

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2020 년 4 월 30 일 (30.04.2020) WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2020/085612 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 31/185 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
A61P 25/24 (2006.01)

173, Gyeonggi-do (KR). 이수지 (LEE, Su Ji); 04104 서울시 마포구 신촌로 170, 806호, Seoul (KR). 류인균 (LY-OO, In Kyoony); 06501 서울시 서초구 신반포로 9, 94동 309호, Seoul (KR).

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/008248

(22) 국제출원일: 2019 년 7 월 5 일 (05.07.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2018-0126942 2018 년 10 월 23 일 (23.10.2018) KR

(71) 출원인: 이화여자대학교 산학협력단 (EWH A UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION) [KR/KR]; 03760 서울시 서대문구 이화여대길 52, Seoul (KR).

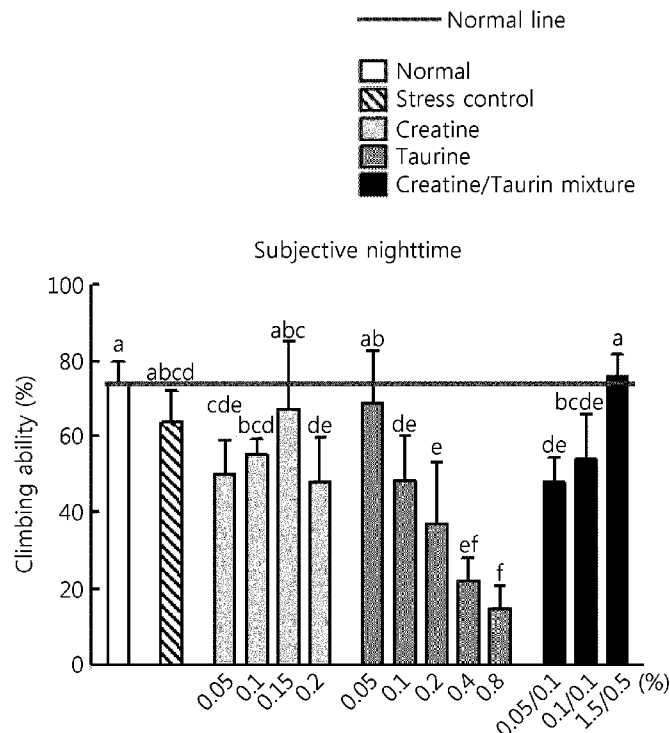
(72) 발명자: 윤수정 (YOON, Su Jung); 05572 서울시 송파구 올림픽로4길 15, 9동 301호, Seoul (KR). 홍가혜 (HONG, Ga Hae); 11524 경기도 양주시 장흥면 일영로502번길

(74) 대리인: 특허법인 무한 (MUHANN PATENT & LAW FIRM); 06144 서울시 강남구 언주로 560, 8층 (역삼동, 화물재단빌딩), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING DEPRESSIVE DISORDERS AND ANXIETY DISORDERS, CONTAINING MIXTURE OF CREATINE AND TAURINE

(54) 발명의 명칭: 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 함유하는 우울장애 및 불안장애의 치료용 약학적 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for the treatment of depressive disorders and anxiety disorders and a health functional food composition for stress relief, both of which contain a mixture of creatine and taurine as an active ingredient.

(57) 요약서: 본 발명은 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 유효성분으로 함유하는, 우울장애 및 불안장애 치료용 약학적 조성물 및 긴장 완화용 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.



(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 함유하는 우울장애 및 불안장애의 치료용 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 함유하는 우울장애 및 불안장애의 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 구체적으로는 크레아틴이 타우린과 같거나 더 많은 양으로 존재하는 혼합물을 함유하는 우울장애 및 불안장애의 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 현대 사회는 급격히 발전되고 다변화됨에 따라 현대인들에게 여러 가지 역할을 요구하며, 이에 따라 각종 스트레스로 인한 우울 및 불안 장애를 호소하는 사람들이 증가하고 있다. 질병관리본부에서 수행한 2008 - 2016년 지역사회건강조사 결과에 따르면 평소 일상 생활 중 스트레스를 "대단히 많이" 또는 "많이" 느끼는 사람의 스트레스 인지율은 평균 28.3%로 보고 하고 있으며, 이는 지난 8년간 변동 없는 추세를 보이고 있다. 스트레스로 인한 긴장은 일시적으로 우울 증상 및 불안 증상(초조, 걱정, 근심) 유발하며, 오래 지속되는 경우 적응장애, 수면장애, 불안장애 등의 원인이 되므로 조기에 적극적으로 증상을 개선하기 위한 개입이 중요하다 (질병관리본부 지역사회건강조사 2016-2008, <https://chs.cdc.go.kr>).
- [3] 현재 임상에서 우울증상이나 불안증상에 대한 약물치료는 주로 diazepam, lorazepam, clonazepam, alprazolam 등의 benzodiazepine 계통의 항불안 약물 혹은 azapirone계의 buspirone 그리고, zolpidem과 같은 imidazopyridine 계통의 약물도 불안증으로 인한 단기 불면증 치료에 사용되고 있다.
- [4] 그러나, 이러한 약물들은 항정신성 의약품으로 분류되는 약물이며, 심리적, 신체적으로 의존하게 만들어 약물 남용이 우려되는 등의 위험성을 내포하고 있다.
- [5] 이에, 천연물을 이용하여 의존성이 낮으면서도 효과적으로 불안장애, 우울장애 등의 긴장을 완화 내지 치료할 수 있는 물질의 개발이 요구되는 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 이러한 배경 하에, 본 발명자들은 우울, 불안 등의 긴장완화 효과를 나타내는 천연물을 발굴하고자 노력하였다. 그 결과, 크레아틴 및 타우린의 혼합물이 크레아틴 또는 타우린 단일물에 비해 뛰어난 긴장완화 효과를 나타낼 수 있음을 발견하여 본 발명을 완성하였다.
- [7] 본 발명의 목적은 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 유효성분으로 함유하는 우울장애 및 불안장애 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

- [8] 본 발명의 다른 목적은 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 유효성분으로 함유하는 긴장 완화용 건강기능식품을 제공하는 것이다.
- [9] 그러나, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 해당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

- [10] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 유효성분으로 함유하는, 우울장애 및 불안장애 치료용 약학적 조성물이 제공된다.
- [11] 일 측에 따르면, 크레아틴은 타우린과 같거나 더 많은 양으로 존재할 수 있다.
- [12] 일 측에 따르면, 크레아틴 및 타우린의 비율은 1:1 내지 3:1일 수 있다.
- [13] 일 측에 따르면, 감미제, 착향제, 보존제, 용해보조제, 유화제, pH 조절제, 항산화제 및 착색제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 더 포함할 수 있다.
- [14] 본 발명의 다른 일 실시예에 따르면, 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 유효성분으로 함유하는, 긴장 완화용 건강기능식품 조성물이 제공된다.
- [15] 일 측에 따르면, 크레아틴은 타우린과 같거나 더 많은 양으로 존재할 수 있다.
- [16] 일 측에 따르면, 크레아틴 및 타우린의 비율은 1:1 내지 3:1일 수 있다.

발명의 효과

- [17] 본 발명의 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 유효성분으로 함유하는 우울장애 및 불안장애 치료용 약학적 조성물은 오랜 기간동안 인류가 섭취해 온 천연물을 유효성분으로 함유하므로 안전성이 높다.
- [18] 또한, 본 발명의 조성물에 함유된 크레아틴 및 타우린의 혼합물은 크레아틴 또는 타우린 단일물에 비해 뛰어난 긴장완화 효과를 나타낼 수 있다.
- [19] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

- [20] 도 1a 및 도 1b는 우울/불안 장애 초파리 모델에 크레아틴, 타우린 및 크레아틴과 타우린의 혼합물을 투여한 후 주간, 야간 등반 활동도(Climbing activity)를 측정하여 나타낸 것이다.
- [21] 도 2a 내지 도 2c는 각각 우울/불안 장애 초파리 모델에 크레아틴, 타우린 및 크레아틴과 타우린의 혼합물을 투여한 후 비디오 추적을 통해 움직인 거리(Distance moved), 속도(velocity), 움직인 시간(Moving), 움직이지 않은 시간(Not moving) 및 이동도(mobility)를 관측하여 나타낸 것이다.
- [22] 도 3는 우울/불안 장애 초파리 모델에 크레아틴, 타우린 및 크레아틴과 타우린의 혼합물을 투여한 후 초파리 활동 모니터링 시스템(Drosophila activity monitoring system, DAM)을 측정한 결과를 actogram으로 나타낸 것이다.

- [23] 도 4a는 크레아틴과 타우린의 혼합물을 투여한 경우의 생존률, 도 4b는 크레아틴을 투여한 경우의 생존률, 도 4c는 타우린을 투여한 경우의 생존률을 나타낸다.
- [24] 도 5a 내지 도 5e는 우울/불안 장애 마우스 모델에 크레아틴과 타우린을 10:0, 3:1, 1:1, 1:3, 0:10의 비율로 투여한 후 오픈 필드 테스트에서 관측된 움직인 거리(도 5a), 움직인 시간(도 5b), 움직이지 않은 시간(도 5c), 중앙(center zone)에 머무르는 시간(도 5d)과 빈도(도 5e)를 측정하여 나타낸 것이다.
- [25] 도 6a 내지 도 6c는 우울/불안 장애 마우스 모델에 크레아틴과 타우린을 10:0, 3:1, 1:1, 1:3, 0:10의 비율로 투여하여 꼬리 매달기 실험(Tail suspension test)을 진행한 경우의 이동도(도 6a), 움직임(도 6b) 및 움직이지 않은 정도(도 6c)를 측정하여 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [26] 이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있어서 특허출원의 권리 범위가 이러한 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 실시예들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물이 권리 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.
- [27] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [28] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [29] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.
- [30] 본 명세서에서 사용된 용어 "크레아틴(creatine)"은 질소를 포함하고 있는 유기산의 일종으로서, 생체 내에서 합성되며 척추동물 근육의 에너지 공급에 중요한 역할을 하는 물질을 의미한다.

