



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0040276
(43) 공개일자 2020년04월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/198 (2006.01) **A23L 33/175** (2016.01)
A23L 33/18 (2016.01) **A61K 31/18** (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01) **A61K 31/221** (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01) **A61K 38/06** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/198 (2013.01)
A23L 33/175 (2016.08)
- (21) 출원번호 10-2020-7007011
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월14일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년03월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/046659
- (87) 국제공개번호 WO 2019/036442
 국제공개일자 2019년02월21일
- (30) 우선권주장
 62/545,364 2017년08월14일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

- (71) 출원인
악셀라 헬스 인크.
 미국 매사추세츠 (우편번호 02139) 케임브리지 메모리얼 드라이브 840 씨드 플로어
- (72) 발명자
드 리엔조, 기안루카
 미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 씨드 플로어 메모리얼 드라이브 840 악셀라 헬스 인크. 내
아페얀, 라피
 미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 씨드 플로어 메모리얼 드라이브 840 악셀라 헬스 인크. 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

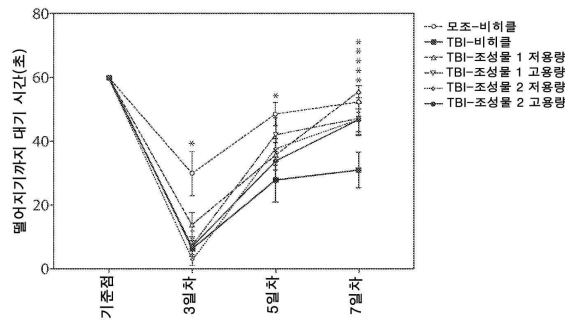
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **신경 손상 치료를 위한 아미노산 조성물**

(57) 요약

대상체, 예를 들어 외상성 뇌 손상 또는 뇌졸중의 위험이 있거나 이를 갖고 있는 대상체에서 신경 손상을 치료 또는 예방하는 데에 사용하기 위한 분지쇄 아미노산, N-아세틸시스테인 및 아세틸-L-카르니틴을 포함하는 조성물이 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/18 (2013.01)
A61K 31/197 (2013.01)
A61K 31/221 (2013.01)
A61K 38/05 (2013.01)
A61K 38/06 (2013.01)
A61K 38/063 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/0095 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/614,198 2018년01월05일 미국(US)
62/697,690 2018년07월13일 미국(US)

(72) 발명자

캐롤, 션

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 씨드 플로어
메모리얼 드라이브 840 악셀라 헬스 인크. 내

러셀, 매튜

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 씨드 플로어
메모리얼 드라이브 840 악셀라 헬스 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 분지쇄 아미노산(BCAA) 엔티티;

b) N-아세틸시스테인(NAC) 엔티티; 및

c) 아세틸-L-카르니틴(ALCAR) 엔티티 또는 이의 염 또는, ALCAR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염을 포함하며;

(a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, (d) 크레아틴 엔티티를 추가로 포함하며, 선택적으로 크레아틴 엔티티는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는, 조성물.

청구항 3

a) 류신, 이소류신, 및 발린;

b) N-아세틸시스테인(NAC); 및

c) 아세틸-L-카르니틴을 포함하는 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, (a) 내지 (c) 중 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는, 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 내지 (c)의 총 중량%는 (건조 형태의) 조성물 내의 다른 단백질 성분 또는 비-단백질 성분의 총 중량%보다 큰, 조성물.

청구항 6

제1항, 제2항, 제4항, 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 내지 (c)에서의 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티는 조성물 내에 유리 아미노산 형태 또는 염 아미노산 형태 중 하나 또는 둘 모두로 있는, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드(예를 들어, 유청 단백질을 포함하지 않거나, 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드가 존재하는 경우, 펩티드는 (건조 형태의) 조성물의 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량% 또는 그 이하보다 적게 존재하는, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 19개 이하의 아미노산 엔티티의 조합을 포함하는, 조성물.

청구항 9

제1항, 제2항, 또는 제4항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, BCAA 엔티티 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합, NAC 엔티티, 및 ALCAR 또는 이의 염 또는, ALCAR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염 조합의 중량%는 (건조 형태의) 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도 20 중량%

인, 조성물.

청구항 10

제1항, 제2항, 또는 제4항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, NAC 엔티티의 중량%는 (건조 형태의) 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도 3 중량%인, 조성물.

청구항 11

제1항, 제2항, 또는 제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, ALCAR 또는 이의 염 또는, ALCAR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염의 중량%는 (건조 형태의) 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도 1 중량%인, 조성물.

청구항 12

제1항, 제2항, 또는 제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 모든 3개의 BCAA 엔티티, NAC 엔티티, 및 ALCAR을 포함하고, 류신 아미노산 엔티티 : 이소류신 아미노산 엔티티 : 발린 아미노산 엔티티 : NAC 엔티티 : ALCAR의 중량비는, 10 +/- 15% : 10 +/- 15% : 10 +/- 15% : 3 +/- 15% : 1.2 +/- 15%이며, 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정되는, 조성물.

청구항 13

제2항 또는 제4항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 모든 3개의 BCAA 엔티티, NAC 엔티티, ALCAR, 및 크레아틴 엔티티를 포함하고, 류신 아미노산 엔티티 : 이소류신 아미노산 엔티티 : 발린 아미노산 엔티티 : NAC 엔티티 : ALCAR : 크레아틴 엔티티의 중량비는 10 +/- 15% : 10 +/- 15% : 10 +/- 15% : 3 +/- 15% : 1.2 +/- 15% : 20 +/- 15%이며, 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정되는, 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 a) TCA 회로 보전 또는 ATP 생산 증가; b) 칼슘 유입으로부터 미토콘드리아 보호; c) 자유 라디칼 또는 반응성 산화성 종(ROS) 감소; d) 예를 들어 비정상 미세아교 세포 또는 정상세포 중 하나 또는 둘 모두의 활성화로부터, 염증-유발 사이토카인 감소; e) 염증-유발 신호에 대한 미세아교 세포 반응(예를 들어, M1 미세아교 세포 표현형에서 M2 미세아교 세포 표현형으로) 감소; f) 신경 신호전달(예를 들어, 해마 신호전달) 증가; g) 염증(예를 들어, 뇌 조직의 염증) 감소; h) 이온 플럭스 증가; i) 미토콘드리아 기능 증가; 또는 j) 시냅스 기능 장애 감소: 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 또는 모두를 할 수 있는, 조성물.

청구항 15

제1항, 제2항, 또는 제4항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 내지(c)에서의 1, 2, 3, 4, 또는 5개 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되는, 조성물.

청구항 16

제1항, 제2항, 또는 제4항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물에서:

- a) 류신 아미노산 엔티티는
 - i) L-류신 또는 이의 염,
 - ii) L-류신을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염, 또는
 - iii) β-하이드록시-β-메틸부티레이트(HMB) 또는 이의 염:으로부터 선택되고;
- b) NAC 엔티티는 NAC 또는 이의 염 또는, NAC를 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염이며;
- c) ALCAR 엔티티는 ALCAR 또는 이의 염 또는, ALCAR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염인, 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 조성물에서:

(d) 이소류신 아미노산-엔티티는, 존재하는 경우, L-이소류신 또는 이의 염 또는, L-이소류신을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염이고;

(e) 발린 아미노산-엔티티는, 존재하는 경우, L-발린 또는 이의 염 또는, L-발린을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염인, 조성물.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 조성물은 크레아틴 또는 이의 염 또는, 크레아틴을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 19

제1항 또는 제4항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 L-류신 또는 이의 염, L-이소류신 또는 이의 염, L-발린 또는 이의 염, NAC 또는 이의 염, 및 ALCAR 또는 이의 염:을 포함하는, 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 조성물은 크레아틴 또는 이의 염을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화되는, 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 식이 조성물로서 제형화되는, 조성물.

청구항 23

a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 분지쇄 아미노산(BCAA) 엔티티;

b) N-아세틸시스테인(NAC) 엔티티; 및

c) 아세틸-L-카르니틴(ALCAR) 엔티티를 포함하며;

(a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는 조성물의 유효량을 외상성 뇌 손상(TBI) 또는 뇌졸중을 갖는 대상체에 투여함으로써,

대상체에서 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두를 개선시키는 것을 포함하는, 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두를 개선시키는 방법.

청구항 24

a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 분지쇄 아미노산(BCAA) 엔티티;

b) N-아세틸시스테인(NAC) 엔티티; 및

c) 아세틸-L-카르니틴(ALCAR) 엔티티를 포함하며;

(a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 투여함으로써,

증상을 개선시키는 것을 포함하는, 결손, 어지럼증, 청력 상실, 두통(예를 들어, 빈번한 두통), 의식 상실, 기억 상실, 혼동, 수면 장애, 메스꺼움, 균형 감소, 피로, 졸음, 흐릿한 시력, 귀 울림, 빛에 대한 민감성, 소리에 대한 민감성, 집중력 감소, 기분의 두드러진 변화, 및 불안 증가로 구성되는 군으로부터 선택되는 외상성 뇌 손상(TBI) 증상을 개선시키는 방법.

청구항 25

a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 분지쇄 아미노산(BCAA) 엔티티;

b) N-아세틸시스테인(NAC) 엔티티; 및

c) 아세틸-L-카르니틴(ALCAR) 엔티티를 포함하며;

(a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 투여함으로써,

증상을 개선시키는 것을 포함하는, 무감각, 균형 감소, 기억 상실, 안면 약화, 눈꺼풀 낙하, 마비(예를 들어, 편마비), 감각 느낌 감소, 반사 감소, 허 약화, 비자발적 안구 운동, 시야 결손, 실어증, 혼동 증가, 현기증, 말하기 능력 감소(예를 들어, 운동불능), 걷기 능력 감소, 및 운동 조정 감소로 구성되는 군으로부터 선택되는 뇌졸중 증상을 개선시키는 방법.

청구항 26

a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 분지쇄 아미노산(BCAA) 엔티티;

b) N-아세틸시스테인(NAC) 엔티티; 및

c) 아세틸-L-카르니틴(ALCAR) 엔티티를 포함하며;

(a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 투여함으로써,

신경 손상을 치료 또는 예방하는 것을 포함하는, 신경 손상을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 27

제23항, 제24항, 또는 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 TBI를 갖는 것으로 진단된, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, TBI는 경도의 TBI인, 방법.

청구항 29

제23항, 제24항, 또는 제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 스포츠-관련 두부 손상을 앓은, 방법.

청구항 30

제23항, 제25항, 또는 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 뇌졸중의 위험이 있거나 이를 갖고 있는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 뇌졸중은 허혈성 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작인, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 허혈성 뇌졸중은 급성 허혈성 뇌졸중인, 방법.

청구항 33

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 크레아틴 엔티티를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 34

제23항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, ALCAR 엔티티는 ALCAR 또는 이의 염 또는, ALCAR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염인, 방법.

청구항 35

제23항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 류신, 이소류신, 발린, NAC, 및 아세틸-L-카르니틴을 포함하는, 방법.

청구항 36

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 류신, 이소류신, 발린, NAC, 아세틸-L-카르니틴, 및 크레아틴을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2017년 8월 14일자로 출원된 미국 출원 번호 62/545,364, 2018년 1월 5일자로 출원된 미국 출원 번호 62/614,198, 및 2018년 7월 13일자로 출원된 미국 출원 번호 62/697,690에 대한 우선권을 주장하며, 이의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 각각 포함된다.

배경 기술

[0003] 외상성 뇌 손상(TBI)은 미국의 아동 및 청년들 사이에서 사망 및 장애의 주요 원인이다. 매년 어림잡아 3백만 명의 미국인이 TBI를 입는다. 외상성 뇌 손상(TBI)은 단시간의 외력으로 인한 뇌의 정상적인 기능 중단을 특징으로 한다. TBI는 경미하고 장기적인 장애를 야기하지 않을 수 있지만, TBI는 전세계적으로 장애 및 심지어 사망의 주요 원인이기도 하다. TBI의 발생률에도 불구하고, 현재의 치료는 추가 손상을 방지하지 않고 환자를 안정화시키는 데에 집중하며 외상에 의해 야기된 신경 손상을 다루지 않는다.

[0004] 매년 미국에서 약 800,000명이 뇌졸중을 가지며, 약 4명 중 3명은 처음 겪는 뇌졸중이다. 뇌졸중은 미국에서 다섯 번째 주요 사망 원인으로, 1년에 거의 130,000명이 사망하고, 장기적인 장애의 주요 원인이다. 허혈성 뇌졸중은 혈전 또는 덩어리가 혈관을 막아, 뇌 일부로 가는 혈류를 차단할 때 발생한다. 뇌졸중의 약 87%가 허혈성으로 분류된다. 뇌졸중에 대한 현재의 치료법은 정맥 내 혈전 용해를 포함하며, 이는 뇌졸중 발생 후 제한된 효능 윈도우, 부작용(예를 들어, 뇌내 출혈의 위험), 및 금기(예를 들어, 항-응고제 사용 또는 제어되지 않는 고혈압)를 가진다.

[0005] 따라서, TBI 및 뇌졸중과 같은 신경 손상을 치료하기 위한 제제가 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0006] 신경 기능 또는 인지 기능, 예를 들어 신경 손상을 갖는 대상체, 중 하나 또는 둘 모두를 개선시키는 데 유용한 아미노산 엔티티를 포함하는 조성물(활성 모이어티)이 본원에 제공된다. 조성물은 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서 신경 손상(예를 들어, 외상성 뇌 손상(TBI) 또는 뇌졸중)을 치료(예를 들어, 역전, 감소, 개선, 또는 예방)하는 방법에 사용될 수 있다. 방법은 조성물의 투여 후 하나 이상의 신경 손상 증상의 개선에 대해 대상체를 모니터링하는 것을 추가로 포함하여, 예를 들어 대상체가 조성물의 투여 후 하나 이상의 증상의 개선을 나타내도록 할 수 있다.

[0007] 일 양태에서, 본 발명은: a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 분지쇄 아미노산(BCAA) 엔티티; b) N-아세틸시스테인(NAC) 엔티티; 및 c) 아세틸-L-카르니틴(ALCAR) 엔티티를 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된 조성물(활성 모이어티)을 특징으로 하며; 여기서 (a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티는 20개 초과와 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는다.

[0008] 일부 구현예에서, 글루타민은 부재하거나, 존재하는 경우, (건조 형태의) 조성물의 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하보다 적게 존재한다.

- [0009] 일부 구현예에서, 조성물은 (d) 크레아틴 엔티티를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 크레아틴 엔티티는 20개 초과인 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는다. 일부 구현예에서, 크레아틴 엔티티는 표 1로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 크레아틴 엔티티는 크레아틴 또는 이의 염 또는, 크레아틴을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염이다.
- [0010] 또 다른 양태에서, 본 발명은: a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 분지쇄 아미노산(BCAA) 엔티티; b) N-아세틸시스테인(NAC) 엔티티; 및 c) 아세틸-L-카르니틴(ALCAR) 또는 이의 염 또는, ALCAR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된 조성물을 특징으로 하며; 여기서 (a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티는 20개 초과인 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는다.
- [0011] 또 다른 양태에서, 본 발명은 a) 류신, 이소류신, 및 발린; b) N-아세틸시스테인(NAC); 및 c) 아세틸-L-카르니틴 및/또는 크레아틴을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된 조성물을 특징으로 한다.
- [0012] 일부 구현예에서, (a) 내지 (c) 중 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티는 20개 초과인 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는다.
- [0013] 일부 구현예에서, (a) 내지 (c)(예를 들어, (a) 내지 (c)에서의 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티)의 총 중량은 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내의 다른 단백질 성분(예를 들어, 유청 단백질) 또는 비-단백질 성분(또는 둘 모두)의 총 중량%보다 크고, 예를 들어 총 중량% (a) 내지 (c)는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도: 50 중량%, 75 중량%, 또는 90 중량%이다.
- [0014] 일부 구현예에서, (a) 내지 (c)에서의 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티는 조성물 내에 유리 아미노산 형태 또는 염 아미노산 형태 중 하나 또는 둘 모두로 있고, 예를 들어 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물의 총 중량의 적어도: 35 중량%, 40 중량%, 42 중량%, 45 중량%, 50 중량%, 75 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 또는 그 이상은 조성물 내에 유리 아미노산 형태 또는 염 아미노산 형태 중 하나 또는 둘 모두로 있는 (a) 내지 (c)에서의 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티이다.
- [0015] 일부 구현예에서, 조성물은 20개 초과인 아미노산 잔기 길이의 펩티드(예를 들어, 유청 단백질)를 포함하지 않거나, 20개 초과인 아미노산 잔기 길이의 펩티드가 존재하는 경우, 펩티드는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물의 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하보다 적게 존재한다.
- [0016] 일부 구현예에서, 조성물은 19개 이하, 18개 이하, 15개 이하, 12개 이하, 또는 10개 이하의 아미노산 엔티티의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 조합물은 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도: 42 중량%, 75 중량%, 또는 90 중량%를 포함한다.
- [0017] 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티(예를 들어, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 또는 발린 아미노산 엔티티 중 1, 2, 또는 3개)의 조합, NAC 엔티티, 및 ALCAR 엔티티(예를 들어, ALCAR 또는 이의 염 또는, ALCAR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염) 조합의 중량은 (건조 형태의) 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도 20 중량%이고, 예를 들어 BCAA 엔티티 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합, NAC 엔티티, 및 ALCAR 엔티티 조합의 중량은 (건조 형태의) 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도: 30중량%, 40 중량%, 50 중량%, 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 또는 그 이상이다.
- [0018] 일부 구현예에서, NAC 엔티티의 중량은 (건조 형태의) 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도 3 중량%이고, 예를 들어, NAC 엔티티의 중량은 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도: 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 또는 8 중량%이다. 선택적으로, NAC는 건조 형태의 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 25 중량% 이하이다.
- [0019] 일부 구현예에서, ALCAR 엔티티(예를 들어, ALCAR 또는 이의 염 또는, ALCAR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염)의 중량은 (건조 형태의) 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도 1 중량%이고, 예를 들어 ALCAR 엔티티의 중량은 (건조 형태의) 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도: 2 중량%, 3 중량%, 또는 4 중량%이다. 선택적으로, ALCAR는 건조 형태의 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량% 이하이다.

