



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년01월29일

(11) 등록번호 10-1487852

(24) 등록일자 2015년01월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/195 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

A61K 31/525 (2006.01) **A61K 31/194** (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7014206

(22) 출원일자(국제) 2007년12월14일

심사청구일자 2012년10월31일

(85) 번역문제출일자 2009년07월07일

(65) 공개번호 10-2009-0100385

(43) 공개일자 2009년09월23일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/063970

(87) 국제공개번호 WO 2008/071790

국제공개일자 2008년06월19일

(30) 우선권주장

06026072.6 2006년12월15일

유럽특허청(EPO)(EP)

60/870,200 2006년12월15일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2005077464 A1*

Arch Intern Med. 2002. Vol. 162, pp.

1568-1576*

Muscle Nerve. September 2006. Vol. 34, pp.

265-283*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

티마 파운데이션

리히텐슈타인, 에프엘-9496 발저스, 알테 츠러스
트라쎼 45

(72) 발명자

마투시카-그라이펠클라우, 마르쿠스, 그라프 폰

스위스, 체하-9220 비쇼프스첼, 왈트파크슈트라쎼
6

이누후사, 하루히코

일본, 542-0081 오사카, 오사카시, 주오쿠, 미나
미센마 1-10-8-1003

(74) 대리인

특허법인오리진

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 감유립

(54) 발명의 명칭 신규조성물 및 그 용도

(57) 요약

본 발명은 글루탐산 및/또는 글루타민, 시스테인, 리보플라빈, 숙신산, 푸마르산, 코엔자임 Q10, 나이아신, 임의의 비타민 C, 및/또는 이들 물질의 프로드럭 및/또는 이들 물질의 염을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 조성물은 식품 보충물 및/또는 질병상태, 특히 고혈당 및 이와 관련된 질병 또는 질환의 예방 또는 치료용 의약품으로 사용될 수 있다. 따라서 본 발명은 인간 및 동물 의약품에 사용되는 약학적 조성물 및 상기 질환의 치료방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 하나 이상의 글루탐산, 글루타민, 또는 이들의 염;
- (b) 하나 이상의 시스테인 또는 이의 염;
- (c) 하나 이상의 리보플라빈 또는 이의 염;
- (d) 하나 이상의 숙신산 또는 이의 염;
- (e) 하나 이상의 푸마르산 또는 이의 염;
- (f) 하나 이상의 나이아신 또는 이의 염; 및
- (g) 하나 이상의 코엔자임 Q10 또는 이의 염;을 포함하는 조성물로서,
포도당을 포함하지 않는, 혈당 조정용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 하나 이상의 비타민 C 또는 이의 염을 추가로 포함하는 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 (a), (b), (c), (d), (e), (f) 및 (g)로 이루어진 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 조성물은 (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) 및 하나 이상의 비타민 C 또는 이의 염으로 이루어진 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 조성물은 비타민 C 또는 이의 염을 포함하지 않는 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 조성물은

- (a) 0.1 g 내지 10 g의 글루탐산, 글루타민, 또는 글루탐산 및 글루타민의 조합;
- (b) 0.1 g 내지 10 g의 시스테인;
- (c) 0.01 g 내지 1 g의 리보플라빈;
- (d) 0.01 g 내지 1 g의 숙신산;
- (e) 0.01 g 내지 1 g의 푸마르산;
- (f) 1 mg 내지 30 mg의 나이아신; 및
- (g) 0.01 g 내지 1 g의 코엔자임 Q10;을 포함하는 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 조성물은 0.1 g 내지 10 g의 비타민 C를 추가로 포함하는 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 8

제3항에 있어서,

상기 조성물은

- (a) 0.1 g 내지 10 g의 글루탐산, 글루타민, 또는 글루탐산 및 글루타민의 조합;
- (b) 0.1 g 내지 10 g의 시스테인;
- (c) 0.01 g 내지 1 g의 리보플라빈;
- (d) 0.01 g 내지 1 g의 숙신산;
- (e) 0.01 g 내지 1 g의 푸마르산;
- (f) 1 mg 내지 30 mg의 나이아신; 및
- (g) 0.01 g 내지 1 g의 코엔자임 Q10;으로 이루어진 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 9

제4항에 있어서,

상기 조성물은

- (a) 0.1 g 내지 10 g의 글루탐산, 글루타민, 또는 글루탐산 및 글루타민의 조합;
- (b) 0.1 g 내지 10 g의 시스테인;
- (c) 0.01 g 내지 1 g의 리보플라빈;
- (d) 0.01 g 내지 1 g의 숙신산;
- (e) 0.01 g 내지 1 g의 푸마르산;
- (f) 1 mg 내지 30 mg의 나이아신;
- (g) 0.01 g 내지 1 g의 코엔자임 Q10; 및
- (h) 0.1 g 내지 10 g의 비타민 C;로 이루어진 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 조성물은 1.5 g의 글루탐산, 글루타민, 또는 글루탐산 및 글루타민의 조합을 포함하는 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 조성물은 0.5 g의 시스테인을 포함하는 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 조성물은 0.04 g의 리보플라빈을 포함하는 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 조성물은 0.1 g의 숙신산을 포함하는 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 조성물은 0.1 g의 푸마르산을 포함하는 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 조성물은 0.01 g의 나이아신을 포함하는 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 조성물은 0.25 g의 코엔자임 Q10을 포함하는 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 17

제2항에 있어서, 상기 조성물은 1 g의 비타민 C를 포함하는 것인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 정제 형태, 캡슐 형태, 분말 형태 또는 액상 형태인, 혈당 조정용 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는, 혈당 조정용 식품 보충물.

청구항 20

고혈당, 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병, 스테로이드성 당뇨병, 임신당뇨병, 2차 당뇨병, 특발성 고혈당증, 공복 혈당부진(IFG) 또는 내당력부진(IGT)을 치료 또는 예방하기 위한, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 21

인슐린 치료와 조합하여 당뇨병을 치료하기 위한, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

명세서

기술분야

본 발명은 글루탐산(glutamic acid) 및/또는 글루타민(glutamine), 시스테인(cysteine), 리보플라빈(riboflavin), 숙신산(succinic acid), 푸마르산(fumaric acid), 코엔자임(coenzyme) Q10, 나이아신(niacin), 임의로 비타민 C, 및/또는 이들 물질의 프로드럭(prodrugs) 및/또는 이들 물질의 염을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 다수의 질병 상태, 특히 고혈당 및 관련 질병 또는 질환의 예방 또는 치료용 식품 보충물 및/또는 의약품으로서 사용될 수 있다. 결과적으로 본 발명은 인간 및 동물용 의약품에 사용되기 위한 약학적 조성물 및 상기 질병의 치료 방법에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 고혈당(Hyperglycemia)은 다양한 질병 상태에 수반된다. 고혈당증을 증상으로 수반하는 가장 중요한 질병은 당뇨병이다. 당뇨병은 혈당이 계속적으로 고수준으로 유지되는 전신 질환이다. 통상 건강한 사람은 인슐린 호르몬에 의해 혈당 수준이 조절되며, 공복시 혈당 수준은 약 80 내지 100 mg/dl로 유지된다. 당뇨를 앓고 있는 환자는 혈당 수준이 125 mg/dl를 초과한다.
- [0003] 당뇨는 인슐린의 초기 치료적 사용으로 치료가 가능하나, 만성적인 질환 상태이며, 중요한 건강상 위험은 이 질병에 수반되는 특징적인 장기 합병증이다. 이들 합병증은 심혈관질환, 만성 신장 부전, 실명을 초래할 수 있는 망막 손상, 신경 손상, 발기부전(임포틴스) 및 절단위험이 있는 괴저가 증가되는 위험을 포함한다. 당뇨 및 인슐린 내성을 검출하기 위해 당부하검사(포도당 tolerance test)를 통상 시행한다. 의료현장에서 당부하검사는 투여된 포도당이 얼마나 신속하게 혈액으로부터 제거되는지를 측정하는 것이다. 포도당은 대개 경구로 투여되며, 따라서 통상 상기 테스트는 경구당부하검사로 지칭된다(OGTT). 당뇨치료약으로 수종의 약품이 시판되고 있다. 당뇨병 치료를 위한 경구용 약제는 4개의 카테고리로 분류된다. 제1 카테고리는 포도당 흡수 저해제, 즉 알파 글루코시다제 저해제이다. 제2 카테고리는 간에서 포도당의 생성을 저해하는 약물, 예컨대 바이구아니드 등의 약물이다. 제3 카테고리는 인체의 인슐린 민감성을 개선시키는 약물, 예를 들면 티아졸리딘 유도체 등을 포함한다. 제4 카테고리는 인슐린 분비 자극제, 예를 들면 설폰닐 우레아 또는 테나글리니드 등을 포함한다. 이러한 약물들은 본질적으로 포도당 대사를 조절하는 인슐린의 효과에 의존한다.
- [0004] 일반적으로 개인의 건강 상태를 개선하기 위해, 수많은 식품 보충물이 시판되고 있다. 통상 이들 식품 보충물은 비타민 및 다른 대사 관련 물질의 사용에 기초한다. 이들중 일부는 당뇨병이나 당뇨 관련 상태를 앓고 있는 환자에 유익하다고 주장되고 있다. 예를 들면, 미국 특허 출원 US 2002155163에는, 복합 비타민 및 무기질 조합을 매일 투여하여 당뇨환자 치료에 보조치료로 사용할 수 있음을 개시하고 있다. 이들 조성물은 티아민, 리보플라빈, 나이아신, 비타민 B6, 폴레이트, 비타민 B12, 비오틴, 판토텐산, 콜린, 이노시톨, 파라-아미노벤조산, 비타민 C, 칼슘, 마그네슘, 요오드, 셀레늄, 망간, 크롬, 몰리브덴, 붕소, 아연, 포타슘, 실리콘, 황, 바나듐, 스트러스 바이오플라보노이드 복합제, 헤스페리딘 복합제, 루틴, 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E, 리코펜, 류테인, 코엔자임 Q10 및 알파-리포산(alpha-lipoic acid)을 포함한다. 다른 실시예에서, 당뇨병성 신경병증의 치료에, 활성성분으로서 비타민 C, 비타민 E, 징코 빌로바 및 비타민, 무기질, 아미노산 및 허브로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 물질 및 생리학적으로 허용가능한 약학적 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 사용하는 것을 개시하고 있다(WO 2005/117924).
- [0005] 과거에, 영양 증진 및 일반적인 건강상태의 개선을 위해, 식품 보충물 내 수많은 대사관련 성분을 포함시키는 것이 일반적인 실태였고, 이는 실제 환자에게 유익한 효과를 제공하는지 여부에 대한 검증 없이 수십가지 물질들을 포함하는 조성물을 결과하였다. 더욱 큰 문제는 때때로 이러한 거의 무제한적인 성분들의 무작위적인 조합 사용이 심각한 부작용을 유발한다는 것이다. 따라서 이러한 조성물내 성분들은 바람직하게 무작위적으로 조합되어서는 안되며 충분한 지식에 기초하여 신중하게 선택되어야 한다.
- [0006] 따라서 당뇨병과 같은 고혈당-관련 질병의 예방 및/또는 치료를 위해, 용이하게 투여할 수 있으며 약학적으로 허용가능하고 부작용이 없거나 거의 없는 약물 및 조성물이 여전히 요망된다. 특히, 합리적인 수의 성분들을 포함하며, 인슐린 효과에 의존하지 않는(또는 매우 제한된 범위로 의존하는) 의약품이 요망된다.