- [31] 본 명세서에서 사용된 용어 "타우린(taurine, 2-aminoethanesulfonic acid)"은 유기산의 일종으로서, 근골격계를 만들고 심혈관계가 기능을 유지하는데 필수적이며, 뇌혈관장벽(blood brain barrier, BBB)을 통과할 수 있어서 신경전달물질을 막고, 해마의 기능을 강화시키는 등 중추신경계의 기능을 조절할 수도 있다고 알려진 물질을 의미한다.
- [32] 본 명세서에서 사용되는 용어, "치료"란 본 발명의 조성물의 투여에 의해 우울장애 또는 불안장애에 의한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [33] 본 발명자들은 종래에 다양한 용도로 사용되어 왔던 크레아틴 및 타우린의 혼합물이 크레아틴 또는 타우린의 단일물에 비해 현저히 뛰어난 우울/불안 증세를 완화하는 긴장 완화효과가 있음을 발견하여 본 발명을 완성하였다.
- [34] 따라서, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 유효성분으로 함유하는, 우울장애 및 불안장애 치료용 약학적 조성물이 제공된다.
- [35] 특히, 상기 혼합물에서는 크레아틴이 타우린과 같거나 더 많은 양으로 존재하는 것이 바람직하다. 구체적으로, 크레아틴과 타우린의 비율은 1:1 내지 5:1일 수 있으며, 보다 바람직하게는 1:1 내지 3:1이다. 한편, 크레아틴과 타우린의 비율이 상기 범위를 벗어나는 경우 긴장 완화 효과가 저하되며, 특히 크레아틴의 양이 타우린 보다 적은 양으로 존재하게 되는 경우에는 크레아틴 및 타우린의 단독물을 이용하는 경우보다 긴장 완화 효과가 떨어지게 된다.
- [36] 본 발명의 약학적 조성물은 약제로 이용되기 위해서 약제학적 분야에서 공지된 방법에 의해 제조될 수 있으며, 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 방부제 등과 혼합하여 분말, 과립, 정제, 캡슐제, 또는 주사제 등의 제형으로 제조되어 사용될 수 있다.
- [37] 상기 희석제로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유, 땅콩유와 같은 식물성유 등의 비수성 용매나 염수(바람직하게는 0.8%의 염수), 완충 매질을 포함한 물(바람직하게는 0.05M의 인산염 완충액) 등의 수성 용매 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [38] 상기 부형제로는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 나트륨 클로라이드, 무수 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [39] 상기 안정화제로는 소르비톨, 만니톨, 전분, 수크로스, 텍스트란, 글루타메이트, 글루코스 등의 탄수화물이나 분유, 혈청 알부민, 카제인 등의 동물성, 식물성 또는 미생물성 단백질 등의 단백질을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [40] 상기 방부제로는 티메로살, 메르티올레이트, 젠타마이신, 네오마이신, 니스타틴, 암포테리신 B, 테트라사이클린, 페니실린, 스트렙토마이신, 폴리믹신 B 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [41] 상기 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여되거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와 순차로 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [42] 또한, 이들은 비경구 투여(예컨대, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)하거나 경구 투여될 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 경피 및 동맥내 주사 및 주입을 포함하는 투여 방식을 의미한다. 상기 조성물의 비경구 투여는 바람직한 순도 하에 약제학적으로 허용 가능한 담체, 즉 사용되는 농도와 투여량에서 수용체에 비독성이고 다른 제제 성분과 혼화 될 수 있는 것을 혼합하여 단위 투여량의 제형으로 조제하는 것이 바람직할 수 있다.
- [43] 본 발명의 약학적 조성물은 치료학적으로 유효한 양으로 투여한다. 상기 치료학적으로 유효한 양(therapeutically effective amount)은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 환자의 연령, 성별, 체중, 건강상태, 질병의 증상, 투여시간, 투여방법에 따라 적절히 선택될 수 있으며, 바람직하게는 성인기준 1일 0.001 ~ 100 mg이 투여될 수 있다.
- [44] 본 발명의 다른 일 실시예에 따르면, 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 유효성분으로 함유하는, 긴장 완화용 건강기능식품 조성물이 제공된다.
- [45] 본 명세서에서 사용되는 용어 "개선"이란 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [46] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 우울/불안 등의 긴장을 완화시키는 효과를 가지므로, 우울/불안 증세를 보이지만 우울장애 또는 불안장애를 갖는 것은 아닌 사람들의 증상을 개선 또는 완화할 목적으로 식품, 음료 등의 건강보조 식품에 첨가할 수 있다.
- [47] 본 발명의 우울장애 및 불안장애 치료용 약학적 조성물과 마찬가지로 상기 혼합물에서는 크레아틴이 타우린 보다 많은 양으로 존재하는 것이 바람직하다. 구체적으로, 크레아틴과 타우린의 비율은 1:1 내지 5:1일 수 있으며, 보다 바람직하게는 1:1 내지 3:1이다.
- [48] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품 및 유가공 제품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.
- [49] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에 본 발명의 조성물은

원료에 대하여 15 중량% 이하, 바람직하게는 10 중량% 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있다.

[50] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시리히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 당업자의 선택에 의해 적절하게 결정될 수 있다.

[51] 그 밖에 본 발명의 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율 또한 당업자에 의해 적절히 선택될 수 있다

[52] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하기로 한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 목적으로 기술된 것으로서, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[53]

[54] <실시예 1: 우울/불안 장애 동물모델의 제조>

[55] 1-1. 초파리 동물모델의 제조

[56] 초파리를 DAM vial에 한 마리씩 넣고, shaker를 이용해 300 Hz 진동을 20초간 주고 10초 휴식하는 것을 15분간 반복 후 30분간 다시 휴식하는 전체 cycle을 하루에 12번 수행함으로써 초파리에게 스트레스를 부여하여 우울/불안 장애 초파리 동물모델을 제조하였다.

[57]

[58] 1-2. 마우스 동물모델의 제조

[59] 마우스를 구속 홀더에 넣어 4시간동안 구속 스트레스를 주는 것을 통해 우울/불안 장애 마우스 동물모델을 제조하였다.

[60]

[61] <실시예 2: 크레아틴 및 타우린 혼합물의 항 우울/불안 효과 평가 - 초파리

동물모델>

[62]

[63] 2-1 초파리 등반 활동도(Climbing activity) 를 이용한 항 우울/불안 효과 및 안전성 평가

[64] 상기 실시예 1-1의 방법으로 제조한 초파리 동물 모델에 크레아틴, 타우린의 단일물을 각각 0.05%, 0.1%, 0.15%, 0.2% 농도로 포함하는 시약과 크레아틴 및 타우린의 혼합물(크레아틴과 타우린의 비율 1:1, 3:1, 1:2) 시약을 투여하였다.

[65] 그 다음, 원형플라스틱 vial에 20마리씩 넣고 vial을 바닥에 살살 내려쳐 초파리를 바닥에 떨어트린 뒤, 15초 후 초파리가 얼마나 위로 올라가는지 측정하였다.

[66] 그 결과, 도 1a 및 도 1b에 나타난 바와 같이 우울/불안 초파리에서 감소되었던 등반 활동도(Climbing activity)가 크레아틴이 타우린보다 더 많은 혼합물인 3:1에서 크레아틴 및 타우린의 단일물 또는 2:1, 1:1 크레아틴 및 타우린 혼합물에 비해 정상 초파리 수준(normal line)까지 증가하며 항우울/불안 효과를 보였다.

[67]

[68] 2-2 초파리 Video tracking을 이용한 항 우울/불안 효과 및 안전성 평가

[69] 상기 실시예 1-1의 방법으로 3일간 스트레스를 부여하여 제조한 초파리 동물 모델에 크레아틴, 타우린의 단일물을 각각 0.05%, 0.1%, 0.15%, 0.2% 농도로 포함하는 시약과 크레아틴 및 타우린의 혼합물(크레아틴과 타우린의 비율 1:1, 3:1, 1:2) 시약을 투여하였다. 그 다음, 지름 8cm인 원형 arena에 초파리를 한마리씩 넣고 5분간 초파리의 움직임을 촬영 후 분석하였다. 초파리의 행동은 움직인 거리(distance moved), 속도(velocity), 움직임(moving), 움직이지 않은 정도(not moving), 이동도(mobility)지표로 측정하였다.

[70] 그 결과, 도 2a 내지 도 2e에 나타난 바와 같이 우울/불안 초파리에서 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 투여한 군이 크레아틴과 타우린을 단일 투여한 군에 비해 감소되었던 움직인 거리(distance moved), 속도(velocity), 움직임(moving), 이동도(mobility)이 정상 초파리 수준(normal line)만큼 증가하였고, 증가되었던 움직이지 않은 정도(not moving)가 정상 초파리 수준(normal line)만큼 감소하는 항우울/불안 효과가 관찰되었다.

[71]

[72] 2-3. 초파리 활동 모니터링 시스템(Drosophila activity monitoring system, DAM)을 이용한 항 우울/불안 효과 및 안전성 평가

[73] 상기 실시예 1-1에서 제조한 초파리 동물 모델에 크레아틴, 타우린의 단일물을 각각 0.05%, 0.1%, 0.15%, 0.2% 농도로 포함하는 시약과 크레아틴 및 타우린의 혼합물(크레아틴과 타우린의 비율 1:1, 3:1, 1:2) 시약을 투여하였다.

[74] 그 다음, 시약을 투여한 초파리를 직경 0.5 cm에 길이 7 cm인 투명한 DAM vial 안에 한 마리씩 넣고, DAM vial의 한쪽 끝에는 초파리 밥을 넣은 뒤 반대쪽을 솜으로 막았다. DAM vial의 중앙에 센서가 위치하도록 조절한 뒤 초파리의

움직임을 측정했다. DAM은 3일간 초파리를 암흑에 적응시킨 뒤 빛의 유무와는 관계없이 일주기 리듬(circadian rhythm)이 잘 잡혔는지 확인 후 암흑 속에서 실험을 진행했다. 실험은 하루 스트레스를 주고, 다음날 측정하는 방식으로 총 3번 반복했으며, DAM 으로 총 움직임(total movement) actogram 측정과 동시에 초파리의 생존률(survival rate)을 함께 확인했다.

[75] 그 결과, 도 3에 나타낸 바와 같이, 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 투여한 경우, 우울/불안 초파리에서 관찰되었던 일주기리듬 패턴의 교란이 정상 초파리군 패턴과 비슷하게 회복되며 항우울/불안 효과가 관찰되었다. 특히 크레아틴:타우린 3:1 혼합물이 정상 초파리군과 가장 비슷한 패턴을 보였다.

[76] 생존률은 도 4a 내지 도 4c에 나타낸 바와 같이, 크레아틴과 타우린의 비율이 1:2인 경우를 제외하고는 크레아틴 및 타우린 단일물의 투여에 비해 혼합물의 생존률이 정상 수준보다 더 높은 것을 확인할 수 있었다.

[77]

[78] <실시예 3: 크레아틴 및 타우린 혼합물의 항 우울/불안 효과 평가 - 마우스 동물모델>

[79] 상기 실시예 1-2에서 제조한 마우스 동물모델에 크레아틴과 타우린의 비율을 각각 10:0, 1:1, 1:3, 3:1, 0:10으로 혼합한 혼합물 시약을 투여하여 다음의 실험에 이용하였으며, 대조군으로는 정상 마우스 및 상기 실시예 1-2에서 제조한 마우스 동물모델에 플루옥세틴(fluxetine)을 투여한 마우스를 이용하였다.

[80]

[81] 3-1. 오픈 필드 테스트

[82] 마우스를 가로 세로 40 cm의 검은 상자에 넣고, 자유롭게 움직이는 것을 비디오로 촬영한 후 Ethovision으로 분석했다. 마우스의 총 이동거리와 움직이는 시간, 그리고 상자 중심부의 15*15 cm의 center zone에 들어간 횟수, 머무른 시간을 측정하여 도 5a 내지 도 5c에 나타냈다.

[83] 그 결과, 오픈 필드 테스트를 통해 관측할 수 있는 총 이동거리, 움직인 시간, 머무른 시간, 중앙(center zone)에 머무른 시간과 빈도에 있어 크레아틴과 타우린을 3:1 및 1:1로 투여한 우울/불안 마우스는 정상 마우스 및 플루옥세틴을 투여한 마우스와 유사한 수치를 나타내 항우울/불안 효과를 보인 반면, 크레아틴 또는 타우린의 단일물(10:0, 0:10)이나, 크레아틴을 타우린보다 적은 양으로 투여한 경우(1:3) 우울/불안 마우스에는 정상범위(normal line)를 넘거나, 이에 미치지 못하는 결과를 보여 항우울/불안 효과가 관찰되지 않았다.