- [0020] 일부 구현예에서, 조성물이 모든 3개의 BCAA 엔티티, NAC 엔티티, 및 ALCAR 엔티티를 포함하는 경우, 류신 아미노산 엔티티 : 이소류신 아미노산 엔티티 : 발린 아미노산 엔티티 : NAC 엔티티 : ALCAR 엔티티의 중량비는 10 +/- 15% : 10 +/- 15% : 10 +/- 15% : 3 +/- 15% : 1.2 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0021] 일부 구현예에서, 조성물이 모든 3개의 BCAA 엔티티, NAC 엔티티, ALCAR 엔티티, 및 크레아틴 엔티티를 포함하는 경우, 류신 아미노산 엔티티 : 이소류신 아미노산 엔티티 : 발린 아미노산 엔티티 : NAC 엔티티 : ALCAR 엔티티 : 크레아틴 엔티티의 중량비는 10 +/- 15% : 10 +/- 15% : 10 +/- 15% : 3 +/- 15% : 1.2 +/- 15% : 20 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0022] 일부 구현예에서, 조성물은 a) TCA 회로 보전 또는 ATP 생산 증가; b) 칼슘 유입으로부터 미토콘드리아 보호; c) 자유 라디칼 또는 반응성 산화성 종(ROS) 감소; d) 예를 들어 비정상 미세아교 세포 또는 정상세포 중 하나 또는 둘 모두의 활성화로부터, 염증-유발 사이토카인 감소; e) 염증-유발 신호에 대한 미세아교 세포 반응(예를 들어, M1 미세아교 세포 표현형에서 M2 미세아교 세포 표현형으로) 감소; f) 신경 신호전달(예를 들어, 해마 신호전달) 증가; g) 염증(예를 들어, 뇌 조직의 염증) 감소; h) 이온 플럭스 증가; i) 미토콘드리아 기능 증가; 또는 j) 시냅스 기능 장애 감소: 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 또는 모두를 할 수 있다.
- [0023] 일부 구현예에서, (a) 내지 (c)에서의 1, 2, 3, 4, 또는 5개 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택된다.
- [0024] 일부 구현예에서, 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 a) 류신 아미노산 엔티티는 i) L-류신 또는 이의 염, ii) L-류신을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염, 또는 iii) β-하이드록시-β-메틸부티레이트(HMB) 또는 이의 염:으로부터 선택됨; b) NAC 엔티티는 NAC 또는 이의 염 또는, NAC를 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염임; 및 c) ALCAR 엔티티는 ALCAR 또는 이의 염 또는, ALCAR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염임을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다.
- [0025] 선택적으로, 이소류신 아미노산 엔티티를 함유하는 전술한 활성 모이어티 조성물 중 임의의 것에서, 이소류신 아미노산-엔티티는 L-이소류신 또는 이의 염 또는, L-이소류신을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염이다. 선택적으로, 발린 아미노산 엔티티를 함유하는 전술한 활성 모이어티 조성물 중 임의의 것에서, 발린 아미노산-엔티티는 L-발린 또는 이의 염 또는, L-발린을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염이다.
- [0026] 일부 구현예에서, 조성물은 L-류신 또는 이의 염, L-이소류신 또는 이의 염, L-발린 또는 이의 염, NAC 또는 이의 염, 및 ALCAR 또는 이의 염(예를 들어, ALCAR HCl):을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 조성물은 L-류신 또는 이의 염, L-이소류신 또는 이의 염, L-발린 또는 이의 염, NAC 또는 이의 염, ALCAR 또는 이의 염(예를 들어, ALCAR HCl), 및 크레아틴 또는 이의 염:을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다.
- [0027] 일부 구현예에서, 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된다. 일부 구현예에서, 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 식이 조성물로서 제형화된다. 일부 구현예에서, 식이 조성물은 의약품, 기능성 식품, 또는 보충제로부터 선택된다.
- [0028] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 양태 또는 구현예 중 임의의 것의 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, 대상체에서 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두를 개선시키는 것을 포함하는 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두를 개선시키는 방법을 특징으로 한다.
- [0029] 또 다른 양태에서, 본 발명은 a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 분지쇄 아미노산(BCAA) 엔티티; b) N-아세틸시스테인(NAC) 엔티티; 및 c) 아세틸-L-카르니틴(ALCAR) 엔티티를 포함하며; 여기서 (a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, 증상 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 개선시키는 것을 포함하는 무감각, 균형 감소, 기억 상실, 안면 약화, 눈꺼풀 낙하, 마비(예를 들어, 편마비), 감각 느낌 감소, 반사 감소, 허약화, 비자발적 안구 운동, 시야 결손, 실어증, 혼동 증가, 현기증, 말하기 능력 감소(예를 들어, 운동불능), 걷기 능력 감소, 또는 운동 조정

감소: 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 그 이상(예를 들어 모두)으로부터 선택되는 뇌졸중 증상을 개선시키는 방법을 특징으로 한다.

- [0030] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 6시간 내지 24시간의 치료 기간 후에 증상 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 그 이상(예를 들어 모두)의 개선을 초래한다.
- [0031] 또 다른 양태에서, 본 발명은 a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 분지쇄 아미노산(BCAA) 엔티티; b) N-아세틸시스테인(NAC) 엔티티; 및 c) 아세틸-L-카르니틴(ALCAR) 엔티티를 포함하며; 여기서 (a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 투여함으로써, 증상 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 개선시키는 것을 포함하는, 인지적 결손, 어지럼증, 청력 상실, 두통(예를 들어, 빈번한 두통), 의식 상실, 기억 상실, 혼동, 수면 장애, 메스꺼움, 균형 감소, 피로, 졸음, 흐릿한 시력, 귀 울림, 빛에 대한 민감성, 소리에 대한 민감성, 집중력 감소, 기분의 두드러진 변화, 또는 불안 증가: 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되는 외상성 뇌 손상(TBI) 증상을 개선시키는 방법을 특징으로 한다.
- [0032] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 6시간 내지 24시간의 치료 기간 후에 증상 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)의 개선을 초래한다.
- [0033] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 양태 또는 구현예 중 임의의 것의 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, 신경 손상을 치료 또는 예방하는 것을 포함하는 신경 손상을 치료 또는 예방하는 방법을 특징으로 한다.
- [0034] 일부 구현예에서, 대상체는 TBI, 예를 들어 경도의 TBI(뇌진탕)의 위험이 있거나 이를 갖고 있다.
- [0035] 일부 구현예에서, 대상체는 뇌졸중, 예를 들어 급성 허혈성 뇌졸중과 같은 허혈성 뇌졸중, 또는 일과성 허혈 발작의 위험이 있거나 이를 갖고 있다.
- [0036] 일부 구현예에서, 조성물은 경구 투여된다.

도면의 간단한 설명

- [0037] 도 1은 TBI의 래트 모델에서 손상 후 평균대 균형에 대한 아미노산 조성물로의 처리 효과를 나타내는 그래프이다. 데이터는 평균±SEM으로 제시된다. n=15/그룹.
- 도 2는 모조(Sham) 수술 대조군 및 비히클을 투여한 TBI 래트 모델의 뉴로큐브(NeuroCube)® 보행 분석을 나타내는 그래프이다. 암영 도면은 2차원 공간 상에 투영된 다변량 n차원 특징의 구별을 도시한다. 뉴로큐브®는 모조 수술 대조군(a)과 비히클로 처리된 TBI 동물(b) 사이를 유의한(p<0.05) 75% 구별로 탐지한다.
- 도 3은 TBI의 래트 모델에서 활성 모이어티 조성물로의 처리 효과에 대한 뉴로큐브® 보행 분석을 나타내는 그래프이다. "a"와 "b" 암영 사이의 분리는 각각 모조와 비히클로 처리된 TBI 사이의 구별을 나타낸다. "c" 암영은 모조 수술 대조군 쪽을 향한 회복을 나타낸다.
- 도 4는 외상성 뇌 손상(TBI)을 갖는 대상체에게 아미노산 조성물을 투여하는 효과에 대한 임상 연구의 설계를 나타내는 개략도이다. 화살표는 신경인지 평가 수행, 혈청 바이오마커, 아미노산 수준, 및 대사 산물 수준에 대한 샘플링, 및 아미노산 조성물의 약동학적 프로파일링을 위한 시점을 표시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0038] 아미노산 엔티티를 포함하는 조성물(활성 모이어티) 및 약학적으로 허용되는 제형 내의 조성물 유효량을 투여함으로써 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두를 개선하는 방법이 부분적으로 본원에 기재된다. 조성물은 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중을 앓은 인간)의 신경 손상(예를 들어, 외상성 뇌 손상(TBI), 예를 들어 mTBI, 또는 뇌졸중)을 치료 또는 예방하기 위해 투여될 수 있다.
- [0039] 본 발명은, 본원에 예시된, 아미노산 엔티티의 설계된 조합이, TBI 또는 뇌졸중으로 인한 것과 같은 뇌 손상으로 부터의 보다 신속한 회복을 제공한다는 발견에 부분적으로 기반한다. 뇌 손상을 시뮬레이션하기 위해 처리된

래트는 위약보다 본 발명의 조성물을 투여할 때 평균대를 지나가고 보행을 보다 신속하게 회복할 수 있었다.

[0040] TBI는 신경 결손 및 혈관 기원의 중추 신경계(CNS) 손상을 특징으로 한다. TBI에서의 비정상적인 신경 신호 전달은 세포 에너지 위기, 산화 스트레스, 세포 사멸, 또는 신경염증 중 1, 2, 3, 또는 4가지를 초래할 수 있다. 뇌졸중(예를 들어, 허혈성 뇌졸중) 및 TBI는 혈액 뇌 장벽(BBB) 붕괴, ATP 고갈 또는 이온 불균형 중 하나 또는 둘 모두, 면역 세포 침윤, 신경염증, 비정상적인 글루타메이트 방출, 관류 또는 대사 조절 장애 중 하나 또는 둘 모두, 흥분독성, 미토콘드리아 손상, ROS 생산, 프로테아제 활성화, 세포 손상, 또는 세포 사멸 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 또는 그 이상을 포함하나 이에 제한되지 않는 신경 손상을 초래하는 공통의 메커니즘을 공유한다.

[0041] 본원에 개시된 조성물에서의 아미노산 엔티티 및 아미노산 엔티티의 상대적 양은 많은 생물학적, 세포적, 및 분자적 프로세스의 복잡한 조절을 필요로 하는 신경 손상, 예를 들어 TBI 또는 뇌졸중의 복잡한 병리 생리학을 개선 또는 치료하도록 설계되었다. 일부 구현예에서, 이론에 얽매이지 않고, 본원에 개시된 조성물은 다음 중 하나, 둘, 셋, 또는 넷에 의해 신경 기능을 개선시킨다: TCA 회로를 개선하여 ATP 생산 증가, Ca^{2+} 축적으로 인한 미토콘드리아 기능 장애 예방, Ca^{2+} 축적으로 인한 미토콘드리아 기능 장애 감소, 또는, 예를 들어 자유 라디칼 소거, ROS 소거, 또는 염증-유발 사이토카인 감소 중 하나, 둘, 또는 셋에 의해 신경염증 감소.

[0042] **정의**

[0043] 청구 범위 및 명세서에 사용된 용어는 달리 특정되지 않는 한 하기에 제시된 바와 같이 정의된다.

[0044] 명세서 및 첨부된 청구 범위에 사용된, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 분명하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함함에 주의해야 한다.

[0045] 본원에 사용된 용어 "아미노산 엔티티"는 유리 형태 또는 염 형태 중 하나 또는 둘 모두 형태의 아미노산, 펩티드(예를 들어, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드, 또는 폴리펩티드)의 아미노산 잔기, 아미노산의 유도체, 아미노산의 전구체, 또는 아미노산의 대사 산물을 지칭한다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "XXX 아미노산 엔티티"는 유리 아미노산인 경우, 유리 XXX 또는 염 형태의 XXX를 포함하는 아미노산 엔티티를 지칭하고; 펩티드인 경우, XXX 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드)를 지칭하고; 유도체인 경우, XXX의 유도체를 지칭하고; 전구체인 경우, XXX의 전구체를 지칭하며; 대사 산물인 경우, XXX 대사 산물을 지칭한다(표 1).

표 1

아미노산 엔티티는 본원에 기재된 조성을 중 아미노산, 전구체, 대사 산물, 및 유도체를 포함한다.

	예시적 아미노산	전구체	대사 산물	유도체
류신	L-류신	옥소-류신(알파-케토이스카프로에이트(KIC))	HMB(베타-하이드록시-베타-메틸부티레이트); 옥소-류신; 이소발레릴-CoA	N-아세틸-류신;
이소류신	L-이소류신	2-옥소-3-메틸-발레레이트(알파-케토-베타-메틸발레르산(KMV)); 트레오닌	2-옥소-3-메틸-발레레이트; 메틸부티릴-CoA	N-아세틸-이소류신
발린	L-발린	2-옥소-발레레이트(알파-케토이소발레레이트(KIV))	이소부틸-CoA	N-아세틸-발린
NAC	N-아세틸시스테인	세린; 아세틸세린; 시스타티오닌;	글루타티온; 시스타티오닌; 호모시스테인; 메티오닌	L-시스테인; 시스틴; 시스테인아민
ALCAR	아세틸-L-카르니틴	리신, 트리메틸리신, 트리메틸-3-OH-리신	카르니틴, O-아실-카르니틴, 아실-CoA	시트레이트, 숙시네이트, C3-카르니틴, C5-카르니틴, C4-디카복실카르니틴, C6-카르니틴, C8-카르니틴, C12:1 아실카르니틴, C14 아실카르니틴, C14:1 아실카르니틴, C16 아실카르니틴, C18:2 아실카르니틴, C18:1 아실카르니틴, C18 아실카르니틴
크레아틴	크레아틴	구아니도아세테이트, L-글리신; L-아르기닌	크레아티닌, 포스포크레아틴	

[0047]

[0048]

예를 들어, XXX가 류신(L)인 경우, 류신 아미노산 엔티티는 유리 L 또는 염 형태의 L, L 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), L 유도체, L 전구체, 또는 L의 대사 산물을 지칭하고; XXX가 이소류신(I)인 경우, 이소류신 아미노산 엔티티는 유리 I 또는 염 형태의 I, I 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), I 유도체, I 전구체, 또는 I의 대사 산물을 지칭하고; XXX가 발린(V)인 경우, 발린 아미노산 엔티티는 유리 V 또는 염 형태의 V, V 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), V 유도체, V 전구체, 또는 V의 대사 산물을 지칭하고; XXX가 N-아세틸시스테인(NAC)인 경우, NAC 엔티티는 유리 NAC 또는 염 형태의 NAC, NAC 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), NAC 유도체, NAC 전구체, 또는 NAC의 대사 산물을 지칭하고; XXX가 아세틸-L-카르니틴(ALCAR)인 경우, ALCAR 엔티티는 유리 ALCAR 또는 염 형태의 ALCAR, ALCAR 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), ALCAR 유도체, ALCAR 전구체, 또는 ALCAR의 대사 산물을 지칭하고; XXX가 크레아틴(CR)인 경우, CR 아미노산 엔티티는 유리 CR 또는 염 형태의 CR, CR 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), CR 유도체, CR 전구체, 또는 CR의 대사 산물을 지칭한다.

[0049]

"약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 종류 또는 정밀도를 고려할 때 측정된 양에 대해 허용되는 오차 정도를 의미할 것이다. 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 15 퍼센트(%) 이내, 전형적으로 10% 이내, 및 보다 전형적으로, 5% 이내이다.

