Neuroscience*, Volume 4, Article 21, September, 2012.

[0240] Beard, E; Braissant, O; Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral function. *Journal of Neurochemistry* 115: 297-313, 2010.

[0241] Chudasama, Y; Animal models of prefrontal-executive function. *Behavioral Neuroscience* 123: 327-343, 2011.

[0242] Eckert, Gunter P; Lipka, Uta; Muller, Walter E; Omega-3 fatty acids in neurodegenerative disease: Focus on mitochondria. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* 88: 105-114, 2013.

[0243] Floresco, Stan B; Jentsch, James D; Pharmacological enhancement of memory and executive functioning in laboratory animals. *Neuropsychopharmacology* 36: 227-250, 2011.

[0244] Hunsaker, Michael R; The importance of considering all attributes of memory in behavioral endophenotyping of mouse models of genetic disease. *Behavioral Neuroscience* 126: 371-380, 2012.

[0245] Institute of Medicine Consensus Report; Chimpanzees in biomedical and behavioral research: Assessing the necessity. December 15, 2011.

[0246] Keeler, JF; Robbins TW, Translating cognition from animals to humans. *Biochemical Pharmacology* 81: 1356-1366, 2011.

[0247] Kesner, Raymond P; Churchwell, John C; An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive function, *Neurobiology of learning and memory* 96: 417-435, 2011.

[0248] McGonigle, P; Animal models of CNS disorders. *Biochemical Pharmacology*(2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.06.016>

[0249] Silveri, MM; Dikan, J; Ross, AJ; Jensen, JE; Kamiya, T; Kawada, Y; Renshaw, PF; Yurgelun-Todd, DA; Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *NMR in Biomedicine* 21: 1066-75, 2008.

J. 실험

[0251] 하기 실시예들은 당해 기술의 숙련가에게 본원에 청구된 화합물, 조성물, 물품, 장치 및/또는 방법이 어떻게 제

조되고 평가되는지에 대한 완전한 개시 및 기술을 제공하기 위해서 나열되었고, 단순히 본 발명의 예시로서 의도된 것으로 본 발명의 발명가들이 본 발명으로 간주하는 범위를 제한하기 위해 의도된 것이 아니다. 숫자(예컨대, 양, 온도등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력을 아끼지 않았으나, 일부 오차 및 편차가 고려되어야 한다. 달리 명시되지 않는 한, 부(parts)는 중량부이고, 온도는 °C 또는 주변 온도이고, 압력은 대기압또는 대기압 근처이다.

[0252] 1. 연구 방법

미 유타 대학 Institutional Review Board(IRB)에서 연구 승인을 획득하였다. 사전 고지 동의서는 참여자들의 서면 찬성으로 구성되었다. 본 연구는 미국에서 수행되었다. 미국 식품의약국(FDA) Investigational New Drug Application #104,586. 본 실험을 중지시킬 권한을 부여 받은 외부 Data Safety and Monitoring Board가 설립되었고, 상기 연구는 Good Clinical Practice(GCP)의 원칙에 따라 수행되었다.

참여자는 자기조회(self-referral) 및 IRB-승인 광고를 통해 모집되었다. 포함 기준에 부합하는 연이은 환자가 등록되었다. 포함 기준은 하기를 포함하였다. 40~60세의 여성. 본 연구의 배제 기준은 하기와 같았다 유의미한 의학적 상태, 함께 발병한 정신적 장애 병력, 현재 Axis I 또는 II 진단, 약물치료 실험의 부분적 참여, 5분 이상 의식을 잃은(LOC) 두부 손상, 정신과 약물 사용, 생선 알레르기 병력, 임상적으로 유의미한 응고능(coagulability) 감소와 관련된 의학적 상태 및 항응고제의 사용.

Mini-International Psychiatric Interview(M.I.N.I)(Sheehan 등, 1998) 및 진찰을 근거로 한 진단은 배제되었다. 온전한 혈구 수치, 대사 검사, 지질 프로파일, 갑상선 자극 호르몬, 요검사 및 소변 마이크로알부민을 획득하여 참여자들이 건강상태가 좋음을 규명하고, 미진단 의학 상태의 존재를 배제하였다. 치료의 마지막에 실험실 연구를 반복하여, 크레아틴 투여와 관련된 모든 예상되는 이상을 식별하였다.