[84]

[85] 3-2. 꼬리 매달기 실험(Tail suspension test)

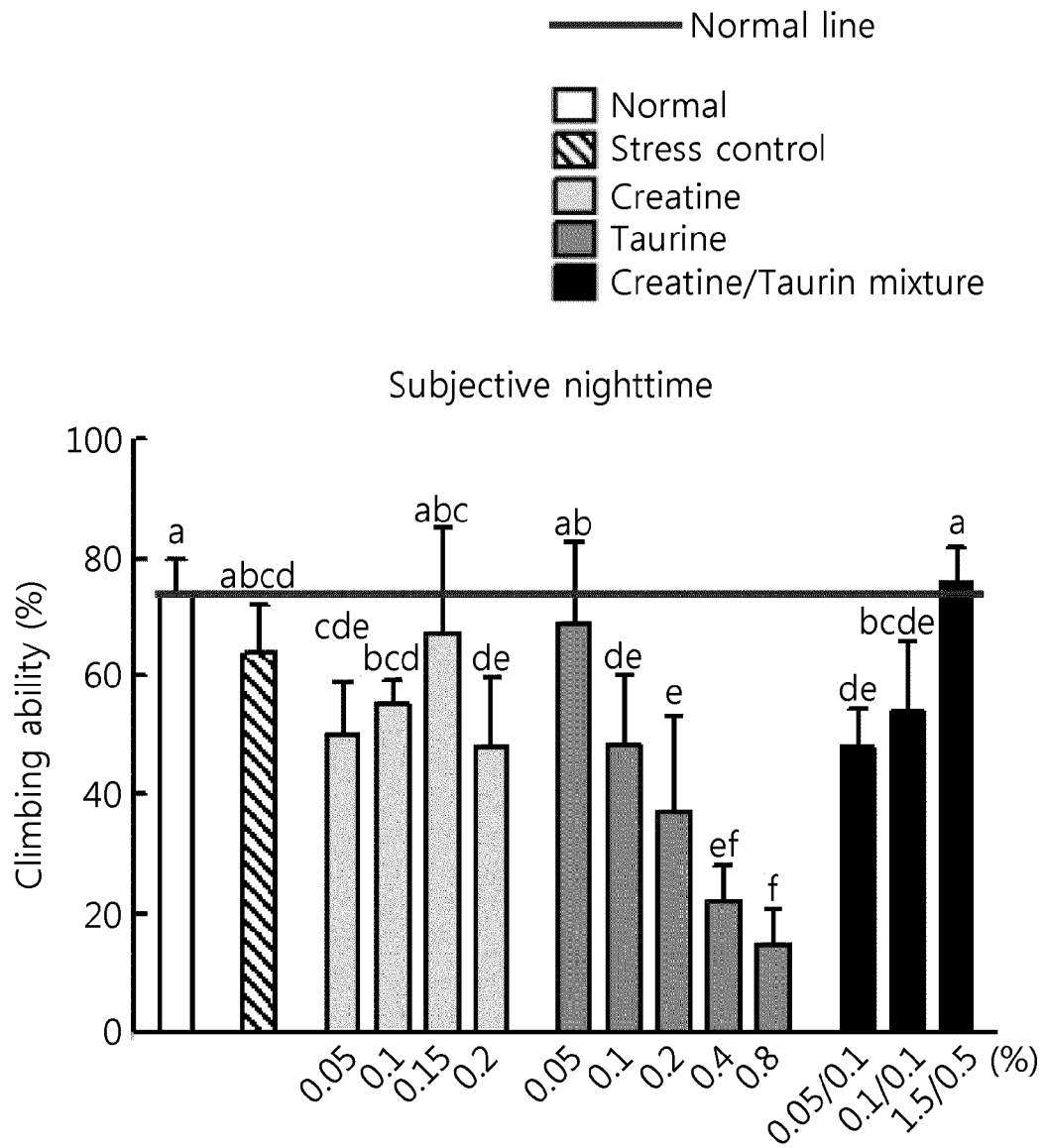
[86] 각 칸마다 칸막이를 설치하여 마우스들 간의 영향을 방지하고, 칸의 위쪽에 mouse의 꼬리를 매달았다. 5분 동안 마우스가 발버둥 치며 위로 올라가려는 행동을 video 촬영하고, Ethovision으로 분석하여 그 결과를 도 6a 내지 도 6c에 나타냈다.

- [87] 그 결과, 이동도(mobility), 움직임(moving) 및 움직이지 않은 정도(not moving)에 있어 크레아틴과 타우린을 3:1 및 1:1로 투여한 우울/불안 마우스는 정상 마우스 및 플루옥세틴을 투여한 마우스와 유사한 수치를 나타내 항우울/불안 효과를 보인 반면, 크레아틴 또는 타우린의 단일물(10:0, 0:10)이나, 크레아틴을 타우린보다 적은 양으로 투여한 경우(1:3)에는 정상범위에 미치지 못하여 항우울/불안 효과가 관찰되지 않았다
- [88] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.
- [89] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

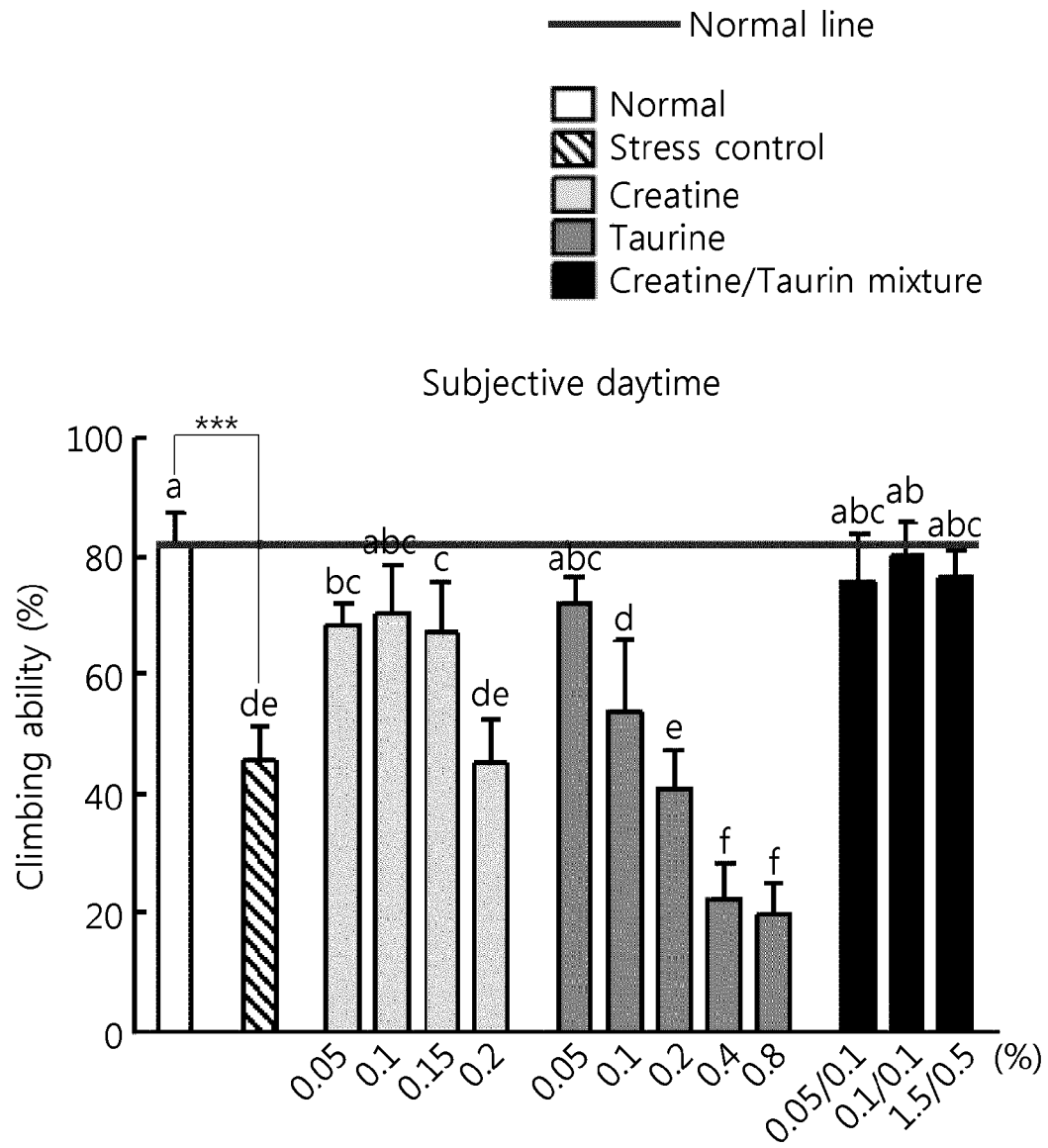
청구범위

- [청구항 1] 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 유효성분으로 함유하는, 우울장애 및 불안장애 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
크레아틴은 타우린과 같거나 더 많은 양으로 존재하는, 우울장애 및 불안장애 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
크레아틴 및 타우린의 비율은 1:1 내지 3:1인, 우울장애 및 불안장애 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
감미제, 착향제, 보존제, 용해보조제, 유화제, pH 조절제, 항산화제 및 착색제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 더 포함하는, 우울장애 및 불안장애 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 5] 크레아틴 및 타우린의 혼합물을 유효성분으로 함유하는, 긴장 완화용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 6] 제5항에 있어서,
크레아틴은 타우린과 같거나 더 많은 양으로 존재하는, 긴장 완화용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 7] 제5항에 있어서,
크레아틴 및 타우린의 비율은 1:1 내지 3:1인, 긴장 완화용 건강기능식품 조성물.

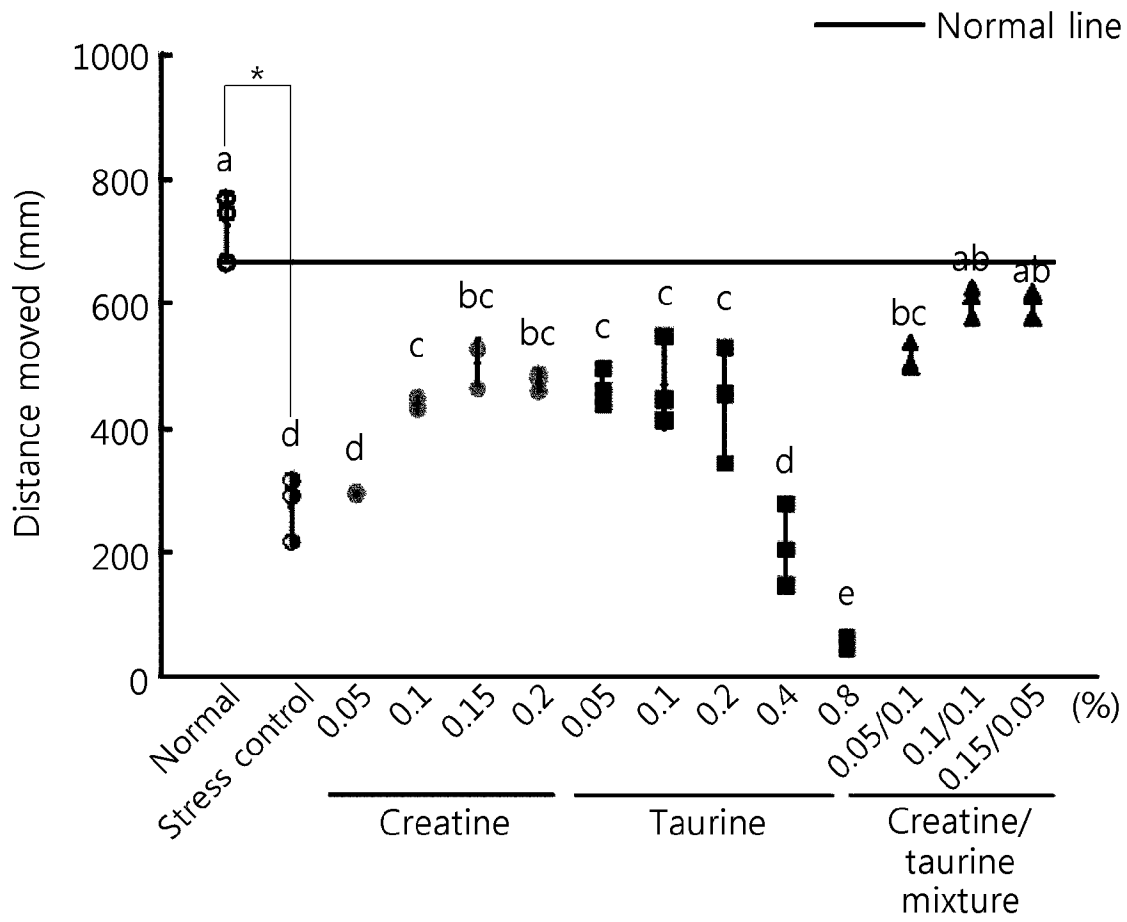
[도 1a]