[0050]

"아미노산"은 아미노기(-NH₂), 카복실산기(-C(=O)OH), 및 중심 탄소 원자를 통해 결합된 측쇄를 갖는 유기 화합물을 지칭하며, 필수 및 비-필수 아미노산뿐만 아니라 천연 및 비천연 아미노산을 포함한다. 달리 지시되지 않는 한, 본원에서 지칭된 아미노산은 아미노산의 L-이성질체이다.

[0051]

본원에 사용된 용어 "활성 모이어티"는 모두 합쳐, 예를 들어 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두

를 개선하는 본원에 기재된 생리학적 효과를 가질 수 있는, 4개 이상의 아미노산 엔티티의 조합을 의미한다. 예를 들어, 활성 모이어티는 신경 손상을 치료 또는 예방할 수 있다. 본 발명의 활성 모이어티는 다른 생물학적 활성 성분을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 활성 모이어티는 하기에 상세히 제시된 바와 같이, 4개 이상의 아미노산 엔티티의 정의된 조합을 포함한다. 다른 구현예에서, 활성 모이어티는 하기에 상세히 제시된 바와 같이, 4개 이상의 아미노산 엔티티의 정의된 조합으로 구성된다.

[0052] 개별 아미노산 엔티티는 다양한 양 또는 비율로 조성물, 예를 들어 활성 모이어티에 존재하며, 이는 중량의 양으로(예를 들어, 그램), 서로에 대한 아미노산 엔티티의 중량비로, 몰 양으로, 조성물의 중량 퍼센트 양으로, 조성물의 몰 퍼센트 양으로, 칼로리 함량으로, 조성물에 대한 칼로리 기여 퍼센트 등으로 나타날 수 있다. 일반적으로 본 개시내용은 투약 형태 내의 아미노산 엔티티의 그램, 조성물의 중량, 즉 조성물에 존재하는 모든 아미노산 엔티티 및 임의의 다른 생물학적 활성 성분의 중량, 대비 아미노산 엔티티의 중량 퍼센트를, 또는 비율로 제공할 것이다. 일부 구현예에서, 조성물, 예를 들어 활성 모이어티는 약학적으로 허용되는 조제물(예를 들어, 약학적 제형)로서 제공된다.

[0053] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 치료될 증상 및/또는 상태를 유의적이고 긍정적으로 변경(예를 들어, 긍정적인 임상 반응을 제공)시키기 위해 충분한 아미노산, 또는 약학적 조성물의 양을 의미한다. 약학적 조성물에서의 사용을 위한 활성 성분의 유효량은 치료될 구체적인 질환, 질환의 중증도, 치료 지속 기간, 동시 치료법의 성질, 사용되는 구체적인 활성 성분(들), 사용되는 구체적인 약학적으로-허용되는 부형제(들) 및/또는 담체(들), 및 담당자의 지식과 전문성을 갖는 유사한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0054] 아미노산 엔티티의 "등가량"은 아미노산 엔티티에 대해 상응하는 유리 아미노산의 양과, 생리적으로 동일한 활성을 산출하는 양이다.

[0055] 본원에 기재된 "약학적 조성물"은 적어도 하나의 "활성 모이어티" 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 치료제로서 사용된다. 제약 표준(GMP; 제약 등급 성분)을 충족시킬 필요가 없는 다른 조성물은 기능 식품, 의료용 식품으로, 또는 보충제로 사용될 수 있으며, 이들은 "소비자 건강 조성물"로 칭해진다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 아미노산, 물질, 부형제, 조성물 및/또는 투약 형태를 지칭한다. 특정 구현예에서, "약학적으로 허용되는"은 검출 가능한 엔도톡신이 없거나 엔도톡신 수준이 약학적 제형에서 허용되는 수준 미만임을 의미한다.

[0057] 특정 구현예에서, "약학적으로 허용되는"은 제약 산업에 의해 또는 하나 이상의 제품 품질 파라미터가 의약, 약학적 조성물, 치료, 또는 다른 치료제에 대해 허용되는 범위 내에 반드시 있도록 제약 산업을 규제하는 기관 또는 주체(예를 들어, 정부 또는 무역 기관 또는 주체)에 의해 사용되는 표준을 의미한다. 제품 품질 파라미터는 제약 산업에 의해 또는 기관 또는 주체, 예를 들어 정부 또는 무역 기관 또는 주체에 의해 규제되는 임의의 파라미터일 수 있으며, 조성물; 조성물 균일성; 투여량; 투여량 균일성; 오염 물질 또는 불순물의 존재, 부재 및/또는 수준; 및 멸균 수준(예를 들어, 미생물의 존재, 부재 및/또는 수준)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 정부 규제 기관으로는: 연방 의약청(Federal Drug Administration, FDA), 유럽 의약청(European Medicines Agency, EMA), 스위스 의약청(SwissMedic), 중국 식품 의약청(China Food and Drug Administration, CFDA), 또는 일본 제약 및 의료기기 청(Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)이 포함된다.

[0058] 용어 "약학적으로 허용되는 부형제"는 생리학적으로 적합한, 활성 물질 외의, 약학적 제형의 성분을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 부형제로는 완충제, 감미제, 분산 증강제, 향미제, 쓴맛 차폐제, 천연 착색제, 인공 착색제, 안정화제, 용매, 또는 보존제가 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 부형제로는 시트르산 또는 레시틴 중 하나 또는 둘 모두가 포함된다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "단백질 성분"은 펩티드(예를 들어, 폴리펩티드 또는 올리고펩티드), 이의 단편, 분해된 펩티드, 아미노산 엔티티 또는 유리 아미노산을 지칭한다. 단백질 성분은 유리 형태 또는 염 형태의 아미노산, 아미노산의 디펩티드, 아미노산의 트리펩티드, 아미노산의 유도체, 아미노산의 전구체, 또는 아미노산의 대사 산물을 포함한다. 예시적인 단백질 성분으로는 유청 단백질, 난백 단백질, 대두 단백질, 카제인, 대마 단백질, 완두콩 단백질, 현미 단백질, 또는 이의 단편 또는 분해된 펩티드 중 하나 이상이 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

다.

- [0060] 본원에 사용된 용어 "비-단백질 성분"은 단백질 성분 외의 조성물의 임의의 성분을 지칭한다. 예시적인 비-단백질 성분으로는 당류(예를 들어, 단당류(예를 들어, 텍스트로스, 글루코스, 또는 프룩토스), 이당류, 올리고당류, 또는 다당류); 지질(예를 들어, 황-함유 지질(예를 들어, 알파-리포산), 장쇄 트리글리세라이드, 오메가 3 지방산(예를 들어, EPA, DHA, STA, DPA, 또는 ALA), 오메가 6 지방산(GLA, DGLA, 또는 LA), 중쇄 트리글리세라이드, 또는 중쇄 지방산); 비타민(예를 들어, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 B6, 비타민 B12, 비오틴, 또는 판토텐산); 미네랄(아연, 셀레늄, 철, 구리, 폴레이트, 인, 포타슘, 망간, 크롬, 칼슘, 또는 마그네슘); 또는 스테롤(예를 들어, 콜레스테롤)이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0061] 조성물, 제형 또는 제품은 그것이 유의한 임상 효과를 제공한다면 "치료적"이다. 유의한 임상 효과는 질환의 진행을 줄이고/거나 질환의 하나 이상의 증상을 완화시킴으로써 나타날 수 있다.
- [0062] "단위 용량" 또는 "단위 투여량"은 구체적인 구성(예를 들어, 캡슐 껍데기, 예를 들어)의, 및 구체적인 용량(예를 들어, 다수의 스틱형 포장)으로 배분된, 활성 및 비활성 성분(부형제)의 특정 혼합물을 갖는 약물 제품 또는 사용을 위해 시판되는 형태의 약물 제품을 포함한다.
- [0063] 본원에 사용된, 간 질환 또는 장애 또는 근육 쇠약을 "치료하다", "치료하는," 또는 "치료" 용어는 신경 손상을 개선하는 것(예를 들어, 신경 손상의 발생 이의 임상 증상 중 적어도 하나를 둔화, 저지, 또는 감소시키는 것); 환자에 의해 인식 가능하지 않을 수 있는 것들을 포함하는 적어도 하나의 물리적 파라미터를 완화 또는 개선하는 것; 및/또는 신경 손상의 발병 또는 발생 또는 진행을 예방 또는 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0064] **아미노산 엔티티를 포함하는 조성물**
- [0065] 본원에 기재된 본 발명의 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 아미노산 엔티티, 예를 들어 표 1에 나타난 아미노산 엔티티를 포함한다.
- [0066] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어 L-아미노산 엔티티는 L-류신, β -하이드록시- β -메틸부티레이트(HMB), 옥소-류신(알파-케토이소카프로에이트(KIC)), 이소발레틸-CoA, n-아세틸류신, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0067] 일부 구현예에서, NAC 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어 NAC-엔티티는 NAC, 세린, 아세틸세린, 시스타티오닌, 글루타티온, 호모시스테인, 메티오닌, L-시스테인, 시스테아민, 시스틴, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, NAC-엔티티는 NAC, 아세틸세린, 시스타티오닌, 글루타티온, 호모시스테인, 시스테아민, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0068] 일부 구현예에서, ALCAR 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어 ALCAR-엔티티는 ALCAR, L-리신, 트리메틸리신, 트리메틸-3-OH-리신, L-카르니틴, O-아실-카르니틴, 아세틸-CoA, 시트레이트, 숙시네이트, C3-카르니틴, C5-카르니틴, C4-디카르복실카르니틴, C6-카르니틴, C8-카르니틴, C12:1 아실카르니틴, C14 아실카르니틴, C14:1 아실카르니틴, C16 아실카르니틴, C18:2 아실카르니틴, C18:1 아실카르니틴, C18 아실카르니틴, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, ALCAR 엔티티는 ALCAR, 트리메틸리신, 트리메틸-3-OH-리신, O-아실-카르니틴, 아세틸-CoA, 시트레이트, 숙시네이트, C3-카르니틴, C5-카르니틴, C4-디카르복실카르니틴, C6-카르니틴, C8-카르니틴, C12:1 아실카르니틴, C14 아실카르니틴, C14:1 아실카르니틴, C16 아실카르니틴, C18:2 아실카르니틴, C18:1 아실카르니틴, C18 아실카르니틴, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0069] 일부 구현예에서, 이소류신 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어 I-아미노산 엔티티는 L-이소류신, 2-옥소-3-메틸-발레레이트(알파-케토-베타-메틸발레르산(KMV)), 트레오닌, 2-옥소-3-메틸-발레레이트, 메틸부티르-CoA, N-아세틸-이소류신, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0070] 일부 구현예에서, 발린 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어 V-아미노산 엔티티는 L-발린, 2-옥소-발레레이트 2-옥소-발레레이트(알파-케토이소발레레이트(KIV)), 이소부트릴-CoA, N-아세틸-발린, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0071] 일부 구현예에서, 크레아틴 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어, 크레아틴 엔티티는 크레아틴, 구아니도아세테이트, 글리신, L-아르기닌, 크레아티닌, 포스포크레아틴, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 크레아틴 엔티티는 크레아틴, 구아니도아세테이트, 크레아티닌, 포스포크레아틴, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

- [0072] 일부 구현예에서, 조성물은 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 및 NAC 엔티티를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 ALCAR 엔티티 또는 크레아틴 엔티티 중 하나 또는 둘 모두를 추가로 포함한다.
- [0073] 일부 구현예에서, 조성물은:
- [0074] a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 분지쇄 아미노산(BCAA) 엔티티; b) N-아세틸시스테인(NAC) 엔티티; 및 c) 크레아틴 엔티티를 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성되며; 여기서 (a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는다.
- [0075] 일부 구현예에서, 이 조성물은 (d) ALCAR 엔티티를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, ALCAR 엔티티는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로 제공되지 않는다. 일부 구현예에서, ALCAR 엔티티는 표 1로부터 선택된다.
- [0076] 일부 구현예에서, 조성물은 다음을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다:
- [0077] a) 류신 아미노산 엔티티는 i) L-류신 또는 이의 염, ii) L-류신을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염, 또는 iii) β-하이드록시-β-메틸부티레이트(HMB) 또는 이의 염:으로부터 선택됨; b) 이소류신 아미노산 엔티티는 L-이소류신 또는 이의 염 또는, L-이소류신을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염임; c) 발린 아미노산 엔티티는 L-발린 또는 이의 염 또는, L-발린을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염임; d) NAC 엔티티는 NAC 또는 이의 염 또는, NAC를 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염임; 및 e) ALCAR 엔티티는 ALCAR 또는 이의 염 또는, ALCAR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염임.
- [0078] 일부 구현예에서, 조성물은 L-류신 또는 이의 염, L-이소류신 또는 이의 염, L-발린 또는 이의 염, NAC 또는 이의 염, 및 크레아틴 또는 이의 염을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다.
- [0079] 일부 구현예에서, (a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋은 유리 아미노산 형태이다. 일부 구현예에서, (a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋은 염 아미노산 형태이다.
- [0080] 일부 구현예에서, NAC는 유리 아미노산 형태이다. 일부 구현예에서, NAC는 염 아미노산 형태이다. 일부 구현예에서, ALCAR은 유리 아미노산 형태이다. 일부 구현예에서, ALCAR은 염 아미노산 형태(예를 들어, ALCAR HCl)이다. 일부 구현예에서, 크레아틴은 유리 아미노산 형태이다. 일부 구현예에서, 크레아틴은 염 아미노산 형태이다.
- [0081] 일부 구현예에서, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 총 중량의 적어도: 35 중량%, 40 중량%, 42 중량%, 45 중량%, 50 중량%, 55 중량%, 60 중량%, 또는 그 이상은 유리 아미노산 형태의 (a) 내지 (c) 중 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티 또는 (a) 내지 (d) 중 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 아미노산 엔티티이다.
- [0082] 일부 구현예에서, (a) 내지 (c) 중 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티 또는 (a) 내지 (d) 중 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 아미노산 엔티티는 조성물 중 유리 아미노산 형태이고, 예를 들어 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도: 42 중량%, 75 중량%, 또는 90 중량%는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 유리 아미노산 형태의 (a) 내지 (c) 중 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티 또는 (a) 내지 (d) 중 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 아미노산 엔티티이다.
- [0083] 일부 구현예에서, (a) 내지 (c) 중 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티 또는 (a) 내지 (d) 중 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 아미노산 엔티티는 조성물 중 염 형태이고, 예를 들어 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 적어도: 0.01 중량%, 0.1 중량%, 0.5 중량%, 1 중량%, 5 중량%, 또는 10 중량%, 또는 그 이상은 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 염 형태의 (a) 내지 (c) 중 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티 또는 (a) 내지 (d) 중 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 아미노산 엔티티이다.
- [0084] 일부 구현예에서, (a) 내지 (c) 중 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티 또는 (a) 내지 (d) 중 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 아미노산 엔티티는, 예를 들어 조성물의 단백질 성분 또는 총 성분 중 적어도: 0.01 중량%, 0.1 중량%, 0.5 중량%, 1 중량%, 5 중량%, 또는 10 중량%, 또는 그 이상의 양으로, 디펩티드 또는 트리펩티드의 일부로서 제공된다.
- [0085] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나, 둘,

또는 셋은 디펩티드(예를 들어, 호모디펩티드 또는 헤테로디펩티드) 또는 이의 염의 일부로서 제공된다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티는 Ala-Leu이다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋은 트리펩티드(예를 들어, 호모트리펩티드 또는 헤테로트리펩티드) 또는 이의 염의 일부로서 제공된다. 일부 구현예에서, NAC 엔티티, ALCAR 엔티티, 또는 크레아틴 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋은 디펩티드(예를 들어, 헤테로디펩티드) 또는 이의 염의 일부로서 제공된다. 일부 구현예에서, NAC 엔티티, ALCAR 엔티티, 또는 크레아틴 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋은 트리펩티드(예를 들어, 헤테로트리펩티드) 또는 이의 염의 일부로서 제공된다.

[0086] 일부 구현예에서 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은, 예를 들어 미세아교 세포에서, 예를 들어 항체-기반 검출 분석, 예를 들어 실시예 1에 기재된, 예를 들어 ELISA를 사용하여, 예를 들어 기준 조성물(예를 들어, L-류신, L-이소류신, 및 L-발린; NAC; 크레아틴; 또는 ALCAR을 포함하는 아미노산 조성물) 대비하여, IL-6의 분석을 사용하여 검출될 때, 적어도 20%, 30%, 또는 35% 만큼, 염증(예를 들어, 신경 염증을) 감소시킬 수 있거나, 감소시킨다.

[0087] 일부 구현예에서 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은, 예를 들어 미세아교 세포에서, 예를 들어 항체-기반 검출 분석, 예를 들어 실시예 1에 기재된, 예를 들어 ELISA를 사용하여, 예를 들어 기준 조성물(예를 들어, L-류신, L-이소류신, L-발린, 및 NAC; L-류신, L-이소류신, 및 L-발린; NAC; 크레아틴; 또는 ALCAR을 포함하는 아미노산 조성물) 대비하여, TNF α 의 분석을 사용하여 검출될 때, 적어도 10%, 25%, 30%, 40%, 또는 50% 만큼, 염증(예를 들어, 신경 염증을) 감소시킬 수 있거나, 감소시킨다.