참여자에게 크레아틴 1수화물(브랜드 Creapure®(AlzChem LLC, Trostberg, Germany))의 고정용량 5g, CDP-콜린(브랜드 Kyowa Hakko)500mg, 및 오메가-3 지방산(브랜드 OmegaBrite) 2g을 4주 동안 매일 경구 투여하였다. 각각의 연구 면담 때, 하기 평가척도를 수행하였다. the Hamilton Anxiety Rating Scale(HAM A)(Hamilton, 1969) 및 the Hamilton Depression Rating Scale(HAM D)(Hamilton, 1960), the 캘리포니아 언어 학습 검사(Delis 등, 1987) 및 the Rey Osterrieth Figure Test(Bennett-Levy, 1984). 각각의 연구 면담 시 부작용을 기록하였다.

적극적 대조군으로, 건강한 지원자에게 250 또는 500mg의 용량의 CDP-콜린을 투여하였다.

[0258] 2. 임상 결과

각 연구 참여자의 결과 요약을 하기 표 1에 나타내었다. 참여자는 백인 여성 19명과 스페인계 여성 1명으로 구성되었다. 참여자 중 어느 누구도 본 연구 중 심리사회적 치료를 시작하거나 또는 종료하지 않았다. 참여자 22명이 크레아틴, 시티콜린 및 오메가-3 지방산으로 4주 치료를 온전히 마쳤다. 치료 시 나타난 부작용 또는 효능 부족 때문에 연구에서 탈퇴한 참여자가 없었다.

CCO 군의 참여자들은 위약군의 참여자들과 비교하여 더 적은 불안 증상을 입증하였다. 구체적으로, CCO군의 참여자들은 2주차에 위약군의 참여자들과 비교하여, Hamilton 불안 평가 척도(HAM-A)에서 더 적은 불안 정도를 보였다($t = 1.85$, $p = 0.07$). CDP-콜린, 크레아틴, 오메가-3 지방산 동안 기준선에서 HAM-A 및 HAM-D를 수집하지 않았다.

[0261]

표 1.

각 군의 면담 2 HAM-A 및 HAM-D 점수								
	250 mg CDP-콜린		500 mg CDP-콜린		위약		CCO ^a	
	평균	STD	평균	STD	평균	STD	평균	STD
HAM-A ^b	1.80	2.09	1.35	1.35	2.50	3.46	0.60	1.23
HAM-D ^c	1.60	1.67	1.35	1.23	1.80	1.96	0.75	1.62

^a CCO는 크레아틴, 시티콜린 및 오메가-3이고; ^bHAM-A는 Hamilton 불안 평가 척도다. 더 높은 점수는 좀 더 심각한 증상을 가리키고; ^cHAM-D는 Hamilton 우울 평가 척도다. 더 높은 점수는 좀 더 심각한 증상을 가리킨다.

[0262]

적극적 대조군 및 치료군과 비교한 위약군의 결과 요약을 하기 표 2에 나타내었다.

[0263]

표 2.

나머지 군과 비교하여 위약군의 면담 2 HAM-A 및 HAM-D 점수						
	250 mg CDP-콜린		500 mg CDP-콜린		CCO ^a	
	F _(1,38)	p-값	F _(1,38)	p-값	F _(1,38)	p-값
HAM-A ^b	0.60	0.443	1.92	0.174	5.36	0.026
HAM-D ^c	0.12	0.730	0.76	0.390	3.41	0.073

^a CCO는 크레아틴, 시티콜린 및 오메가-3이고; ^bHAM-A는 Hamilton 불안 평가 척도다. 더 높은 점수는 좀 더 심각한 증상을 가리키고; ^cHAM-D는 Hamilton 우울 평가 척도다. 더 높은 점수는 좀 더 심각한 증상을 가리킨다.

[0264]

3. 신경심리학적 성능

[0265]

신경심리학적 성능을 평가하는 방법이 당해 기술에 알려져 있다. 신경심리학적 성능의 측정을 위한 예시적 방법에는 the California Verbal Learning Test (CVLT), the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF), the WAIS Block Design Subtest, the Judgment of Line Orientation, the Hooper Visual Organization Test, the Wechsler Memory Scale (WMS), the WMS-III Verbal Memory Index, the Rey Auditory Verbal Learning Test, the Verbal Selective Reminding Test, the Hopkins Verbal Learning Test, the Nonverbal Selective Reminding Test, the Continuous Recognition Memory Test, 및 the Visuo-Motor Integration Test가 포함된다. 예를 들어, 대조군, 예컨대 개시된 조성물을 받지 않은 군과 비교하여 향상이 측정될 수 있다.