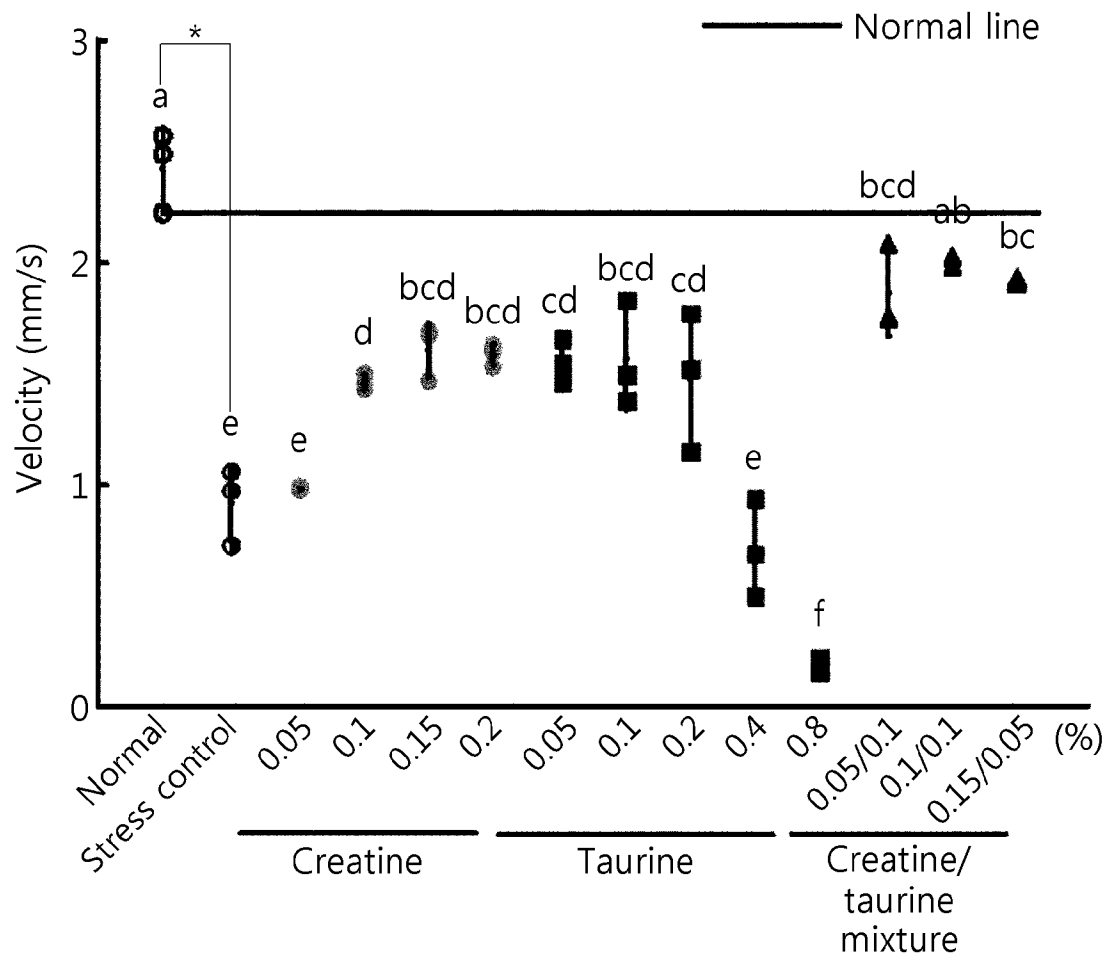
[도 1b]



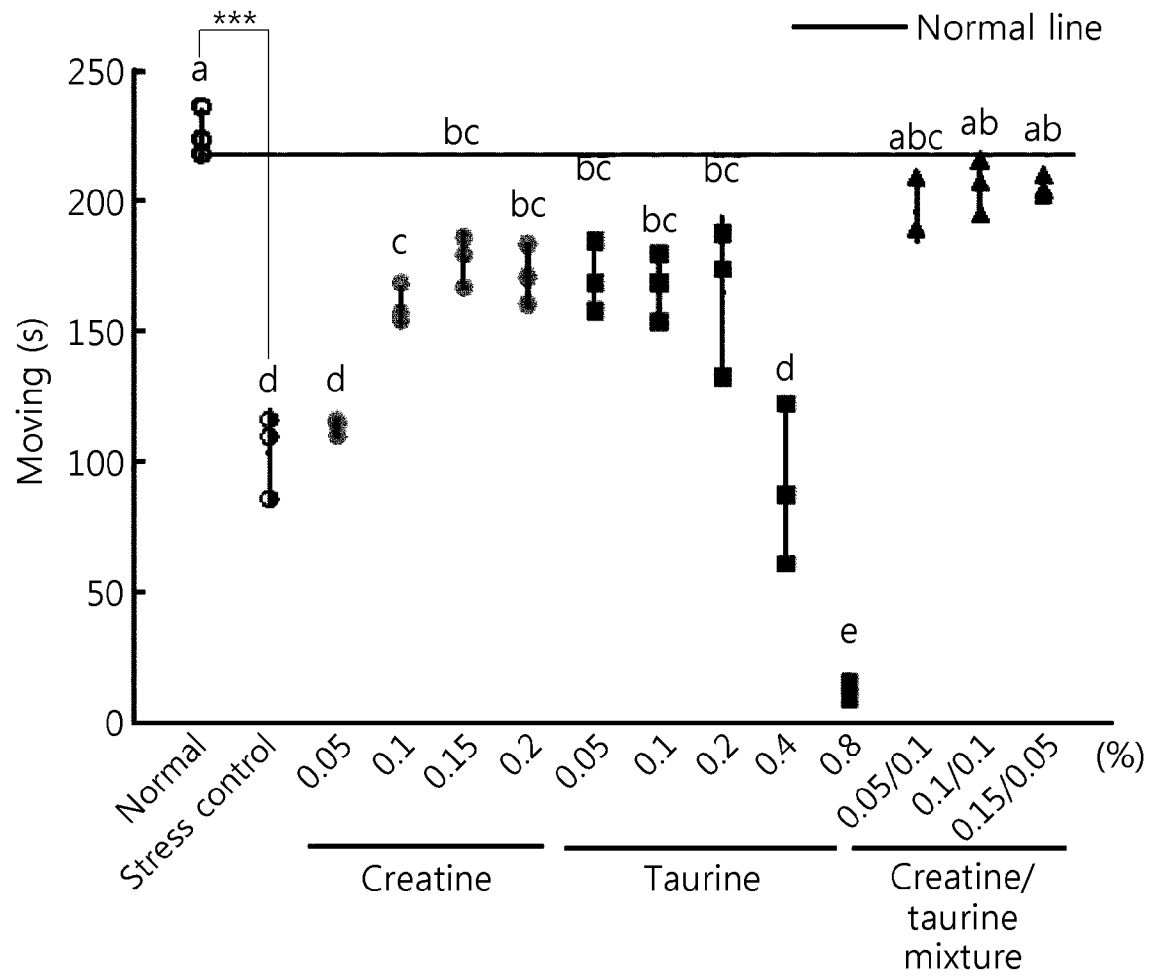
[도2a]



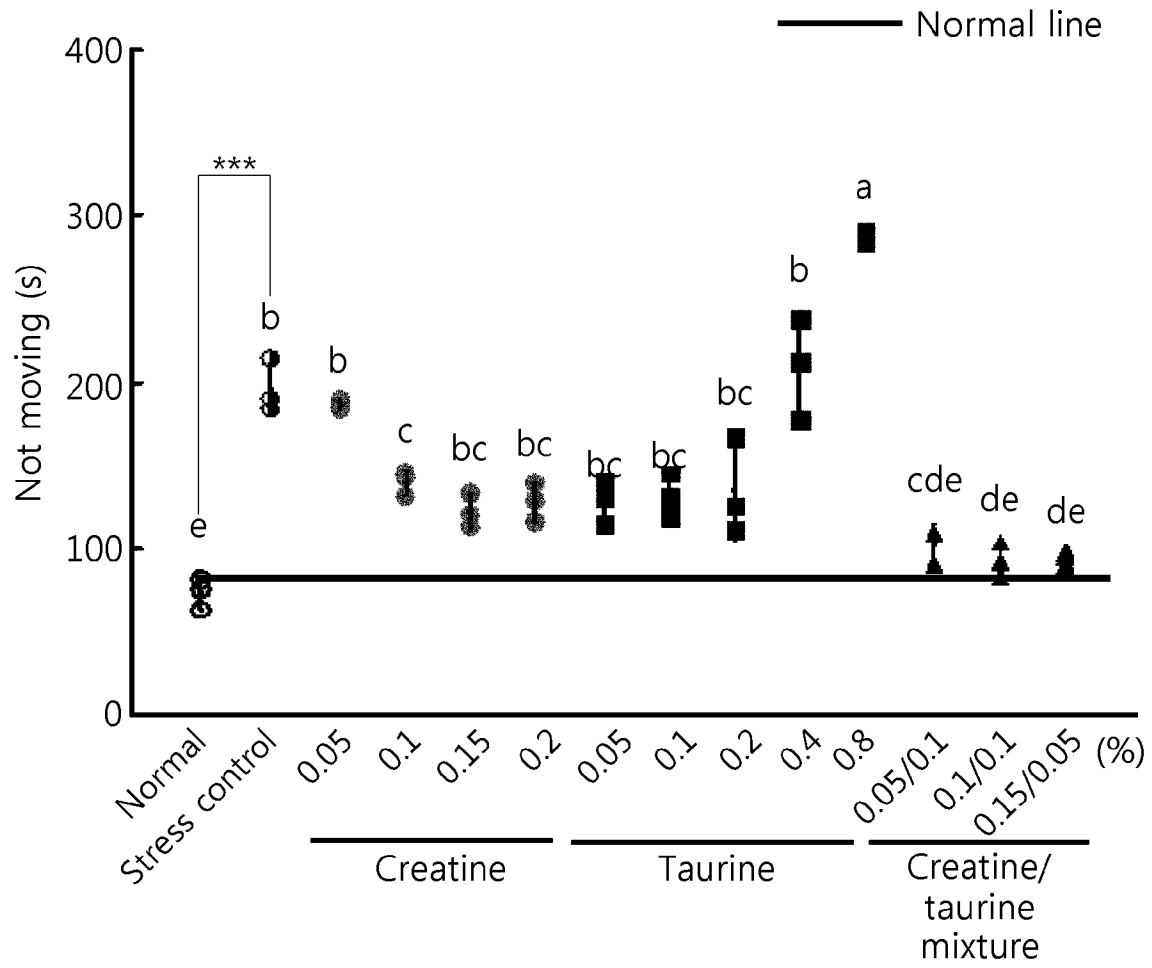
[도2b]



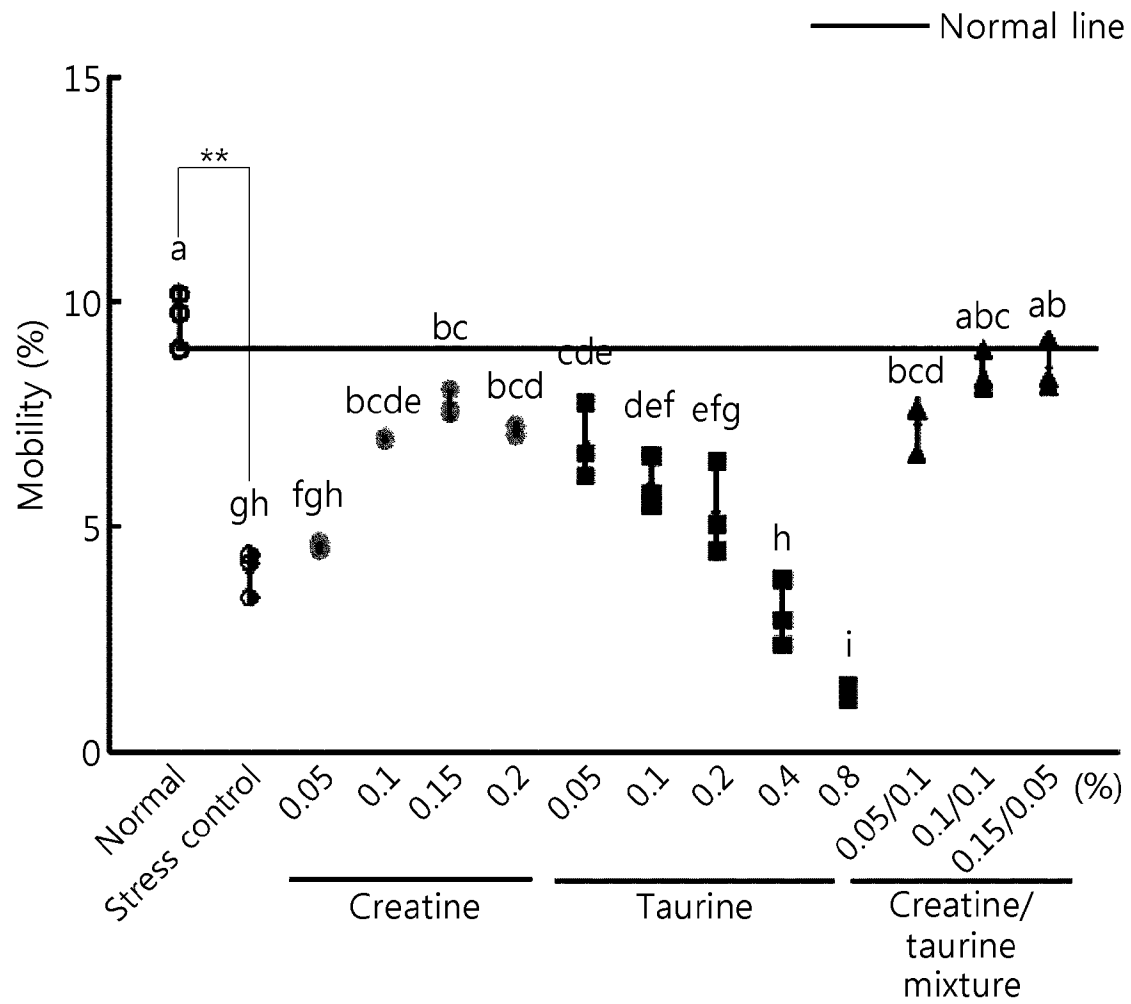
[도2c]