[0088] 본 개시내용은 유리 아미노산을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 아미노산은 류신, 이소류신, 발린, 및 N-아세틸시스테인을 포함한다. 일부 구현예에서, 류신, 이소류신, 및 발린은 약 1:1:1 또는 약 15:6:18의 중량비로 조성물 내 존재한다. 일정 구현예에서, 류신, 이소류신, 발린, 및 N-아세틸시스테인은 약 15:6:18:6 또는 약 15:6:18:8의 중량비로 존재한다.

[0089] 일부 구현예에서, 조성물은 크레아틴 또는 L-카르니틴을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 크레아틴 및 L-카르니틴을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, L-카르니틴은 아세틸 L-카르니틴이다.

[0090] 일 구현예에서, 조성물은 류신, 이소류신, 발린, N-아세틸시스테인, L-카르니틴, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제로 구성된다. 일 구현예에서, 조성물은 류신, 이소류신, 발린, N-아세틸시스테인, 크레아틴, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제로 구성된다. 일 구현예에서, 조성물은 류신, 이소류신, 발린, N-아세틸시스테인, 크레아틴, L-카르니틴, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제로 구성된다.

[0091] 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌, L-글루타민, 글리신, 또는 L-세린 중 하나, 둘, 셋, 또는 넷을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 유도성 산화 질소 신타제(iNOS) 저해제, 예를 들어 로놉테린(VAS203)을 추가로 포함한다.

[0092] *i. 양*

[0093] 예시적인 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 1.67 g의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 1.67 g의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 1.67 g의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.5 g의 NAC 또는 등가량의 NAC 엔티티, 및 0.21 g의 ALCAR 또는 등가량의 ALCAR 엔티티(예를 들어, 표 2의 g/스틱형 포장 참고)를 포함할 수 있다.

표 2

아미노산을 포함하는 예시적인 조성물(예를 들어, 활성 모이어티).

아미노산	스틱형 포장(g)	투여량(g)	1 일 투여량(g)	중량비	중량%
L-류신	1.67	5	10	10	29.1(29.2)
L-이소류신	1.67	5	10	10	29.1(29.2)
L-발린	1.67	5	10	10	29.1(29.2)
N-아세틸시스테인	0.5	1.5	3	3	8.7(8.8)
아세틸-L-카르니틴 HCl*	0.24(0.21 ALCAR)	0.7(0.6 ALCAR)	1.4(1.2 ALCAR)	1.4(1.2 ALCAR)	4.1(3.5 ALCAR)
총 아미노산	5.74	17.2	34.4		

* 아세틸-L-카르니틴 HCl의 양(g)은 괄호 안의 아세틸-L-카르니틴의 유리 형태 양과 함께 염 형태로 제공된다.

[0094]

[0095]

일부 구현예에서, 조성물은 1.67 g +/- 20%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 1.67 g +/- 20%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 1.67 g +/- 20%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.5 g +/- 20%의 NAC 또는 등가량의 NAC 엔티티, 및 0.21 g +/- 20%의 ALCAR 또는 등가량의 ALCAR 엔티티를 포함한다.

[0096]

일부 구현예에서, 조성물은 1.67 g +/- 15%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 1.67 g +/- 15%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 1.67 g +/- 15%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.5 g +/- 15%의 NAC 또는 등가량의 NAC 엔티티, 및 0.21 g +/- 15%의 ALCAR 또는 등가량의 ALCAR 엔티티를 포함한다.

[0097]

일부 구현예에서, 조성물은 1.67 g +/- 10%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 1.67 g +/- 10%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 1.67 g +/- 10%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.5 g +/- 10%의 NAC 또는 등가량의 NAC 엔티티, 및 0.21 g +/- 10%의 ALCAR 또는 등가량의 ALCAR 엔티티를 포함한다.

[0098]

일부 구현예에서, 조성물은 1.67 g +/- 5%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 1.67 g +/- 5%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 1.67 g +/- 5%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.5 g +/- 5%의 NAC 또는 등가량의 NAC 엔티티, 및 0.21 g +/- 15%의 ALCAR 또는 등가량의 ALCAR 엔티티를 포함한다.

[0099]

예시적인 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 1.25 g의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 1.25 g의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 1.25 g의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.38 g의 NAC 또는 등가량의 NAC 엔티티, 및 0.15 g의 ALCAR 또는 등가량의 ALCAR 엔티티, 및 2.5 g의 크레아틴 또는 등가량의 크레아틴 엔티티(예를 들어, 표 3의 g/스틱형 포장 참고)를 포함할 수 있다.

표 3

아미노산을 포함하는 예시적인 조성물(예를 들어, 활성 모이어티).

아미노산	스틱형 포장(g)	투여량(g)	1 일 투여량(g)	중량비	중량%
L-류신	1.25	5	10	10	18.4(18.5)
L-이소류신	1.25	5	10	10	18.4(18.5)
L-발린	1.25	5	10	10	18.4(18.5)
N-아세틸시스테인	0.38	1.5	3	3	5.5(5.5)
아세틸-L-카르니틴 HCl*	0.18(0.15 ALCAR)	0.7(0.6 ALCAR)	1.4(1.2 ALCAR)	1.4(1.2 ALCAR)	2.6(2.2 ALCAR)
크레아틴	2.5	10	20	20	36.8(36.9)
총 아미노산	6.80	27.2	54.4		100

* 아세틸-L-카르니틴 HCl의 양(g)은 괄호 안의 아세틸-L-카르니틴의 유리 형태 양과 함께 염 형태로 제공된다.

[0100]

일부 구현예에서, 조성물은 1.25 g +/- 20%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 1.25 g +/- 20%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 1.25 g +/- 20%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.38 g +/- 20%의 NAC 또는 등가량의 NAC 엔티티, 및 0.15 g +/- 20%의 ALCAR 또는 등가량의 ALCAR 엔티티, 및 2.5 g +/- 20%의 크레아틴 또는 등가량의 크레아틴 엔티티를 포함한다.

[0102]

일부 구현예에서, 조성물은 1.25 g +/- 15%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 1.25 g +/- 15%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 1.25 g +/- 15%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.38 g +/- 15%의 NAC 또는 등가량의 NAC 엔티티, 및 0.15 g +/- 15%의 ALCAR 또는 등가량의 ALCAR 엔티티, 및 2.5 g +/- 15%의 크레아틴 또는 등가량의 크레아틴 엔티티를 포함한다.

[0103]

일부 구현예에서, 조성물은 1.25 g +/- 10%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 1.25 g +/- 10%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 1.25 g +/- 10%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.38 g +/- 10%의 NAC 또는 등가량의 NAC 엔티티, 및 0.15 g +/- 10%의 ALCAR 또는 등가량의 ALCAR 엔티티, 및 2.5 g +/- 10%의 크레아틴 또는 등가량의 크레아틴 엔티티를 포함한다.

[0104]

일부 구현예에서, 조성물은 1.25 g +/- 5%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 1.25 g +/- 5%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 1.25 g +/- 5%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.38 g +/- 5%의 NAC 또는 등가량의 NAC 엔티티, 및 0.15 g +/- 5%의 ALCAR 또는 등가량의 ALCAR 엔티티, 및 2.5 g +/- 5%의 크레아틴 또는 등가량의 크레아틴 엔티티를 포함한다.

[0105]

ii. 비율

[0106]

일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : NAC 엔티티 : ALCAR 엔티티의 중량비는 10 +/- 20% : 3 +/- 20% : 1.2 +/- 20%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : NAC 엔티티 : ALCAR 엔티티의 중량비는 10 +/- 15% : 3 +/- 15% : 1.2 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : NAC 엔티티 : ALCAR 엔티티의 중량비는 10 +/- 10% : 3 +/- 10% : 1.2 +/- 10%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : NAC 엔티티 : ALCAR 엔티티의 중량비는 10 +/- 5% : 3 +/- 5% : 1.2 +/- 5%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.

[0107]

일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : NAC 엔티티 : 크레아틴 엔티티의 중량비는 10 +/- 20% : 3 +/- 20% : 20 +/- 20%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : NAC 엔티티 : 크레아틴 엔티티의 중량비는 10 +/- 15% : 3 +/- 15% : 20 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : NAC 엔티티 : 크레아틴 엔티티의 중량비는 10 +/- 10% : 3 +/- 10% : 20 +/- 10%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : NAC 엔티티 : 크레아틴 엔티티의 중량비는 10 +/- 5% : 3 +/- 5% : 20 +/-

미노산 엔티티 : 이소류신 아미노산 엔티티 : 발린 아미노산 엔티티 : NAC 엔티티 : ALCAR 엔티티 : 크레아틴 엔티티의 중량비는 10 +/- 10% : 10 +/- 10% : 10 +/- 10% : 4 +/- 10% : 1.2 +/- 10% : 20 +/- 10%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 : 이소류신 아미노산 엔티티 : 발린 아미노산 엔티티 : NAC 엔티티 : ALCAR 엔티티 : 크레아틴 엔티티의 중량비는 10 +/- 5% : 10 +/- 5% : 10 +/- 5% : 4 +/- 5% : 1.2 +/- 5% : 20 +/- 5%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.

[0118] *iii. 아미노산 엔티티의 관계*

[0119] 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티 조합(예를 들어, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 또는 발린 아미노산 엔티티 중 1, 2, 또는 3개)의 중량%는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 적어도 50 중량%이고, 예를 들어 BCAA 엔티티 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티 조합의 중량%는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 적어도: 55 중량%, 60 중량%, 65 중량%, 70 중량%, 75 중량%, 80 중량%, 85 중량%, 또는 그 이상이며, 예를 들어 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 95 중량% 이하이다.

[0120] 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티 조합(예를 들어, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 또는 발린 아미노산 엔티티 중 1, 2, 또는 3개), NAC 엔티티, 및 크레아틴 엔티티 조합의 중량%는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 적어도: 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 95 중량%, 또는 그 이상이다.

[0121] 일부 구현예에서, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 BCAA 엔티티 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티 조합(예를 들어, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 또는 발린 아미노산 엔티티 중 1, 2, 또는 3개)의 중량%는 ALCAR 엔티티 또는 NAC 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%보다 크고, 예를 들어 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 BCAA 엔티티 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티 조합의 중량%는 ALCAR 엔티티 또는 NAC 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%보다 적어도 40% 크고, 예를 들어 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 BCAA 엔티티 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티 조합의 중량%는 ALCAR 엔티티 또는 NAC 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%보다 적어도 50%, 60%, 또는 70% 크다.

[0122] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 또는 이소류신 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 조성물 내 발린 아미노산 엔티티의 중량%와 동일하다.

[0123] 일부 구현예에서, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 NAC 엔티티의 중량%는 ALCAR 엔티티의 중량%보다 크고, 예를 들어 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 NAC 엔티티의 중량%는 ALCAR 엔티티의 중량%보다 적어도 25% 크고, 예를 들어 NAC 엔티티의 중량%는 ALCAR 엔티티의 중량%보다 적어도 35%, 40%, 또는 50% 크다.

[0124] 일부 구현예에서, NAC 엔티티 및 ALCAR 엔티티 조합의 중량%는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 적어도 5 중량%이고, 예를 들어 NAC 엔티티 및 ALCAR 엔티티 조합의 중량%는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 적어도: 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 12 중량%, 또는 그 이상이나, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 단백질 성분 또는 총 성분의 30 중량% 이하이다.

[0125] 일부 구현예에서, 크레아틴 엔티티는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 임의의 다른 아미노산 엔티티 또는 비-단백질 성분보다 큰 중량%로 존재한다. 일부 구현예에서, 크레아틴 엔티티의 중량%는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 적어도 15 중량%이고, 예를 들어 크레아틴 엔티티의 중량%는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 적어도: 20 중량%, 25 중량%, 30 중량%, 35 중량%, 또는 그 이상이나, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 60 중량% 이하이다.

[0126] 일부 구현예에서, CR 또는 이의 염 또는, CR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염은 (건조 형태의) 조성물 내 임의의 다른 아미노산 엔티티 또는 비-단백질 성분보다 큰 중량%로 존재한다. 일부 구현예에서, CR 또는 이의 염 또는, CR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염의 중량%는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 적어도 15 중량%이고, 예를 들어 CR 또는 이의 염 또는, CR을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염의 중량%는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 적어도: 20 중량%, 25 중량%, 30 중량%, 35 중량%, 또는 그 이상이나, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 60 중량% 이하이

다.

- [0127] 일부 구현예에서, CR은 (건조 형태의) 조성물 내 임의의 다른 아미노산 엔티티 또는 비-단백질 성분보다 큰 중량%로 존재한다. 일부 구현예에서, CR의 중량%는 (건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 적어도 15 중량%이고, 예를 들어 CR의 중량%는 (건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 적어도: 20 중량%, 25 중량%, 30 중량%, 35 중량%, 또는 그 이상이나, (건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 60 중량% 이하이다.
- [0128] *iv. 조성물로부터 제외 또는 제한하는 분자*
- [0129] 일부 구현예에서, 조성물은 난백 단백질, 우유 단백질, 대두 단백질, 카제인, 카제이네이트, 대마 단백질, 완두콩 단백질, 밀 단백질, 귀리 단백질, 스피룰리나, 마이크로단백질, 렌즈콩 단백질, 퀴노아 단백질, 렌즈콩 단백질, 쇠고기 단백질, 또는 현미 단백질 중 하나, 들, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되거나 유래된 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드(예를 들어, 단백질 보충제)를 포함하지 않거나, 펩티드가 존재하는 경우, 펩티드는 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량(wt.) 5 중량%, 1 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%: 미만으로 존재한다.
- [0130] 일부 구현예에서, 조성물은 3개 내지 19개, 3개 내지 18개, 3개 내지 17개, 3개 내지 16개, 3개 내지 15개, 또는 3개 내지 10개의 상이한 아미노산 엔티티의 조합을 포함하고, 예를 들어 조합은 (건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량%의 적어도: 42 중량%, 75 중량%, 또는 90 중량%를 포함한다.
- [0131] 일부 구현예에서, 디펩티드 또는 이의 염 또는 트리펩티드 또는 이의 염은 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 그램의 적어도 50%, 60%, 70%, 또는 그 이상은 (a) 내지 (c) 중 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티 또는 (a) 내지 (d) 중 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 아미노산 엔티티로부터 온다. 일부 구현예에서, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분으로부터의 칼로리의 적어도: 50%, 60%, 70%, 또는 그 이상은 (a) 내지 (c) 중 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티 또는 (a) 내지 (d) 중 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 아미노산 엔티티로부터 온다.
- [0132] 일부 구현예에서, 리신은 부재하거나, 존재하는 경우, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, 트리메틸리신은 부재하거나, 존재하는 경우, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, 카르니틴은 부재하거나, 존재하는 경우, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0133] 일부 구현예에서, 크레아틴 엔티티는 L-아르기닌 또는 글리신 중 하나 또는 둘 모두를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 부재하거나, 존재하는 경우, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, 글리신은 부재하거나, 존재하는 경우, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0134] 일부 구현예에서, ALCAR 엔티티는 리신, 트리메틸리신, 또는 카르니틴 중 하나, 둘, 또는 셋을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, ALCAR 엔티티는 리신을 포함하지 않거나, 리신이 존재하는 경우, 리신은 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, ALCAR 엔티티는 카르니틴을 포함하지 않거나, 카르니틴이 존재하는 경우, 카르니틴은 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

다. 일부 구현예에서, ALCAR 엔티티는 트리메틸리신을 포함하지 않거나, 트리메틸리신이 존재하는 경우, 트리메틸리신은 (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0135] 일부 구현예에서, NAC 엔티티는 시스테인, 메티오닌, 세린, 또는 시스틴 중 하나, 둘, 셋, 또는 넷을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, NAC 엔티티는 시스테인을 포함하지 않거나, 시스테인이 존재하는 경우, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, NAC 엔티티는 메티오닌을 포함하지 않거나, 메티오닌이 존재하는 경우, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, NAC 엔티티는 세린을 포함하지 않거나, 세린이 존재하는 경우, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, NAC 엔티티는 시스틴을 포함하지 않거나, 시스틴이 존재하는 경우, (예를 들어, 건조 형태의) 조성물 중 단백질 성분 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0136] 일부 구현예에서, 탄수화물(예를 들어, 텍스트로스, 말토텍스트로스, 수크로스, 텍스트린, 텍스트란, 올리고당류, 다당류, 아밀로펙틴, 이눌린, 프룩토스, 갈락토스, 글루코스, 글리코겐, 고과당 옥수수 시럽, 꿀, 이노시톨, 전화당, 락토스, 레볼로스, 말토스, 당밀, 사탕수수, 자일로스, 리보스, 뉴트리오스(nutriose), 이소말리톨로스, 또는 사탕 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 또는 27)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어, (건조 형태의) 조성물 총 중량의, 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0137] 일부 구현예에서, 비타민(예를 들어, 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B3, 비타민 B5, 비타민 B6, 비타민 B7, 비타민 B9, 비타민 B12, 비타민 C, 또는 비타민 D 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 또는 일곱)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0138] 일부 구현예에서, 나이트레이트 또는 나이트라이트 중 하나 또는 둘 모두는 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0139] 일부 구현예에서, 오르니틴은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0140] 일부 구현예에서, 몰리브덴은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어, (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0141] 일부 구현예에서, 젤라틴(예를 들어, 젤라틴 캡슐)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, 안정한 동위원소(예를 들어, 동위 원소로 표시된 C, H, O, 또는 N 중 하나, 둘, 셋, 또는 넷)는 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어, (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0142] 일부 구현예에서, 프로바이오틱(예를 들어, 바실러스(*Bacillus*) 프로바이오틱)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0143] 일부 구현예에서, 프로테아제(예를 들어, 파파인 또는 브로멜라인 중 하나 또는 둘 모두)는 조성물에 부재하거나