발명의 상세한 설명

- [0007] 따라서 본 발명의 목적은 당뇨병과 같은 고혈당-관련 질병의 치료 및/또는 예방을 위해 혈당을 감소시키는데 효과적인 조성물을 제공하는 것이다.
- [0008] 비타민 C, 글루탐산 및/또는 글루타민, 시스테인, 리보플라빈, 숙신산, 푸마르산, 코엔자임 Q10 및 나이아신을 포함하는 조성물의 투여가 혈중 포도당 수준을 감소시키는 것을 발견하였다. 이러한 발견이 본 발명을 개발하도록 하였으며, 본 발명은 최소한 부분적으로 고혈당 증상의 발현 및/또는 고혈당-관련 질병, 예를 들면 당뇨병 등의 치료, 예방 또는 지연시키는 조성물 및 방법에 관한 것이다.
- [0009] 따라서, 일 측면에서 본 발명은 하나 이상의 글루탐산, 글루타민, 이들의 프로드럭 또는 이들의 염; 하나 이상의 시스테인, 그 프로드럭 또는 염; 하나 이상의 리보플라빈, 그 프로드럭 또는 염; 하나 이상의 숙신산, 그 프로드럭 또는 염; 하나 이상의 푸마르산, 그 프로드럭 또는 염; 하나 이상의 나이아신, 그 프로드럭 또는 염; 하나 이상의 코엔자임 Q10, 그 프로드럭 또는 염; 및 임의로 (h) 하나 이상의 비타민 C, 그 프로드럭 또는 염을

포함하는 조성물에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 상기 조성물은 다른 구성성분을 포함한다.

- [0010] 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 부가적인 구성성분들을 포함하지 않는다. 예를 들면, 상기 조성물은 다른 부가적인 비타민, 아미노산, 유기산, 뉴클레오타이드, 폴리사카라이드, 디사카라이드 또는 모노사카라이드를 포함하지 않는다.
- [0011] 다른 일 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0.01 g 내지 50 g, 예를 들면 약 0.1 g 내지 10 g, 예를 들면 약 0.25 g 내지 5 g, 예를 들면 약 0.5 g 내지 3 g, 예를 들면 약 0.75 g 내지 2 g, 예를 들면 약 1.5 g의 글루탐산, 글루타민, 또는 글루탐산 및 글루타민의 조합을 포함한다.
- [0012] 일 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0.01 g 내지 50 g, 예를 들면 약 0.1 g 내지 10 g, 예를 들면 약 0.2 g 내지 5 g, 예를 들면 약 0.25 g 내지 3 g, 예를 들면 약 0.3 g 내지 1 g, 예를 들면 약 0.5 g의 시스테인을 포함한다.
- [0013] 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0.001 g 내지 50 g, 예를 들면 약 0.005 g 내지 10 g, 예를 들면 약 0.01 g 내지 1 g, 예를 들면 약 0.01 g 내지 0.1 g, 예를 들면 약 0.04 g의 리보플라빈을 포함한다.
- [0014] 일 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0.001 g 내지 50 g, 예를 들면 약 0.001 g 내지 10 g, 예를 들면 약 0.01 g 내지 2 g, 예를 들면 약 0.01 g 내지 1 g, 예를 들면 약 0.1 g의 숙신산을 포함한다.
- [0015] 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0.001 g 내지 50 g, 예를 들면 약 0.001 g 내지 10 g, 예를 들면 약 0.01 g 내지 2 g, 예를 들면 약 0.01 g 내지 1 g, 예를 들면 약 0.1 g의 푸마르산을 포함한다.
- [0016] 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0.001 g 내지 50 g, 예를 들면 약 0.001 g 내지 10 g, 예를 들면 약 0.001 g 내지 1 g, 예를 들면 약 0.001 g 내지 0.1 g, 예를 들면 약 0.001 g 내지 0.05 g, 예를 들면 약 0.001 g 내지 0.03 g, 예를 들면 약 0.005 g 내지 0.02 g, 예를 들면 약 0.01 g 내지 0.015 g의 나이아신을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0.005 g, 약 0.01 g, 약 0.015 g, 또는 약 0.02 g의 나이아신을 포함한다.
- [0017] 일 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0.001 g 내지 50 g, 예를 들면 약 0.001 g 내지 10 g, 예를 들면 약 0.01 g 내지 2 g, 예를 들면 약 0.01 g 내지 1 g, 예를 들면 약 0.25 g의 코엔자임 Q10을 포함한다.
- [0018] 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 임의로 약 0.01 g 내지 50 g, 예를 들면 약 0.1 g 내지 10 g, 예를 들면 약 0.25 g 내지 5 g, 예를 들면 약 0.5 g 내지 3 g, 예를 들면 약 0.75 g 내지 1.5 g, 예를 들면 약 1 g의 비타민 C를 포함한다.
- [0019] 일 실시형태에서, 상기 조성물은 약 1.5 g의 글루탐산, 약 1.5 g의 글루타민, 또는 약 1.5 g의 글루탐산 및 글루타민의 혼합물; 약 0.5 g의 시스테인; 약 0.04 g의 리보플라빈; 약 0.1 g의 숙신산; 약 0.1 g의 푸마르산; 약 0.01 g의 나이아신; 약 0.25 g의 코엔자임 Q10; 및 약 1 g의 비타민 C를 포함한다.
- [0020] 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 도 12에 기술된 조성물 중 하나이다.
- [0021] 바람직한 실시형태에서, 상기 조성물은 포도당(포도당)을 포함하지 않는다. 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 비타민 C를 포함하지 않는다.
- [0022] 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 정제 형태, 캡슐 형태, 분말 형태, 또는 액상 형태이다.
- [0023] 다른 측면에서 본 발명은 여기에 기술된 조성물을 포함하는 식품 보충물에 관한 것이다. 이 보충물은 예를 들면 음식 또는 음료를 소비하기전에, 동시에 또는 후에 소비될 수 있다. 일 실시형태에서, 상기 음식 또는 음료는 탄수화물, 즉 고수준의 탄수화물을 포함한다.
- [0024] 일 실시형태에서, 본 보충물은 비타민, 아미노산 또는 대사상 중요한 물질 등과 같은 물질을 추가로 포함할 수 있다. 그러나, 특히 바람직한 실시형태에서, 상기 보충물은 본 명세서에 기술된 조성물을 포함하고, 다른 부가적인 비타민, 아미노산, 유기산, 뉴클레오타이드, 폴리사카라이드, 올리고사카라이드, 디사카라이드 또는 모노사카라이드를 포함하지 않는다. 바람직한 실시형태에서, 상기 보충물은 포도당을 포함하지 않는다.
- [0025] 일 실시형태에서, 상기 보충물은 인간에 사용되기 위한 것이다. 다른 실시형태에서 상기 보충물은 비인간 사용, 예를 들면 애완동물 사료와 같은 동물용 음식에서 보충물로서 사용된다.
- [0026] 다른 측면에서 본 발명은 본 명세서에 개시된 조성물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제, 예를 들면 본 명세서에 기술되는

약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함한다.

- [0027] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에서 고혈당을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 개체에 본 명세서에 개시된 조성물, 식품 보충물 또는 약학적 조성물, 예를 들면 치료학적으로 유용한 양의 본 명세서에 개시된 조성물, 식품 보충물 또는 약학적 조성물을 개체내 고혈당을 치료 또는 예방하기 위해 투여하는 것을 포함한다.
- [0028] 다른 실시형태에서, 고혈당은 음식 및/또는 음료 소모에 부수된다. 다른 실시형태에서, 상기 고혈당은 예를 들면 질병 또는 질환이 존재하는 결과 비정상적인 수준의 고혈당을 지칭한다. 일 실시형태에서, 상기 개체는 고혈당을 가지고 있거나 고혈당으로 인하여 고통을 받고 있다. 다른 실시형태에서, 상기 개체는 고혈당이 발현될 우려가 있다. 다른 실시형태에서, 본 조성물, 보충물 또는 약학적 조성물은 고혈당에 대한 하나 이상의 추가적인 치료와 조합하여 투여된다.
- [0029] 다른 측면에서, 본 발명은 환자에 고혈당-관련 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 개체에 본 명세서에 개시된 조성물, 식품 보충물 또는 약학적 조성물, 예를 들면 치료학적으로 유용한 양의 본 명세서에 개시된 조성물, 식품 보충물 또는 약학적 조성물을 개체내 고혈당-관련 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위해 투여하는 것을 포함한다.
- [0030] 고혈당-관련 질병 또는 질환은 예를 들면 제I형 당뇨병(Type I diabetes mellitus), 제II형 당뇨병(Type II diabetes mellitus), 스테로이드성 당뇨병(steroid diabetes), 임신당뇨병(gestational diabetes), 2차 당뇨병(secondary diabetes), 갑상선기능항진증(Morbus Basedow), 말단비대증(acromegaly), 급성 심장마비(acute heart attack), 부신기능항진증(hyperfunction of the adrenal gland), 갈색세포종(phaeochromocytoma), 전신 흡입마취(inhalation anaesthesia), 쇼크(shock), 일산화탄소중독(carbon monoxide poisoning), 수막염(meningitis), 두개뇌손상(craniocerebral injury), 뇌종양(brain tumor), 특발성 고혈당증(idiopathic hyperglycemia), 공복혈당부전 (IFG;impaired fasting glycemia) 또는 내당력부전(IGT; impaired 포도당 tolerance) 등이다. 일 실시형태에서, 상기 조성물, 보충물 또는 약학적 조성물은 고혈당-관련 질병 또는 질환에 대한 하나 이상의 추가적인 치료와 조합하여 투여된다.
- [0031] 다른 측면에서 본 발명은 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 개체에 본 명세서에 개시된 조성물, 식품 보충물 또는 약학적 조성물, 예를 들면 치료학적으로 유용한 양의 본 명세서에 개시된 조성물, 식품 보충물 또는 약학적 조성물을 개체내 당뇨병을 치료하기 위해 투여하는 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 조성물, 보충식품 또는 약학적 조성물은 예컨대 인슐린 요법과 같은 당뇨병 치료를 위한 하나 이상의 추가적인 치료와 조합하여 투여하여 개체에서 당뇨를 치료하는 것이다.
- [0032] 다른 측면에서 본 발명은 개체에서 당뇨병 증상의 발현을 방지하거나 지연하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 당뇨병을 발현할 우려가 있는 개체에 본 명세서에 개시된 조성물, 식품 보충물 또는 약학적 조성물, 예를 들면 치료학적으로 유용한 양의 본 명세서에 개시된 조성물, 식품 보충물 또는 약학적 조성물을 개체내 당뇨병을 치료하기 위해 투여하는 것을 포함한다.
- [0033] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에서 당뇨병 증상의 발현을 방지하거나 지연하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 당뇨병이 발병될 우려가 있는 개체를 동정하고, 본 명세서에 개시된 조성물, 식품 보충물 또는 약학적 조성물, 예를 들면 치료학적으로 유용한 양의 본 명세서에 개시된 조성물, 식품 보충물 또는 약학적 조성물을 상기 개체에 투여하여 당뇨병의 증상의 발현을 방지하거나 지연시키기는 것을 포함한다.
- [0034] 일 실시형태에서, 상기 동정 단계는 개체에 대해 당뇨 발현 위험 인자, 예컨대 본 명세서에 기재된 위험인자가 존재하는지 여부를 평가하는 것을 포함한다.
- [0035] 정의
- [0036] "고혈당(hyperglycemia)"은 본 발명에서 개체가 기저 수준에 비하여 상승된 수준의 혈당을 나타내는 것을 지칭한다. "기저 수준(basal level)"은 본 발명에서 정상 개체의 공복시 혈당 수준을 지칭한다. 일반적으로 고혈당은 약 100 mg/dl 이상의 혈당수준을 지칭한다. 특히, 고혈당은 공복시 약 110 mg/dl 및 식사후 2시간 후 약 140 mg/dl 이상의 혈당 수준을 나타내는 것을 지칭한다.
- [0037] "고혈당-관련 질병 또는 질환(hyperglycemia-related disease or disorder)"은 본 발명에서 비정상적으로 상승된 혈당 수준(예, 고혈당을 나타냄)을 증상으로 가지며, 고혈당 결과, 예를 들면 반복적이고 만성적인 고혈당