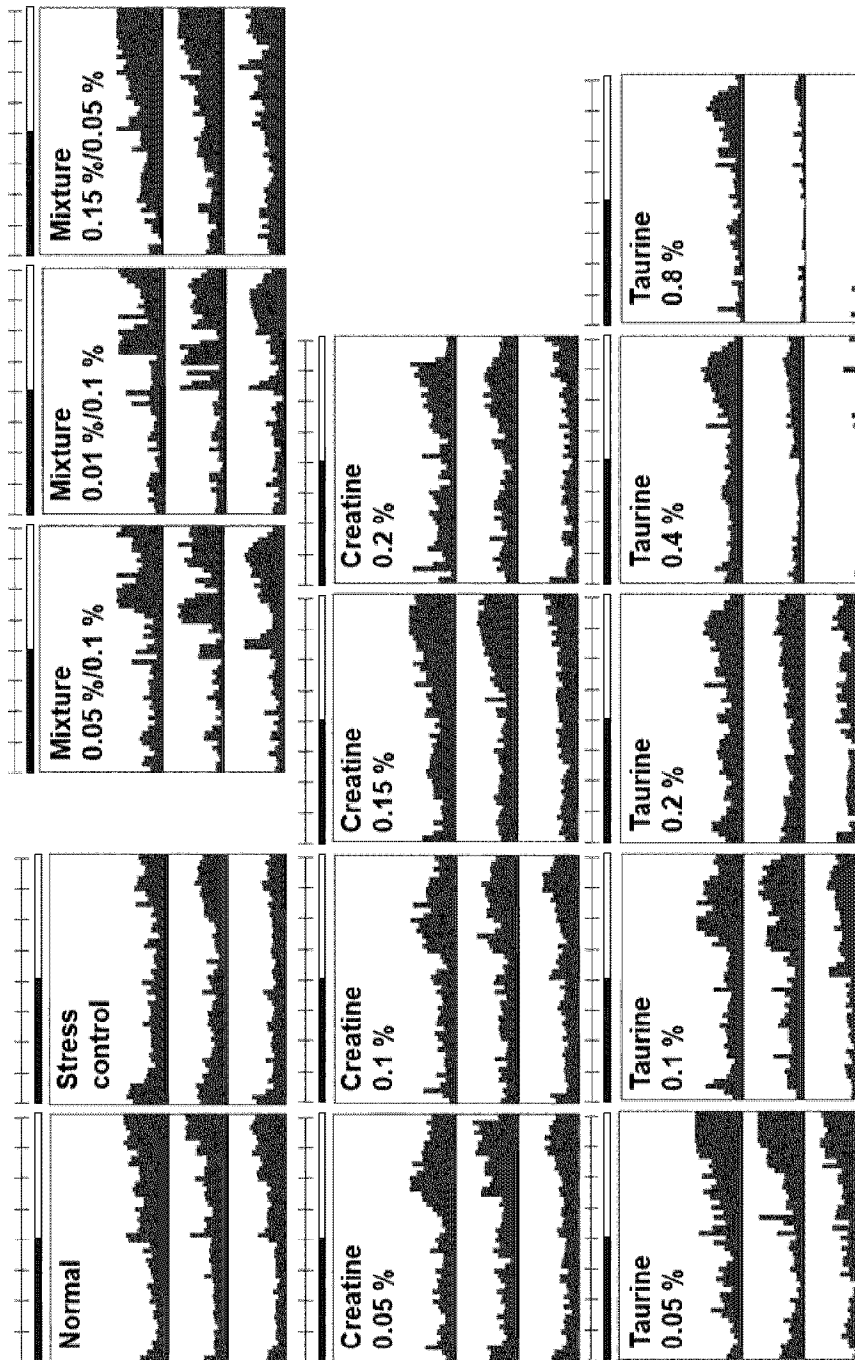
[도2d]



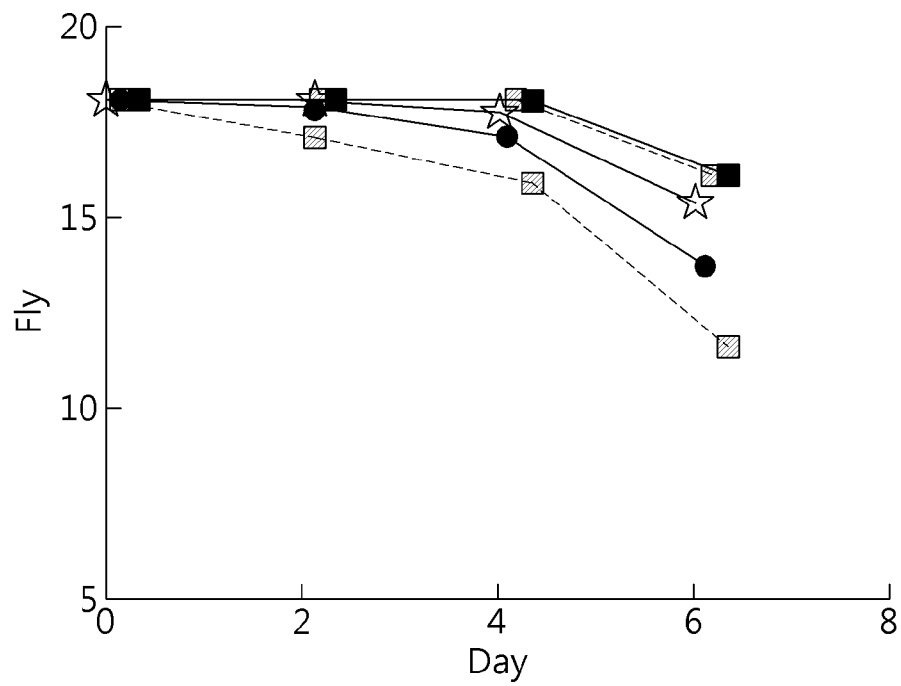
[도2e]



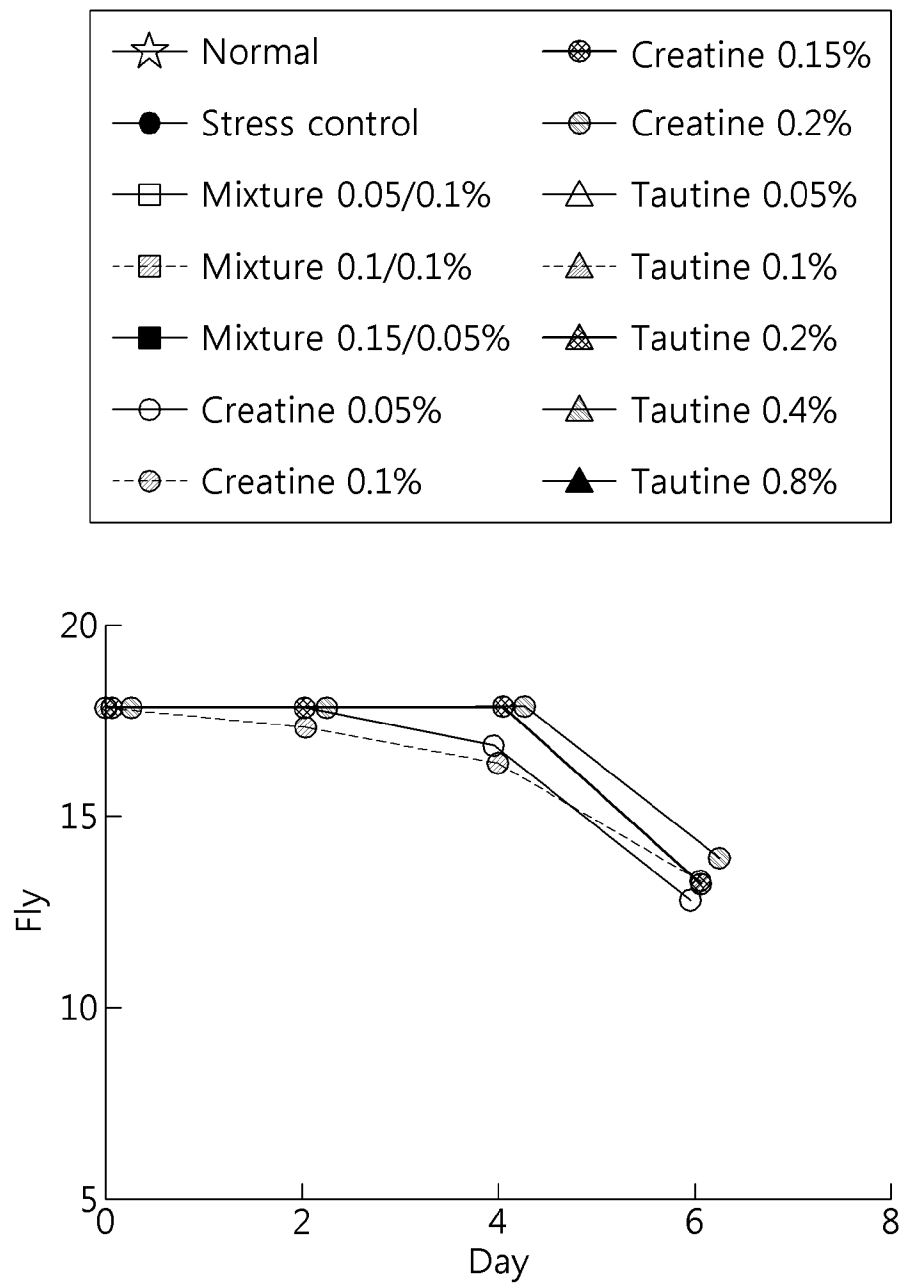
[도3]



