



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년05월17일

(11) 등록번호 10-2399290

(24) 등록일자 2022년05월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/20 (2006.01) *A61K 31/201* (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/20 (2013.01)
A61K 31/201 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7034149
(22) 출원일자(국제) 2015년05월07일
심사청구일자 2020년04월06일
(85) 번역문제출일자 2016년12월06일
(65) 공개번호 10-2017-0003637
(43) 공개일자 2017년01월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/029790
(87) 국제공개번호 WO 2015/171960
국제공개일자 2015년11월12일
(30) 우선권주장
61/990,283 2014년05월08일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
Innate Immunity, 18(3), 429-327, 2012.*
Biomed. Research, 28(5), 261-266, 2007.*
J. Agric. Food Chem., 59, 2627-2635, 2011.
Scientific Papers, Animal Science and
Biotechnologies. 44(2), 108-118, 2011.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
디에스엠 아이피 어셋츠 비.브이.
네덜란드 엔엘-6411 티이 헤르렌 헤트 오버룬 1
(72) 발명자
와이저 마이클
미국 콜로라도주 80026 라페테 뷰포인트 웨이
3960
버트 크리스토퍼
미국 콜로라도주 80516 이리 디킨스 스트리트
2966
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 10-하이드록시-2-데센산을 포함하는 방법 및 조성물

(57) 요약

본원에서는, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체 및 바람직하게는 하나 이상의 다중불포화된 지방산을 포함하는, 불안, 염증성 증상 또는 임신-관련 장애의 치료, 인지 능력의 증가, 및 체중 관리에 사용하기 위한 조성물이 개시된다. 바람직한 다중불포화된 지방산은 DHA이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/202 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

10-하이드록시-2-테센산 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산(PUFA)을 포함하는 체중 감소의 억제에 사용하기 위한 조성물로서, 상기 PUFA가 오메가-3 지방산인, 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 PUFA가 도코사헥사엔산(DHA)인, 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 10-하이드록시-2-테센산이 0.2 mg/일 내지 5000 mg/일의 양으로 투여되는, 조성물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 PUFA가 100 mg/일 내지 4000 mg/일의 양으로 투여되는, 조성물.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 체중 감소가 질병과 관련된 것인, 조성물.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 조성물이 인간의 치료에 사용되는, 조성물.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 10-하이드록시-2-테센산이 자유 지방산 또는 이의 염 형태인, 조성물.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 PUFA가 에틸 에스터 또는 글리세라이드 에스터 형태인, 조성물.

청구항 9

0.2 mg 내지 5000 mg 또는 12 mg 내지 300 mg의 10-하이드록시-2-테센산 및 100 mg 내지 4000 mg 또는 100 mg 내지 1500 mg의 DHA를 포함하는 체중 감소의 억제제를 위한 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 조성물이 하나 이상의 캡슐 형태인, 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원에서는, 10-하이드록시-2-테센산 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산을 포함하는, 불안, 염증성 증상 및 임신-관련 장애의 치료, 인지 능력의 증가, 및 체중 관리를 위한 조성물이 개시된다. 본원에서는 또한, 10-하

이드록시-2-데센산을 투여하는 것을 포함하는, 불안, 염증성 증상 및 임신-관련 장애의 치료, 인지 능력의 증가 및 체중 관리를 위한 방법이 개시되며, 상기 방법은 추가로, 하나 이상의 다중불포화된 지방산을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

- [0002] 본원은, 2014년 5월 8일자로 출원된 미국 특허 가출원 제 61/990,283 호를 우선권으로 주장하며, 상기 가출원의 개시내용을 본원에 참고로 인용한다.

배경 기술

- [0003] 여왕벌산(queen bee acid)(10-하이드록시-2-데센산)은 로얄 젤리의 주된 지방산 성분이다. 로얄 젤리는, 여왕벌 유충의 성장 및 발달을 특별히 지원하는 세포의 선택된 집단으로부터 수확되고, 수벌에 의해 여왕벌에게 제공된다. 로얄 젤리는 여왕벌의 향상된 크기, 임신 및 수명에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 여왕벌산(10-하이드록시-2-데센산)은 로얄 젤리의 주요 활성 성분 중 하나인 것으로 생각된다.

- [0004] 현재, 여왕벌산은 여왕벌 유충 표현형에 대한 후생적 스위치로서 인식된다(문헌[Spannhoff et al., Histone Deacetylase Inhibitor Activity in Royal Jelly Might Facilitate Caste Switching in Bees, *EMBO Reports*, Vol. 12, No. 3, 2011]). 여왕벌산의 시험관 내 다른 효과는, 항종양 활성(문헌[Townsend et al., Studies on the *in vitro* Antitumor Activity of Fatty Acids: I. 10-Hydroxy-2-decenoic Acid from Royal Jelly, *Cancer Res*, 1960; 20:503-510]; 및 문헌[Izuta et al., 10-Hydroxy-2-decenoic Acid, a Major Fatty Acid from Royal Jelly Inhibits VEGF-induced Angiogenesis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells, *eCam*, 2009;6(4)489-494]) 및 신경교세포생성을 억제하면서 줄기 세포로부터의 신경형성을 자극함(문헌[Hattori et al., Royal Jelly Facilitates Restoration of the Cognitive Ability in Trimethyltin-Intoxicated Mice, *eCAM* 2009])을 포함한다. 이러한 발견은, 여왕벌산이 로얄 젤리의 활성 성분일 수 있음을 암시하는 것이다.

발명의 내용

- [0005] 여왕벌산(10-하이드록시-데센산)이 불안, 염증성 증상 및 임신-관련 장애의 치료에 효과가 있으며, 인지 능력을 증가시킬 수 있고, 체중 관리를 도울 수 있다는 것이 밝혀졌으며, 이때 체중 관리, 질병에 걸린 상태의 개체의 체중, 또는 체중 손실(특히, 이러한 체중 손실이 연령 또는 스트레스에 기인한 것인 경우)을 유지하는 것이다.

- [0006] 여왕벌산은 자유 지방산, 염, 지방산 에스터(예컨대, 메틸 또는 에틸 에스터), 모노아실글리세롤(MAG), 다이아실글리세롤(DAG), 트리아실글리세롤(TAG), 및/또는 인지질(PL) 또는 이들의 혼합물 형태일 수 있다. 바람직하게는, 여왕벌산은 자유 지방산 또는 염 형태이다.

- [0007] 본원에서는, 10-하이드록시-2-데센산 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산을 포함하는, 불안, 염증성 증상 및 임신-관련 장애의 치료, 인지 능력의 증가 및 체중 관리를 위한 조성물이 개시된다. 본원에서는 또한, 10-하이드록시-2-데센산의 투여를 포함하는, 불안, 염증성 증상 및 임신-관련 장애의 치료, 인지 능력의 증가 및 체중 관리 방법이 개시되며, 상기 방법은 추가로, 하나 이상의 다중불포화된 지방산의 투여를 포함할 수 있다.

- [0008] 바람직한 실시양태에서, 상기 조성물은 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산(PUFA)을 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물은, 오메가-3 지방산인 PUFA를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 상기 조성물은, 20 또는 22개의 탄소 원자를 갖는 오메가-3 지방산을 포함한다. 가장 바람직하게는, 상기 조성물은, 오메가-3 지방산이며 전체-시스-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔산(도코사헥사엔산(DHA)으로도 공지됨)인 PUFA를 포함한다.