결과 생기는 질환 또는 질병을 지칭한다. 비제한적인 예로서, 고혈당-관련 질병 또는 질환은 몇가지 형태의 당뇨병(특히 I 및 II형 당뇨병, 스테로이드성 당뇨병(쿠싱병), 임신성 당뇨병, 및 다른 질병 상태(예, 췌장염, 비만)에서 유발되는 2차성 당뇨, 갑상선기능항진증, 말단비대증, 급성 심장마비, 부신기능항진증, 갈색세포종, 전신흡입마취, 쇼크, 일산화탄소중독, 중추 신경계 질환(예, 수막염, 두개뇌손상, 뇌종양, 등) 및 신생아에서의 특발성 고혈당증 등을 들 수 있다.

[0038] "당뇨병(Diabetes)"은 본 발명에서 고혈당 수준을 수반하는 당뇨병을 지칭한다. 당뇨병은 예를 들면 I 및 II형 당뇨병, 스테로이드성 당뇨병(쿠싱병), 임신성 당뇨병 및 다른 질병 상태(예, 췌장염, 비만)에서 유발되는 2차성 당뇨를 포함한다.

[0039] "용량"은 1회에, 임의로 규칙적인 간격을 두고 섭취하는 의약품의 양을 지칭한다.

[0040] "보충물(supplement)"은 본 발명에서 식사 또는 음료에 부수하여 소비되는 조성을 지칭한다. 보충물의 소비는 식사 또는 음료의 섭취전, 동시 또는 후에 일어날 수 있다. 소모가 식사 또는 음료 섭취와 동시에 이루어지는 경우, 상기 보충물은 예를 들면 각 식사 또는 음료 그 자체의 첨가물과 같은 구성 성분일 수 있고 또는 식사나 음료와는 다른 공급원에서 소모될 수 있다. "성분(gredient)"은 본 발명에서 조성물의 일부를 형성하는 물질 또는 구성 성분을 지칭한다.

[0041] "프로드럭(prodrug)"은 본 발명에서, 인간 또는 동물에 의해 섭취된 후에 물질이 대사된 결과 본 발명에서 개시된 조성물의 활성 성분 중 하나 이상으로 전환되는 물질을 지칭한다. 상기 용어는 대사후 거의 무시할 만한 정도로 본 명세서에 개시된 조성물의 활성 성분의 하나를 산출하는 물질을 지칭하려고 의도된 것은 아니다. 예를 들면 단백질과 펩티드는 대사동안 개별적인 아미노산으로 소화된다. 따라서 글루탐산, 글루타민 및/또는 시스테인이 풍부한 단백질 또는 펩티드는 프로드럭으로서 기능할 수 있지만, 오직 평균 또는 약간 상승된 빈도의 글루탐산, 글루타민 및/또는 시스테인을 갖는 단백질과 펩티드만이 상기 물질에 대한 프로드럭으로 간주된다. 특히 "프로드럭"은 5개, 바람직하게는 4개, 더욱 바람직하게는 3개, 보다 바람직하게는 2개, 가장 바람직하게는 1개 이내의 대사 반응으로 본 발명의 조성물의 활성 성분으로 대사된다.

[0042] "치료(treatment or treating)"은 본 발명에서 통계적으로 유의미한 정도로 또는 당업자에게 검출될 정도로, 질병 또는 질환에 부수되는 상태, 증상 또는 파라미터를 개선하거나 또는 질병 또는 질환의 진전을 방지하거나 경감시키는데 유효한 양, 방식, 및/또는 모드로 투여하여 치료하는 것을 의미한다. 유효한 양, 방식, 또는 모드는 개체에 따라 변경될 수 있으며, 개체에 맞추어 변경될 수 있다.

[0043] "치료를 필요로 하는 개체"는 본 발명에서 개시된 하나 이상의 질병 또는 질환의 치료를 필요로 하는 인간 또는 비인간 동물을 지칭한다. 치료를 필요로 하는 개체는 하나 이상의 질병 또는 질환을 갖거나 또는 본 명세서에 기재된 질병 또는 질환의 위험 인자를 갖거나 나타내는 인간 또는 비인간 동물이다. 이러한 개체는 반드시 필수적인 것은 아니지만 본 명세서에 개시된 질병 또는 질환을 갖고 있다는 임상적 진단을 받은 인간 또는 비인간 동물일 수 있다.

[0044] 본 발명은 예컨대 보충물(보충 식이 또는 식품 보충물)인 조성물 또는 의약 조성물, 본 발명의 조성물로 고혈당 또는 고혈당-관련 질환을 갖는 개체를 치료하는 방법, 및 본 발명의 조성물을 투여하여 개체에서 고혈당 및/또는 고혈당-관련 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 전술한 바와 같이, 본 조성물은 하나 이상의 글루탐산, 글루타민, 이들의 프로드럭 또는 염; 하나 이상의 시스테인, 이의 프로드럭 또는 염; 하나 이상의 리보플라빈, 이의 프로드럭 또는 염; 하나 이상의 숙신산, 이의 프로드럭 또는 염; 하나 이상의 푸마르산, 이의 프로드럭 또는 염; 하나 이상의 나이아신, 이의 프로드럭 또는 염; 하나 이상의 코엔자임 Q10, 이의 프로드럭 또는 염; 및 임의의 하나 이상의 비타민 C, 이의 프로드럭 또는 염을 포함한다.

[0045] 아스코르브산으로도 지칭되는 비타민 C는 많은 목적을 위해 인체에 의해 사용된다. 지금까지 주 목적은 환원제로서 기능하는 것이다. 본 발명의 조성물에서, 비타민 C(아스코르브산) 및 그 염, 예를 들면 아스코르베이트 염 등이 사용될 수 있다.

[0046] 글루탐산은 비필수 아미노산이다. 인간의 대사에서 중요한 역할을 하며 신경전달자로서 기능할 수 있다. 이때문에 보충식품으로 자주 사용되었다. 본 발명의 조성물에서 글루탐산 및 그 염, 예를 들면 글루타메이트염이 사용될 수 있다.

[0047] 글루타민은 단백질의 중요한 성분이며 질소 대사에서 중요한 역할을 하는 비필수 아미노산이다. 체중감량, 보디빌딩, 지구력 및 다른 스포츠를 위해 보충물로서 사용되고, 근육 경련 또는 근육통을 겪고 있는 사람, 특히 노

인들에 의해 사용된다. 본 조성물에서 글루타민 및 글루타민의 염이 사용될 수 있다.

[0048] 시스테인은 자연발생적인 아미노산으로서 티올기를 가지고 있으며, 대부분의 단백질에서 발견된다. 공기에 노출되었을 때, 시스테인은 산화되어, 약한 디설파이드 결합에 의해 결합된 두개의 시스테인 분자의 다이머인 시스틴을 형성한다. 황-기초 아미노산으로서, 시스테인 자체는 몸에서 항산화제로서 기능할 수 있다. 시스테인은 인간 대사에서 중요한 황 공급원이며, 비록 비필수 아미노산으로 분류되고 있지만, 유아, 노인 및 대사질환이 있는 사람 또는 흡수부전 증후군을 앓고 있는 사람에게는 필수적이다. 시스테인은 어느 정도까지는 필수 또는 조건적 필수 아미노산으로 인식될 수 있다. 본 발명의 조성물에서 시스테인, 시스테인의 염 및 시스틴이 사용될 수 있다. 어떤 경우, 시스틴은 시스테인의 예시적인 프로드럭으로 사용된다.

[0049] 리보플라빈(비타민 B2)는 인간을 포함하여 고등 동물에 대해 필수적인 화합물이다. 리보플라빈은 비타민 결핍에 사용되기 위한 비타민 제제 및 식품 보충물로서 시판되고 있다. 또한 식품 염료, 예를 들면 마요네즈, 아이스크림 등에서 염료로서 사용된다. 리보플라빈은 화학적 또는 미생물학적으로 제조될 수 있으며, 몇 제조자로부터 수득할 수 있다. 생물학적으로 활성인 리보플라빈은 플라빈 모노뉴클레오타이드 (FMN) 또는 플라빈 아데닌 디뉴클레오타이드(FAD)이다. 이들 활성 형태 및 그 환원 형태, FMNH2 및 FADH2 모두가 본 조성물에 사용될 수 있다.

[0050] 부탄디오산, 엠버산 및 E 363으로도 지칭되는 숙신산은 예를 들면 규정식에서 요리용 소금의 대체제 또는 풍미제로서와 같이 식품 보충물로서 사용된다. 시트르 사이클에서, 숙신산의 염 숙시네이트는 수용자 옥살레이트의 재생에 연관된다. 본 조성물에서 숙신산, 숙시네이트 및 그 무수형태, 숙신무수물이 사용될 수 있다.