[0266]

a. 언어 기억

[0267]

하기 표 3은 4주차의 연구 참여자들의 캘리포니아 언어 학습 검사 평균 점수를 보여준다. CCO군의 개체들은 위약군 참여자들과 비교하여, 1주에서 4주에 걸쳐 캘리포니아 언어 학습 검사 목록 B에서 더 많은 단어들을 기억해냈다 ($F = 6.08$, $p < 0.05$). CVLT 목록 A 시행 1 및 CVLT 시행 1~5에 대한 데이터는 도 1a에 그래프로 나타내었다. CVLT 장기 지연의 데이터는 도 1b에서 나타내었다.

[0270]

표 3.

면담 3 캘리포니아 언어 학습 검사(CVLT)						
	위약		CCO			
	평균	STD	평균	STD	F _(1,38)	p-값
CVLT 목록 A 시행 1	9.70	2.6	11.25	2.3	3.87	0.057
CVLT 시행 1~5	62.05	8.1	67.85	7.8	5.35	0.026
CVLT 장기 지연	13.45	2.3	14.60	1.8	3.03	0.090

[0271]

b. 시공간 기억

[0273]

하기 표 4는 4주차에 연구 참여자들의 Rey Osterrieth 복합 도형 검사(ROCFT) 평균 점수를 나타낸다. 즉각적인 원시 데이터 및 지연된 원시 데이터가 도 2a에 그래프로 보여진다. 즉각적인 원시의 데이터가 도 2b에 보여진다.

[0274]

표 4.

면담 3 Rey Osterrieth 복합 도형 검사(ROCFT)						
	위약		CCO			
	평균	STD	평균	STD	F _(1,38)	p-값
즉각적 원시	30.48	4.4	31.40	3.1	15.19	<0.001
지연된 원시	18.43	7.5	24.83	4.7	10.29	0.003
지연된-즉각적	-0.02	2.2	1.45	2.9	3.72	0.078

[0275]

4. 시티콜린, 크레아틴 및 오메가-3 치료와 관련된 부작용

[0277]

고정 용량 5g(크레아틴), 500mg(시티콜린) 및 2g(오메가-3 지방산)에서, 상기 치료는 연구 참여자들에 의해 잘 받아들여졌다. 부작용은 하기 표 5에 요약하였다. Serious Adverse Events(SAEs)(Food and Drug Administration 1996)는 없었다.

[0278]

환자의 생명 징후를 매 연구 면담 시 기록하였다. 체중, 혈압 또는 심박수에 통계상 유의미한 변화가 발견되지 않았다. 체계적으로 측정된 것은 아니지만, 치료 개입으로서 크레아틴, 시티콜린 및 오메가-3 지방산의 참여자의 받아들임(participant acceptance)은 양호한 것으로 보였고, 연구 약물에 대한 우려로 인해 조기 종단의 경우는 없었다. 기준선에서 수행되고 치료 4주 후 반복된 실험실 검사에서 임상적으로 유의미한 변화 또는 이상이 드러나지 않았다. 크레아틴의 치료에 반응하여 참조 범위를 초과하여 미량 알부민뇨 또는 혈청 크레아틴을 보인 참여자가 없었다.

[0279]

표 5.

신체 계통 및 선호 체계	총 N ^a	총(%) ^b	증증도
전반적	13	59.1	
일반			
두통	1	4.5	경미
	1	4.5	최소
외피			
피부홍조	1	4.5	최소
여드름	1	4.5	경미
비정상적 체모 성장	1	4.5	경미
위장			
메슥거림	3	13.6	최소
	2	9.1	경미
맛 이상	1	4.5	최소
설사	1	4.5	최소
복부 통증	1	4.5	최소
식욕 감소	1	4.5	최소
속이 부글거림	1	4.5	경미
식용 증진	2	9.1	경미
체중 증가	2	9.1	경미
근골격			
근육 피로도	1	4.5	최소
	2	9.1	경미
근육 경련	1	4.5	최소
근육 저림	1	4.5	경미
심리적			
짜증	1	4.5	최소

^a부작용을 경험한 참여자의 수(각 부작용에 대해 단 1회 참여자 수를 세었다); ^b전부

3차 연구면담을 완료한 참여자의 총 수의 백분율(N = 22).