- [0009] 하나의 실시양태에서, 본원에 개시된, 불안, 염증성 증상 및 임신-관련 장애의 치료, 인지 능력의 증가 및 체중 관리 방법은, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체의 투여를 포함한다.

- [0010] 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 추가로, 하나 이상의 다중불포화된 지방산(PUFA)의 투여를 포함한다. 바람직하게는, 상기 PUFA는 오메가-3 지방산이다. 더욱 바람직하게는, 상기 PUFA는 전체-시스-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔산(도코사헥사엔산(DHA)으로도 공지됨)이다.

- [0011] 본원에서는, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산(PUFA)을 포함하는, 불안, 염증성 증상 및 임신-관련 장애의 치료, 인지 능력의 증가 및 체중 관리를 위한 조성물이 개시된다. 본원에서는 또한, 불안, 염증성 증상 및 임신-관련 장애의 치료, 인지 능력의 증가 및 체중 관리 방법이 개시되며, 상기 방법은, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체의 투여를 포함하고, 하나 이상의 다중불포화

된 지방산의 투여를 추가로 포함한다.

[0012] 다른 실시양태에서, 약 0.2 mg 내지 약 5000 mg의 10-하이드록시-2-테센산 및 약 100 mg 내지 약 4000 mg의 DHA를 포함하는 조성물이, 바람직하게는 하나 이상의 캡슐 형태로 제공된다. 바람직하게는, 이들 양은 각각 약 12 mg 내지 약 300 mg의 10-하이드록시-2-테센산 및 약 100 mg 내지 약 1500 mg의 DHA이다. 상기 하나 이상의 캡슐에서, 10-하이드록시-2-테센산은 자유 산 또는 에스터 형태로 제공될 수 있다. 특히, 상기 자유 산은 바람직하게는 DHA와 별도로 제공된다. 이 두 성분이 에스터로서 제공되는 경우, QBA-에스터는 DHA와 하나의 투여량 형태로 조합될 수 있다. 상기 성분들을 에스터 형태로 제공하는 이점은, 성분들이 개선된 안정성을 보이며, 조합된 캡슐로 제공될 수 있다는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명의 특징 및 이점은, 당업자가 하기 자세한 설명을 읽을 때 더 용이하게 이해될 수 있다. 명료함을 위해, 개별적인 실시양태의 문맥에서 상기 및 하기 기술되는 본 발명의 특정 특징들이 또한 이들의 하위-조합으로 조합될 수 있음을 이해할 수 있다.

[0014] 본원에 예시적으로 개시되는 실시양태는 예시적이고 비제한적인 것으로 의도된다.

[0015] 용어 "약"은, 언급된 수치와 실질적으로 동일한 결과를 달성할 수 있는, 언급된 수치의 위아래 편차를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0016] 용어 "치료 효과량"은, 치료할 증상 또는 질환의 하나 이상의 징후를 조절하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 본 발명의 치료 방법에 사용되는 "치료 효과량" 및/또는 투여량 범위는, 연령, 체중, 및 개별적 환자의 반응을 비롯한 공지된 기준을 통해 당업자가 결정할 수 있으며, 치료 및/또는 예방할 질환의 맥락 내에서 해석될 수 있다.

[0017] "10-하이드록시-2-테센산"은, "여왕벌산" 또는 "QBA"로서 대안적으로 지칭될 수 있다. 10-하이드록시-2-테센산이 "여왕벌산(QBA)"에 대한 화학식임이 이해된다.

[0018] 지방산은, 탄소쇄의 길이 및 포화 특성에 기초하여 분류된다. 미생물 오일에 존재하는 지방산은 4 내지 28개의 탄소 원자를 가질 수 있으며,쇄 내에 존재하는 탄소 개수에 기초하여 단쇄, 중쇄 또는 장쇄 지방산으로 명명된다. 지방산은, 탄소 원자들 사이에 이중 결합이 존재하지 않는 경우에는 포화된 지방산으로 명명되고, 이중 결합이 존재하는 경우에는 불포화된 지방산으로 명명된다. 불포화된 장쇄 지방산은, 단지 하나의 이중 결합이 존재하는 경우에는 단일 불포화 상태이고, 하나보다 많은 이중 결합이 존재하는 경우에는 다중불포화 상태이다.

[0019] 다중불포화된 지방산(PUFA)은, 지방산의 메틸 말단으로부터 첫번째 이중 결합의 위치에 기초하여 분류되며, 오메가-3(n-3) 지방산은 3번째 탄소에 첫번째 이중 결합을 함유하고, 오메가-6(n-6) 지방산은 6번째 탄소에 첫번째 이중 결합을 함유한다. 예를 들어, 도코사헥사엔산(DHA)은 22개의 탄소의쇄 길이 및 6개의 이중 결합을 갖는 오메가-3 장쇄 다중불포화된 지방산(LC PUFA)으로서, 종종 "22:6n-3"으로 표시된다.

[0020] 하나의 실시양태에서, PUFA는 오메가-3 지방산, 오메가-6 지방산, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된다. 또다른 실시양태에서, PUFA는 장쇄 다중불포화된 지방산(LC-PUFA) 중에서 선택된다. 또다른 실시양태에서, 상기 LC-PUFA는 20개 이상의 탄소 원자, 바람직하게는 C₂₀ 또는 C₂₂의 탄소 원자를 가진다. 또다른 실시양태에서, PUFA는 도코사헥사엔산(DHA), 아이코사펜타엔산(EPA), 도코사펜타엔산(DPA), 아라키돈산(ARA), 감마-리놀렌산(GLA), 다이호모-감마-리놀렌산(DGLA), 스테아리돈산(SDA), 및 이들의 혼합물 중에서 선택된다. 또다른 실시양태에서, PUFA는 DHA, ARA, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, PUFA는 ARA이다. 또다른 실시양태에서, PUFA는 DHA이다.

[0021] 상기 PUFA는 자유 지방산, 염, 지방산 에스터(예컨대, 메틸 또는 에틸 에스터), 모노아실글리세롤(MAG), 다이아실글리세롤(DAG), 트리아실글리세롤(TAG), 및/또는 인지질(PL), 또는 이들의 혼합물 형태일 수 있다. 바람직하게는, 상기 PUFA는 에틸 에스터 또는 글리세릴 에스터 형태, 예컨대 TAG 형태이다.

[0022] PUFA의 임의의 공급원, 예컨대 동물, 식물 및 미생물 공급원을 본 발명의 조성물 및 방법에 사용할 수 있다. 바람직한 다중불포화된 지방산(PUFA) 공급원은, 본 발명에 사용하기에 적합한 PUFA의 임의의 공급원일 수 있다.