[0051] 2-부텐디오산, 알로말레산, 볼레트산, 리텐산으로도 지칭되는 푸마르산은 향미제로서 사용되며, 따라서 식품 첨가제 및 영양 보충제의 통상적인 성분이다. 본 조성물에서 푸마르산, 그 염, 예컨대 푸마레이트염이 사용될 수 있다.

[0052] CoQ10, 유비퀴논-10 및 유비퀴논 50으로도 지칭되는 코엔자임 Q10은 인간 미토콘드리아에서 가장 통상적인 CoQ이다. 전기전달 사슬에 관여한다. 항산화 기능때문에 보충물로서 사용된다.

[0053] 나이아신은 니코틴산(니코티네이트) 및 비타민 B3로도 알려져 있다. 이 용어는 아마이드 형태, 니코틴아미드 또는 나이아신아미드를 포함한다. 그 생물학적으로 활성인 형태, 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드(NAD) 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 포스페이트 (NADP), 이들의 환원형, NADH 및 NADPH은 모든 생체의 대사에서 필수적인 역할을 한다. 니코틴아미드 모노뉴클레오타이드(NMN), 데스아미도-NAD 및 데아미노-NAD (니코틴아미드 하이포크산틴 디뉴클레오타이드로도 알려져 있음)은 나이아신 분자를 함유하는 대사 중간체들이다. 이들 모든 형태들이 본 조성물에 사용될 수 있다. NAD, NADH, NADP, NADPH, NMN, 데아미도-NAD, 및/또는 나이아신분자를 함유하는 데아미노-NAD들도 본 조성물에 사용될 수 있다.

[0054] 단백질 및 펩타이드, 즉 아미노산의 폴리머들은 소장에서 쉽게 소화된다. 따라서 상당량의 시스테인, 글루탐산 및/또는 글루타민과 이들의 조합으로 이루어진 단백질 및 펩타이드는 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 예를 들면, 30%, 35%, 40%, 50% 이상의 아미노산 빈도수의 시스테인, 글루타민 및/또는 글루탐산을 갖는 단백질 및 펩타이드는 전술된 조성물의 글루탐산, 글루타민 및/또는 시스테인에 부가하여 또는 대체하여 프로드럭으로 기능하고 사용될 수 있다. 미지의 펩타이드 및/또는 단백질의 아미노산 함량은 예를 들면 아미노산 분석기에 의해 측정될 수 있다. 합성 제조된 펩타이드의 경우, 특정 타입의 아미노산 함량은 합성 펩타이드의 디자인으로부터 알 수 있다. 펩타이드, 예컨대 합성 펩타이드의 분자량, 펩타이드내 원하는 아미노산종의 잔기 수 및 원하는 아미노산의 분자량을 사용하여, 당업자는 예를 들어 합성 펩타이드와 같은 펩타이드의 본 조성물의 용법에 필요한 함량을 쉽게 측정할 수 있다.

[0055] 보충물

[0056] 본 조성물은 보충물이며, 탄수화물 함량이 높은 음식 또는 음료와 같이, 음식 또는 음료의 소비전에, 동시에, 또는 후에 소비될 수 있다. 상기 보충물은 다양한 제형으로 존재할 수 있다.

[0057] 예를 들면, 일 제형에서, 본 보충물은 전술한 조성물이 음식 또는 음료 소비후 혈당 수준을 기저 수준으로 감소시키기 위해 유효한 용량으로 존재하는 액체일 수 있다. 상기 액체는 음식 또는 음료에 추가될 수 있는 시럽형 액체일 수 있다. 또는 상기 액체는 그 자체로 소비될 수 있다. 어떤 경우에서 상기 보충물은 소비되기 전에 물 등

에 희석되는 액체이다.

- [0058] 다른 제형에서, 상기 보충물은 정제 또는 캡슐이다. 예를 들면, 삼키기 좋은 형태 및 크기의 정제 또는 캡슐일 수 있다. 또는 상기 정제 또는 캡슐은 소비를 위해 물 등의 액체에 용해될 수 있다. 각 정제 또는 캡슐은 음식 또는 음료를 소비한 후 혈당 수준을 감소하기에 충분한 용량의 보충물을 포함한다. 다른 경우, 효과적인 용량은 복수의 정제 및/또는 캡슐을 포함한다. 이러한 경우, 상기 정제 및/또는 캡슐은 적절한 수의 정제 및/또는 캡슐을 포함하는 복용용기(dosage receptacle)내에 포장될 수 있다.
- [0059] 다른 제형에서, 본 보충물의 성분들은 예를 들면 별개의 액체, 캡슐 또는 정제와 같이 분리되어 존재할 수 있다. 예를 들면 하위세트의 구성성분을 포함하는 캡슐과 같은 일 제형 및 예를 들면 나머지 성분을 포함하는 제2 캡슐과 같은 제2 제형으로 제공될 수 있다. 이런 경우, 분리된 제형은 동시에 또는 약간의 시간 간격을 두고 소비되는 것이 바람직하다.
- [0060] 정제 또는 캡슐은 본 기술분야의 당업계에 잘 알려져 있는 적합한 담체 물질을 포함할 수 있다. 담체 물체의 예로는 솔비톨, 아카시아검, 칼슘포스페이트, 알지네이트, 미세결정 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 젤라틴 및 메틸 셀룰로스 등을 들 수 있다.
- [0061] 다른 상황에서, 상기 보충물은 큐브형 또는 연질젤로 제형화될 수 있다.
- [0062] 다른 제형에서, 상기 보충물은 냉동분말과 같은 분말이다. 상기 분말은 음식 및/또는 액체에 직접 추가하거나 또는 먼저 물 등에 녹여서 사용할 수 있다.
- [0063] 상기 제형은 감미제, 향미제, 보존제, 안정제, 착색제 및 색소와 같은 첨가제를 포함할 수 있다. 바람직한 제형에서, 이러한 첨가제는 포도당 물질에 기초하지 않는다. 첨가제의 예로서 과일주스 추출물, 강황, 탄닌, 파낙스 노토진생(Panax notoginseng) 분말, 빈카 로제(Vinca rosea)를 적량 포함할 수 있다. 다른 첨가제로서 우롱차(Oolong tea), 알로에베라(aloe vera) 및 스피럴 워터 알가(spiral water algae)를 포함한다.
- [0064] 어떤 경우, 상기 보충물은 당뇨병 식이와 적합성이 있도록 제조된다. 예컨대, 당요식은 단것의 소비를 제한하고, 하루 식사수를 늘리고(각 식사마다 소모되는 양은 줄이면서), 소비되는 탄수화물의 타입과 양을 모니터링하고, 식사에 전체곡류음식, 과일 및/또는 채소를 추가하고, 지방 섭취를 줄이고, 알코올 섭취를 중단하거나 감소하는 것으로 구성된다. 특히 당요식이 하루 식사수를 증가하는 것을 포함하는 경우, 본 보충물이 각 식사마다 병행하여, 바람직하게 이에 따라 제형화되어 소비될 수 있다.
- [0065] 어떤 경우, 상기 보충물은 필요로 하는 개체에 의해 정기적인 간격으로 소비되도록 제형화된다. 예를 들면 상기 보충물은 매일 소비, 격일 소비, 주간 소비, 하루 몇번 소비(예를 들면 하루에 2, 3, 4, 5 이상)되도록 제형화되거나 건강한 상태의 개체에 적합한 기타 다른 복용 계획에 맞도록 제형화될 수 있다.
- [0066] 다른 경우, 상기 보충물은 식사 및/또는 음료의 소비전에 소비된다. 특히 상기 보충물은 식사 및/또는 음료를 섭취하기 바로 직전 또는 약 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 40분, 45분, 60분, 120분 전에 소비될 수 있다. 특히 바람직한 것은 식사 및/또는 음료를 섭취하기약 20분 내지 30분 전에 소비하는 것이다.
- [0067] 약학적 조성물
- [0068] 본 발명의 조성물은 예를 들면 적합한 고형 또는 액상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 약학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 이러한 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제는 통상적이며 본 기술분야의 당업자에게 잘 알려져 있다(예, Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Edition, McGraw-Hill, 1998 참조). 담체의 한 예는 생리학적 식염수 담체를 들 수 있으며, 생리학적 농도의 다른 비독성 염, 멸균수 등과 같은 다른 약학적으로 허용가능한 담체가 사용될 수 있다. 어떤 경우, 적합한 버퍼를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0069] 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로서 락토스, 소르비톨, 만니톨, 아카시아검, 칼슘 포스페이트, 알지네이트, 칼슘 실리케이트, 미세결정 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 젤라틴, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸- 및 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 물, 광유 등을 포함한다. 약학적 조성물은 부가적으로 윤활제, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 보존제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다. 약학적 조성물은 본 기술분야에 공지되어 있는 과정으로 개체에 투여된 후 활성 성분을 신속, 서방 또는 지연방출시키도록

제형화될 수 있다. 각 제형은 단백 분해를 감소시키고, 계면활성제와 같은 흡수를 촉진시키는 물질을 포함할 수 있다.

[0070] 담체는 또한 제형의 pH, 삼투압, 점도, 선명도, 색, 멸균도, 안정성, 용출율 또는 냄새 등을 변경하거나 유지하기 위한 기타 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 부형제는 또한 연속 또는 주기적 주입을 위한 용량을 제형화하기 위해 통상적으로 사용되는 물질일 수 있다.

[0071] 본 조성물은 또한 예를 들면 생체내 반감기, 유효 기간, 생체 이용성 또는 맛을 개선하기 위한 약물 담체를 사용하여 제형화될 수 있다. 어떤 경우, 상기 조성물은 조성물의 적용성을 촉진하기 위해 및/또는 약물학적 작용에 관한 특정 조직 또는 부위에 약제를 표적 수송하기 위해 제형화될 수 있다. 예를 들면, 상기 조성물은 나노입자, 나노에멀전, 리포솜, 프로드릭, 폴리머 마이셀, 또는 콜로이드 약물 담체등에 조절 방출 약물 수송 시스템의 성분으로서 삽입될 수 있다(예, Remington, The Science and Practice of Pharmacology, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 참조).

[0072] 약물학적 조성물의 복용 형태는 선택되는 투여 모드에 따라 결정된다. 예를 들면, 경구 제형 이외에도, 주사용액 및 국소제형이 채용될 수 있다. 경구제형은 액체(예, 시럽, 용액 또는 현탁액), 또는 고체(예, 분말, 필, 정제 또는 캡슐)일 수 있다. 국소 제제는 안약, 연고, 스프레이 등을 포함할 수 있다. 고체 조성물로서, 통상적인 비독성 고체 담체는 약학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분 또는 마그네슘 스테아레이트를 포함할 수 있다. 이러한 복용 제형을 제조하는 실질적인 방법은 본 기술분야의 당업자에게 공지되어 있으며, 자명하다.