나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

- [0144] 일부 구현예에서, α -리포산(ALA)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0145] 일부 구현예에서, 인슐린 모방체 화합물(예를 들어, 시나몬, 바나듐(예를 들어, 비스(피콜리나토)옥소바나듐 또는 비스(글리시나토)옥소바나듐), 바나바 식물 추출물, 또는 코로솔산 중 하나, 둘, 셋, 또는 넷)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0146] 일부 구현예에서, 항균제(예를 들어, 알라닌, γ -아미노부티르산, γ -아미노레블린산, 또는 γ -아미노발레르산 중 하나, 둘, 셋, 또는 넷)는 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0147] 일부 구현예에서, 중합체(예를 들어, 시아노아크릴레이트 중합체)는 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0148] 일부 구현예에서, 니코틴아미드 리보사이드는 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0149] 일부 구현예에서, 퀴논(예를 들어, 피롤로퀴놀린 퀴논)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0150] 일부 구현예에서, 포스파티딜세린 또는 포스파티딜콜린 중 하나 또는 둘 모두는 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0151] 일부 구현예에서, 타우린은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0152] 일부 구현예에서, 퀘르세틴, 아스타크산틴, 에피갈로카테킨 갈레이트, 멜라토닌, 은행나무 추출물, 또는 커큐민 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 또는 여섯은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어, (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0153] 일부 구현예에서, 2,4-디술포닐 α -페닐 3 차 부틸 니트론은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0154] 일부 구현예에서, S-(N,N-디에틸카르바모일)글루타티온(카르바마티온, carbamathione), 에브셀렌, 글루타티온 모노에틸에스테르, 또는 제토-쉴러(Szeto-Schiller) 펩티드 중 하나, 둘, 셋, 또는 넷은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0155] 일부 구현예에서, α -토코페롤 또는 S-아데노실메티오닌(SAM) 중 하나 또는 둘 모두는 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.
- [0156] 일부 구현예에서, 페닐알라닌, 히스티딘, 트립토판, 메티오닌, 또는 티로신 중 하나, 둘, 셋, 넷, 또는 다섯은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 이론에 얽매

이기 원하지 않고, 페닐알라닌, 히스티딘, 트립토판, 메티오닌, 또는 티로신 중 하나, 둘, 셋, 넷, 또는 다섯은 혈액 뇌 장벽에서 BCAA(류신, 이소류신, 또는 발린 중 하나, 둘, 또는 셋)의 수송을 간섭하고/하거나 이와 경쟁할 수 있다.

[0157] 일부 구현예에서, 알칼로이드(예를 들어, 후페르진 A 또는 빈포세틴 중 하나 또는 둘 모두)는 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0158] 일부 구현예에서, 지방산(예를 들어, 오메가 3 지방산(예를 들어, EPA, DHA, STA, DPA, 또는 ALA 중 하나, 둘, 셋, 넷, 또는 다섯), 오메가 6 지방산(예를 들어, GLA, DGLA, 또는 LA 중 하나, 둘, 또는 셋), 중간쇄 트리글리세라이드, 또는 중간쇄 지방산 중 하나, 둘, 셋, 또는 넷)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0159] **치료 방법**

[0160] 본 개시내용은, 본원에 개시된 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두를 개선시키는 방법을 제공한다. 조성물은 대상체(예를 들어, 인간)에서 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두를 개선하기 위해 본원에 기재된 투약 요법에 따라 투여될 수 있다.

[0161] 일부 구현예에서, 대상체는 알츠하이머 병을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 경도의 인지 장애(MCI)를 갖지 않는다.

[0162] 본 개시내용은, 본원에 개시된 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 신경 손상(예를 들어, 외상성 뇌 손상(TBI) 또는 뇌졸중)을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 조성물은 대상체(예를 들어, 인간)에서 신경 손상을 치료하기 위해 본원에 기재된 투약 요법에 따라 투여될 수 있다.

[0163] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 대상체(예를 들어, 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)을 갖는 대상체)에서 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두를 개선시키는 것에 있어서 의약으로 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 조성물은 대상체에서 신경 손상을 치료(예를 들어, 역전, 감소, 개선, 또는 예방)하는 의약으로 사용하기 위한 것이다.

[0164] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 대상체(예를 들어, 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)을 갖는 대상체)에서 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두를 개선시키기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 대상체에서 신경 손상을 치료(예를 들어, 역전, 감소, 개선, 또는 예방)하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 것이다.

[0165] 일부 구현예에서, 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)을 갖는 대상체는 본원에 기재된 조성물을 이용한 사전 치료를 받지 않았다(예를 들어, 투약되지 않은 대상체). 일부 구현예에서, 대상체는 TBI, 예를 들어 mTBI로 진단되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 뇌졸중, 예를 들어 허혈성 뇌졸중으로 진단되지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0166] 일부 구현예에서, 대상체는 TBI의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 경도의 TBI의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 만성 외상성 뇌병증의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 스포츠-관련 부상의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 스포츠-관련 사건 또는 경도의 둔기 외상 중 하나 또는 둘 모두에 의해 야기되는 mTBI의 위험이 있거나 이를 갖고 있다.

[0167] 일부 구현예에서, 대상체는 뇌졸중의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 허혈성 뇌졸중의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 급성 허혈성 뇌졸중의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 출혈성 뇌졸중의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 뇌내 출혈 또는 지주막하 출혈의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 구현예에서, 대상체는 급성 중뇌 동맥(MCA) 허혈성 뇌졸중을 앓고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 일과성 허혈 발작을 갖는다. 일과성 허혈 사건은 일반적으로 급성 경색(예를 들어, 조직 사멸)없이 (예를 들어, 뇌, 척수, 또는 망막에서의) 혈류 손실에 의해 야기되는 신경 기능 장애의 일시적인(예를 들어, 오래가지 않는) 에피소드를 지칭한다.

- [0168] 구현예에서, 대상체는 처음 겪는 뇌졸중을 갖는다(예를 들어, 대상체는 이전의 뇌졸중 병력이 없다). 구현예에서, 대상체는 이전에 뇌졸중을 가졌다(예를 들어, 대상체는 1, 2, 3, 4회, 또는 그 이상의 이전 뇌졸중 사건을 가졌다). 일부 구현예에서, 대상체는 조성물의 투여 전에, 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)의 증상, 예를 들어 신경 손상의 신체적, 정신 건강, 신경의, 또는 생리학적 증상을 나타낸다.
- [0169] 일부 구현예에서, 대상체는 (예를 들어, TBI가 없는 건강한 대상체 대비) 인지적 결손, 어지럼증, 청력 상실, 두통(예를 들어, 빈번한 두통), 의식 상실, 기억 상실, 혼동, 수면 장애, 메스꺼움, 균형 감소, 피로, 졸음, 흐릿한 시력, 귀 울림, 빛에 대한 민감성, 소리에 대한 민감성, 집중력 감소, 기분의 두드러진 변화, 또는 불안 증가 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되는 TBI의 정신 건강 또는 신체적 증상을 나타낸다.
- [0170] 일부 구현예에서, 대상체는 (예를 들어, 뇌졸중이 없는 건강한 대상체 대비) 무감각, 균형 감소, 기억 상실, 안면 약화, 눈꺼풀 낙하, 마비(예를 들어, 편마비), 감각 느낌 감소, 반사 감소, 혀 약화, 비자발적 안구 운동, 시야 결손, 실어증, 혼동 증가, 현기증, 말하기 능력 감소(예를 들어, 운동불능), 걷기 능력 감소, 또는 운동 조정 감소: 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되는 뇌졸중(예를 들어, 허혈성 뇌졸중)의 정신적 또는 신체적 증상을 나타낸다.
- [0171] 일부 구현예에서, 대상체는 혈전 활성화, 뇌 관류저하, 저산소증, 혐기성 당분해, ATP 고갈, Na/K ATP아제 기능 장애 또는 탈분극 중 하나 또는 둘 모두, 흥분성 독성, NMDA-AMPA 수용체 활성화, 미토콘드리아 손상, 아포토시스, 칼슘 유입 증가, 자유 라디칼 증가, 또는 산화 스트레스 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 또는 그 이상(예를 들어 모두)으로부터 선택되는 뇌졸중의 생리학적 증상을 나타낸다.
- [0172] 일부 구현예에서, 방법은 조성물 투여 전에, 본원에 기재된 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)의 하나 이상의 증상, 예를 들어 신경 손상의 신체적, 정신 건강, 신경의, 또는 생리학적 증상에서의 개선에 대해 대상체를 모니터링하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, (예를 들어, 본원에 기재된 투약 요법으로의) 조성물의 투여는 본원에 기재된 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)의 하나 이상의 증상의 개선을 초래한다.
- [0173] 일부 구현예에서, (예를 들어, 본원에 기재된 투약 요법으로의) 조성물의 투여는 (예를 들어, 조성물 투여 전의 대상체 대비) 인지적 결손, 어지럼증, 청력 상실, 두통(예를 들어, 빈번한 두통), 의식 상실, 기억 상실, 혼동, 수면 장애, 메스꺼움, 균형 감소, 피로, 졸음, 흐릿한 시력, 귀 울림, 빛에 대한 민감성, 소리에 대한 민감성, 집중력 감소, 기분의 두드러진 변화, 또는 불안 증가 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되는 TBI의 정신 건강 또는 신체적 증상의 개선을 초래한다.
- [0174] 일부 구현예에서, (예를 들어, 본원에 기재된 투약 요법으로의) 조성물의 투여는 (예를 들어, 뇌졸중이 없는 건강한 대상체 대비) 무감각, 균형 감소, 기억 상실, 안면 약화, 눈꺼풀 낙하, 마비(예를 들어, 편마비), 감각 느낌 감소, 반사 감소, 혀 약화, 비자발적 안구 운동, 시야 결손, 실어증, 혼동 증가, 현기증, 말하기 능력 감소(예를 들어, 운동불능), 걷기 능력 감소, 또는 운동 조정 감소: 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되는 뇌졸중(예를 들어, 허혈성 뇌졸중)의 정신 건강 또는 신체적 증상의 개선을 초래한다.
- [0175] 일부 구현예에서, (예를 들어, 본원에 기재된 투약 요법으로의) 조성물의 투여는 운동 약화(예를 들어, 일측 운동 약화, 예를 들어, 일측 안면 처짐), 무감각(예를 들어, 일측 무감각), 마비(예를 들어, 일측 마비), 복시, 일과성 흑암시, 현기증, 균형 감소, 시각상실, 두통, 또는 말하기 곤란: 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 일곱, 여덟, 아홉, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되는 일과성 허혈 발작의 정신 건강 또는 신체적 증상의 개선을 초래한다.
- [0176] 일부 구현예에서, (예를 들어, 본원에 기재된 투약 요법으로의) 조성물의 투여는 혈전 활성화, 뇌 관류저하, 저산소증, 혐기성 당분해, ATP 고갈, Na/K ATP아제 기능 장애 또는 탈분극 중 하나 또는 둘 모두, 흥분성 독성, NMDA-AMPA 수용체 활성화, 미토콘드리아 손상, 아포토시스, 칼슘 유입 증가, 자유 라디칼 증가, 또는 산화 스트레스 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되는 뇌졸중의 생리학적 증상의 개선을 초래한다.
- [0177] 일부 구현예에서, 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)을 갖는 대상체로의 (예를 들어, 본원에 기재된 투약 요법으로의) 조성물 투여는, 본원에 개시된 양태 또는 구현예 중 임의의 것의 조성물(예를 들어, 활성

모이어티) 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 (a) 내지 (j) 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 또는 모두를 개선하는 것을 포함하여, a) TCA 회로 보전 또는 ATP 생산 증가; b) 미토콘드리아 칼슘 유입 감소; c) 자유 라디칼 또는 반응성 산화성 종(ROS) 감소; d) 예를 들어 비정상 미세아교 세포 또는 정상세포 중 하나 또는 둘 모두의 활성화로부터의, 염증-유발 사이토카인 감소; e) 염증-유발 신호에 대한 미세아교 세포 반응(예를 들어, M1 미세아교 세포 표현형에서 M2 미세아교 세포 표현형으로) 감소; f) 신경 신호전달(예를 들어, 해마 신호전달) 증가; g) 염증(예를 들어, 뇌 조직의 염증) 감소; h) 이온 플럭스 증가; i) 미토콘드리아 기능 증가; 또는 j) 시냅스 기능 장애 감소: 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 또는 모두를 초래한다.

[0178] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물의 투여는 TBI(예를 들어, 경증 TBI 또는 중증 형태의 TBI) 또는 뇌졸중을 갖는 대상체에서 회복 향상을 초래한다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 TBI(예를 들어, 경증 TBI 또는 중증 형태의 TBI) 또는 뇌졸중을 갖는 대상체의 생존률 개선을 초래한다.

[0179] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물의 투여는, 예를 들어 염증을 감소시킴으로써, 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)의 증상을 개선시킨다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 GSH 합성 또는 OS 소거 중 하나 또는 둘 모두를 증가시킴으로써, TBI 환자에서의 염증을 감소시킨다.

[0180] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)의 투여는, 예를 들어 스포츠-관련 활동 동안 또는 후의 대상체에서, 신경 보호 효과를 갖는다.

[0181] 일부 구현예에서, 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)의 개시 시간은 의료 전문가에 의해, 예를 들어 본원에 기재된 신경 손상의 하나 이상의 증상에 관한 질문에 의해, 결정된다. 일부 구현예에서, 뇌 이미징(예를 들어, MRI)은 대상체에서 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)의 개시 또는 지속 시간 중 하나 또는 둘 모두를 결정하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 조성물은 신경 손상 후, 예를 들어 신경 손상의 개시 시간 후 30분, 1시간, 2시간(h), 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 12 h, 16 h, 18 h, 20 h, 24 h, 48 h, 또는 72 h 내에 투여된다.

[0182] 본원에 기재된 조성물은 두부 손상(예를 들어, 뇌진탕) 전 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 두부 손상 전에, 예를 들어 두부 손상(예를 들어, 뇌진탕) 전 30분, 1시간, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 12 h, 16 h, 18 h, 20 h, 24 h, 48 h, 또는 72 h에 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 두부 손상 후에, 예를 들어 두부 손상(예를 들어, 뇌진탕) 후 30분, 1시간, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 12 h, 16 h, 18 h, 20 h, 24 h, 48 h, 또는 72 h 내에 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 두부 손상(예를 들어, 뇌진탕) 전 및 후 둘 모두에 투여된다.

[0183] 일부 구현예에서, BCAA의 수준(예를 들어, 혈장 수준)은 본원에 기재된 조성물로 처리하기 전에, 예를 들어 신경 손상이 없는 건강한 대상체 대비, 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)을 갖는 대상체에서 감소된다. 일부 구현예에서, 발린, 류신, 또는 이소류신 중 하나, 둘, 또는 셋의 수준(예를 들어, 혈장 수준)은 조성물로 처리하기 전에 신경 손상을 갖는 대상체에서 감소된다. 일 구현예에서, 발린 수준은 조성물로 처리하기 전에 신경 손상을 갖는 대상체에서 감소되며, 예를 들어 발린 수준 감소는 신경 손상(예를 들어, TBI)을 갖는 대상체에서의 사망률과 관련이 있다.

[0184] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물의 투여는 신경 손상(예를 들어, TBI, 예를 들어, mTBI, 또는 뇌졸중)을 갖는 대상체에서 아미노산의 프로파일의 균형을 맞출 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는, 예를 들어 조성물로의 처리 전의 대상체 대비, 신경 손상을 갖는 대상체에서 발린, 류신, 또는 이소류신 중 하나, 둘, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)의 수준(예를 들어, 혈장 수준)을 증가시킨다. 일 구현예에서, 조성물의 투여는, 예를 들어 조성물로의 처리 전의 대상체 대비, 신경 손상(예를 들어, TBI)을 갖는 대상체에서 발린의 수준(예를 들어, 혈장 수준)을 증가시킨다.