[0023] 동물 공급원의 예는 수중 동물(예컨대, 어류, 해양 포유류, 갑각류, 윤충류 등)을 포함한다. 식물 공급원의 예는 미세 조류, 아마씨, 유채씨, 옥수수, 달맞이꽃 및 서양지치를 포함한다. 미생물의 예는 미세 조류, 원생생

물, 세균 및 균류(효모 포함)를 포함한다. 미생물 공급원(예컨대, 미세 조류)을 사용하면 관능(organoleptic) 이점을 제공할 수 있다. 바람직하게는, 상기 다중불포화된 지방산 공급원이 미세 조류 또는 미세 조류 오일을 포함한다.

- [0024] 바람직하게는, 미생물이, 다중불포화된 지방산의 공급원 경우, 상기 미생물은 발효조 내의 발효 매질 중에서 배양된다. 다르게는, 상기 미생물은 광생물반응기 또는 폰드(pond) 내에서 광합성적으로 배양된다. 바람직하게는, 상기 미생물은 지질-풍부 미생물이고, 더욱 바람직하게는, 상기 미생물은 미세 조류, 세균, 균류 및 원생생물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는, 상기 미생물은 와편모충류(dioflagellates), 효모 및 모르티에렐라(*Mortierella*) 속(genus)의 균류로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 상기 미생물은 크립테코디늄(*Cryptocodium*) 속 및 트라우스토키트리알레스(*Thraustochytriales*) 목(order)의 미생물, 및 모르티에렐라 속의 사상균류를 포함하고, 더욱 바람직하게는, 상기 미생물은 트라우스토키트리움(*Thraustochytrium*) 속, 쉬조시트륨(*Schizocythrium*) 속, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.
- [0025] 본 발명에 따르면, 본원에 기술된 조성물에 사용되는 다중불포화된 지방산은 다양한 형태이며, 예를 들어 이러한 형태는, 비제한적으로, PUFA를 포함하는 고도로 정제된 해조 오일, PUFA를 포함하는 식물유, PUFA를 포함하는 트라이글리세라이드, PUFA를 포함하는 인지질, PUFA를 포함하는 단백질과 인지질의 조합, PUFA를 포함하는 건조된 해양 미세 조류, PUFA를 포함하는 스펅고지질, PUFA의 에스터, 자유 지방산, PUFA와 또다른 생활성 물질의 접합체, 및 이들의 접합체를 포함한다.
- [0026] 본원에서는, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산(PUFA)을 포함하는, 불안, 염증성 증상 및 임신-관련 장애의 치료, 인지 능력의 증가 및 체중 관리용 조성물이 개시된다.
- [0027] 본 발명의 하나의 실시양태는, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산(PUFA)을 포함하는, 불안 치료용 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 PUFA는 오메가-3 지방산이다. 더욱 바람직하게는, 상기 PUFA는 전체-시스-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔산(도코사헥사엔산(DHA)으로도 공지됨)이다.
- [0028] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산(PUFA)을 포함하는, 불안 치료용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내지 약 5000 mg/일의 양으로 투여되며, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0029] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체, 및 도코사헥사엔산을 포함하는, 불안 치료용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내지 약 5000 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 도코사헥사엔산은 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0030] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산(PUFA)을 포함하는, 불안 치료용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체는 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0031] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체, 및 도코사헥사엔산을 포함하는, 불안 치료용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체는 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 도코사헥사엔산은 약 100 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0032] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산(PUFA)을 포함하는, 염증성 증상 치료용 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 PUFA는 오메가-3 지방산이다. 더욱 바람직하게는, 상기 PUFA는 전체-시스-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔산(도코사헥사엔산(DHA)으로도 공지됨)이다.
- [0033] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산(PUFA)을 포함하는, 염증성 증상 치료용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내지 약 5000 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0034] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체, 및 도코사헥사엔산을 포함하는, 염증성 증상 치료용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내

지 약 5000 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 도코사헥사엔산은 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로 투여된다.

- [0035] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산 (PUFA)을 포함하는, 염증성 증상 치료용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0036] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 도코사헥사엔산을 포함하는, 염증성 증상 치료용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 도코사헥사엔산은 약 100 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0037] 바람직하게는, 상기 염증성 증상은 위장관 장애를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 상기 염증성 증상은 대장염이다.
- [0038] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산 (PUFA)을 포함하는, 인지 능력 증가용 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 PUFA는 오메가-3 지방산이다. 더욱 바람직하게는, 상기 PUFA는 전체-시스-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔산(도코사헥사엔산(DHA)으로도 공지됨)이다.
- [0039] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산 (PUFA)을 포함하는, 인지 능력 증가용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내지 약 5000 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0040] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 도코사헥사엔산을 포함하는, 인지 능력 증가용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내지 약 5000 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 도코사헥사엔산은 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0041] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산 (PUFA)을 포함하는, 인지 능력 증가용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0042] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 도코사헥사엔산을 포함하는, 인지 능력 증가용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 도코사헥사엔산은 약 100 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0043] 바람직하게는, 상기 인지 능력의 증가가, 증가된 학습 속도, 개선된 기억 유지, 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0044] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산 (PUFA)을 포함하는, 체중 관리용 조성물에 관한 것이다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 관리는, 질병이 걸린 상태의 개체에서의 체중 관리이다. 또다른 실시양태에서, 상기 체중 관리는 체중 손실이다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 손실은 노화와 관련된다. 또다른 실시양태에서, 상기 체중 손실은 스트레스와 관련된다. 바람직하게는, 상기 PUFA는 오메가-3 지방산이다. 더욱 바람직하게는, 상기 PUFA는 전체-시스-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔산(도코사헥사엔산(DHA)으로도 공지됨)이다.
- [0045] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산 (PUFA)을 포함하는, 체중 관리용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내지 약 5000 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로 투여된다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 관리는, 질병이 걸린 상태의 개체에서의 체중 관리이다. 또다른 실시양태에서, 상기 체중 관리는 체중 손실이다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 손실은 노화와 관련된다. 또다른 실시양태에서, 상기 체중 손실은 스트레스와 관련된다.
- [0046] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 도코사헥사엔산을 포함하는, 체중 관리용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내지 약

5000 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 도코사헥사엔산은 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로 투여된다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 관리는, 질병이 걸린 상태의 개체에서의 체중 관리이다. 또다른 실시양태에서, 상기 체중 관리는 체중 손실이다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 손실은 노화와 관련된다. 또다른 실시양태에서, 상기 체중 손실은 스트레스와 관련된다.

[0047] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산 (PUFA)을 포함하는, 체중 관리용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로 투여된다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 관리는, 질병이 걸린 상태의 개체에서의 체중 관리이다. 또다른 실시양태에서, 상기 체중 관리는 체중 손실이다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 손실은 노화와 관련된다. 또다른 실시양태에서, 상기 체중 손실은 스트레스와 관련된다.

[0048] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 도코사헥사엔산을 포함하는, 체중 관리용 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 도코사헥사엔산은 약 100 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로 투여된다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 관리는, 질병이 걸린 상태의 개체에서의 체중 관리이다. 또다른 실시양태에서, 상기 체중 관리는 체중 손실이다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 손실은 노화와 관련된다. 또다른 실시양태에서, 상기 체중 손실은 스트레스와 관련된다.

[0049] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산 (PUFA)을 포함하는, 임신-관련 장애의 치료용 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 PUFA는 오메가-3 지방산이다. 더욱 바람직하게는, 상기 PUFA는 전체-시스-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔산(도코사헥사엔산(DHA)으로도 공지됨)이다.