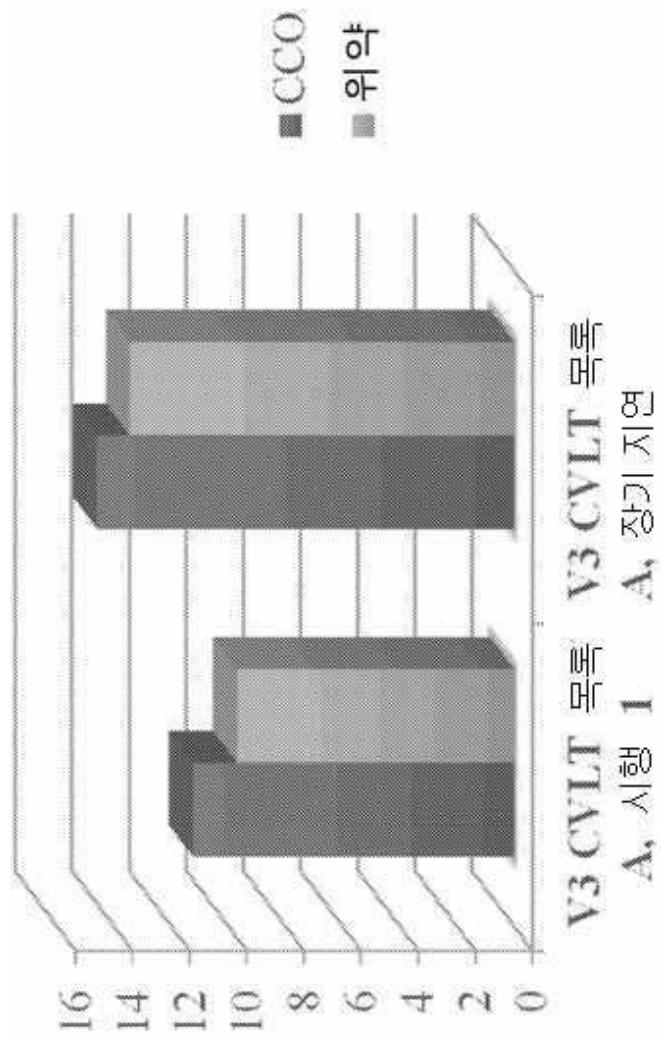
[0280]

[0281]

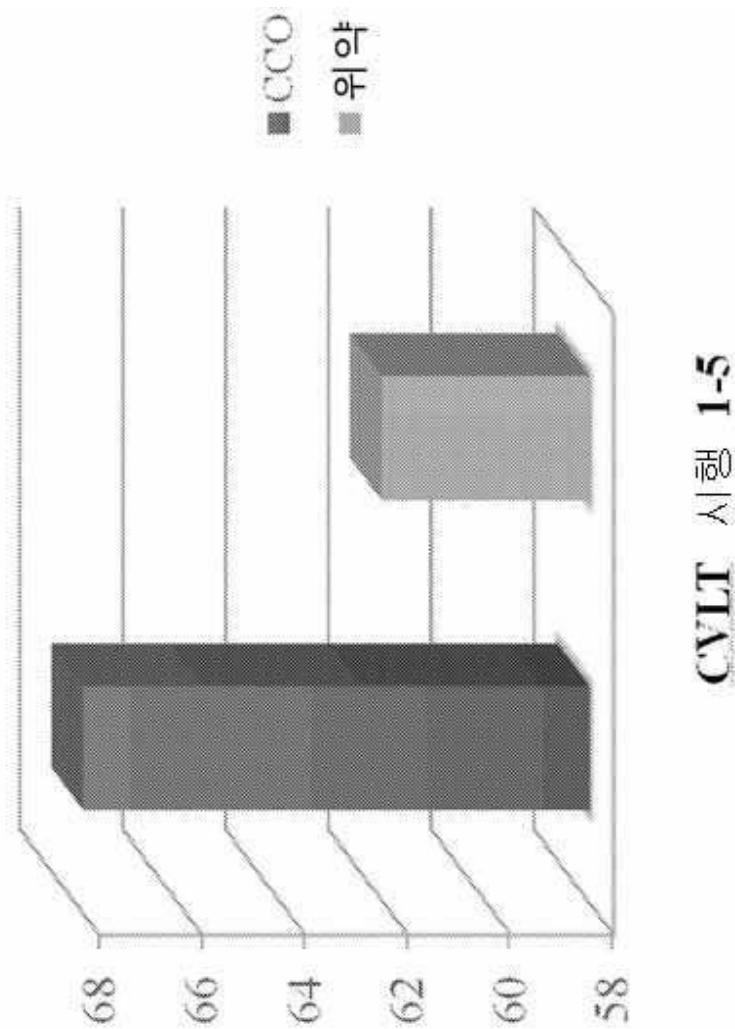
본 발명의 범위 및 원칙에서 벗어나지 않으면서 본 발명에 다양한 수정 및 변형이 이루어질 수 있음이 당해 기술의 숙련가에게 명확할 것이다. 본 발명의 기타 구현예는 본원에 개시된 본 발명의 명세서와 실행을 고려할 때 당해 기술의 숙련가에게 명확할 것이다. 본 명세서와 실시예는 단지 예시로 고려될 뿐, 본 발명의 진정한 범위 및 원칙은 하기 청구항에 의해 언급되는 것으로 의도된다.