[0185] 일부 구현예에서, 방법은, 예를 들어 본원에 기재된 조성물의 투여 전 또는 후에, 신경 손상을 갖는 대상체의 인지 자가-평가(Self-Assessment of Cognition, SAC), 스포츠 뇌진탕 평가 툴 제5판(Sport Concussion Assessment Tool 5th Edition, SCAT5) 평가, 장애 평가 등급(Disability Rating Scale, DRS), 또는 균형 오차 산정 시스템(Balance Error Scoring System, BESS) 평가 중 하나, 둘, 셋, 또는 넷을 수행하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 대상체의 SAC, SCAT5, DRS, 또는 BESS 점수 중 하나, 둘, 셋, 또는 넷의 개선을 초래한다.

[0186] 일부 구현예에서, 방법은 장애 평가 등급(DRS)을 수행하여 TBI를 갖는 대상체에서의 개선을 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아미노산 엔티티를 포함하는 조성물의 투여는 환자의 DRS 점수 감소를 초

래한다. DRS는 문헌[Neese et al., Brain Inj. 2000 Aug;14(8):719-24]에 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0187] 일부 구현예에서, 방법은 인지 자가-평가(SAC)를 수행하여 TBI를 갖는 대상체에서의 개선을 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아미노산 엔티티를 포함하는 조성물의 투여는 환자의 SAC 점수 증가를 초래한다. SAC은 문헌[Neese et al., Brain Inj. 2000 Aug;14(8):719-24]에 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0188] 일부 구현예에서, 방법은 균형 오차 산정 시스템(BESS)을 수행하여 TBI를 갖는 대상체에서의 개선을 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아미노산 엔티티를 포함하는 조성물의 투여는 환자의 BESS 점수 감소를 초래한다. BESS는 문헌[Bell et al., Sports Health. 2011 May; 3(3): 287-295]에 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0189] **투약 요법**

[0190] 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 대상체에서 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두를 개선하기 위해, 예를 들어 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서 신경 손상(예를 들어, 외상성 뇌 손상(TBI) 또는 뇌졸중)을 치료 또는 예방하기 위해, 본원에 기재된 투약 요법에 따라 투여될 수 있다.

[0191] 일부 구현예에서, 조성물은 단일 또는 다중 투약 요법으로 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)을 갖는 대상체에게 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 용량은, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회, 1일 6회, 1일 7회, 또는 그 이상으로 투여된다. 일정 구현예에서, 조성물은 1일 1, 2, 또는 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 또는 2주 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 만성적으로(예를 들어 30일 초과, 예를 들어 31일, 40일, 50일, 60일, 3개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 또는 3년) 투여된다.

[0192] 조성물은 2시간마다, 3시간마다, 4시간마다, 5시간마다, 6시간마다, 7시간마다, 8시간마다, 9시간마다, 또는 10시간마다 대상체(예를 들어, 신경 손상, 예를 들어 TBI 또는 뇌졸중을 갖는 대상체)의 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두에게 투여될 수 있다.

[0193] 일부 구현예에서, 조성물은 식사(예를 들어, 아침식사, 점심식사 또는 저녁식사) 전에 투여된다. 다른 구현예에서, 조성물은 식사(예를 들어, 아침식사, 점심식사 또는 저녁식사)와 동시에 투여된다. 다른 구현예에서, 조성물은 식사(예를 들어, 아침식사, 점심식사 또는 저녁식사) 후에 투여된다. 일정 구현예에서, 조성물은 아침식사 및 저녁식사 후에 투여된다.

[0194] 일부 구현예에서, 조성물은, 예를 들어, 각각의 스틱형 포장에 본원에 기재된 조성물에 포함된 각각의 아미노산 엔티티 양의 33.3% +/- 15%를 포함하는, 3개의 스틱형 포장을 포함한다. 일정 구현예에서, 3개의 스틱형 포장은 1일 2회 투여된다.

[0195] 일부 구현예에서, 조성물은, 예를 들어 각각의 스틱형 포장에 본원에 기재된 조성물에 포함된 각각의 아미노산 엔티티 양의 25% +/- 15%를 포함하는 4개의 스틱형 포장을 포함한다. 일정 구현예에서, 4개의 스틱형 포장은 1일 2회 투여된다.

[0196] 일부 구현예에서, 조성물은, 예를 들어 1일 1 용량, 1일 2 용량, 1일 3 용량, 1일 4 용량, 1일 5 용량, 1일 6 용량, 1일 7 용량, 1일 8 용량, 1일 9 용량, 또는 1일 10 용량(예를 들어, 1일 1 용량 또는 2 용량)으로, 1일 5 그램(g) +/- 20% 내지 150 g +/- 20% 총 아미노산 엔티티, 예를 들어 1일 15 g +/- 20% 내지 100 g +/- 20% 총 아미노산 엔티티의 용량으로 투여된다.

[0197] 일부 구현예에서, 조성물은 1일 15 g +/- 20% 내지 100 g +/- 20% 총 아미노산 엔티티의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서 조성물은 1일 20 g +/- 20%, 25 g +/- 20%, 30 g +/- 20%, 33 g +/- 20%, 34 g +/- 20%, 35 g +/- 20%, 40 g +/- 20%, 45 g +/- 20%, 50 g +/- 20%, 53 g +/- 20%, 54 g +/- 20%, 55 g +/- 20%, 60 g +/- 20%, 65 g +/- 20%, 70 g +/- 20%, 75 g +/- 20%, 80 g +/- 20%, 또는 85 g +/- 20% 총 아미노산 엔티티의 투여량으로 투여된다.

[0198] 일부 구현예에서, 조성물은 2 g +/- 20% 내지 60 g +/- 20% 총 아미노산 엔티티의 투여량으로, 예를 들어 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회, 또는 1일 6회(예를 들어, 1일 2회) 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 2 g +/- 10% 내지 10 g +/- 20%, 10 g +/- 20% 내지 20 g +/- 20%, 20 g +/- 20% 내지 40 g +/- 20%, 또는 40 g +/- 20% 내지 60 g +/- 20% 총 아미노산 엔티티의 용량으로, 예를 들어 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회(예를 들어, 1일 2회) 투여된다. 일정 구현예에서, 조성물은 1일 2회 10 g +/- 20% 내지 20 g +/- 20% 총 아

미노산 엔티티, 예를 들어 1일 2회 17 g +/- 20% 총 아미노산 엔티티의 용량으로 투여된다. 일정 구현예에서, 조성물은 1일 2회 20 g +/- 20% 내지 40 g +/- 20% 총 아미노산 엔티티, 예를 들어 1일 2회 27 g +/- 20% 총 아미노산 엔티티의 용량으로 투여된다.

[0199] 일부 구현예에서, 조성물은 10 g +/- 20%, 15 g +/- 20%, 16 +/- 20%, 17 +/- 20%, 18 +/- 20%, 19 +/- 20%, 20 g +/- 20%, 21 g +/- 20%, 22 g +/- 20%, 23 g +/- 20%, 24 g +/- 20%, 25 g +/- 20%, 26 g +/- 20%, 27 g +/- 20%, 28 g +/- 20%, 29 g +/- 20%, 30 g +/- 20%, 35 g +/- 20%, 40 g +/- 20%, 45 g +/- 20%, 또는 50 g +/- 20%의 투여량으로, 예를 들어, 1일 2회 투여된다. 일정 구현예에서, 조성물은 1일 2회 17 g +/- 20%의 투여량으로 투여된다. 일정 구현예에서, 조성물은 1일 2회 27 g +/- 20%의 투여량으로 투여된다.

[0200] **활성 모이어티 및 약학적 조성물의 생산**

[0201] 본 개시내용은 전술한 본 발명의 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)을 생산 또는 제조하는 방법을 특징으로 한다. 조성물을 제조하는 데 사용되는 아미노산 엔티티는 분산 및/또는 가용화를 돕기 위해 응집, 및/또는 인스턴트화될 수 있다.

[0202] 조성물은 다음의 공급원으로부터의 아미노산 엔티티를 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 다른 공급원이 사용될 수 있다: 예를 들어 FUSI-BCAA™ 인스턴트화된 블렌드(2:1:1 중량비로 L-류신, L-이소류신 및 L-발린), 인스턴트화된 L-류신, 및 다른 산이 기업[Ajinomoto Co., Inc.]으로부터 입수될 수 있다. 제약 등급 아미노산 엔티티 원료는 약학적 아미노산 엔티티 제품의 제조에 사용될 수 있다. 식품(또는 보충제) 등급 아미노산 엔티티 원료는 식이 아미노산 엔티티 제품의 제조에 사용될 수 있다.

[0203] 본 개시내용의 조성물을 생산하기 위해, 다음의 일반적인 단계가 사용될 수 있다: 출발 물질(개별 아미노산 엔티티 및 부형제)이 블렌딩 유닛에서 블렌딩된 후, 블렌드 균일성 및 아미노산 엔티티 함량 검증, 및 블렌딩된 분말을 스틱형 포장 또는 다른 단위 투약 형태로 충전될 수 있다. 스틱형 포장 또는 다른 단위 투약 형태의 함량은 경구 투여에 사용할 때 물에 분산될 수 있다.

[0204] 본 발명의 식품 보충제 및 의료 영양 조성물은 경구 투여에 적합한 형태일 것이다.

[0205] 원료, 예를 들어 제약 등급 아미노산 엔티티 및/또는 부형제를 조성물로 조합할 때, 오염물이 조성물에 존재할 수 있다. 조성물은 조성물이 실질적으로 오염물을 포함하지 않을 때(예를 들어, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01, 또는 0.001%(w/w) 미만을 포함) 오염 수준에 대한 기준을 충족시킨다. 일부 구현예에서, 본원의 방법에 기재된 조성물은 오염물을 포함하지 않는다. 오염물로는 조성물 내에 의도적으로 존재하는 것이 아닌 임의의 물질(예를 들어, 제약 등급 아미노산 엔티티 및 부형제, 예를 들어, 경구 투여 성분은 의도적으로 존재할 수 있음) 또는 조성물의 제품 품질 파라미터에 부정적인 영향을 미치는 임의의 물질(예를 들어, 대상체에서의 부작용, 효능 감소, 안정성/저장 수명 감소, 변색, 악취, 나쁜 맛, 나쁜 질감/구강촉감, 또는 조성물의 성분의 분리 증가)이 포함된다. 일부 구현예에서, 오염물로는 미생물, 엔도톡신, 금속, 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 구현예에서, 조성물의 각각의 몫의, 예를 들어, 금속, 레시틴, 콜린, 엔도톡신, 미생물, 또는 다른 오염물(예를 들어, 원료 유래의 오염물)에 의한 오염 수준은 음식에서 허용되는 수준 미만이다.

[0206] **부형제**

[0207] 본 개시내용의 아미노산 조성물은 하나 이상의 부형제와 배합되거나 제형화될 수 있다. 적합한 부형제의 비-제한적 예로는 미각촉진제, 향미제, 완충제, 보존제, 안정화제, 결합제, 압축제, 활택제, 분산 증강제, 붕해제, 향미제, 감미제, 및 착색제가 포함된다.

[0208] 일부 구현예에서, 부형제는 완충제를 포함한다. 적합한 완충제의 비-제한적인 예로는 시트르산, 소듐 시트레이트, 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 바이카르보네이트, 칼슘 카르보네이트, 및 칼슘 바이카르보네이트가 포함된다.

[0209] 일부 구현예에서, 부형제는 보존제를 포함한다. 적합한 보존제의 비-제한적 예로는 알파-토코페롤 및 아스코르베이트와 같은 산화방지제, 및 파라벤, 클로로부탄올, 및 페놀과 같은 항균제가 포함된다.

[0210] 일부 구현예에서, 조성물은 부형제로서 결합제를 포함한다. 적합한 결합제의 비-제한적 예로는 전분, 전호화분 전분, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐옥소아졸리돈, 폴리비닐알코올, C12-C18 지방산 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리올, 당류, 올리고당류, 및 이들의 조합이 포함된다.

- [0211] 일부 구현예에서, 조성물은 부형제로서 활택제를 포함한다. 적합한 활택제의 비-제한적인 예로는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 징크 스테아레이트, 수소화된 식물성 오일, 스테로텍스, 폴리옥시에틸렌 모노스 테아레이트, 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 소듐 벤조에이트, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 및 경질 미네랄 오일이 포함된다.
- [0212] 일부 구현예에서, 조성물은 부형제로서 분산 증강제를 포함한다. 적합한 분산제의 비-제한적 예로는 전분, 알긴 산, 폴리비닐피롤리돈, 구아 검, 카올린, 크산탄 검, 벤토나이트, 정제된 목재 셀룰로스, 소듐 전분 글리콜레이트, 이소 비정질 실리카이트, 및 높은 HLB 유화제 계면활성제로서의 미정질 셀룰로스가 포함된다.
- [0213] 일부 구현예에서, 조성물은 부형제로서 봉해제를 포함한다. 일부 구현예에서, 봉해제는 비-발포성 봉해제이다. 적합한 비-발포성 봉해제의 비-제한적 예로는 옥수수 전분, 감자 전분, 이의 전호화분 및 개질된 전분과 같은 전분, 감미료, 벤토나이트와 같은, 점토, 미정질 셀룰로스, 알기네이트, 소듐 전분 글리콜레이트, 한천, 구아, 로커스트 콩, 카라야, 페시틴, 및 트라가칸트와 같은 검이 포함된다. 일부 구현예에서, 봉해제는 발포성 봉해제이다. 적합한 발포성 봉해제의 비-제한적 예로는 시트르산과 조합된 소듐 바이카르보네이트, 및 타르타르산과 조합된 소듐 바이카르보네이트가 포함된다.
- [0214] 일부 구현예에서, 부형제는 향미제를 포함한다. 향미제는 합성 향미 오일 및 향미 향료; 천연 오일; 식물, 잎, 꽃, 및 열매 유래의 추출물; 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 향미제는 시나몬 오일; 윈터그린 오일; 페퍼민트 오일; 클로버 오일; 헤이 오일; 아니스 오일; 유칼립투스; 바닐라; 레몬 오일, 오렌지 오일, 포도 및 그레이프프루트 오일과 같은 시트러스 오일; 및 사과, 복숭아, 배, 딸기, 라스베리, 체리, 자두, 파인애플, 및 살구를 포함하는 열매 에센스로부터 선택된다.
- [0215] 일부 구현예에서, 부형제는 감미제를 포함한다. 적합한 감미제의 비-제한적인 예로는 글루코스(옥수수 시럽), 텍스트로스, 전화당, 프룩토스, 및 이들의 혼합물(담체로 사용되지 않을 때); 사카린 및 소듐 염과 같은 이의 다양한 염; 아스파르탐과 같은 디펩티드 감미제; 디하이드로찰론 화합물, 글리시리진; 스테비아 레바우디아나 (*Stevia Rebaudiana*)(스테비오시드); 수크랄로스과 같은 수크로스의 클로로 유도체; 및 소르비톨, 만니톨, 실리 톨과 같은 당 알콜, 등이 포함된다. 수소화된 전분 가수분해물 및 합성 감미제 3,6-디하이드로-6-메틸-1,2,3-옥 사티아진-4-온-2,2-디옥사이드, 구체적으로 포타슘 염(아세술팜-K), 및 이의 소듐 및 칼슘 염이 또한 고려된다.
- [0216] 일부 구현예에서, 조성물은 착색제를 포함한다. 적합한 착색제의 비-제한적인 예로는 식품, 약물 및 화장품 색 상(FD&C), 약물 및 화장품 색상(D&C), 및 외용 약물 및 화장품 색상(Ext. D&C)이 포함된다. 착색제는 염료 또는 이의 상응하는레이크(lake)로 사용될 수 있다.
- [0217] 구체적인 부형제로는 시트르산, 레시틴(예를 들어, 알콜렉(Alcolac) F100), 감미제(예를 들어, 수크랄로스, 수 크랄로스 미분화된 NF, 아세술팜 포타슘(예를 들어, Ace-K)), 분산 증강제(예를 들어, 크산탄 검(예를 들어, 티 각산 래피드-3(Ticaxan Rapid-3))), 향미제(예를 들어, 바닐라 커스타드 #4306, 천연 오렌지 WONF #1326, 라임 865.0032U, 및 레몬 862.2169U), 쓴맛 차폐제(예를 들어, 936.2160U), 및 천연 또는 인공 착색제(예를 들어, FD&C 노랑 6): 중 하나 이상이 포함될 수 있다. 각각의 스틱형 포장에 대한 예시적인 성분 함량은 표 4에 나타 나 있다.

표 4

각각의 스틱형 포장의 성분 함량.