[0050] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산 (PUFA)을 포함하는, 임신-관련 장애의 치료용 조성물에 관한 것이며, 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내지 약 5000 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로 투여된다.

[0051] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 도코사헥사엔산을 포함하는, 임신-관련 장애의 치료용 조성물에 관한 것이며, 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내지 약 5000 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 도코사헥사엔산은 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로 투여된다.

[0052] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산 (PUFA)을 포함하는, 임신-관련 장애의 치료용 조성물에 관한 것이며, 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로 투여된다.

[0053] 본 발명의 또다른 실시양태는, 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체, 및 도코사헥사엔산을 포함하는, 임신-관련 장애의 치료용 조성물에 관한 것이며, 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로 투여되고, 상기 도코사헥사엔산은 약 100 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로 투여된다.

[0054] 바람직하게는, 상기 임신-관련 장애는 특이체질 불임, 다낭성 난소 증후군, 및 원발성 난소 기능부전증을 포함한다.

[0055] 몇몇 실시양태에서, 상기 10-하이드록시-2-테센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내지 약 5000 mg/일의 양으로, 약 0.4 mg/일 내지 약 4500 mg/일의 양으로, 약 0.6 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로, 약 0.8 mg/일 내지 약 3500 mg/일의 양으로, 약 1 mg/일 내지 약 3000 mg/일의 양으로, 약 2 mg/일 내지 약 2500 mg/일의 양으로, 약 3 mg/일 내지 약 2000 mg/일의 양으로, 약 4 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로, 약 5 mg/일 내지 약 1000 mg/일의 양으로, 약 6 mg/일 내지 약 900 mg/일의 양으로, 약 7 mg/일 내지 약 800 mg/일의 양으로, 약 8 mg/일 내지 약 700 mg/일의 양으로, 약 9 mg/일 내지 약 600 mg/일의 양으로, 약 10 mg/일 내지 약 500 mg/일의 양으로, 약 11 mg/일 내지 약 400 mg/일의 양으로, 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로, 약 12 mg/일의 양으로, 약 15 mg/일의 양으로, 약 20 mg/일의 양으로, 약 30 mg/일의 양으로, 약 40 mg/일의 양으로, 약 50 mg/일의 양으로, 약 60 mg/일의 양으로, 약 70 mg/일의 양으로, 약 80 mg/일의 양으로, 약 90 mg/일의 양으로

로, 약 100 mg/일의 양으로, 약 125 mg/일의 양으로, 약 150 mg/일의 양으로, 약 175 mg/일의 양으로, 약 200 mg/일의 양으로, 약 225 mg/일의 양으로, 약 250 mg/일의 양으로, 약 275 mg/일의 양으로, 또는 약 300 mg/일의 양으로 투여된다.

[0056] 몇몇 실시양태에서, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로, 약 125 mg/일 내지 약 4500 mg/일의 양으로, 약 150 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로, 약 175 mg/일 내지 약 3500 mg/일의 양으로, 약 200 mg/일 내지 약 3000 mg/일의 양으로, 약 225 mg/일 내지 약 2500 mg/일의 양으로, 약 250 mg/일 내지 약 2000 mg/일의 양으로, 약 275 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로, 약 300 mg/일 내지 약 1000 mg/일의 양으로, 약 325 mg/일 내지 약 900 mg/일의 양으로, 약 100 mg/일의 양으로, 약 125 mg/일의 양으로, 약 150 mg/일의 양으로, 약 175 mg/일의 양으로, 약 200 mg/일의 양으로, 약 225 mg/일의 양으로, 약 250 mg/일의 양으로, 약 275 mg/일의 양으로, 약 300 mg/일의 양으로, 약 325 mg/일의 양으로, 약 350 mg/일의 양으로, 약 375 mg/일의 양으로, 약 400 mg/일의 양으로, 약 425 mg/일의 양으로, 약 450 mg/일의 양으로, 약 475 mg/일의 양으로, 약 500 mg/일의 양으로, 약 525 mg/일의 양으로, 약 550 mg/일의 양으로, 약 575 mg/일의 양으로, 약 600 mg/일의 양으로, 약 625 mg/일의 양으로, 약 650 mg/일의 양으로, 약 675 mg/일의 양으로, 약 700 mg/일의 양으로, 약 725 mg/일의 양으로, 약 750 mg/일의 양으로, 약 775 mg/일의 양으로, 약 800 mg/일의 양으로, 약 825 mg/일의 양으로, 약 850 mg/일의 양으로, 약 875 mg/일의 양으로, 또는 약 900 mg/일의 양으로 투여된다.

[0057] 몇몇 실시양태에서, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체 및 하나 이상의 다중불포화된 지방산을 포함하는 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 상기 약학적으로 허용가능한 담체는 고체 담체 및 액체 담체로부터 선택된다.

[0058] 고형 담체는, 비제한적으로, 예를 들어, 분말, 정제, 분산가능한 과립, 캡슐, 카세제, 및 좌제를 포함한다. 고형 담체는, 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 또는 정제 붕해제로서 작용할 수도 있는 하나 이상의 성분일 수 있다. 고형 담체는 또한 캡슐화 물질일 수 있다.

[0059] 정제, 분말, 카세제, 및 캡슐은 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.

[0060] 액체 투여 형태는, 비제한적으로, 예를 들어, 용액, 현탁액 및 유화액을 포함한다.

[0061] 본원에서는, 불안, 염증성 증상 및 임신-관련 장애의 치료, 인지 능력의 증가 및 체중 관리 방법이 개시되며, 이때 상기 방법은, 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체의 투여를 포함한다. 상기 방법은 추가로, 하나 이상의 다중불포화된 지방산의 투여를 포함할 수 있다.

[0062] 본원의 하나의 실시양태는, 치료 효과량의 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 개체에서 불안을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원의 또다른 실시양태는, 불안 치료를 위한 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체의 용도에 관한 것이다.

[0063] 본원의 또다른 실시양태는, 치료 효과량의 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 개체에서 염증성 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원의 또다른 실시양태는, 염증성 증상의 치료를 위한 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 염증성 증상은 위장관 장애를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 상기 염증성 증상은 대장염이다.

[0064] 본원의 또다른 실시양태는, 치료 효과량의 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 인지 능력의 증가 방법에 관한 것이다. 본원의 또다른 실시양태는, 인지 능력의 증가를 위한 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 인지 능력의 증가는 증가된 학습 속도, 개선된 기억 유지, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0065] 본원의 또다른 실시양태는, 치료 효과량의 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 관리가 필요한 개체에서의 체중 관리 방법에 관한 것이다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 관리는 체중 손실 관리이다. 본원의 또다른 실시양태는, 체중 관리를 위한 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체의 용도에 관한 것이다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 관리는, 질병이 걸린 상태의 개체에서의 체중 관리이다. 또다른 실시양태에서, 상기 체중 관리는 체중 손실이다. 하나의 실시양태에서, 상기 체중 손실은 노화와 관련된다. 또다른 실시양태에서, 상기 체중 손실은 스트레스와 관련된다.