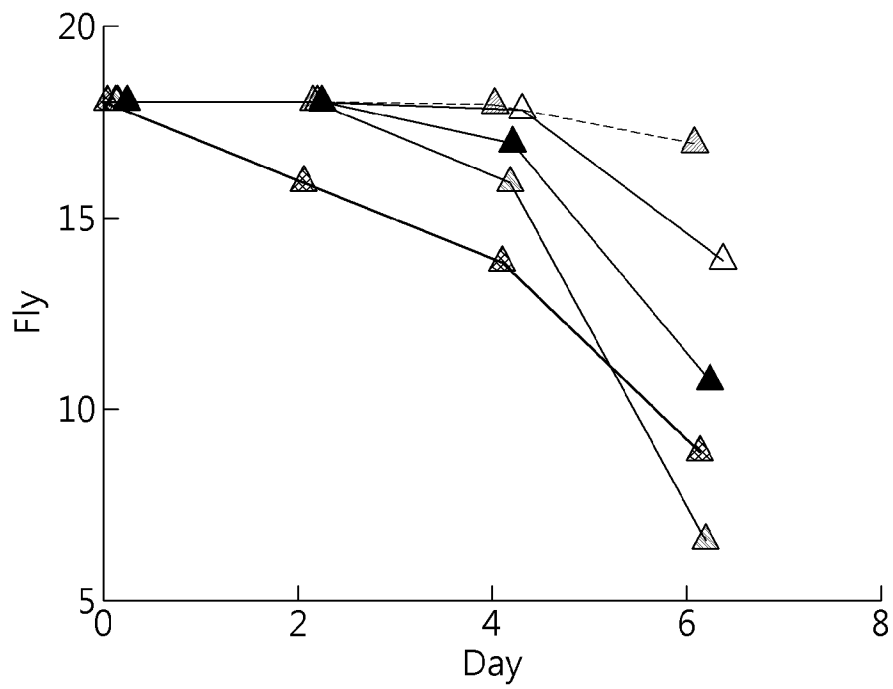
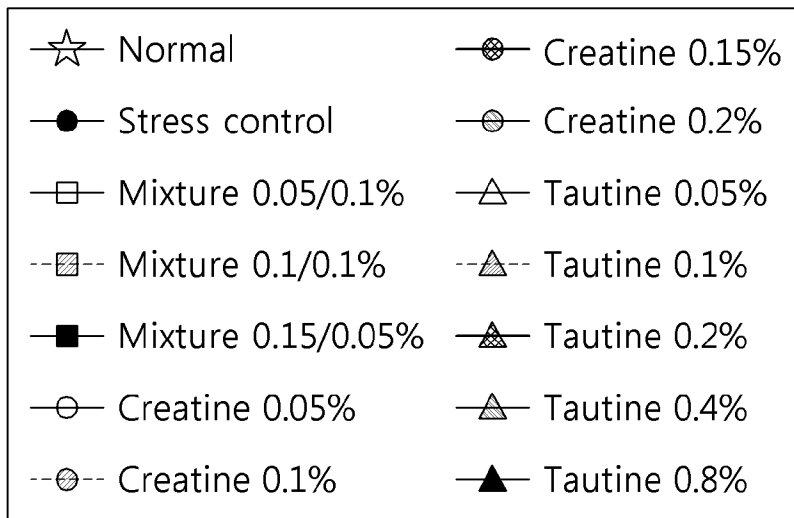
—☆— Normal	—⊗— Creatine 0.15%
—●— Stress control	—⊙— Creatine 0.2%
—□— Mixture 0.05/0.1%	—△— Tautine 0.05%
--▨-- Mixture 0.1/0.1%	--▴-- Tautine 0.1%
—■— Mixture 0.15/0.05%	—▲— Tautine 0.2%
—○— Creatine 0.05%	—△— Tautine 0.4%
--⊗-- Creatine 0.1%	—▲— Tautine 0.8%



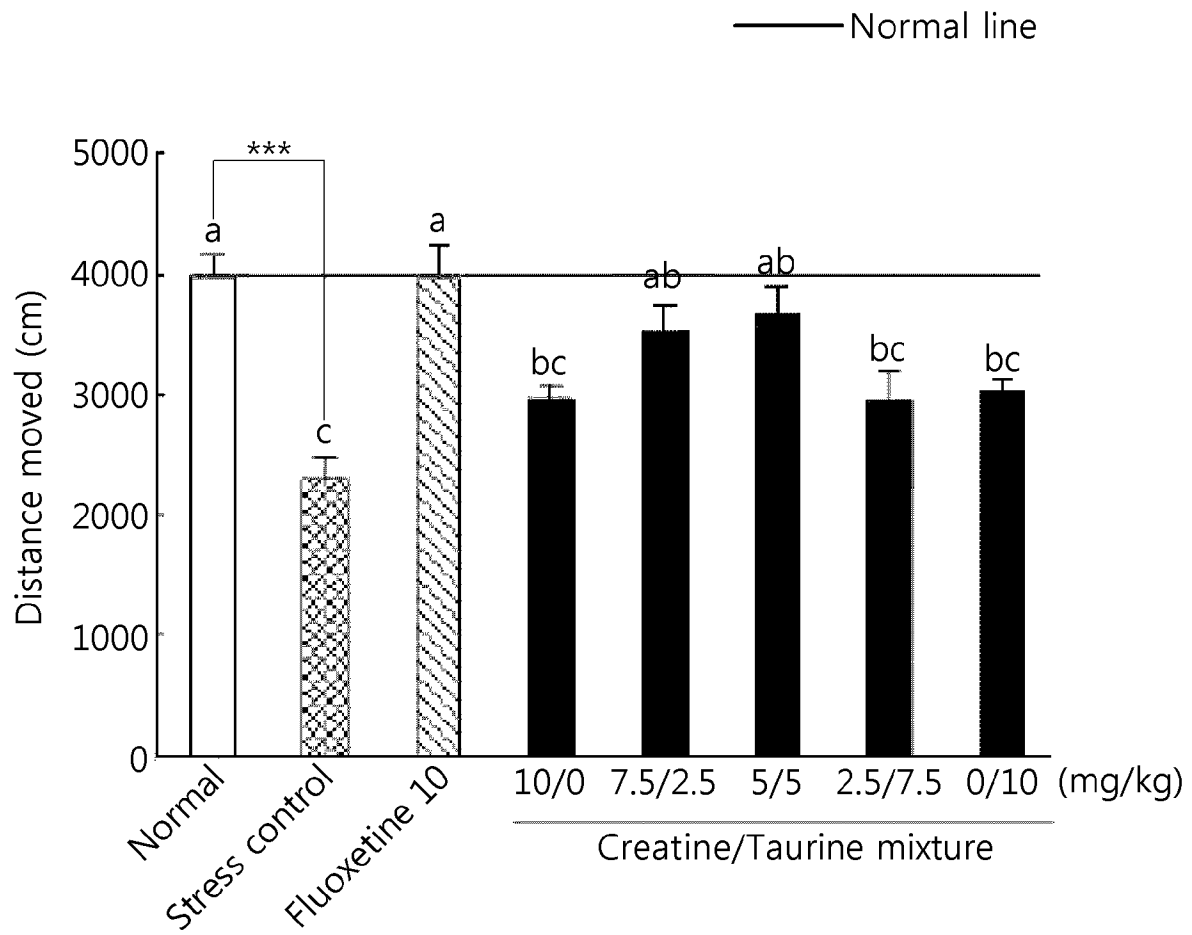
[E4b]



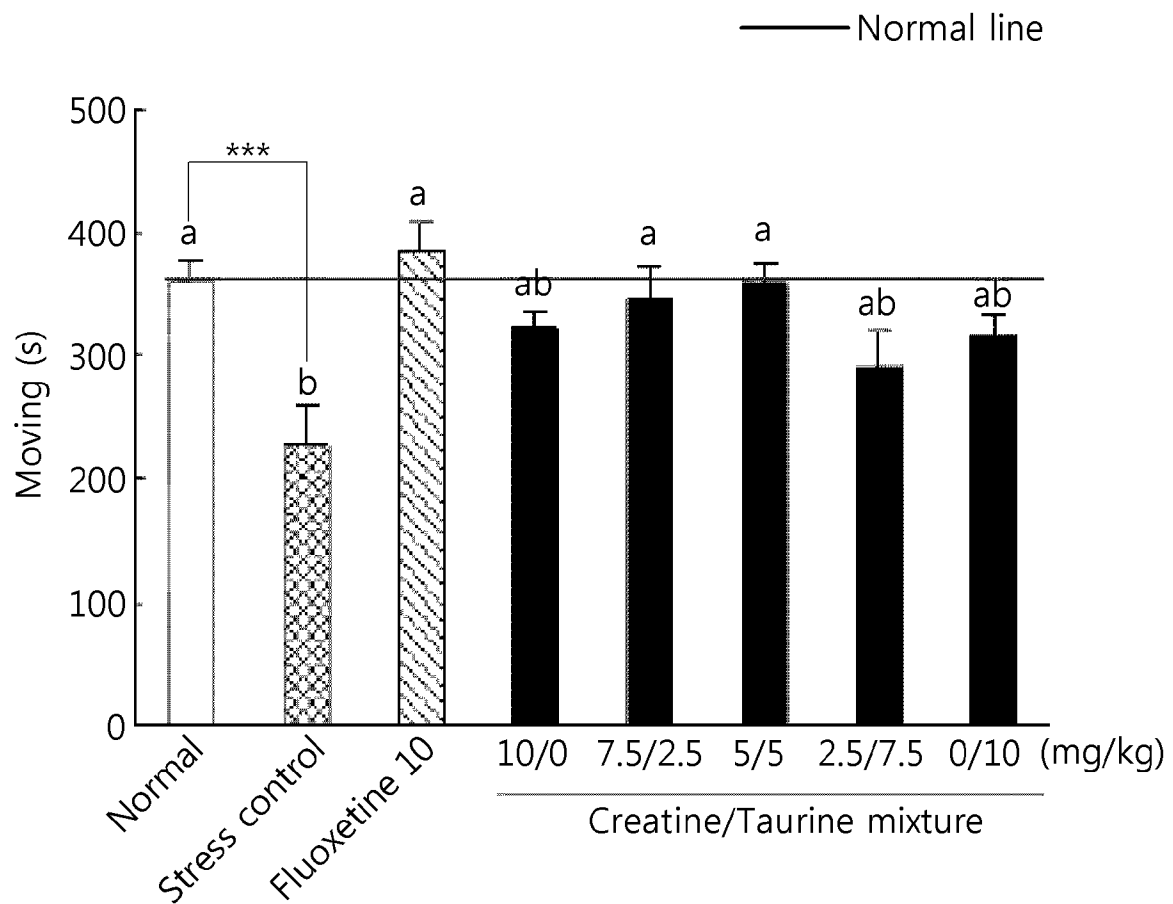
[도4c]



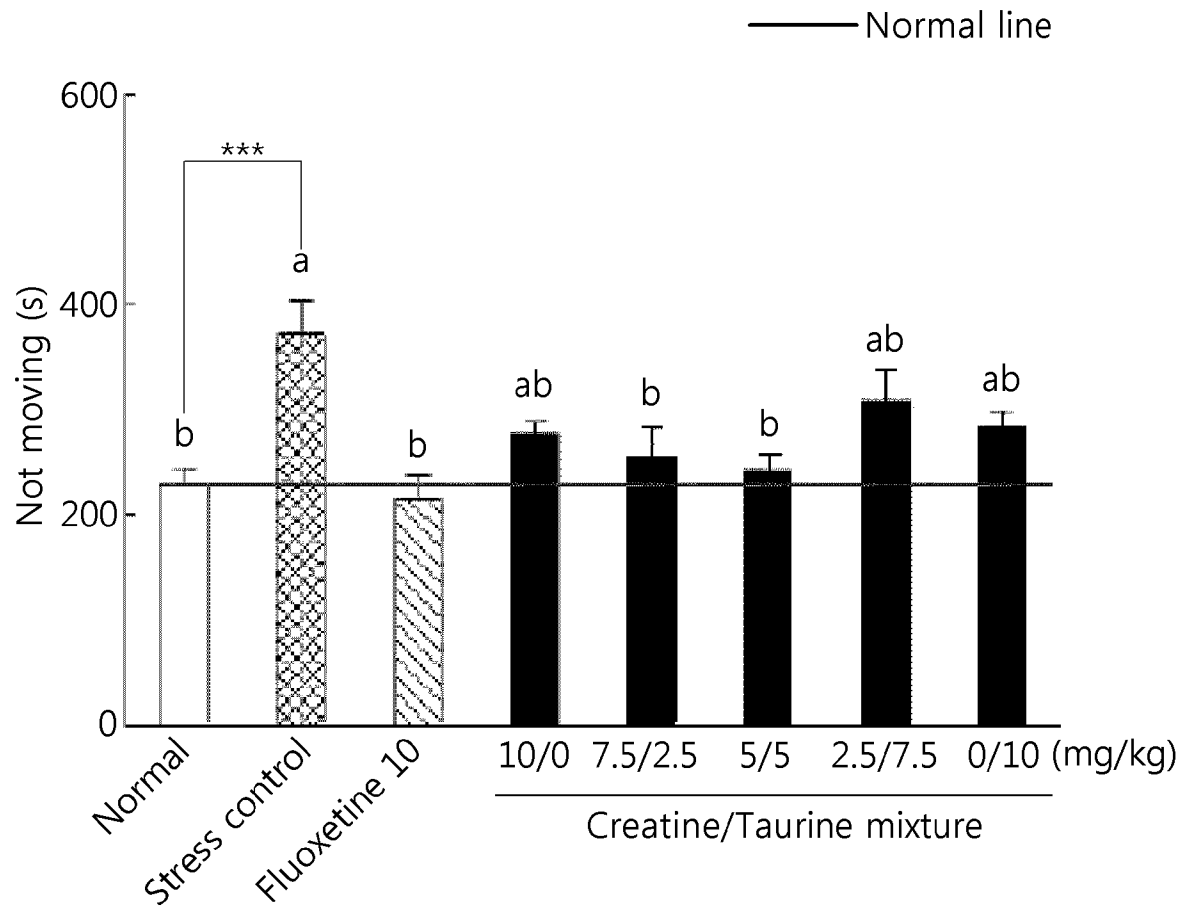
[도5a]