성분	등급	기능	공급원; 코멘트
아미노산	USP	활성 약학적 성분 (API)	다양한 공급원; 비-인스턴트화된 형태(MFG 규모)
시트르산	USP	pH, 향미	스펙트럼 켈스(Spectrum Chems); f(부피)≤1.0% w/v
아세솔팜 K	NF	감미(빠른 개시)	스펙트럼 켈스; 목표 1 감미제
수크랄로스	NF	감미(느린 개시)	스펙트럼 켈스; WHO ADI≤15 mg/kg
레시틴(알레콜렉 F100)	FCC	습윤제	아메리칸 레시틴 컴퍼니(American Lecithin Company)
크산탄 검	FCC	안정화제/증점제	TIC 검(TIC Gums); f(부피)≤0.5% w/v
바닐라 커스타드(인공)	GRAS	맛/향기	데이비드 마이클(David Michael); 황 차폐
오렌지(천연 및 WONF)	GRAS	1° 향미	데이비드 마이클; 시트러스 프로파일이 낮은 pH와 매칭
라임(천연 및 WONF)	GRAS	2° 향미	FONA; 단일 향미 공급자
레몬(천연 및 인공)	GRAS	2° 향미	FONA; 단일 향미 공급자
맛 조절제	GRAS	쓴맛 차폐	FONA; 낮은 부피에서 유용
FD&C 노랑 6 호	USP	착색	센시언트(Sensient); 향미 프로파일에 매칭

[0218]

[0219]

또 다른 구현예에서, 부형제는 시트르산, 감미제(예를 들어, 수크랄로스), 크산탄 검, 향기 체제(예를 들어, 바닐라 커스타드 #4036), 향미제(예를 들어, 천연(Nat) 오렌지 WONF #1362), 및 착색제(예를 들어, FD&C 노랑 6)에 제한되고, 예를 들어 부형제는 레시틴을 특이적으로 제외한다(표 5).

표 5

각각의 스틱형 포장의 예시적인 함량.

성분	등급	기능
아미노산	USP	활성 약학적 성분(API)
시트르 산	USP	pH, 향미
수크랄로스	NF	감미(느린 개시)
크산탄 검	FCC	안정화제/증점제
바닐라 커스타드(인공)	GRAS	향기
오렌지(천연+WONF)	GRAS	1° 향미
FD&C 노랑 6 호	USP	착색

[0220]

[0221]

식이 조성물

[0222]

아미노산 엔티터를 포함하는 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은, 예를 들어 의료용 식품, 기능성 식품, 또는 보충제로부터 선택되는, 식이 조성물로 제형화되고 사용될 수 있다. 이러한 구현예에서, 원료 및 최종 제품은 식품 제품의 기준을 충족시켜야 한다.

- [0223] 본원에 개시된 양태 및 구현예 중 임의의 것의 조성물은, 예를 들어 의료용 식품, 기능성 식품, 또는 보충제로부터 선택되는, 식이 조성물로서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 식이 조성물은 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법에 사용하기 위한 것이다. 조성물은 대상체에서 신경 기능 또는 인지 기능 중 하나 또는 둘 모두를 개선하기 위한 식이 조성물에 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0224] 일부 구현예에서, 식이 조성물은 의료용 식품, 기능성 식품, 또는 보충제로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 조성물은 본원에 기재된 조성물을 포함하는 영양 보충제, 식이 제제, 기능성 식품, 의료용 식품, 식품, 또는 음료의 형태이다. 일부 구현예에서, 대상체의 신경 손상(예를 들어, 외상성 뇌 손상(TBI) 또는 뇌졸중)의 관리에 사용하기 위한 본원에 기재된 조성물을 포함하는 영양 보충제, 식이 제제, 기능성 식품, 의료용 식품, 식품, 또는 음료.
- [0225] 본 개시내용은 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 식이 조성물) 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, a) TCA 회로 보전 또는 ATP 생산 감소; b) 미토콘드리아 칼슘 유입 증가; c) 자유 라디칼 또는 반응성 산화성 종(ROS) 증가; d) 예를 들어 비정상 미세아교 세포 또는 정상세포 중 하나 또는 둘 모두의 활성화로부터의, 염증-유발 사이토카인 증가; e) 염증-유발 신호에 대한 미세아교 세포 반응(예를 들어, M1 미세아교 세포 표현형에서 M2 미세아교 세포 표현형으로) 증가; f) 신경 신호전달(예를 들어, 해마 신호전달) 감소; g) 염증(예를 들어, 뇌 조직의 염증) 증가; h) 이온 플럭스 감소; i) 미토콘드리아 기능 감소; 또는 j) 시냅스 기능 장애 감소: 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 또는 모두를 개선하는 방법을 특징으로 한다.
- [0226] 본 개시내용은 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 식이 조성물) 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)을 갖는 대상체에 영양 지원 또는 보충을 제공하는 방법을 특징으로 한다.
- [0227] 본 개시내용은 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 식이 조성물) 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)의 관리에 도움이 되는 영양 지원 또는 보충을 제공하는 방법을 특징으로 한다.
- [0228] 일부 구현예에서, 대상체는 TBI의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 경도의 TBI의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 만성 외상성 뇌병증의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 스포츠-관련 부상의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 스포츠-관련 사건 또는 경도의 둔기 외상 중 하나 또는 둘 모두에 의해 야기되는 mTBI의 위험이 있거나 이를 갖고 있다.
- [0229] 일부 구현예에서, 대상체는 뇌졸중의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 허혈성 뇌졸중의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 급성 허혈성 뇌졸중의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 출혈성 뇌졸중의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 뇌내 출혈 또는 지주막하 출혈의 위험이 있거나 이를 갖고 있다. 구현예에서, 대상체는 급성 중뇌 동맥(MCA) 허혈성 뇌졸중을 앓고 있다. 구현예에서, 대상체는 처음 겪는 뇌졸중을 갖는다(예를 들어, 대상체는 이전의 뇌졸중 병력이 없다). 구현예에서, 대상체는 이전에 뇌졸중을 가졌다(예를 들어, 대상체는 1, 2, 3, 4회, 또는 그 이상의 이전 뇌졸중 사건을 가졌다).
- [0230] 조성물은 대상체(예를 들어, 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)이 없는 대상체)의 식이 관리 방법에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)을 갖지 않는다.
- [0231] 일부 구현예에서, 대상체는 스포츠-관련 부상의 위험이 있거나 이를 갖고 있다.
- [0232] **바이오마커**
- [0233] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것은 신경 손상(예를 들어, 외상성 뇌 손상(TBI) 또는 뇌졸중)을 갖는 대상체에게 본원에 기재된 본 발명의 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)을 투여하는 것의 효과성을 평가하거나 모니터링하는 것을 포함할 수 있다. 방법은 조성물에 대한 효과성 값을 획득하여, 값이 치료법의 효과성을 나타내는 것을 포함한다.
- [0234] 구현예에서, 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)을 갖는 대상체를 치료하는 것에 있어서 조성물에 대한 효과성 값은 다음 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)의 척도를 포함한다: a) 글루타티온(GSH) 수준; b) 신경미세섬유 경쇄(NF-L) 수준; c) 인산화 타우(p-tau) 수준; d) 총 타우 수준; e) 유비퀴틴 C-말단 가수 분해 효소 1(UCHL-1) 수준; 또는 f) 신경교 섬유질 산성 단백질(GFAP) 수준.
- [0235] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, a) 내지 f) 중 하나 이상의 척도는 신경 손상(예를 들어,

TBI 또는 뇌졸중)을 갖는 대상체로부터 획득된 샘플로부터 취득된다. 일부 구현예에서, 샘플은 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플) 또는 조직 샘플(예를 들어, 뇌 조직 샘플)로부터 선택된다.

[0236] 일부 구현예에서, a) 내지 f) 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)의 수준은 신경 손상(예를 들어, TBI 또는 뇌졸중)을 갖는 대상체로부터의 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플)에서 평가된다. 일부 구현예에서, 대상체는 스포츠-관련 부상을 갖고 있다.

[0237] 일부 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 조성물을 받기 전, 받는 동안, 또는 받은 후에 평가된다.

[0238] 일부 구현예에서, (예를 들어, 본원에 기재된 투약 요법으로의) 아미노산 엔티티를 포함하는 조성물의 투여는 다음 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 초래한다: a) GSH 수준 증가; b) NF- κ B 수준 감소; c) p-타우 수준 감소; d) 총 타우 수준 감소; e) UCHL-1 수준 감소; 또는 f) GFAP 수준 감소.

[0239] **실시예**

[0240] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 제시되나, 어떠한 방식으로든 그 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 해석되어서는 안된다.

[0241] **실시예 1. 아미노산 조성물로 처리된 미세아교 세포에서의 사이토카인 수준.**

[0242] 신경염증 및 미세아교 세포 활성화는 외상성 뇌 손상(TBI) 후 수선 및 회복의 핵심 매개자이다. 그러나, 최근의 임상 및 실험실 데이터는 TBI가, 일부 사례에서 수 년 동안 지속되는 지속적 신경염증 및 미세아교 세포 활성화를 야기할 수 있으며, 만성 신경변성, 치매 및 뇌병증으로 이어질 수 있음을 나타냈다. 중증의 TBI를 갖는 성인에서의 TBI 바이오마커에 대한 전향적 연구는 IL-1 β , IL-6, CXCL8, IL-10, 및 종양 괴사 인자(TNF α)의 혈청 수준이 만성적으로 증가되는 것을 보여주었다.

[0243] 강아지의 목을 자르고, 두개골에서 뇌를 제거하여, 피질을 절개하고 얼음 위의 칼슘 및 마그네슘 없는 헵크스 평형 염 용액(Calcium and Magnesium free Hanks Balanced Salt Solution, CMF-HBSS) 내에 수집했다. 피질을 chop 용액(CMF-HBSS)에서 멸균 면도날로 썰고 수조에서 37°C에서 20분 동안 15 ml 멸균 플라스틱 시험관 내 2 ml 분해 용액(CMF-HBSS 중 0.25% 트립신)에서 분해시켰다. 분해 용액을 가능한 한 많이 제거한 후(약 1 ml), 3 ml 정지 용액(FCS 중 0.01% DN아제 I 및 0.5% 트립신 저해제)을 첨가하여 분해를 정지시켰다. 볼로 끝마무리한 파스퇴르 파이펫을 이용하여 피질을 10회 내지 15회 분쇄하고 300 g에서 5분 동안 원심분리 하였다. 강아지당 1 ml 영양 배지(DMEM 중 10% FCS, 1% 페니실린-스트렙토마이신, 2 mM L-글루타민)에 펠렛을 재현탁시켰다. 14 ml 영양 배지를 함유하는 폴리-D-리신 사전-코팅된 T75 플라스크에(플라스크 당 1 마리 강아지) 세포를 시딩 하였다. 배지를 3일 내지 4일마다 교체하고 세포를 약 14 일 동안 37°C, 95% 습도 및 5% CO₂에서 배양 후 미세아교 세포를 수확하였다.

[0244] 약 14일의 구축 후 37°C에서 2시간 동안 200 rpm으로 T75 플라스크를 진탕시킴으로써 미세아교 세포를 수확하였다. 미세아교 세포가 분리되었음을 확인하는 육안 검사 후, 미세아교 세포를 함유하는 상청액을 50 ml 시험관으로 옮기고(1 플라스크로부터의 상청액을 1 시험관으로) 300 g에서 10분 동안 원심분리 하였다. 펠렛화된 미세아교 세포를 2 ml의 영양 배지에 재현탁시켰다. 코팅되지 않은 플레이트 1x10⁵ 세포/웰(96 웰 플레이트)로 미세아교 세포를 시딩하고 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션 하였다. 그 후 플레이트를 100 rpm에서 5분 동안 흔들어 회소돌기아교세포를 분리시켰다. 회소돌기아교세포를 함유하는 배지를 새로운 배지로 교환하고 미세아교 세포를 37°C에서 2일 동안 인큐베이션 후 LPS 처리하였다. LPS 자극 24 h 전에 단일 아미노산 및 조합물을 투여하였다. 다음으로, LPS 자극 1 h 전에, 배지를 아미노산 또는 조합물을 함유하는 처리 배지(DMEM, 5% FBS, 2 mM L-글루타민)로 교체하였다. 나머지 배양 기간 동안 세포를 처리 배지에서 유지시켰다. 세포를 처리 배지로 교체한 후 1시간에, 세포를 총 12 h 동안 LPS(100 ng/ml)로 자극하였다. 비히클로 처리된 세포, LPS 단독은 대조군으로서 작용하였다.

[0245] 12 h의 LPS 자극 후, 세포 상청액을 수집하고 사이토카인 IL-6 및 TNF α 를 측정하였다.

[0246] 실험은 모든 군에 대해 6회 기술적 반복으로 수행하였다.

[0247] **사이토카인 측정**

[0248] LPS 자극 후 12 h에 수집된 일차 미세아교 세포의 상청액에서 TNF α 및 IL-6 수준을 측정하였다. 사이토카인은 제조사의 지시에 따라 면역 흡착 분석(U-PLEX 주문제작 마우스 사이토카인, 메조스케일 디스커버리(Mesoscale Discovery))으로 측정하고 키트에 제공된 보정 곡선과 비교하여 평가하였다. 결과는 ml 당 pg로 제공된다.

[0249] **결과:**

[0250] 표 6은 LPS 자극으로 처리된 비히클과 비교하여 LPS로 활성화되고 아미노산 조합으로 처리된 마우스 미세아교 세포에서의 IL-6 단백질 수준을 나타낸다. IL-6은 L(L-류신), I(L-이소류신), V(L-발린), N-아세틸시스테인 (NAC), 아세틸-L-카르니틴(ALCAR)), 및 크레아틴(CR); LIV/NAC/ALCAR; LIV/NAC; 및 NAC에 의해 감소된다. LIV/NAC는 IL-6에 대한 LIV 및 NAC의 효과를 강화한다. LIV/NAC/ALCAR/CR 및 LIV/NAC/ALCAR는 IL-6에 대한 단일 성분의 효과를 강화한다.

표 6

LPS로 활성화되고 아미노산 조합으로 처리된 마우스 미세아교 세포에서의 IL-6 단백질 수준.

아미노산 보충	농도(X)	IL-6 측정							
		평균	표준편차	반복 수	LPS 에 대한 P-값	LIV 에 대한 P-값	NAC 에 대한 P-값	CR 에 대한 P-값	ALCAR 에 대한 P-값
LIV/NAC/ALCAR/CR	2.5 mM/1 mM/1 mM	37198	10852	6	0.0013	0.0449	0.1075	0.0038	0.0050
LIV/NAC/ALCAR	2.5 mM/1 mM	39052	8236	6	0.0009	0.0498	0.1229		0.0041
LIV/NAC	2.5 mM/1 mM	35100	6097	6	0.0002	0.0113	0.0149		
LIV	2.5 mM	52671	12486	6	0.0894				
NAC	1 mM	46749	7574	6	0.0069				
CR	1 mM	56492	6435	6	0.1170				
ALCAR	1 mM	59600	10803	6	0.3688				

[0251]

[0252] 표 7은 LPS 자극으로 처리된 비히클과 비교하여 LPS로 활성화되고 아미노산 조합으로 처리된 마우스 미세아교 세포에서의 TNF α 단백질 수준을 보여준다. TNF α 는 LIV/NAC/ALCAR/CR, LIV/NAC/ALCAR, LIV/NAC 및 NAC에 의해 감소된다. LIV/NAC는 TNF α 에 대한 LIV 및 NAC의 효과를 강화한다. LIV/NAC/ALCAR/CR 및 LIV/NAC/ALCAR은 TNF α 에 대한 단일 성분의 효과를 강화한다.

표 7

LPS로 활성화되고 아미노산 조합으로 처리된 마우스 미세아교 세포에서의 TNF α 단백질 수준.