[0066] 본원의 또다른 실시양태는, 치료 효과량의 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 개체에서 임신-관련 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 본원의 또다른 실시양태는, 임신-관련 장애의 치료를 위한 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는,

상기 임신-관련 장애는 특이체질 불임, 다낭성 난소 증후군, 및 원발성 난소 기능부전증을 포함한다.

- [0067] 몇몇 실시양태에서, 상기 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내지 약 5000 mg/일의 양으로, 약 0.4 mg/일 내지 약 4500 mg/일의 양으로, 약 0.6 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로, 약 0.8 mg/일 내지 약 3500 mg/일의 양으로, 약 1 mg/일 내지 약 3000 mg/일의 양으로, 약 2 mg/일 내지 약 2500 mg/일의 양으로, 약 3 mg/일 내지 약 2000 mg/일의 양으로, 약 4 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로, 약 5 mg/일 내지 약 1000 mg/일의 양으로, 약 6 mg/일 내지 약 900 mg/일의 양으로, 약 7 mg/일 내지 약 800 mg/일의 양으로, 약 8 mg/일 내지 약 7000 mg/일의 양으로, 약 9 mg/일 내지 약 600 mg/일의 양으로, 약 10 mg/일 내지 약 500 mg/일의 양으로, 약 11 mg/일 내지 약 400 mg/일의 양으로, 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로, 약 12 mg/일의 양으로, 약 15 mg/일의 양으로, 약 20 mg/일의 양으로, 약 30 mg/일의 양으로, 약 40 mg/일의 양으로, 약 50 mg/일의 양으로, 약 60 mg/일의 양으로, 약 70 mg/일의 양으로, 약 80 mg/일의 양으로, 약 90 mg/일의 양으로, 약 100 mg/일의 양으로, 약 125 mg/일의 양으로, 약 150 mg/일의 양으로, 약 175 mg/일의 양으로, 약 200 mg/일의 양으로, 약 225 mg/일의 양으로, 약 250 mg/일의 양으로, 약 275 mg/일의 양으로, 또는 약 300 mg/일의 양으로 투여된다. 바람직하게는, 상기 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체는 약 0.2 mg/일 내지 약 5000 mg/일의 양으로 투여된다. 더욱 바람직하게는, 상기 10-하이드록시-2-데센산 또는 이의 유도체는 약 12 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0068] 본원에 개시된 방법은, 치료 효과량의 하나 이상의 다중불포화된 지방산(PUFA)을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 바람직하게는, 상기 PUFA는 오메가-3 지방산이다. 더욱 바람직하게는, 상기 PUFA는 전체-시스-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔산(도코사헥사엔산(DHA)으로도 공지됨)이다.
- [0069] 몇몇 실시양태에서, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로, 약 125 mg/일 내지 약 4500 mg/일의 양으로, 약 150 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로, 약 175 mg/일 내지 약 3500 mg/일의 양으로, 약 200 mg/일 내지 약 3000 mg/일의 양으로, 약 225 mg/일 내지 약 2500 mg/일의 양으로, 약 250 mg/일 내지 약 2000 mg/일의 양으로, 약 275 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로, 약 100 mg/일의 양으로, 약 125 mg/일의 양으로, 약 150 mg/일의 양으로, 약 175 mg/일의 양으로, 약 200 mg/일의 양으로, 약 225 mg/일의 양으로, 약 250 mg/일의 양으로, 약 275 mg/일의 양으로, 약 300 mg/일의 양으로, 약 325 mg/일의 양으로, 약 300 mg/일 내지 약 1000 mg/일의 양으로, 약 325 mg/일 내지 약 900 mg/일의 양으로, 약 350 mg/일의 양으로, 약 375 mg/일의 양으로, 약 400 mg/일의 양으로, 약 425 mg/일의 양으로, 약 450 mg/일의 양으로, 약 475 mg/일의 양으로, 약 500 mg/일의 양으로, 약 525 mg/일의 양으로, 약 550 mg/일의 양으로, 약 575 mg/일의 양으로, 약 600 mg/일의 양으로, 약 625 mg/일의 양으로, 약 650 mg/일의 양으로, 약 675 mg/일의 양으로, 약 700 mg/일의 양으로, 약 725 mg/일의 양으로, 약 750 mg/일의 양으로, 약 775 mg/일의 양으로, 약 800 mg/일의 양으로, 약 825 mg/일의 양으로, 약 850 mg/일의 양으로, 약 875 mg/일의 양으로, 또는 약 900 mg/일의 양으로 투여된다. 바람직하게는, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 4000 mg/일의 양으로 투여된다. 더욱 바람직하게는, 상기 PUFA는 약 100 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 양으로 투여된다.
- [0070] 몇몇 실시양태에서, 상기 개체는 바람직하게는 온혈 동물이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 온혈 동물은 포유류 종이다. 예시적인 포유류는, 예를 들어, 인간 및 가축, 예를 들어, 개, 고양이 및 말을 포함한다. 바람직한 종은 인간이다.
- [0071] 몇몇 실시양태에서, 상기 개체는 중년의 동물이며, 이때 "중년"은, 동물이 이의 예상 수명의 약 절반에 도달하는 연령을 지칭한다. 인간의 경우, 이는 약 45세 이상인 것으로 간주된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 개체는 노인 또는 고령 동물이며, 이는, 인간의 경우 55세 이상, 바람직하게는 60세 이상임을 의미한다.
- [0072] 본 발명의 일반적으로 바람직한 실시양태 중 몇몇이 하기에 기술된다:
- [0073] - 인간의 인지 능력 개선에 사용하기 위한 QBA와 C20-C22 PUFA의 조합(이때, QBA는 0.2 내지 5000 mg/일, 바람직하게는 10 내지 500 mg/일의 양으로 사용되고, 상기 C20-C22 PUFA는 100 내지 4000 mg/일, 바람직하게는 200 내지 2000 mg/일의 양으로 사용됨).
- [0074] - 상기 바람직한 실시양태에서, 상기 C20-C22 PUFA는 바람직하게는 오메가-3-PUFA 중 50% 이상의 DHA를 포함한다.
- [0075] - 상기 바람직한 실시양태에서, 상기 DHA는 바람직하게는 에틸 에스터 형태 또는 트라이글리세라이드 에스터 형태이다.
- [0076] - 상기 바람직한 실시양태에서, 상기 QBA는 바람직하게는 자유 지방산 또는 이의 염의 형태, 또는 에틸 에스터

또는 글리세롤 에스터, 더욱 바람직하게는 자유 지방산 또는 이의 염의 형태이다.

- 전술된 바람직한 실시양태들은, 본원 명세서에 기술된 다른 장애(예컨대, 염증성 증상, 임신 관련 장애, 불안, 인지 능력, 및 체중 관리)에 동일하게 적용된다.

실시예

실시예 1

10-하이드록시-2-데센산(여왕벌산; QBA)의 잠재적 신경발달 및 뇌 건강 이점의 농도-반응 특성을 시험관 내에서 평가하였다.