[0073] 투여

[0074] 본 조성물은 본 기술분야의 당업자에게 알려져 있는 다양한 방식, 예를 들어 경구로, 정맥으로, 복강 및 척추관을 통해 인간 또는 다른 동물에 투여될 수 있다(예, Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Edition, McGraw-Hill, 1998 참조). 경구 투여를 위한 약학적 조성물은 상기 보충물에 대해 전술한 바와 같이 제형화될 수 있다. 특정 투여모드 및 복약 계획은 주치의에 의해 각 경우의 구체적 상황(예, 관련 개체 및 질병 상태)를 고려하여 선택된다.

[0075] 약학적 조성물은 혈당 수준 또는 인슐린 수준이 이미 상승되었을 때도 투여될 수 있을 뿐 아니라, 혈당 수준 또는 인슐린 수준이 곧 상승될 것으로 생각되는 경우(예, 식사결과)나, 혈당 수준이나 혈중 인슐린 수준의 상승이 환자의 건강 및/또는 상태에 유해한 경우, 미리 투여될 수 있다. 후자의 경우(유해한 경우), 약학적 조성물은 투여되어 혈당 수준 및/또는 인슐린 수준의 상승을 예방할 것이 기대된다.

[0076] 어떤 경우, 약학적 조성물은 필요로 하는 개체에 일정한 간격으로 투여되도록 제형화된다. 예를 들면, 약학적 조성물은 매일 투여, 격일투여, 주마다 투여, 또는 하루에 수회 투여(하루에 2번, 3번, 4번 또는 5번 이상 등)되거나, 개체의 건강상태에 적합하게 조정된 기타 복약 계획에 따라 투여되도록 제형화될 수 있다. 특히 약학적 조성물은 음식 섭취전에 투여되도록 제형화될 수 있다.

[0077] 다른 경우, 약학적 조성물은 식사 및/또는 음료를 섭취하기 직전에, 특히 약 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 40분, 45분, 60분, 120분 전에 소비될 수 있다. 특히 바람직한 것은 식사 및/또는 음료를 섭취하기 약 20분 내지 30분 전에 소비하는 것이다.

[0078] 조합 치료

[0079] 어떤 경우 본 발명의 약학적 조성물은 제2의 약학적 조성물 또는 다른 치료방법과 조합하여 투여될 수 있다. 당뇨병 치료의 경우, 상기 제2 약학적 조성물 또는 치료방법은 예를 들면, 포도당 흡수 저해제(예, 알파 글루코시다제 저해제), 간에서의 포도당 생산 저해제(예, 바이구아니드), 인슐린 민감성을 개선시키는 약물(예, 티아졸리딘 유도제) 및/또는 인슐린 분비 자극제(예, 설폰일 우레아 또는 테나글리니드)를 포함한다. 바람직하게, 약학적 조성물은 전술한 당뇨 식이 또는 고혈당을 감소하거나 예방하기 위한 식이 치료법과 적합성이 있다. 이러한 조합 투여를 위해서는, 특히 상기 조성물이 비타민 C를 포함하지 않는 것이 바람직하다. 본 실시형태에서, 의약품은 예를 들면 혈당 수준에 영향을 미치지만 혈중 인슐린 수준에는 불충분한 영향을 나타내는 추가적인 약학적

조성물 또는 치료방법과 조합된다.

[0080] 특히 본 조성물은 일정한 간격으로 인슐린으로 이미 치료하고 있는 경우 사용될 수 있다. 이러한 조합 치료에서, 본 조성물의 투여는 본 조성물이 없는 경우 투여되어야 하는 인슐린 수준에 비해 환자에 투여되어야 하는 인슐린 양을 경감시킬 수 있다. 이는 예를 들면 당뇨 치료 경비를 감소시킨다. 따라서 본 조성물은 인슐린과 조합하여 투여되도록 제형화될 수 있다.

[0081] 질병 및 질환

[0082] 본 조성물은 개체에 투여되어 개체의 혈액내 상승된 당 및/또는 인슐린 수준을 경감하기 위해, 특히 고혈당의 예방 및/또는 치료, 고혈당-관련 질환 상태, 예를 들면 I 및 II형 당뇨병, 스테로이드성 당뇨병(쿠싱병), 임신성 당뇨병, 및 다른 질병 상태(예, 췌장염, 비만)에서 유발되는 2차성 당뇨와 같은 당뇨병; 갑상선기능항진증, 말단비대증, 급성 심장마비, 부신기능항진증, 갈색세포종, 전신흡입마취, 쇼크, 일산화탄소중독, 중추 신경계 질환(예, 수막염, 두개뇌손상, 뇌종양, 등) 및 신생아에서의 특발성 고혈당증 등의 예방 및/또는 치료, 및 체내 포도당 대사를 조절함으로써 전술한 질병의 발현 또는 진전 위험을 경감할 수 있다.

[0083] 전술한 조성물은 공복혈당부전 (IFG) 및/또는 내당력부전(IGT) 또는 다른 전-당뇨 질병 상태의 치료에 사용될 수 있다. IFG 및 IGT는 양자 모두 당뇨에 몇년 선행될 수 있다. 본 조성물은 이러한 전-당뇨질환상태에 영향을 받는 개체의 상승된 혈당수준을 감소시키는데 사용되어 진성 당뇨상태의 발현을 방지할 수 있다. 자연적으로, 본 조성물은 개체가 당뇨 상태와 같은 고혈당-관련 질병 또는 질환을 발생할 위험을 증가시키는 유전적 위험인자의 증가를 나타내는 때 예방약으로 사용될 수 있다. 이러한 위험인자는 전술되었으며, 예컨대 인슐린, 인슐린 수용체 유전자 및 다른 인슐린 대사 경로 유전자의 돌연변이를 포함한다.

[0084] 개체

[0085] 본 조성물은 예를 들어 인간 또는 비인간 동물과 같이 필요가 있는 어떤 종류의 개체에 그 나이나 성에 관계없이 투여될 수 있다. 예를 들어 동물 약품으로서 고양이, 개, 새, 가축, 말, 쥐 등에게 처치될 수 있다.

[0086] 어떤 방법에서, 본 조성물은 당뇨가 발병할 위험이 있는 개체에 투여된다. 이러한 개체는 예를 들면 당뇨에 대한 유전적 위험인자와 같은 위험인자가 존재하는 개체 평가 등에 의해 동정될 수 있다.

[0087] 이러한 위험인자는 본 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들면 HLA-DR3, HLA-DR4, 및 HLA-DR3/HLA-DR4 표현형(phenotypes)을 포함한다. 다른 위험인자는 미국 특허 제 6,902,888, 7,173,119, 6,326,141, 6,316,209, 6,291,172, 6,274,549, 5,908,627, 5,786,221, 5,407,802, 및 5,200,318에 개시되어 있다. 인간 및 당뇨-경향 비비만 당뇨(NOD) 마우스에서, 주조직적합성 복합체에 매핑된 유전자는 당뇨에 대한 감수성이 있으며 당뇨 과정에서 매우 중요한 것으로 나타났다(Todd, Immunol. Today 11:122, 1990). NOD 마우스 연구로 특정 염색체 위치에 최소한 12개의 다른 감수성 유전자를 매핑하였다(Prochazka et al., Science 237:286, 1987; Todd et al., Nature 351:542, 1991; De Gouyon et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90:1877, 1993; Morahan et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91:5998, 1994; Serreze et al., J. Exp. Med. 180:1553, 1994; Cornall et al., Nature 353:262, 1991; Garchon et al., Nature 353:260, 1991). 인간에서, 인슐린/인슐린양 성장 인자 유전자와 가까운 마커가 당뇨와 수반되었다(Bell et al., Diabetes 33:176, 1984). 게놈-와이드 서치 및 특정 유전자 분석 결과 질병에 관여하는 최소한 17 유전자좌가 동정되었다(Concannon et al., Nat Genet 19:292-6, 1998; Hashimoto et al., Nature 371:161-4, 1994; Davies et al., Nature 371:130-136, 1994; Mein et al., Nat Genet 19:297-300, 1998; Verge et al., J. Clin. Invest. 102:1569-1575, 1998). 연결에 대한 중요한 증거가 염색체 1q42-43 상에 약 7 cM 영역에 보고되었으며(Concannon et al., Nat Genet 19:292-6, 1998), 이는 안지오텐시노젠 (AGY) 유전자를 함유한다. 이러한 유전자들 뿐 아니라 본 기술분야에 알려진 다른 유전자들도 당뇨 발병 우려가 있는 개체를 동정하는 마커로 사용될 수 있다.

[0088] 본 기술분야의 당업자는 일상적인 실험을 통해 전술된 특정 물질 및 과정과 수많은 균등물을 인식하고 확신할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 이하 실시예를 따르는 청구범위에 포함된다.

실시예

[0101] 실시예 1: 보충물 및 자원자

[0102] 보충물은 1그램의 비타민 C, 1.5그램의 글루탐산, 500 mg의 시스테인, 40 mg의 리보플라빈, 100 mg의 숙신산, 100 mg의 푸마르산, 및 10 mg의 나이아신, 및 250 mg의 AQUAQ10P40 (100 mg의 코엔자임 Q10)을 모두 함께 혼합하여 제조하였다. 보충물의 모든 성분은 코엔자임 Q10만 제외하고, 시그마 알드리치 일본사에서 구매하였다 (Tokyo, Japan). 코엔자임Q10 40 부피%를 함유하는 AQUAQ10P40 (Nissin Pharma, Tokyo Japan)을 코엔자임 Q10으로 사용하였다. 글루탐산 및 글루타민의 효과 비교를 위해, 글루타민을 글루탐산 대신에 동일한 방식으로 보충물내 사용하였다. 자원자에게 상기 보충물을 물 100 ml과 함께 섭취시키고 20분 후 경구 당부하시험을 실시하였다.

[0103] 나이 26세 - 48세(평균 38세), 체중 45 - 75 kg (평균 62 kg)의 두명의 여성 및 두명의 남성으로 이루어진 4명의 자원자가 실험에 참여하였다. 모든 자원자는 실험전 혈액테스트를 통해 당뇨병 및 간기능부전이 없음을 확인하였다.