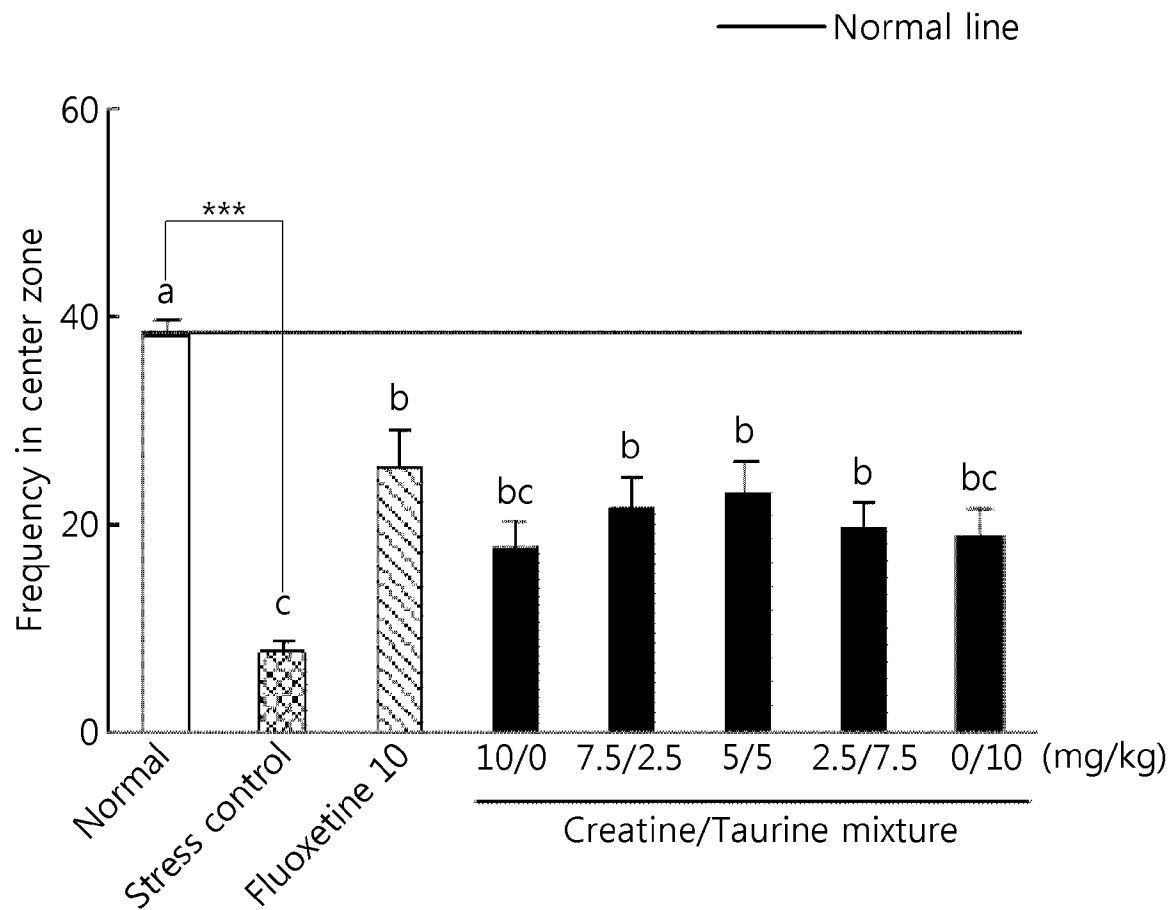
[도5b]



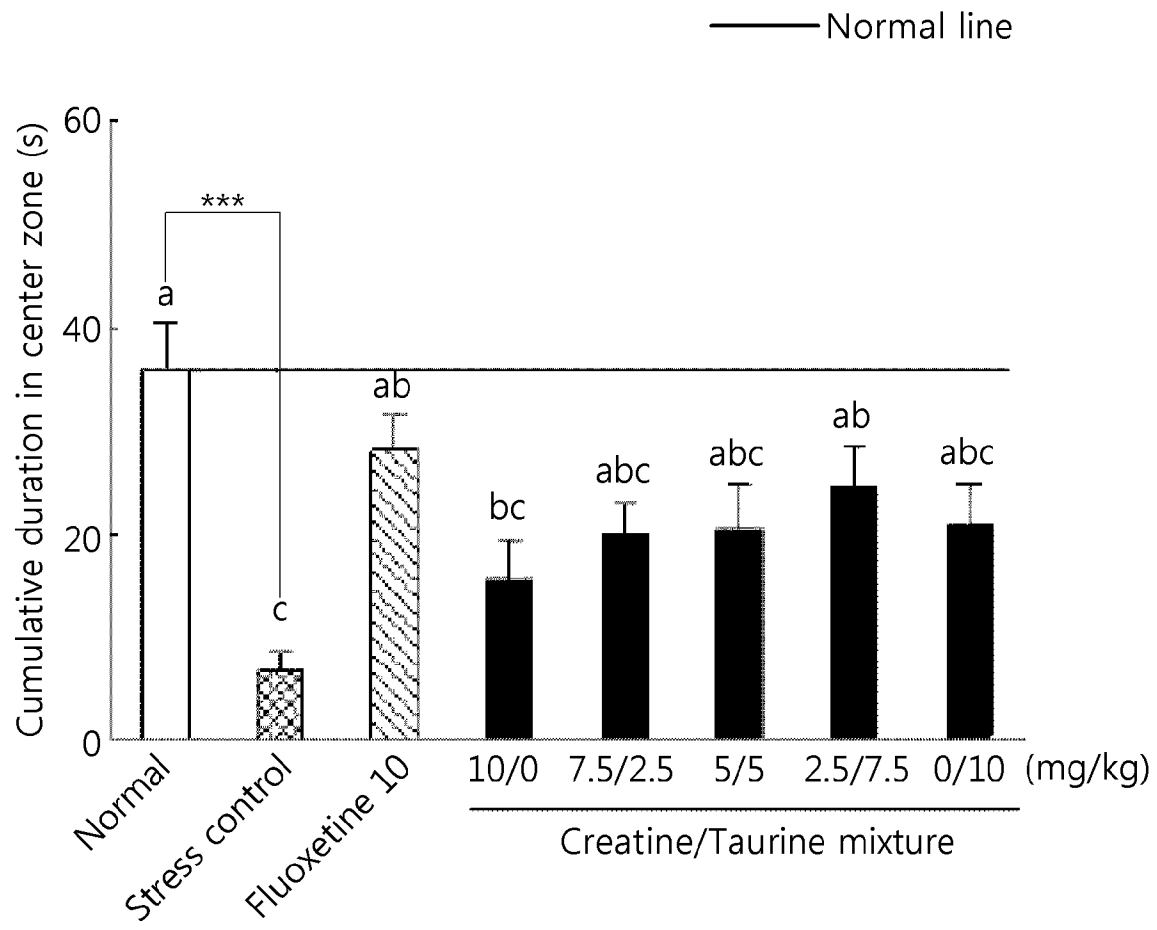
[도5c]



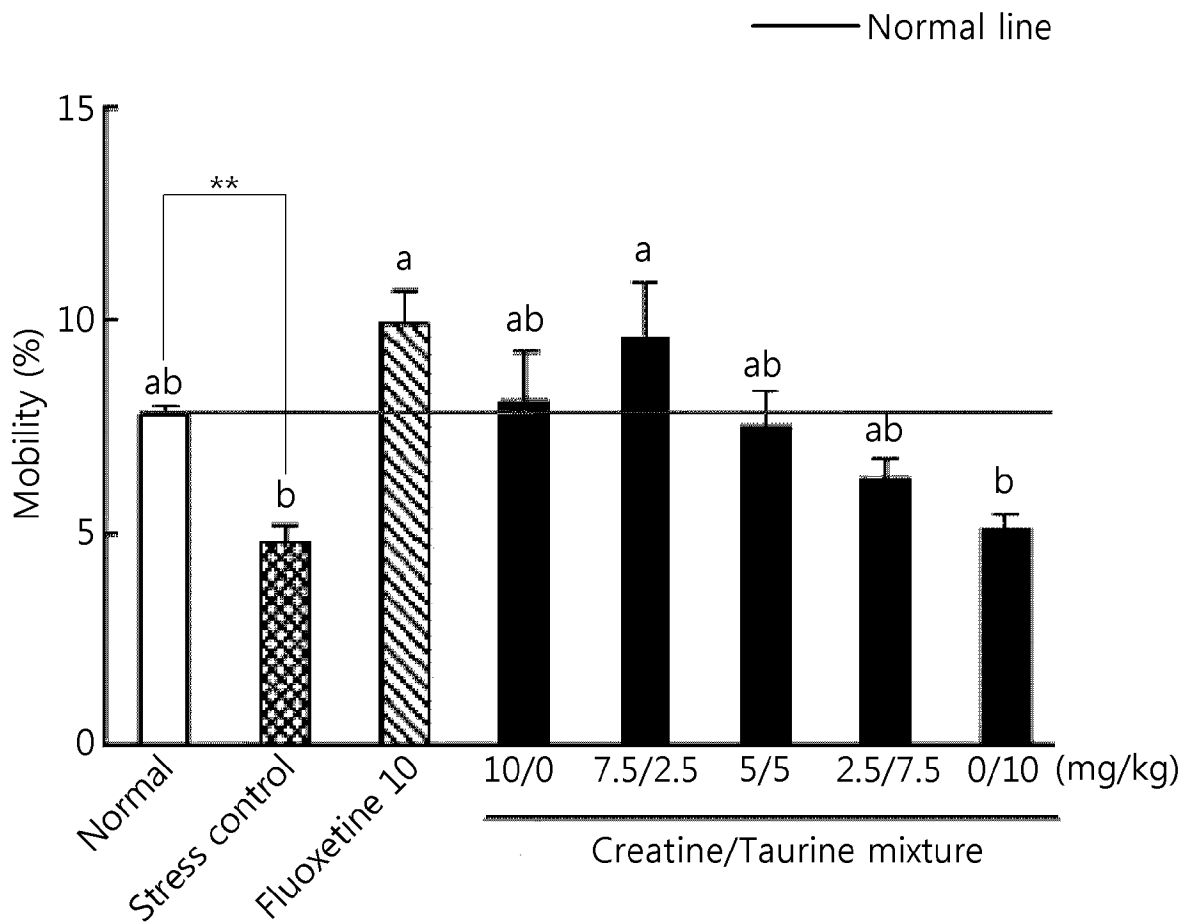
[도5d]