아미노산 보충	농도(X)	TNF α 측정							
		평균	표준편차	반복 수	LPS 에 대한 P-값	LIV 에 대한 P-값	NAC 에 대한 P-값	CR 에 대한 P-값	ALCAR 에 대한 P-값
LIV/NAC/ALCAR/CR	2.5 mM/1 mM/1 mM	8997	1791	6	<0.0001	0.0097	0.0010	<0.0001	<0.0001
LIV/NAC/ALCAR	2.5 mM/1 mM	9992	1031	6	<0.0001	0.0209	0.0016		<0.0001
LIV/NAC	2.5 mM/1 mM	10752	1175	6	<0.0001	0.0607	0.0055		
LIV	2.5 mM	13513	2977	6	0.0089				
NAC	1 mM	14814	2564	6	0.0283				
CR	1 mM	17884	1901	6	0.9903				
LCAR	1 mM	21897	3334	6	0.0226				

[0253]

- [0254] 실시예 2. TBI의 래트 모델에서의 아미노산 조성물의 효능 평가.
- [0255] 찰스 리버(Charles River)의 성체 수컷, 스프라그-다울리(Sprague-Dawley) 래트(250 g 내지 350 g)를 사용했다. 동물을 마이크로아이스레이터(microisolator) 장착된 폴리카르보네이트 래트 케이지 내에 케이지 당 2 마리씩 수용하고 7일까지 동안 적응시켰다. 적절한 건강 및 적합성을 보장하기 위해 연구 개시 전에 모든 래트를 검사하고, 만지고, 무게측정 하였다. 연구 과정 동안, 12/12 명/암 주기를 유지하였다. 실온은 20 내지 23 °C로 유지하였고 상대 습도는 약 50%로 유지하였다. 연구 기간 동안 음식 및 물을 임의 급식으로 제공하였다. 처리 군에 걸쳐 동물을 무작위로 할당하였다.
- [0256] 여러 TBI 동물 모델 중에서, 제어된 피질 충격(Controlled Cortical Impact, CCI) 모델이 가장 많이 사용되며 상업적으로 이용 가능한 유일한 것이다. 다른 모델과 비교하여, CCI 모델은 시간, 속도 및 충격 깊이와 같은 모든 기계적 인자에서 제어될 수 있고, 더욱이, 재현성이 높으며 낮은 사망률을 갖는다. CCI 모델은 뇌진탕, 타박상, 외상성 축삭 손상, 출혈 및 신경 염증과 같은 인간 TBI에서 보이는 모든 주요 병리학적 특징을 공유한다 (Xiong Y. et al., 2013 Nature Reviews Neuroscience). 방시상 피질에 대한 제어된 피질 충격(CCI)은 전자적 피질 타박상 장치(Custom Design&Fabrication, Inc [CDF], Richmond, VA)에 의해 생성되었다. 이 장치는 황동이 끝에 붙여진 구금기(brass-tipped impounder)(Scheff et al., 1997)를 사용하여 뇌의 노출된 영역에 타박상 손상을 확실하게 생성한다. 래트를 이소플루란(5%) 및 O2(300 cm³/분)로 마취시키고, 입체 정위 틀에 올렸다. 무균 조건 하에서, 움즈러드는 두피 및 근막에 시상 절개를 수행하여 두개골을 노출시켰다. 이어서, 직경 6-mm의 천공 드릴을 사용하여, 정수리점(bregma)과 람다 사이의 중간에, 시상 봉합선에 대해 약 4 mm 측면인 중심에 있는 두개골을 열었다. CCI 뇌 손상은 다음의 파라미터를 사용하여 전자적으로 추진되는 컴퓨터-제어 피스톤에 부착된 5-mm-직경의 둥근 황동 충격기를 사용하여 생성하였다: 속도=2.5 m/s; 깊이=3 mm; 지속 시간=100 ms). CCI 후, 임의의 피질 표면 출혈을 제어하였고 근막 및 두피를 봉합하였다. 동물을 가온된 회복실에서 회복 되도록 두고 적절한 수술-후 관리를 취했다.
- [0257] 수술 당일, 0일차에, 동물에게 수술 30분 이내 TBI 직후에 투약하였다. 처리는 그 뒤 연속 14일 동안 1일 2회 경구로 전달하였다. 용량 부피는 10 mL/kg이었다.
- [0258] 다음의 군 각각에 15 마리의 래트를 사용하였다:
- [0259] 1. 모조 비히클
- [0260] 2. TBI 비히클
- [0261] 3. TBI 아미노산 조성물 1(L-류신, L-이소류신, L-발린, N-아세틸시스테인(NAC), 및 아세틸-L-카르니틴(ALCAR)) 저용량
- [0262] 4. TBI 아미노산 조성물 1 고용량
- [0263] 5. TBI 아미노산 조성물 2(L-류신, L-이소류신, L-발린, NAC, ALCAR, 및 크레아틴(CR)) 저용량
- [0264] 6. TBI 아미노산 조성물 2 고용량
- [0265] 평균대 균형 테스트는 부상 후 동물의 전정운동 반사 활동을 검사했다. 동물들을 60초 동안 평균대 위에서 균형을 유지하도록 수술 전에 훈련시켰다. 래트는 부상 후 첫 주 동안 3일차, 5일차, 및 7일차에 테스트하였다. 거친 표면을 갖는 1.5 cm 폭의 현수된 좁은 평균대 위에 각각의 동물을 부드럽게 놓았다. 평균대 위에 계속 있는 지속 시간을 최대 컷오프 시간 60초로 측정하였다. 각각의 동물은 테스트 일 당 3회의 시험을 받았으며 시험에서 평균대어 평균대 균형 시간을 얻었다. 동물이 떨어지는 경우 부상을 방지하기 위해 쿠션 패드를 평균대 아래에 배치되었다.
- [0266] 손상 후 평균대 균형에 대한 아미노산 조성물로의 TBI 치료 효과를 도 1에 나타내었다. 손상 전, 모든 동물은 적어도 60초 동안 평균대 위에서 균형을 유지할 수 있었다. 3일차 및 5일차에, 모조 동물은 비히클-처리된 대조군보다 유의하게 더 오랫동안 균형을 유지할 수 있었다. 손상 후 7일차에, 아미노산 조성물 1 저용량 및 고용량 및 아미노산 조성물 2 저용량 및 고용량으로 처리된 동물은 모두 비히클-처리된 대조군과 비교하여 유의하게 개선된 균형 시간을 나타냈다.
- [0267] 뉴로큐브(NeuroCube)® 플랫폼은 컴퓨터 화상을 사용하여 신경 장애, 통증 및 신경병증의 설치류 모델에서 보행 기하학적 구조 및 보행 역학의 변화를 감지한다. 이 플랫폼은 완전히 자동화되어 있으며 보행 기하학적 구조 및

보행 역학(자세, 흔들림, 추진력 등) 모두를 포착한다.

[0268] 래트를 5분 테스트를 위해 뉴로큐브® 플랫폼 내에 두었다. 질병 표현형(증상 기술어)을 정의하는 수집된 특징 중 가장 지배적인 것을 식별하고 순위를 매겼다. 복잡한 생물정보학 알고리즘을 사용하여 모조와 CCI 래트 사이의 구별 확률을 계산하고 질병 표현형을 역전시키는 테스트 화합물의 능력을 검출하였다.

[0269] 도 3 및 도 4는 특징의 도표 표현을 제공하고, 가중치 있는 특징(모델을 정의하는 데에 대한 기여에 따라 가중치)에 대한 화합물의 효과에 기반한 전체 회복 퍼센트를 포함하여, 테스트 화합물이 각각의 특징을 정상화하는 정도를 나타낸다. 손상 후 10일차에 래트를 테스트하였다.

[0270] 뉴로큐브® 테스트 결과는 도 3 및 도 4에 나타나 있다. 10 일차의 뉴로큐브 테스트는 모조 수술 대조군과 TBI+비히클 군 사이에 75%로 구별을 나타냈다(도 2). 모든 특징에 걸친 회복의 일부 증거는 아미노산 조성물로의 처리에서 검출되었다(도 3). 아미노산 조성물 2 저용량(50%, p=0.144) 및 아미노산 조성물 1 고용량(37% p=0.242)에서 모든 특징에 걸친 최고 회복 퍼센트를 관찰하였다. 뉴로큐브®는 아미노산 조성 2 저용량으로의 처리가 모든 특징에 걸친 50%에 가까운 회복을 생성함을 감지했다. 새로운 특징-모조 대조군 쪽으로 회복의 방향이 아닌 부작용의 출현은 모든 아미노산 조성물 처리 군에서 7% 내지 10%로 제한되었다.

[0271] 실시예 3. 아미노산 조성물을 이용한 TBI를 갖는 대상체의 처리.

[0272] 본원에 기재된 연구는 TBI 환자에게의 아미노산 포함 조성물 투여를 특징으로 한다. 임의의 스포츠 관련 사건 또는 두부 둔기 외상에 의해 야기된 경도의 외상성 뇌 손상을 갖는 18세 내지 35세(포함)의 성인 대상체에게 아미노산 조성물을 투여할 것이다. 조성물은 L-류신, L-이소류신, L-발린, N-아세틸시스테인(NAC), 및 아세틸-L-카르니틴(ALCAR)을 포함한다(표 8). 대상체는 1일 총 34.2 g을 위해 1일 2회 약 17.1 g의 아미노산 조성물을 받을 것이다.

표 8

TBI를 갖는 대상체의 처리를 위한 아미노산 조성물의 예시적 성분 및 양.

성분:	건조 중량(g) /스틱형 포장:	건조 중량(%) /스틱형 포장:
L-류신	1.6667	24.17
L-이소류신	1.6667	24.17
L-발린	1.6667	24.17
N-아세틸-시스테인	0.5000	7.25
아세틸-L-카르니틴 HCL	0.2359	3.42
부형제	1.1957	16.82
활성 물질(HCL 제외):	5.7000	83.18
총:	6.8957	100.00

[0273]

[0274] 이 연구는 주로 경도의 외상성 뇌 손상(mTBI)을 갖는 성인 대상체에서 8일에 걸쳐 투여된 조성물의 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가하기 위한 것이다. 아미노산 조성물의 안전성 및 내약성은 부작용, 신체적 및 신경학적 검사(EEG, 신경인지 테스트, 및 SCAT5 포함), 임상 실험실 테스트, 활력 징후 측정, 및 심전도(ECG)의 발생으로 결정할 것이다(도 4). 조성물의 약동학적 특성을 결정하기 위해 혈장 아미노산 수준 및 아미노산 대사 산물 농도를 사용할 것이다. 신경 염증과 관련된 혈청 바이오마커(타우, NF-L, UCH-L1, 및 GFAP)의 변화 또한 평가할 것이다.

[0275] 이 15일 연구는 단일-맹검, 위약 대조 2:1(즉, n=20 아미노산 조성물; n=10 위약) 무작위 배정 설계를 활용하여 mTBI를 갖는 성인 대상체에서 1일 2회(BID) 경구로 투여된 아미노산 조성 또는 위약(부형제 및 아미노산 조성물에 매칭된 색상)의 효능, 안전성, 및 내약성을 평가할 것이다. 각각의 용량에 대해, 아미노산 조성물 3개(3)의

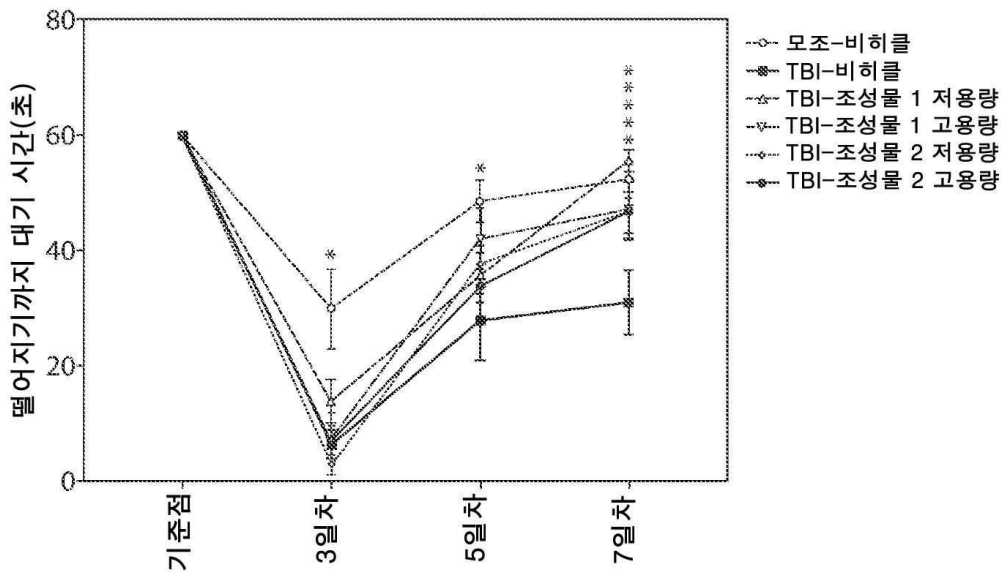
스틱형 포장은 약 12 온스의 물에 용해하여 아침 식사 후 1시간 및 저녁 식사 후 1시간에 취할 것이다. 등록을 위해, 대상체는 훈련된 의료 종사자(예를 들어, 응급실/급성 치료 시설/팀 의사/물리치료사)가 지역 뇌진탕 프로토콜을 사용하여 결정하도록 스포츠-관련 및/또는 두부 둔기 외상에 의한 mTBI(예를 들어 뇌진탕)의 진단 기록을 가질 것이다. mTBI 진단은 부상 사건의 24시간 이하 내에 연구 조사관이 확인할 것이다. 연구 1일차에, 대상체는 식사와 상관없이 연구 제품의 3 회까지의 경구 투여를 받을 수 있다(예를 들어, 무작위 배정 후 30분 이내에 이상적으로는 부상 사건 24시간 이내에 제1 투여; 제1 투여 1시간 내지 3시간 이내이지만 응급실/급성 치료 시설/연구 기관에서 퇴원하기 전에 제2 투여; 그리고 제3 투여는 저녁 식사 후 1시간 또는 취침 시간에 자가-투여됨). 2일차 내지 7일차에, 연구 제품은 1일 2회(BID): 아침 식사 후 1시간 및 저녁 식사 후 1시간에 계속해서 경구로 자가-투여할 것이다. 약동학 평가를 위해 적어도 여덟(8) 시간의 하룻밤 금식 후 8일차에 대상체가 연구 기관으로 돌아올 것이다.

[0276] 본 발명이 바람직한 구현예 및 다양한 교대의 구현예를 참조하여 구체적으로 나타나고 설명되었으나, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 형태 및 세부 사항의 다양한 변화가 이루어질 수 있음이 이해될 것이다.

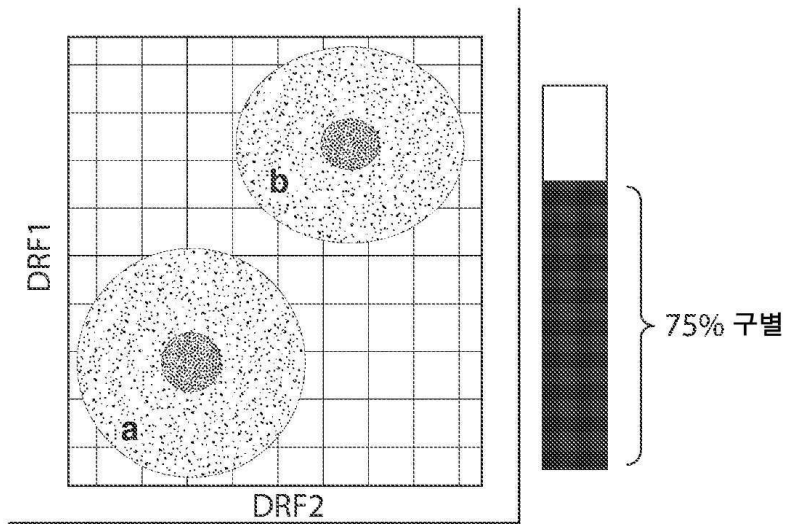
[0277] 본 명세서의 본문 내에서 인용된 모든 참고 문헌, 등록된 특허 및 특허 출원은, 모든 목적을 위해, 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

도면

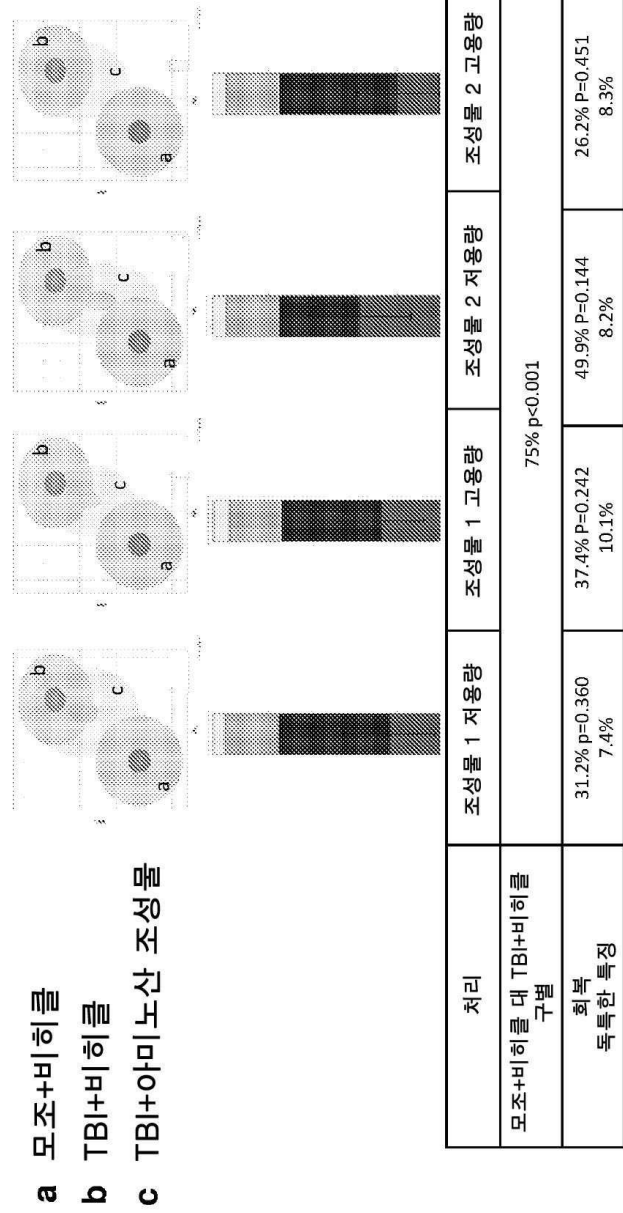
도면1



도면2



도면3



도면4