도면

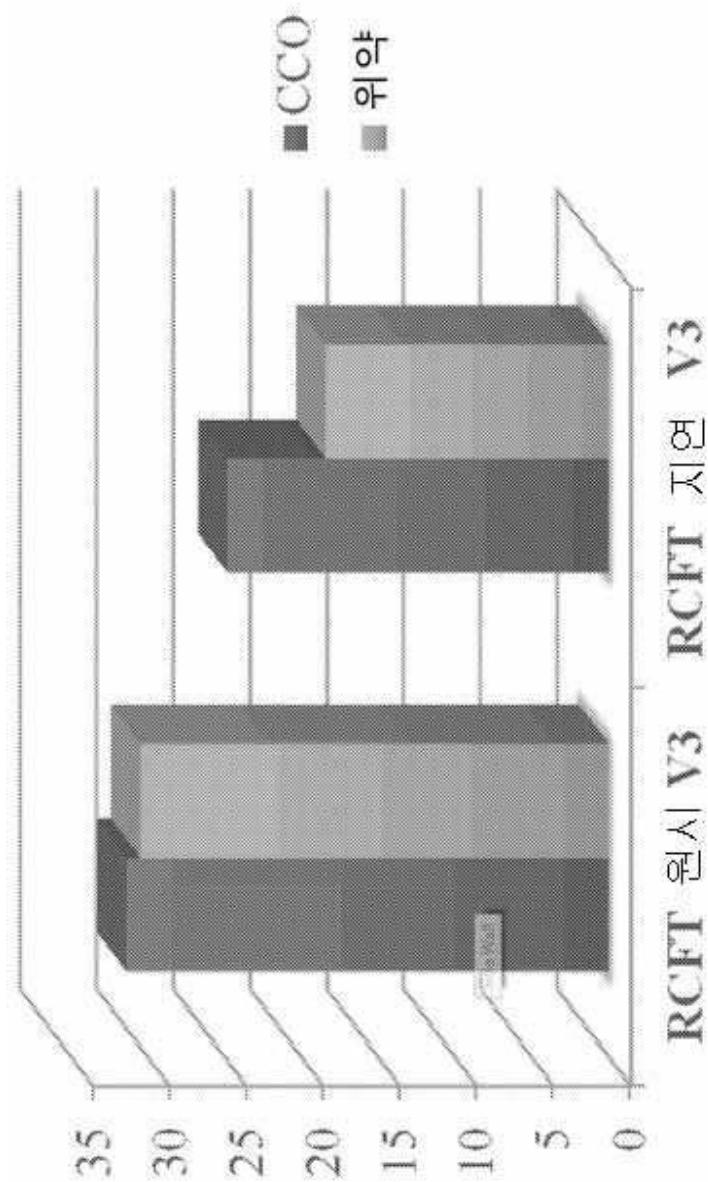
도면1



도면2



도면3



도면4