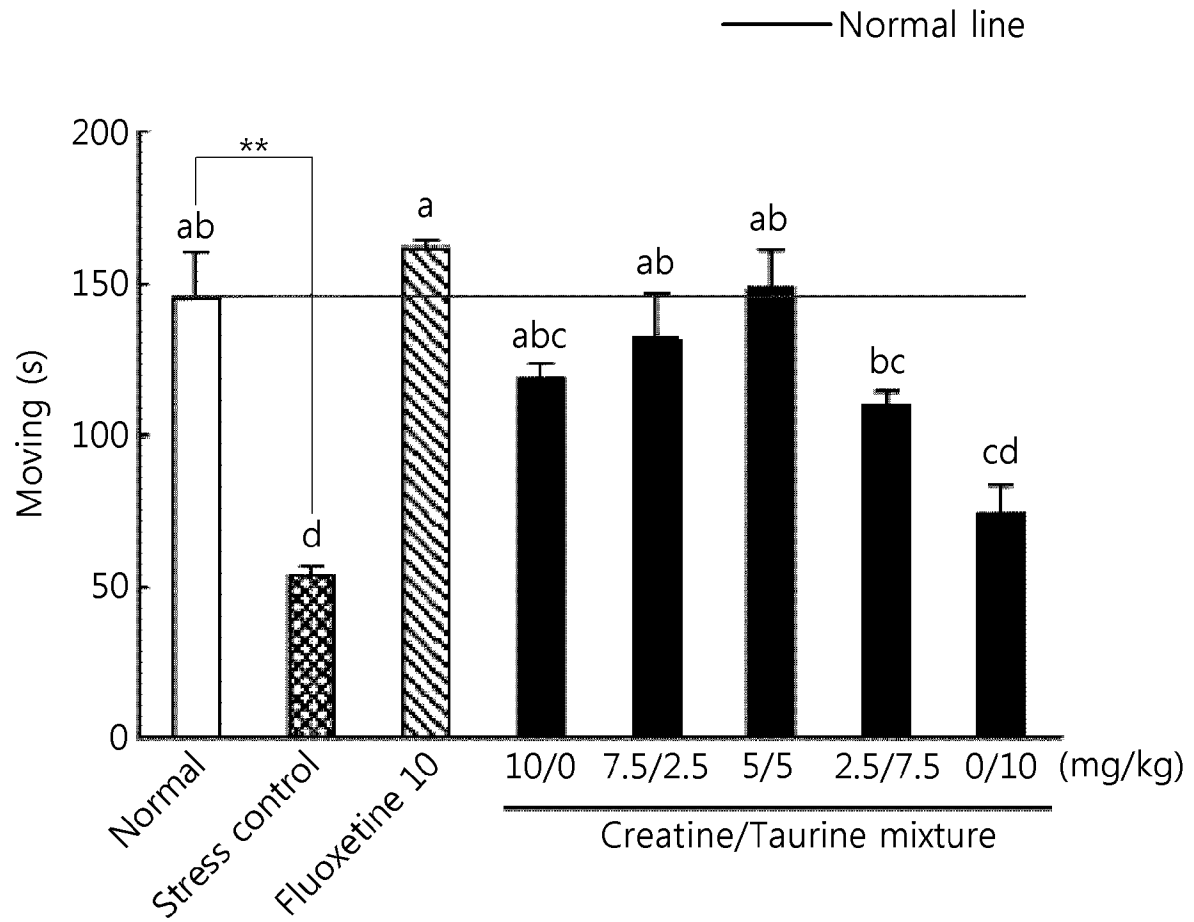
[도5e]



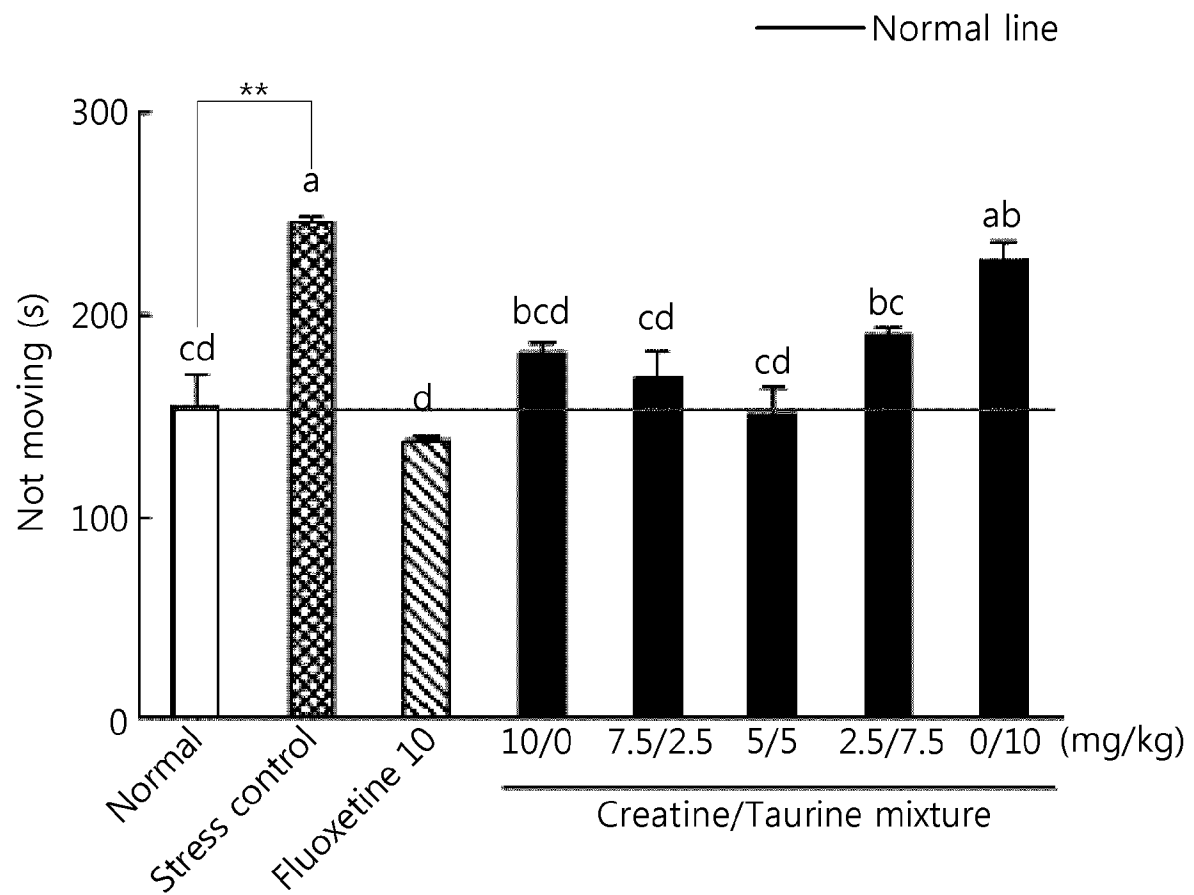
[도6a]



[도6b]



[도6c]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/008248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/185(2006.01)i, A61K 31/197(2006.01)i, A61P 25/24(2006.01)i, A61P 25/22(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/185; A23L 33/10; A23L 33/115; A61K 31/205; A61K 31/4172; A61K 36/38; A61P 25/32; G01N 33/68; A61K 31/197; A61P 25/24; A61P 25/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: creatine, taurine, depressive disorder, anxiety disorder, relaxation

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	임상연구정보. 크레아틴/타우린 복합물의 긴장 완화 효과 및 안전성에 대한 인체적용시험: 전향적 무작위 이중맹검 대조식품 비교 연구. CRIS등록번호 KCT0003101. 17 August 2018, pages 1-3 (Clinical Research Information. Efficacy and Safety of Creatine/Taurine for Relieving Stress and Tension: A Prospective Randomized Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial. CRIS Registration Number KCT0003101). Retrieved from (URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/search_result_st01.jsp?seq=12182) See pages 1-3.	5-7
Y		1-4
Y	KR 10-2016-0137528 A (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 30 November 2016 See paragraphs [0002], [0004]; and claim 1.	1-4
Y	US 2009-0017143 A1 (KROTZER, D.) 15 January 2009 See claim 4.	1-4
A	US 2010-0303840 A1 (KADDURAH-DAOUK, R. et al.) 02 December 2010 See the entire document.	1-7
A	EP 3376229 A1 (KYUSHU UNIVERSITY NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION et al.) 19 September 2018 See the entire document.	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 SEPTEMBER 2019 (30.09.2019)

Date of mailing of the international search report

01 OCTOBER 2019 (01.10.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/008248

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2016-0137528 A	30/11/2016	CN 106102765 A EP 3102227 A1 JP 2017-506233 A US 10058552 B2 US 10265317 B2 US 2017-0165264 A1 US 2018-0263983 A1 WO 2015-120299 A1	09/11/2016 14/12/2016 02/03/2017 28/08/2018 23/04/2019 15/06/2017 20/09/2018 13/08/2015
US 2009-0017143 A1	15/01/2009	None	
US 2010-0303840 A1	02/12/2010	EP 0804183 A1 EP 0804183 B1 EP 1719510 A1 EP 2327404 A1 US 2002-0161049 A1 US 2004-0102419 A1 US 2004-0106680 A1 US 2008-0119450 A1 US 6706764 B2 US 7285573 B2 WO 96-14063 A1	05/11/1997 05/07/2006 08/11/2006 01/06/2011 31/10/2002 27/05/2004 03/06/2004 22/05/2008 16/03/2004 23/10/2007 17/05/1996
EP 3376229 A1	19/09/2018	US 2018-0348195 A1 WO 2017-082103 A1	06/12/2018 18/05/2017

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/185(2006.01)i, A61K 31/197(2006.01)i, A61P 25/24(2006.01)i, A61P 25/22(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/185; A23L 33/10; A23L 33/115; A61K 31/205; A61K 31/4172; A61K 36/38; A61P 25/32; G01N 33/68; A61K 31/197; A61P 25/24; A61P 25/22

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 크레아틴(creatine), 타우린(taurine), 우울장애(depressive disorder), 불안장애(anxiety disorder), 긴장완화(relaxation)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	임상연구정보 “크레아틴/타우린 복합물의 긴장 완화 효과 및 안전성에 대한 인체적용시험: 전향적 무작위 이중맹검 대조식품 비교 연구”, CRIS등록번호 KCT0003101, 2018.08.17, 페이지 1-3 (URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/search_result_st01.jsp?seq=12182) 페이지 1-3 참조.	5-7
Y		1-4
Y	KR 10-2016-0137528 A (유니버시티 오브 유타 리서치 파운데이션) 2016.11.30 단락 [0002], [0004]; 및 청구항 1 참조.	1-4
Y	US 2009-0017143 A1 (KROTZER, D.) 2009.01.15 청구항 4 참조.	1-4
A	US 2010-0303840 A1 (KADDURAH-DAOUK, R. 등) 2010.12.02 전체 문헌 참조.	1-7
A	EP 3376229 A1 (KYUSHU UNIVERSITY NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION 등) 2018.09.19 전체 문헌 참조.	1-7

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X”에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2019년 09월 30일 (30.09.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 10월 01일 (01.10.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2016-0137528 A	2016/11/30	CN 106102765 A EP 3102227 A1 JP 2017-506233 A US 10058552 B2 US 10265317 B2 US 2017-0165264 A1 US 2018-0263983 A1 WO 2015-120299 A1	2016/11/09 2016/12/14 2017/03/02 2018/08/28 2019/04/23 2017/06/15 2018/09/20 2015/08/13
US 2009-0017143 A1	2009/01/15	없음	
US 2010-0303840 A1	2010/12/02	EP 0804183 A1 EP 0804183 B1 EP 1719510 A1 EP 2327404 A1 US 2002-0161049 A1 US 2004-0102419 A1 US 2004-0106680 A1 US 2008-0119450 A1 US 6706764 B2 US 7285573 B2 WO 96-14063 A1	1997/11/05 2006/07/05 2006/11/08 2011/06/01 2002/10/31 2004/05/27 2004/06/03 2008/05/22 2004/03/16 2007/10/23 1996/05/17
EP 3376229 A1	2018/09/19	US 2018-0348195 A1 WO 2017-082103 A1	2018/12/06 2017/05/18