[0104] 표준 경구 당부하시험(OGTT)은 물에 녹인 75 그램의 D-포도당 용액으로 시행하였다. 상기 시험은 최소한 7시간 공복상태로 있어 허기진 상태의 자원자들에게 시행되었다. 물에 녹인 D-포도당은 2분내 자원자에 의해 소비되었다. 자원자로부터 하기 시점에 혈액을 채취하였다: 0: 시험전; D-포도당 용액 섭취 30, 60, 90 및 120분 후. 상기 혈액은 채취후 바로 원심분리하고, 혈당, 인슐린(면역반응 인슐린: IRI), 간 및 신장 기능, 및 지방관련 시험인자를 BML (Shibuya, Tokyo, Japan)으로 분석하였다. 결과의 통계분석은 t^2 테스트로 수행하였으며, $p < 0.5$ 를 유의수준으로 정의하였다. 각 시험은 각각 상이한 날에 수행하였다.

[0105] 두 자원자간에 간과 신장 기능 및 혈청의 지방 관련 시험에서 유의적 차이는 없었다. OGTT 시험에서 보충물의 혈당 및 혈중 인슐린 수준에 대한 영향은 도 1 및 2에 각각 도시하였다(IRI: 면역반응 인슐린).

[0106] 도 1에 나타난 바와 같이, 보충물이 소비될 때 보충물이 소비되지 않는 대조 자원자에 비해 식후 혈당 수준이 극히 조금 상승되고 조기에 정상수준으로 회복되었다. 따라서 보충물은 지나친 혈당수준에서 인체를 보호하며 혈액내 포도당의 체류 시간을 경감한다. 또한 혈액내 저인슐린 수준(도 2)으로 비추어 동일한 혜택이 나타나며, 이는 인슐린 분비가 적어도 식후 혈액에서 포도당 제거가 충분히 일어난다는 것을 의미한다. 인슐린 생산 및/또는 분비의 측면에서 체장 기능이 저하된 환자들은 본 조성물의 사용으로 혜택을 볼 수 있다.

[0107] 실시예 2: 경구당부하검사 (OGTT) 및 스낵빵검사(snack bread test)

[0108] 스낵빵 테스트를 위해, 한 자원자당 하나의 단팥빵과 하나의 크림빵을 사용하였다. 두 빵의 전체 영양 수치들은 하기와 같다: 칼로리: 780 Kcal, 단백질: 20 그램, 지방: 18 그램, 탄수화물: 130 그램. 각 자원자들은 두개의 스낵빵을 10분내로 먹고 상기 실시예 1에 기재된 것과 동일한 시점에 혈액을 채취하였다. 결과의 통계분석은 t^2 테스트로 시행하고, $p < 0.5$ 를 유의수준으로 하였다. 스낵빵 시험에서의 보충물의 혈당 및 혈중 인슐린 수준에 대한 효과를 도 3 및 4에 각각 나타내었다(IRI: 면역반응성 인슐린). 도 1의 OGTT결과와 일치하게, 보충물은 더욱 복잡한 식품을 섭취한 자원자에게 동일한 유익한 영향을 제공하였다: 혈당 피크는 감소하고, 혈당은 혈액에서 일찍 제거되며, 포도당 소실에 소량의 인슐린이 필요하였다.

[0109] 실시예 1 및 2의 결과에 기초하여 볼 때, 보충물을 사용하였을때 상승된 혈당 수준이 혈액에서 보다 신속하게 제거된다는 사실은 본 조성물이 고혈당과 수반되는 질병상태의 치료에 이상적임을 알 수 있다.

[0110] 실시예 3: L-글루탐산 또는 L-글루타민 함유 보충물의 비교

[0111] 조성물에 L-글루탐산 또는 L-글루타민을 사용했는지 여부에 따라 OGTT 포도당 분해에 미치는 영향에 차이가 있는 지 여부를 알아보기 위해, 몇개의 테스트에서는 조성물에서 L-글루탐산 대신에 L-글루타민을 사용하였다. 이러한 글루타민 혼합 시험에 대해서도 혈당 및 IRI를 모니터하였다. 결과에 대한 통계분석은 t^2 테스트로 수행

하고, $p < 0.5$ 를 유의수준으로 하였다.

[0112] L-글루탐산 또는 L-글루타민을 함유하는 보충물의 혈당 및 혈중 인슐린 수준에 미치는 영향을 비교하여 각각 도 5 및 6에 나타내었다(IRI: 번역반응성 인슐린; 글루타민 혼합: 글루탐산 없이 글루타민을 함유하는 보충물; 글루탐산 혼합: 글루타민없이 글루탐산을 함유하는 보충물; 대조: 보충물을 전 투여하지 않고 OGTT 한 것). L-글루탐산 대신에 L-글루타민을 함유하는 보충물은 절대적인 혈당 수준에서는 그다지 효과적으로 보이지 않았지만, 혈액내 인슐린이 적은 경우 혈당을 보다 신속하게 감소시켰다.

[0113] 실시예 4: 배가 고른 상태에서의 보충물의 혈당에 대한 영향

[0114] 보충물이 극히 낮은 혈당상태(저혈당)를 유발할 수 있는지를 평가하기 위해, 배고른 상태의 자원자에게 보충식을 투여하고, 기타 부가적인 음식이나 음료를 섭취하지 않게 하였다. 상기 OGTT에 대한 혈액 채취때와 동일한 시점에 혈당 및 IRI를 모니터하였다.

[0115] 혈당 수준은 실험 전체를 통해 안정적이었으며, 저혈당 부작용은 검출되지 않았다. 혈중 인슐린 수준 또한 낮고 안정적이었다(데이터 미도시). 이는 보충물은 극히 낮은 혈당상태를 유발하지 않으며, 보충식의 혈당 조절 효과는 과잉 수준의 혈당에만 제한적으로 미침을 의미한다. 보충물의 공복상태의 자원자 혈당 수준에 미치는 영향도 도 7에 나타내었다. 이로부터 혈당 수준은 영향을 받지 않으며, 자원자가 배가 고플때, 즉 혈당 수준이 정상으로 돌아온 때에도 보충물에 의해 저혈당이 되지 않음을 명백히 확인할 수 있다.

[0116] 실시예 5: 시노물거스 원숭이에 대해 시행한 경구 당부하검사(OGTT)

[0117] 시노물거스 원숭이 두군에 대해 실시예 1에서 기술한 바와 같이 보충물을 투여하거나 투여하지 않고 경구 당부하검사(OGTT)를 시행하였다. 한 군당 3마리의 동물을 사용하였다. 10 ml 물에 체중 1kg당 100mg의 보충물을 녹이고, 경구-위 삽관으로 투여한 후, 10분 후 위삽관으로 포도당 용액(100 mg/체중 kg)을 로딩하였다. 포도당 용액 로딩후 0, 30, 60, 90, 120, 150, 및 180분에 혈액 샘플을 채취하고, 포도당 및 인슐린 수준을 측정하였다.

[0118] 도 8에 나타낸 바와 같이, 보충물을 투여하지 않은 동물("대조")에 비교시, 보충식을 투여한 동물에서는 30분 시점에서부터 혈당 수준이 신속하게 감소되기 시작하여 낮은 수준으로 계속 유지되었다.

[0119] 결과에 대한 통계분석은 t^2 테스트로 수행하고, $p < 0.5$ 를 유의수준으로 하였다. 통계적으로 유의적인 차이(t -테스트)는 포도당 용액 투여 후 30, 60 및 90분에 관찰되었다.

[0120] 혈장 인슐린 수준은 도 9에 나타낸 바와 같이 보충식을 받은 군의 원숭이는 포도당 용액 로딩후 60분과 90분에 강한 혈중 인슐린 감소를 나타내었다(결과는 상대적인 인슐린 수준(%)으로 도시됨). 이러한 차이는 t -테스트 결과 통계적으로 유의하였다 (유의 수준: $p < 0.5$).

[0121] 실시예 6: 보충물에서 비타민 C 농도 변경 효과

[0122] 보충물내 비타민 C의 역할 및 OGTT 결과에 대한 영향을 조사하기 위해, 3사람의 건강한 인간 자원자에 대해 실험을 시행하였다. 보충식에 비타민 C의 양/농도를 상이하게 하여 OGTT 시험을 수행하였다. 제1회 실험에서, 자원자는 실시예 1의 보충물에 부가적으로 4.0 g의 비타민 C를 추가하여(전체 비타민 C 5.0 g) 섭취하였다. 나중 시험에서는 동일한 자원자는 비타민 C가 없는 실시예 1의 보충물을 섭취하였다. 상기 보충물을 섭취하고 20분 후 D-포도당 용액을 섭취하였다. 혈당 수준 및 IRI 수준은 상기 D-포도당 용액 섭취후 0, 30, 60, 90, 및 120분에 측정하고, 그 결과를 도 10 및 11에 각각 나타내었다(대조: 보충물의 전 투여 없이 OGTT 시행; 보충물: 보충물을 먼저 투여한 후 OGTT 시행; 보충물 - 비타민 C: 비타민 C가 없는 보충물을 먼저 투여한 후 OGTT 시행; 보충물 + 비타민 C 4g: 비타민 C 함량을 증가시킨(1g +4g =5g) 보충물을 먼저 투여한 후 OGTT 시행). 그 결과를 실시예 1과 비교하였다. 결과에 대한 통계분석은 t^2 테스트로 수행하고, $p < 0.5$ 를 유의수준으로 하였다.

[0123] 도 10 및 11에 나타난 바와 같이, 보충물에서 비타민 C의 양을 1.0g에서 5.0g으로 증가한 것은 명백한 영향을 보이지 않았다-양 보충물 모두 동시에 감소된 면역반응성 인슐린 수준 및 높은 혈당 턴오버 비율을 유발하였다. 또한 비타민 C가 없는 보충물은 비타민 C를 포함하는 보충물에서 관찰된 바와 같은 혈액에서의 현저한 포도당 제거 효과를 나타내지 않았다. 그러나 비타민 C가 없는 경우에도 보충물은 여전히, 포도당 부하전에 어떠한 보충물을 섭취하지 않은 대조 자원자와 대조적으로, 혈당 증가에 반응하여 혈중 면역반응성 인슐린에 대한 요구를 감소시켰다.