뇌의 해마로부터의 뉴론을 배아일(E17)의 새끼 래트로부터 유도하고, QBA와 함께 7일 동안 배양하였다. 이어서, 배양액을 뉴론-특이적 마커인 미소관-관련 단백질 2a(Map2a)로 염색하고, 세포 핵은 4',6-다이아미디노-2-페닐인돌(DAPI)로 염색하였다. 이어서, 염색의 형광 이미지를 공초점 현미경으로 캡처하였다. Map2a 염색의 면적%를 뉴론의 개수로 나눔으로서, 염색을 정량화하였다. 하기 표 1의 결과에 도시되는 바와 같이, QBA는 배양액에서 뇌세포의 성장을 증가시켰다.

표 1: 시험관 내 신경 돌기 연장

QBA 투여량(μM)	%Map2a 염색/뉴론
0.00	0.24
0.10	0.29
0.30	0.32
1.00	0.30
3.00	0.31
10.00	0.32
30.00	0.32
100.00	0.27

뇌 해마로부터의 뉴론을 E17 새끼 래트로부터 유도하고, 7일 동안 배양하였다. 세포를 QBA로 48시간 동안 전처리하고, 후속적으로 글루타메이트(25 μM)와 함께 24시간 동안 시험하였다. 이어서, 배양액을 프로피듐 요오다이드(세포 사멸의 마커) 및 테트라메틸로다민 에틸 에스터(TMRE)(미토콘드리아 건강의 마커)로 염색하였다. 이어서, 이들 마커의 각각의 형광 발광을 형광계로 정량화하였다. 하기 표 2 및 3의 결과에 도시되는 바와 같이, QBA는, 글루타메이트 독성의 연령-관련 신경변성 손상(insult) 이후, 세포 사멸을 감소시키고 세포 건강을 증가시켰다.

표 2: 세포 사멸

QBA 투여량(μM)	세포 사멸(% 대조군)
0.00	100.00
0.10	92.52
0.30	90.43
1.00	88.78
3.00	94.07
10.00	92.78
30.00	90.69
100.00	91.76

표 3: 미토콘드리아 건강

QBA 투여량(μM)	미토콘드리아 건강(% 대조군)
0.00	100.00
0.10	101.94
0.30	112.27
1.00	110.50
3.00	106.39
10.00	111.02
30.00	114.72
100.00	123.80

뇌 해마로부터의 뉴론을 E17 새끼 래트로부터 유도하고, 7일 동안 배양하였다. 이어서, 뉴론을 QBA로 48시간 동안 전처리하고, 후속적으로 저산소증(< 0.3% O₂)에 48시간 동안 노출시켰다. 배양액을 칼세인 AM(살아있는

세포의 마커) 및 에티뮴 호모다имер(죽은 세포의 마커)로 염색하였다. 이어서, 이들 마커의 각각의 형광 발광을 형광계로 정량화하였다.

하기 표 4 및 5의 결과에 도시되는 바와 같이, QBA는, 저 산소 노출의 연령-관련 손상 이후, 세포 사멸을 감소시키고 세포 건강을 증가시켰다.

표 4: 시험관 내 저산소증 세포 사멸

QBA 투여량(μ M)	세포 사멸(% 대조군)
0.00	100.00
0.10	86.26
0.30	83.62
1.00	83.00
3.00	82.20
10.00	85.13
30.00	82.29
100.00	86.39

표 5: 시험관 내 세포 건강

QBA 투여량(μ M)	세포 생존능(% 대조군)
0.00	100.00
0.10	109.72
0.30	112.76
1.00	118.80
3.00	121.04
10.00	117.65
30.00	115.05
100.00	111.82

실시예 2

노화 기간 동안 10-하이드록시-2-데센산(QBA)의 잠재적 뇌 건강 이점의 투여량-반응 특성을 노령 래트(18 내지 20월령)의 기분(mood)에 대해 평가하였다.

래트에게 QBA를 먹이고, 십자형 높은 미로(elevated plus-maze)로 시험하였다. 십자형 높은 미로는 바닥으로부터 약 85 cm 높이였으며, 동일한 크기(50x10 cm)의 2개의 개방 암(arm) 및 2개의 폐쇄 암으로 이루어졌다. 폐쇄 암은 40 cm 높이의 벽으로 둘러싸여 있으며, 폐쇄 암은, 중앙 플랫폼(10x10 cm)으로부터 방사형으로 퍼져(+) 부호를 형성하는 흑색 아크릴판으로 제작되었다. 각각의 래트를, 개방 암과 대면하는 중앙 플랫폼에 놓고, 이의 거동을 5분의 시험 기간 동안 비디오 캡처 소프트웨어로 기록하였다. 개방 암에서 더 많은 시간을 보내는 것은, 감소된 불안-유사 상태의 조짐이다. 18월령의 래트를 시험하였다(N=11 내지 13마리/그룹).

개방식 필드 시험에서, 각각의 래트를, 100x100x40 cm를 측정하는 아레나로 이루어진 새로운 환경에 두었다. 래트를 챔버의 중앙에 두고, 개방식 필드에서의 거동을 디지털 카메라로 30분 동안 기록하고, 소프트웨어로 측정하였다. 아레나의 중심에서 더 많은 시간을 보내는 것은, 감소된 불안-유사 상태의 지표이다. 15월령의 래트를 시험하였다(N=11 내지 12마리/그룹). QBA(24 mg/kg/d)는, 십자형 높은 미로의 개방 암 내의 시간(하기 표 6) 및 개방식 필드 아레나 내에서 중앙 입장의 횟수(하기 표 7)로 측정되는 바와 같이, 15 내지 18월령의 수컷 래트의 불안을 감소시켰다.

표 6: 개방 암 내의 시간(십자형 높은 미로)

QBA 투여량(mg/kg/일)	개방 암 내의 시간(s)
0	15.2
0.4	48.5
4	52.2
12	37.1
24	69.8

표 7: 중앙 입장(개방식 펄드)

QBA 투여량(mg/kg/일)	중앙 입장(회)
0	1.46
0.4	1.82
4	2.50
12	1.82
24	3.75

실시예 3

노화 동안의 잠재적 뇌 건강 이점에 대한, DHA와 조합된 10-하이드록시-2-데센산(QBA)의 투여량-반응 특성을 19 내지 20월령 수컷 래트의 기분에 대해 평가하였다(N=11 내지 14마리/그룹). 래트에게 QBA 단독 또는 QBA + DHA를 먹이고, 십자형 높은 미로로 시험하였다.

QBA + DHA는, 십자형 높은 미로의 개방 압 내의 시간에 의해 측정되는 바와 같이, QBA 단독과 유사하게 래트에게서 불안을 감소시켰다(하기 표 8).

표 8: 개방 압 내의 시간(십자형 높은 미로)

QBA 투여량(mg/kg/일)	DHA 투여량(먹이 중 중량%)	개방 압 내의 시간(s)
0	0.00	4.1
12	0.00	31.7
24	0.00	31.7
0	0.07%	32.4
12	0.07%	36.3
24	0.07%	34.8

실시예 4

RAW264.7 마우스 대식세포 세포주의 배양액을, 지다당류(LPS, 100 ng/mL)로 자극하기 이전에 10-하이드록시-2-데센산(QBA)으로 1시간 동안 전처리하였다. 이를 24시간 동안 배양한 후, 인터루킨 1 β (IL-1 β) 및 종양 괴사 인자- α (TNF- α) 수준을 루미넥스(Luminex) 기술로 결정하고, 세포 수를 알라마 블루(Alamar Blue)로 측정하였다. 결과를, (사이토카인 농도)/(세포 수)의 비로 제시한다.

하기 표 9 및 10에 도시되는 바와 같이, QBA는 면역 세포 내에서 IL-1 β 및 TNF α 의 생성을 감소시켰다.

표 9: IL-1 β 수준

QBA 투여량(μ M)	IL-1 β (pg/mL)/세포 수
0	0.00406
50	0.00386
100	0.00402
500	0.00242
1000	0.00242
2500	0.00097
5000	0.00067
텍사메사손	0.0013

표 10: TNF α 수준

QBA 투여량(μ M)	TNF α (pg/mL)/세포 수
0	0.585
50	0.409
100	0.456
500	0.427
1000	0.261
2500	0.252
5000	0.150
텍사메사손	0.153

실시예 5

인간 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC)를, α CD3/CD28로 자극하기 이전에 10-하이드록시-2-데센산(QBA)으로 1시간

동안 전처리하였다. 이를 72시간 동안 배양한 후, 세포 수를 셀 타이터 글로(Cell Titer Glow)로 평가하였다.

하기 표 11에 도시되는 바와 같이, 500 μ M 초과 농도는 인간 면역 세포의 증식을 감소시켰다.

표 11: PBMC의 증식

QBA 투여량(μ M)	세포 수
0	563265
50	517020
100	472678
500	442008
1000	344026
2500	104291
5000	1601
사이클로스포린	79667

실시예 6

노화 동안의 잠재적 뇌 건강 이점에 대한 10-하이드록시-2-데센산(QBA)의 투여량-반응 특성을 노령 수컷 래트의 인지 능력에 대해 평가하였다(16 내지 17월령; N=10 내지 12마리/그룹). 거동 평가 이전에, 래트에게 QBA를 4 내지 5개월 동안 먹였다. 바닥으로부터 90 cm 위쪽의 4 ft 직경의 회색 원형 플랫폼(원주 둘레에 균일한 간격의 20개의 구멍(10 cm 직경)을 가짐)으로 이루어진 반즈 원형 미로(Barnes circular maze)를 이용하여 공간 학습 및 기억 훈련을 시험하였다. 동물들을, 혐오성(aversive) 광 자극에 반응하여 상기 구멍들 중 하나의 아래의 흑색 탈출 터널을 찾도록 훈련시켰다. 4 시험일에 걸쳐 2회의 시험 각각에서 상기 탈출 박스로 들어가 잠복하는 것을 기록하였다. 시험일에 걸쳐 몇 시험일 이내에 더 짧은 잠복은 더 우수한 인지 능력의 지표이다.

하기 표 12의 결과로 도시되는 바와 같이, QBA는, 반즈 미로 임무로 측정되는 바와 같이, 노령(16 내지 17령) 수컷 래트에서의 학습 획득 속도를 증가시켰다.

표 12: 학습 획득(반즈 미로 임무)

	QBA 투여량(mg/kg/일)				
	0	0.4	4	12	24
시험일	탈출 잠복(s)*				
1	98.4	98.8	106.7	79.3	109.8
2	65.9	63.4	43.4	30.7	48.4
3	66.8	63.4	43.4	30.7	48.4
4	41.7	24.7	23.6	24.3	34.3

* 이 값은 2회 시험의 평균임.

실시예 7

11 내지 18월령의 노령 수컷 래트에게 10-하이드록시-2-데센산(QBA)을 약 7개월 동안 먹이고, 래트의 체중을 기록하였다.

QBA는, 노령 수컷 래트(N=11 내지 14마리/그룹)의 그룹에서 건강한 체중을 유지하는 것을 도왔다. 반복되는 ANOVA 측정을 사용하여 데이터를 분석하였으며, 데이터는, 대조군(0 mg/kg/일 QBA) 대비 모든 투여량에서 작지만 상당한 증가를 나타냈다.

[0129] 표 13: 체중

연구일	QBA 투여량(mg/kg/일)				
	0	0.4	4	12	24*
평균 체중(g)	평균 체중(g)	평균 체중(g)	평균 체중(g)	평균 체중(g)	평균 체중(g)
0	528.5	509.6	509.8	508.7	516.8
7	502.1	516.1	518.9	508.8	510.9
21	507.8	524.4	527.4	508.0	530.8
29	502.6	508.6	511.6	490.2	512.3
36	520.6	523.1	526.8	511.7	546.4
50	555.6	554.6	567.3	554.3	574.6
57	557.0	559.5	571.0	551.4	586.8
64	572.5	566.7	576.4	567.6	594.2
71	565.6	568.6	576.2	574.1	598.5
78	567.5	570.3	584.8	573.1	600.7
85	577.2	577.3	587.5	574.6	608.8
92	578.6	581.3	584.3	581.2	614.9
99	582.4	583.8	595.4	584.5	618.1
106	585.6	592.7	592.5	591.2	626.7
113	585.9	593.2	594.7	591.2	628.4
120	584.4	596.8	592.2	586.1	628.6
127	588.1	590.7	592.4	593.3	630.3
141	606.2	589.8	593.1	595.8	632.0
148	595.2	578.0	588.0	592.9	635.4
155	597.2	585.4	587.8	591.1	636.3
162	594.0	593.6	589.5	580.5	637.3
169	596.2	601.7	594.0	588.2	628.4
176	620.5	573.6	601.7	593.0	643.9
182	603.4	588.7	588.0	590.6	646.0
190	604.4	584.1	597.8	599.5	649.5
197	602.3	582.6	597.7	600.8	653.3
204	599.8	580.1	601.8	595.5	644.4
211	597.3	575.8	596.6	599.6	647.8
217	597.2	582.6	595.9	593.7	650.6

[0130]

[0131] * 대조군으로부터의 터키(Tukey) 사후 검증 시험과 상당히 다름($p < 0.05$).

[0132] 실시예 8

[0133] 12 내지 20월령의 노령 수컷 래트에게 10-하이드록시-2-데센산(QBA)을 약 7개월 동안 먹이고, 래트의 체중을 기록하였다.

[0134] QBA는, 노령 수컷 래트의 그룹에서 건강한 체중을 유지하는 것을 도왔다($N=11$ 내지 14마리/그룹). 반복된 ANOVA 측정을 이용하여 데이터를 분석하였으며, 데이터는, 대조군 대비 모든 투여량에서 작지만 상당한 증가를 나타냈다(0 mg/kg/일 QBA 또는 $0 \text{ mg/kg/일 QBA} + 0.07\% \text{ DHA}$).