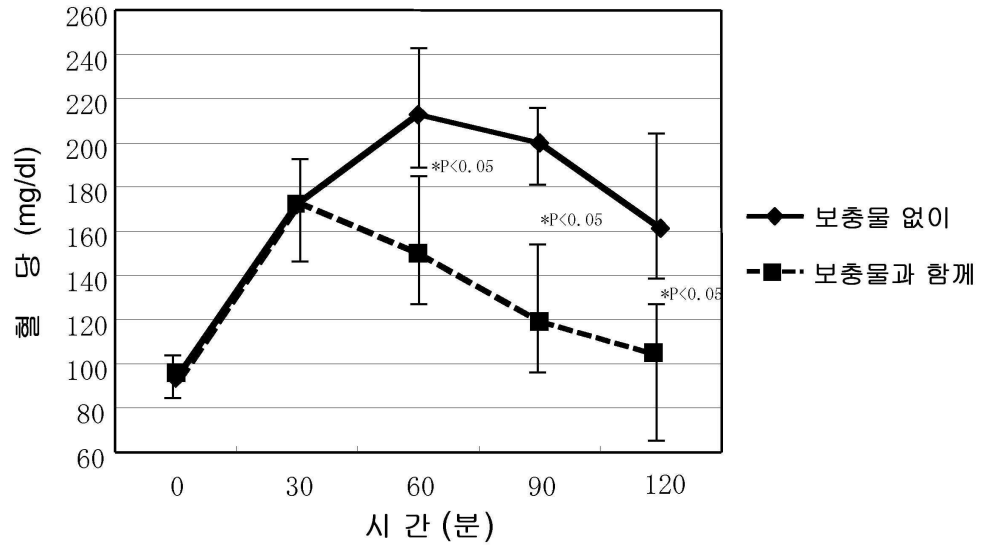
[0124] 본 기술분야의 당업자는 통상적인 시험을 사용하여, 본 명세서에 기재된 특정 조성 및 과정과 균등물을 인식하고 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 본 발명의 범위내에 속하며, 본 청구범위에 의해 보호되는 자명하다.

도면의 간단한 설명

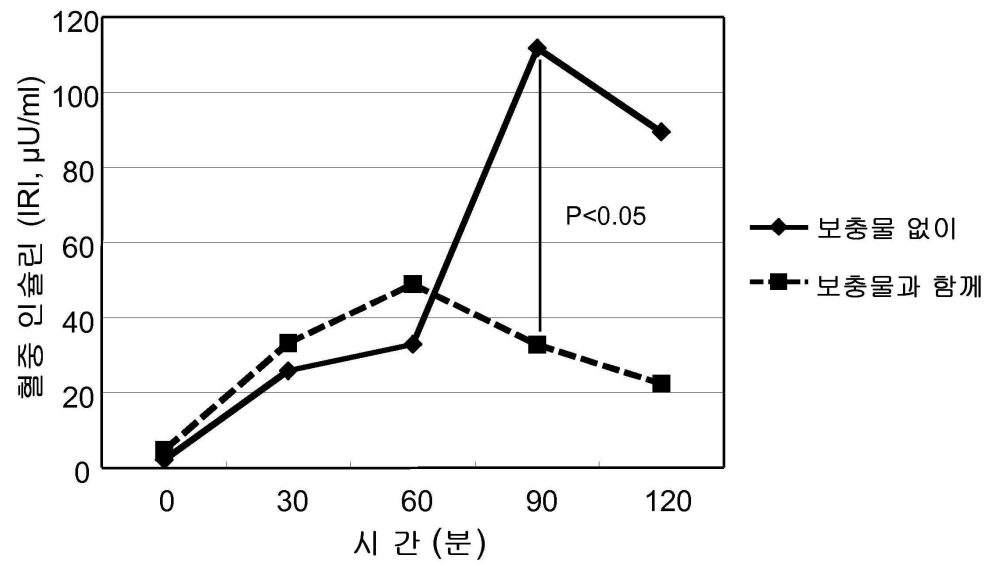
- [0089] 도 1은 본 발명의 보충물과 함께 또는 없이 경구 당부하검사(OGTT)동안의 혈당 수준을 도시한 것이다.
- [0090] 도 2는 본 발명의 보충물과 함께 또는 없이 경구 당부하검사(OGTT)동안의 혈중 인슐린 수준을 도시한 것이다.
- [0091] 도 3은 본 발명의 보충물과 함께 또는 없이 음식 섭취후 혈당 수준을 도시한 것이다.
- [0092] 도 4는 본 발명의 보충물과 함께 또는 없이 음식 섭취후 혈중 인슐린 수준을 도시한 것이다.
- [0093] 도 5는 글루타민 또는 글루탐산 함유 보충물과 함께 또는 없이 경구 당부하검사(OGTT)동안의 혈당 수준을 도시한 것이다.
- [0094] 도 6은 글루타민 또는 글루탐산 함유 보충물과 함께 또는 없이 경구 당부하검사(OGTT)동안의 혈중 인슐린 수준을 도시한 것이다.
- [0095] 도 7은 저혈당 수준에 미치는 보충물의 영향을 나타낸 것이다.
- [0096] 도 8은 보충물과 함께 또는 없이 시노물거스 원숭이내 경구 당부하검사(OGTT)동안의 혈당 수준을 도시한 것이다.
- [0097] 도 9는 보충물과 함께 또는 없이 시노물거스 원숭이내 경구 당부하검사(OGTT)동안의 혈중 인슐린 수준을 도시한 것이다.
- [0098] 도 10은 비타민 C가 없거나, 상이한 함량의 비타민 C를 포함하는 보충물과 함께, 또는 없이 경구 당부하검사(OGTT)동안의 혈당 수준을 도시한 것이다.
- [0099] 도 11은 비타민 C가 없거나, 상이한 함량의 비타민 C를 포함하는 보충물과 함께, 또는 없이 경구 당부하검사(OGTT)동안의 혈중 인슐린 수준을 도시한 것이다.
- [0100] 도 12a 및 도 12b는 개시된 조성물 예의 목록이다.