[0135] 표 14: 체중

	QBA 투여량(mg/kg/일)					
	0	12	24	0	12	24
DHA (먹이 중 중량%)	0.00	0.00	0.00	0.07%	0.07%	0.07%
연구일	평균 체중 (g)	평균 체중 (g)	평균 체중 (g)	평균 체중 (g)	평균 체중 (g)	평균 체중 (g)
0	553.2	547.0	551.5	552.9	545.6	561.8
4	567.8	560.9	566.8	568.8	560.0	571.4
11	578.6	571.5	573.4	579.8	569.4	579.8
18	590.1	580.1	585.7	592.4	579.7	591.6
25	595.8	584.5	593.1	594.4	585.6	595.6
32	596.4	590.8	596.0	600.5	588.2	599.8
39	596.4	591.7	599.7	605.1	588.7	600.1
46	597.4	594.3	601.5	607.2	590.9	597.7
53	600.3	595.4	601.8	610.6	595.5	607.4
60	596.2	598.7	606.5	614.6	598.3	611.0
67	602.8	597.8	607.5	616.2	600.5	617.5
74	604.0	603.7	611.8	617.6	604.2	614.5
81	607.7	607.3	614.5	619.7	609.9	619.8
88	609.0	608.5	617.8	623.2	611.1	619.9
95	612.0	612.8	620.2	624.8	614.2	621.1
102	616.2	614.5	623.9	629.4	616.2	623.6
109	617.1	617.0	627.4	632.9	619.5	625.9
116	621.6	617.2	630.3	636.3	624.2	626.7
123	613.9	617.3	629.2	631.2	622.0	626.0
130	612.8	616.9	630.3	635.2	620.2	625.4
137	615.2	621.5	633.5	633.1	624.4	629.4
144	619.9	619.1	642.1	632.5	626.2	627.5
151	624.0	620.5	638.6	634.6	625.4	633.4

[0136]

[0137] 실시예 9

[0138] 12 내지 20월령의 노령 수컷 래트에게 10-하이드록시-2-데센산(QBA)을 약 7개월 동안 먹이고, 래트의 체중을 기록하였다(N=11 내지 14마리/그룹). QBA 급식의 마지막 달 동안, 동물들을 반즈 미로의 심리적 스트레스로 시험하였다.

[0139] QBA 및 QBA + DHA는, 심리적 스트레스와 관련된 체중 손실을 완화시켰지만, DHA 단독은 이와 동일한 결과를 내지 못했다. 반복된 ANOVA 측정을 이용하여 데이터를 분석하였으며, 데이터는, 대조군 대비 모든 투여량에서 작지만 상당한 증가를 나타냈다(0 mg/kg/일 QBA 또는 0 mg/kg/일 QBA + 0.07% DHA).

[0140] 표 15: 반즈 미로 이후의 체중

	QBA 투여량(mg/kg/일)					
	0	12	24	0	12	24
DHA (먹이 중 중량%)	0.00	0.00	0.00	0.07%	0.07%	0.07%
거동 스트레스 일	변화(%)	변화(%)	변화(%)	변화(%)	변화(%)	변화(%)
7	-0.55	-0.15	-0.15	-0.76	-0.33	-0.12
14	-1.07	-0.20	0.02	-0.57	-0.47	-0.21
21	-0.88	0.56	0.54	-0.88	0.23	0.47
28	-0.26	0.63	0.74	-0.56	0.58	0.17
35	0.51	0.87	1.32	-0.23	0.48	1.07

[0141]

[0142] 실시예 10

[0143] 비정상적 배란 주기를 갖는 성체 암컷 롱-에반스(Long-Evans) 래트(3월령)에게 10-하이드록시-2-데센산(QBA)을 함유하는 먹이 또는 QBA가 없는 먹이를 6주 동안 먹였다. 정상적 배란 주기를 갖는 암컷 래트를 양성 대조군으로서 사용하고, QBA를 먹이지 않았다.

[0144] 하기 표 16에 도시되는 바와 같이, 12 mg/kg/일의 QBA를 보충하면, 양성 대조군 그룹과 유사한, 정상 대 비정상 배란 주기 동물의 비가 획득되었다.

[0145] 표 16: 배란 주기 상태

QBA 투여량 (mg/kg/일)	배란 주기 상태	
	정상	비정상
0(음성)	7	8
0.4	8	7
4	6	9
12	11	4
24	3	12
0(양성)	13	2

[0146]

[0147] 실시예 11

[0148] 비정상적 배란 주기를 갖는 청소년 암컷 룡-에반스 래트(3월령)에게 10-하이드록시-2-테센산(QBA)을 함유하는 먹이 또는 QBA가 없는 먹이를 8주 동안 먹이고, 이어서 수컷 래트와 교미시켰다. 정상적 배란 주기를 갖는 암컷 래트를 양성 대조군으로서 사용하고, QBA를 먹이지 않았다. 수정 지수(conception index)를 결정하였다. 수정 지수는 수정 효율의 척도이며, (임신 수)/(구별가능한 교미 기간)×100이다.

[0149] 하기 표 17의 결과로 도시되는 바와 같이, QBA를 보충하면 수정 지수가 증가하였다.

[0150] 표 17: 수정 지수

QBA 투여량 (mg/kg/일)	수정 지수 (%)
0(음성)	90.9
0.4	112.5
4	107.7
12	225
24	200
0(양성)	112.5

[0151]

[0152] 실시예 12

[0153] 마우스(45일령)에게 60 mg/체중 kg/일의 QBA(래트에서 24 mg/kg/일과 같음; 약 240 mg/일의 HED, N=10마리) 또는 대조군 먹이(N=15마리)를 28일 동안 먹였다. QBA-섭취 마우스는, 먹이 소모량의 차이 없이 대조군 먹이를 먹은 마우스에 비해, 체중의 더 큰 증가%를 가졌다. 28일 후, QBA를 먹인 마우스 10마리 모두 및 대조군 마우스 15마리를 세포 전달 손상(cell transfer insult)으로 시험하였으며, 이들 마우스는 대장염-관련 질환 상태인 것으로 간주되었다. 질환이 없는 대조군(N=5마리) 및 질환에 걸린 대조군(N=10마리)에게 이들의 대조군 먹이를 계속 먹이고, 질환에 걸린 QBA-섭취 동물에게 이의 QBA 먹이(60 mg/체중 kg/일 QBA)를 추가로 49일 동안 계속 먹였다.

[0154] 질환에 걸린 QBA-처리된 마우스는 질환이 없는 대조군 마우스와 유사한 체중을 유지하였으며, 질환이 없는 대조군과 차이가 없는 것으로 밝혀졌다. 이와 대조적으로, 질환에 걸린 대조군은 질환이 없는 대조군에 비해 연구 일 기간에 걸쳐 체중을 상당히 손실하였다.

[0155] 표 18: 체중 관리

일	질환이 없는 대조군 (원래 체중 대비 %)	질환에 걸린 + QBA (원래 체중 대비 %)	질환에 걸린 대조군 (원래 체중 대비 %)
0	0	0	0
3	2.36	1.93	0.35
7	4.42	5.33	4.38
10	4.95	9.91	7.27
14	4.84	9.09	7.25
17	3.8	9.1	6.56
21	8.35	12.6	9.99
24	11.34	15.47	12.56
28*	13.87	16.19	15.02
31	14.32	18.82	15.83
35	16.52	20.65	16.08
38	16.2	19.66	14.48
42	18.05	21.27	17.31
45	21.49	22.86	20.02
49	22.91	24.04	21.99
52	21.8	24.05	19.2
56	21.96	22.29	18.19
59	24.01	21.83	17.24
63	26.01	23.89	16.72
66	24.72	22.42	16
70	26.68	22.95	16.01
73	28.72	21.96	15.29
77	27.65	20.56	17.84

[0156]