도면

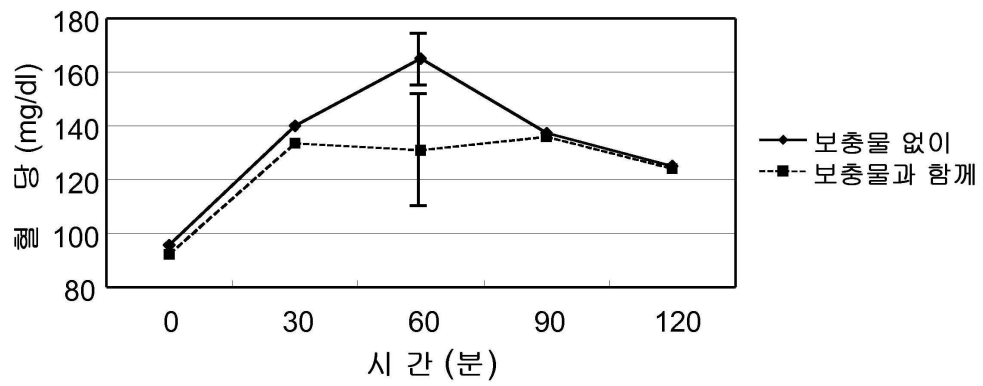
도면1



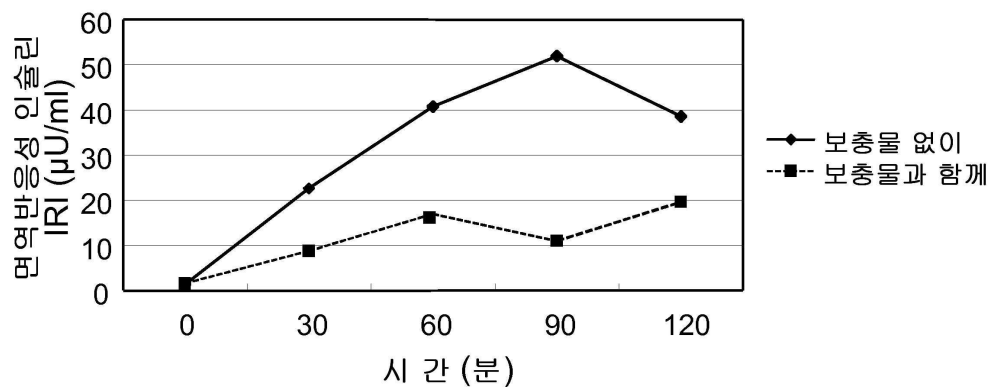
도면2



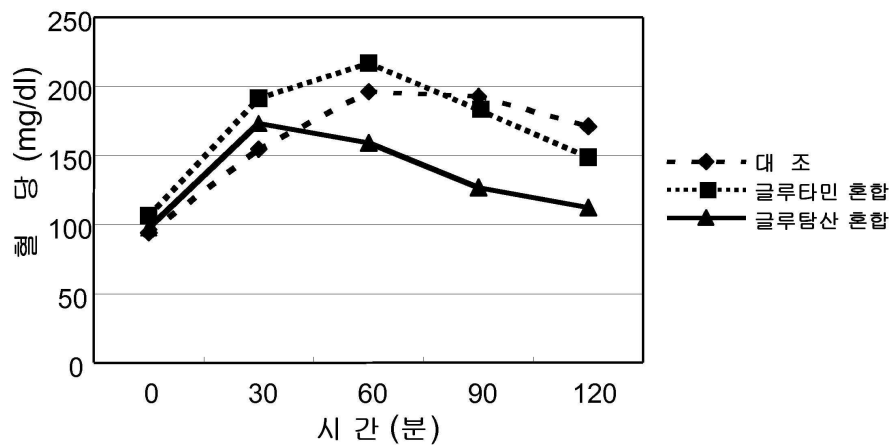
도면3



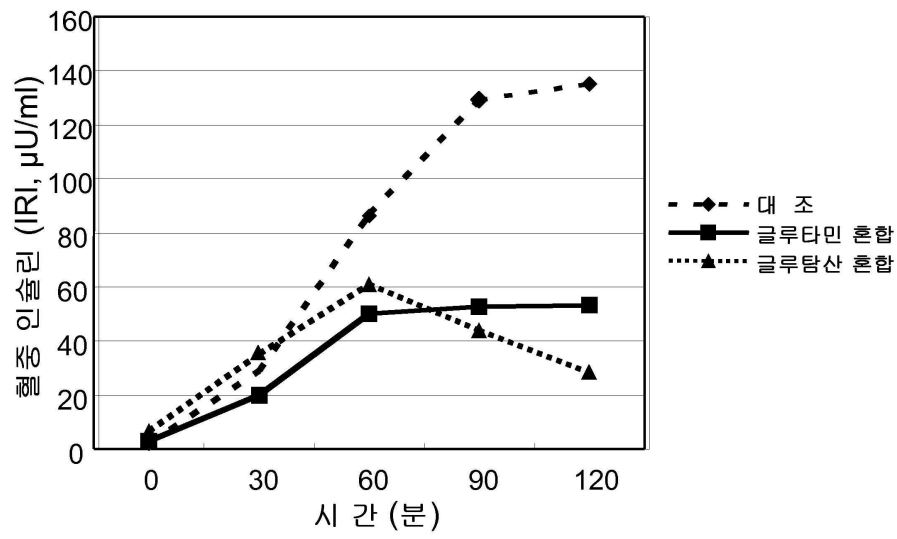
도면4



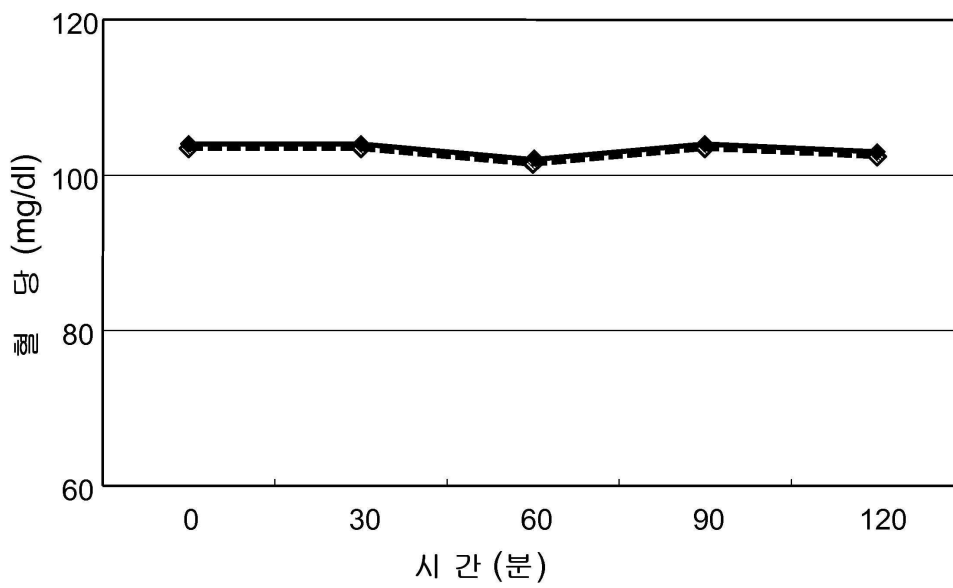
도면5



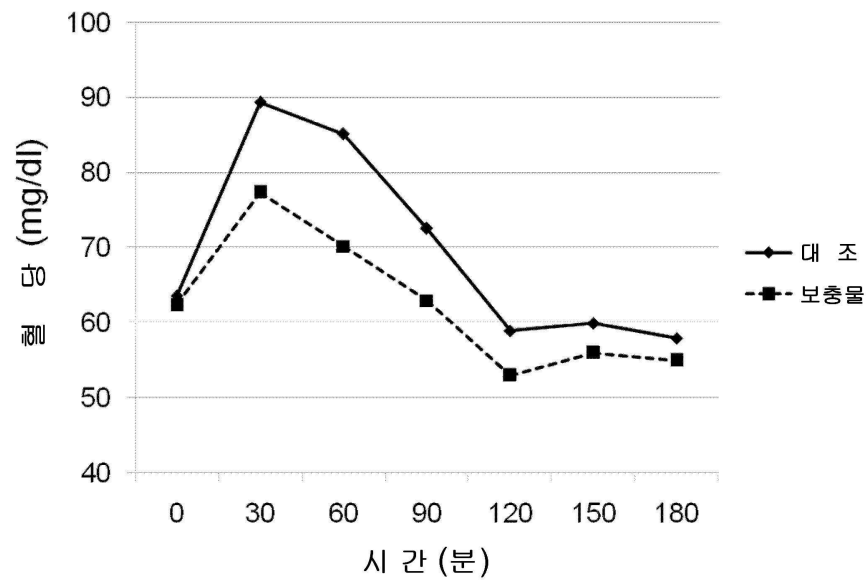
도면6



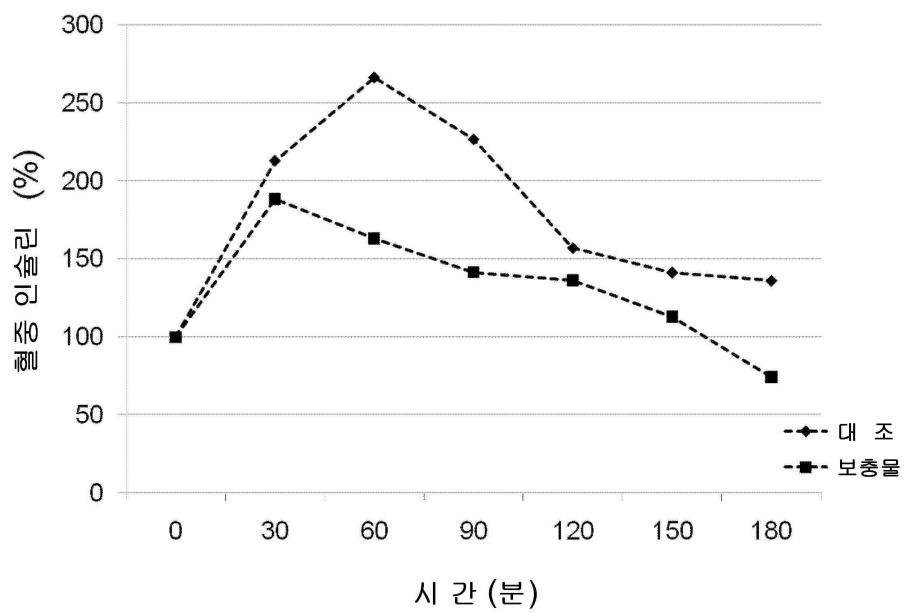
도면7



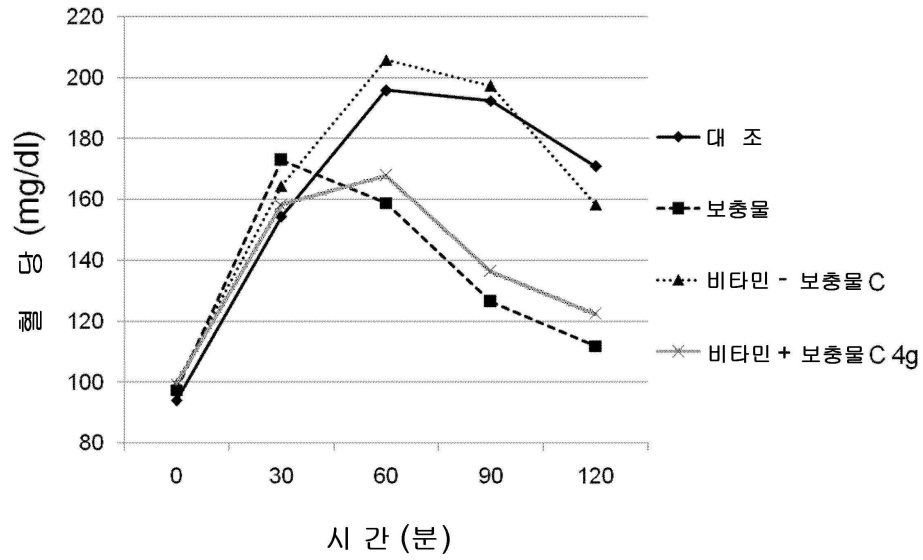
도면8



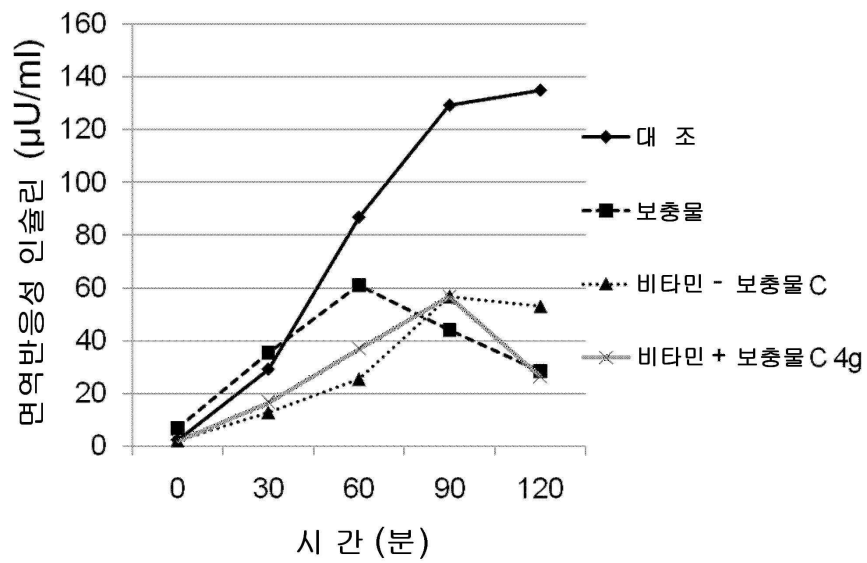
도면9



도면10



도면11



도면12a

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
비타민C	1.0 g	1.0 g	2.0 g	2.0 g	1.0 g	1.0 g	1.5 g	1.5 g	1.0 g	1.0 g
시스테인	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	500 mg	500 mg
푸마르산	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	200 mg	200 mg	100 mg	100 mg	150 mg	150 mg
숙신산	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	200 mg	200 mg	100 mg	100 mg	150 mg	150 mg
리보플라빈	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	40 mg	40 mg
글루타민	1.5 g		1.0 g		1.0 g		1.5 g		1.0 g	
글루탐산		1.5 g		1.0 g		1.0 g		1.5 g		1.0 g
나이아신	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	15 mg	15 mg	10 mg	10 mg
코엔자임 Q10	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg

	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
비타민C	2.0 g	2.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.5 g	1.5 g
시스테인	1.0 g	1.0 g	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	500 mg	500 mg
푸마르산	200 mg	200 mg	150 mg	150 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
숙신산	200 mg	200 mg	150 mg	150 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
리보플라빈	60 mg	60 mg	20 mg	20 mg	40 mg	40 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
글루타민	2.0 g		1.5 g		1.5 g		1.5 g		1.5 g	
글루탐산		2.0 g		1.5 g		1.5 g		1.5 g		1.5 g
나이아신	10 mg	10 mg	15 mg	15 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
코엔자임 Q10	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg

도면12b

	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
비타민C	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
시스테인	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
푸마르산	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	50 mg	50 mg
숙신산	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	50 mg	50 mg
리보플라빈	30 mg	30 mg	50 mg	50 mg	40 mg	40 mg	30 mg	30 mg	50 mg	50 mg
글루타민	1.5 g		1.0 g		1.5 g		1.0 g		1.0 g	
글루탐산		1.5 g		1.0 g		1.5 g		1.0 g		1.0 g
나이아신	12 mg	12 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	12 mg	12 mg
코엔자임 Q10	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg	100 mg	100 mg

	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
비타민C	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
시스테인	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
푸마르산	500 mg	500 mg	250 mg	250 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	250 mg	250 mg
숙신산	500 mg	500 mg	250 mg	250 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	250 mg	250 mg
리보플라빈	40 mg	40 mg	50 mg	50 mg	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	50 mg	50 mg
글루타민	1.5 g		1.0 g		1.5 g		1.0 g		1.0 g	
글루탐산		1.5 g		1.0 g		1.5 g		1.0 g		1.0 g
나이아신	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	12 mg	12 mg
코엔자임 Q10	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg